



Les aspects spatiaux dans la modélisation en épidémiologie

Julie Mintsa Mi Ondo Mintsa Mi Ondo

► To cite this version:

Julie Mintsa Mi Ondo Mintsa Mi Ondo. Les aspects spatiaux dans la modélisation en épidémiologie. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2012. Français. NNT : 2012GRENS042 . tel-00870752

HAL Id: tel-00870752

<https://theses.hal.science/tel-00870752>

Submitted on 8 Oct 2013

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Modèles, méthodes et algorithmes en biologie, santé et environnement (MBS)**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Julie MINTSA MI ONDO

Thèse dirigée par **Jacques DEMONGEOT** et
codirigée par **Mustapha Rachdi**

préparée au sein des **Laboratoires AGIM**
dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement (EDISCE)**

Les aspects spatiaux dans la modélisation en épidémiologie

Thèse soutenue publiquement le **29 Novembre 2012**,
devant le jury composé de :

Madame Sophie DABO-NIANG

Professeur à l'Université Charles De Gaulle, Lille 3, Rapporteur

Monsieur M.A AZIZ-ALAOUI,

Professeur à l'Université du Havre, Rapporteur

Monsieur Jean GAUDART

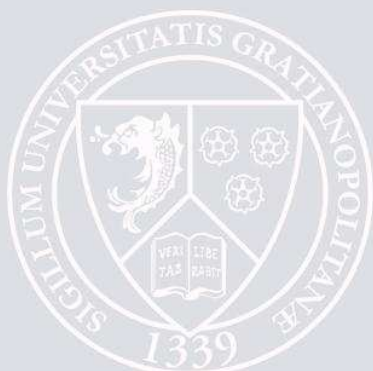
Maître de Conférence, Université de la Méditerranée, Examineur

Monsieur Jacques DEMONGEOT

Professeur praticien hospitalier à l'Université Joseph Fourier - CHU de
Grenoble, Membre

Monsieur Mustapha RACHDI

Professeur à l'Université Pierre-Mendès France, Membre



Remerciements

Je tiens à remercier ici, tous ceux qui de près ou de loin m'ont aidé à me construire, en me donnant des coups de main, ou des coups bas. Sans cela, je ne serai sans doute pas la personne que je suis aujourd'hui. Comment ne pas dire merci à mes parents ? C'est grâce à vous que je suis là, vous qui m'avez toujours soutenu, vous qui avez toujours pris parti pour ou contre chacune de mes décisions, pour finalement, me laisser le choix. Merci pour votre aide, tant financière, que morale ou matérielle.

A Papa, toi qui m'as appris qu'un papa n'est pas seulement celui là qui plante la graine, mais celui qui l'arrose et prend soin de la plante issue de cette dernière.

A Maman, femme forte, et tellement battante, tu es la source de ma force et de mon inspiration. Pour ta patience et ta compréhension, c'est grâce à toi que j'ai pu finir ce travail. Encore merci.

A Tantine Laurence et Tonton Jean-Clair, pour le modèle de stabilité que vous représentez pour moi, pour vos bons conseils et votre présence, merci.

A Tonton Ghislain (mon réveil personnel pendant la rédaction de ce travail) et à Tonton Blaise Pascal, pour votre soutien, vos coups de fil réguliers, qui m'ont souvent remonté le morale, merci.

A toute ma famille, d'avoir toujours été là pour moi, je ne dirai jamais assez merci.

A Claude, merci de m'avoir toujours laissé aller au bout de ce que je voulais, même si la séparation n'est pas chose facile à vivre dans un couple. Merci de m'encourager comme tu le fais.

Au Professeur Guy-Martial Nkiet, merci d'avoir été mon guide, mon mentor. Pour nos nombreuses discussions, pour avoir bien voulu nous servir de conseiller d'orientation, d'avoir crû en nous (je dis nous, car il s'agit de toute une génération d'étudiants, dont j'ai eu la chance de faire partie, qui a bénéficié).

La finalisation de ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien sans faille, la présence et les encouragements du Professeur Jacques Demongeot. On a dû vous le dire un nombre incalculable de fois -mais c'est parce que c'est vrai- vous êtes quelqu'un de bien. Ne changez pas ! Vous avez cette faculté à mettre de l'espoir ou il y'a du découragement, faire avancer alors même qu'on se dit qu'on ne peut plus faire un pas de plus...

A Caroline Messina-Dos-Santos, ma petite maman du labo, pour tes calins, le temps pris à lire et relire mon manuscrit, à juste être là pour moi, un très grand merci !

A Hedi Ben Amor, pour ton dépannage chaque fois que je me trouvais face

un problème avec Latex, pour tes histoires drôles et ton soutien, merci.
Merci spécial à Dominique Bicout et Nicolas Glade, nos conversations m'ont souvent permis d'avoir une vision autre que celle que j'avais sur mon travail, de découvrir d'autres aspects ...

Comment oublier le frère que je me suis fait au labo ? Merci à toi Iwan Barth, simplement d'être toi.

Aux autres membres d'AGIM (Abdessalem, Christophe, Danielle, Flavien, Gilles, Hessam, Juliette, Nicolas, Olivier, Pascale, Virginie, Yannick ...) et de TIMC (Delphine, Julie, Silvette, Aurore, Franck, Sylvie) merci pour les pauses café, les repas à midi, toujours très animés, les concours de mots fléchés, etc.

A mes nombreux amis, et "enfants" (Aloïsia, Armel-Petit, Carinne, Dolly, Dima, Herman, Hermine, Juliette, Karine, Lens, Leslie, Lisianne, Loane, Ruddy, Stephane B., Stephane M., Stephane Z., Vilianne...), merci pour votre soutien, ou juste d'être là pour moi.

Savoir recevoir, c'est savoir donner ! Pour les quelques vocations que j'ai pu susciter avec ma petite expérience d'enseignant (Lilan Cédric, Eric, Amandyne). Vous me poussez à toujours donner le meilleur de moi-même, merci pour la confiance que vous avez placée en moi. Et j'espère que ce n'est qu'un début et que plusieurs autres personnes viendront compléter cette liste et seront meilleurs que moi (pour ça, il n'y a pas tellement de choses à faire pour!).

A toute les personnes de l'Ecole Doctorale EDISCE, ainsi que ceux du Collège des Ecoles Doctorales, un grand merci pour votre patience, et de nous accompagner aussi bien que vous le faites.

J'ai essayé de citer tout le monde, mais avec mes nombreux contacts, ce n'est pas chose facile. Alors je demande pardon à toute personne ne figurant pas sur cette page, ce n'est pas parce que je ne pense pas à vous, ou parce que ce que vous avez fait n'a pas compté pour moi !

A mon fils, pour toutes ses années de séparation ...
Maman

Table des matières

1	Introduction générale	16
2	Etat de l'art	22
2.1	Les premiers modèles	22
2.1.1	Modèles de Bernoulli et Hamer	22
2.1.2	Modèle de Ross	23
2.1.3	Modèle de Kermack-McKendrick	26
2.1.4	Modèle de Mcdonald	27
2.1.5	Modèles classiques de Ross et McKendrick	27
2.2	Modèles compartimentaux	28
2.2.1	Quelques compartiments usuels	28
2.2.2	Quelques modèles usuels	29
2.2.3	Les modèles compartimentaux multigroupes	34
2.2.4	Homogénéité et Hétérogénéité	35
2.3	Les modèles de réaction-diffusion	36
2.4	Modèles aléatoires	38
2.4.1	Marche aléatoire	38
2.4.2	Les modèles stochastiques	39
2.5	Les Méthodes de résolution	41
2.5.1	Méthode de résolution de Lyapunov	41
2.5.2	Le critère de Routh-Hurwitz	49
2.6	La notion de retard dans la modélisation	51
3	Demography and Diffusion in Epidemics : Malaria and Black Death Spread	54
3.1	Introduction	54
3.2	Classical epidemiology : the Ross-McKendrick model	55
3.3	Introduction of demographic dynamics	57
3.3.1	Introduction of age classes	57
3.3.2	Leslie model	57
3.3.3	Usher model	58
3.3.4	Mathematical properties	58
3.4	Introduction of spatial dynamics	61

3.5	Biological age definition	62
3.6	Introduction of saturation kinetics and genetic drifts	63
3.7	Black Death	64
3.7.1	Introduction	64
3.7.2	The raw data	64
3.7.3	The model	67
3.8	The Malaria in Mali	69
3.8.1	Introduction	69
3.8.2	The Model	69
3.9	Perspectives	76
3.10	Conclusion	77
4	Demography in epidemics modelling	85
4.1	Introduction	85
4.2	Classical epidemiology : the Ross-McKendrick model	86
4.3	Introduction of demographic dynamics	87
4.3.1	Introduction of age classes	87
4.3.2	Leslie model	88
4.3.3	Usher model	89
4.3.4	Mathematical properties	89
4.4	Biological age definition	92
4.5	Introduction of a spatial dynamics	92
4.6	An example of application : the malaria in Mali	93
4.6.1	Description of the disease	93
4.6.2	The model	94
4.7	Perspectives	101
4.8	Conclusion	102
4.9	Appendix	102
5	Random modelling of contagious diseases	112
5.1	Introduction	112
5.2	Mathematical Framework of random epidemic modelling	114
5.2.1	The example of the stochastic chemistry : microscopic contact mechanism to macroscopic equation in SI case	114
5.2.2	Microscopic mechanism to macroscopic equations in $S_C S_F I_C I_F$ case	116
5.3	Random multi-group SIGR model	117
5.3.1	Deterministic version	117
5.3.2	Stochastic model derivation	121
5.3.3	A simulation study	125
5.4	Example of HIV	126
5.4.1	The constraints of sexual interactions	126
5.4.2	The stochastic IBM model	127
5.4.3	Predictive power of the model	130

5.5	Perspectives	131
5.5.1	Influence of the contact duration	131
5.5.2	Confinement and Saturation	132
5.5.3	Non-linear interactions	133
5.5.4	Social networks	135
5.6	Conclusion	136
6	Spatialisation d'un modèle multigroupes SEIRS	148
6.1	Introduction	148
6.2	Présentation du modèle	150
6.3	Recherche des points d'équilibre	154
6.3.1	Définition	154
6.3.2	Points d'équilibre	155
6.3.3	Changement de variables	156
6.3.4	Etude des cas endémique et épidémique	156
6.3.5	Critère de Routh-Hurwitz	157
6.3.6	Résolution du système dans le cadre général	159
6.3.7	Calcul de la dérivée totale de C_2 , C_3 et C_4	161
6.3.8	Calcul de la dérivée totale de la fonction de Lyapunov	162
6.4	Conclusion	166
7	Conclusions et Perspectives	167
7.1	Conclusion	167
7.2	Perspectives	168

Table des figures

1.1	Schéma décrivant le processus de modélisation, d'après Stewart (2011).	17
2.1	Schéma du modèle de Ross	24
2.2	Schéma des différents modèles présentés	30
2.3	Schéma du modèle de McKendrick	41
2.4	Schéma des différents compartiments qu'on peut avoir dans une modélisation épidémiologique.	46
2.5	Schéma des différentes étapes de transmission du paludisme chez le vecteur et chez l'hôte	51
3.1	Picture of D. Bernoulli (top left); interaction digraphs of the Ross-McKendrick model having one (top right) and three (bottom) age classes, with identical β_i 's and γ_i 's and no fecundity in elderly classes S_3 and I_3	56
3.2	Graphs of the functions $P(\lambda)$, $P'(\lambda)$ and $P''(\lambda)$	60
3.3	Representation of the co-evolution of the 0-diffusion domains for interacting species S (blue) and A_i (red) in case of isotropic diffusion (left). Asymptotic co-existence of S and A_i on their common 0-diffusion domain (right)	62
3.4	The triple wins game in which hosts and vectors use the viral genome for making evolve their own genomes, and the viruses survive thanks to these latter, which code for their proteins	64
3.5	<i>Top left</i> The spread of bubonic plague following sea and overland routes (after http://www.cosmovisions.com/ChronoPestesMA02.htm). <i>Top right</i> Observed wave fronts after 1 (<i>red</i>), 2 (<i>blue</i>) and 3 (<i>green</i>) years of spread from the 2 initial entry ports Marseilles and Genoa (after Mocellin-Spicuzza 2002); the black grid corresponds to the collected altitudes. <i>Bottom</i> Simulation of the wave front after 3 (<i>left</i>) and 6 (<i>right</i>) months from the 2 initial entry ports Marseilles and Genoa	66
3.6	World distribution of plague in 1998 (after WHO 1999)	67
3.7	Interaction scheme of the Bankoumana model	70

3.8	Results of the Bankoumana model simulated data confronted to the real data (top right) showing a good fit along a gradient parallel to Niger river from the southwest backwater zone (bottom) to the village of Bankoumana located at South West of Mali (left)	73
3.9	Interaction graph of the Mac Donald model	76
4.1	Picture of D. Bernoulli (top left); interaction digraphs of the Ross-McKendrick model having one (top right) and three (bottom) age classes, with identical β_i 's and γ_i 's and no fecundity in elderly classes S_3 and I_3	88
4.2	Graphs of the functions $P_{B_1}(\lambda)$, $P'_{B_1}(\lambda)$ and $P''_{B_1}(\lambda)$	91
4.3	Graphs of $P_{B_2}(\lambda)$ and $P'_{B_2}(\lambda)$	92
4.4	Representation of the co-evolution of the 0-diffusion domains for interacting species S (blue) and A_i (red) in case of isotropic diffusion (left). Asymptotic co-existence of S and A_i on their common 0-diffusion domain (right)	93
4.5	Interaction scheme of the Bankoumana model	95
4.6	Results of the SGIRD simulated for different initial conditions and parameter values	99
4.7	Results of the Bankoumana model simulated data confronted to the real data (top right) showing a good fit along a gradient parallel to Niger river from the southwest backwater zone (bottom) to the village of Bankoumana located at South West of Mali (left)	100
5.1	Temporal evolution of one stochastic evolution of the random microscopic SIR model with parameter values : left, $f = \mu = 0$, $\beta = 0.001$, $\gamma = 0.1$, $N = 1000$; right, $f = \mu = 0.0001$, $\beta = 1$, $\gamma = 0.1$, $N = 1000$	114
5.2	Schema describing the various passages of an individual from one compartment to another, and different interactions leading to contamination, with $\varphi_1 = \beta_{11}G_1$ and $\varphi_2 = \beta_{22}G_2$. In blue, we have safe relation and in red, we have relationships that lead to contamination.	116
5.3	Temporal evolution of the expectation of the additive stochastic SIGR model for initial conditions : $S_1(0) = 4.5$, $I_1(0) = 2$, $G_1(0) = 3$, $R_1(0) = 2$	120
5.4	Temporal evolution of the expectation of the additive stochastic SIGR model for initial conditions : $S_2(0) = 4$, $I_2(0) = 1.5$, $G_2(0) = 1$, $R_2(0) = 2$	121
5.5	Temporal evolution of one stochastic evolution of the random microscopic SIGR model with same parameter values as in Fig. 5.3 and 5.4	126

5.6	Cumulative probability of age at first sexual intercourse with a man (data from (Pilcher et al., 2004))	127
5.7	HIV prevalence in 2004 (data from (Pilcher et al., 2004)) . . .	128
5.8	HIV incidence in scenario H0 between 2009 and 2024 (top), with increase of incidence in young age classes and peak in 30-39 class; impact of primo-infection in H0, T1 and T2 in 2024 (middle) and of strategy test and treat in I3 (bottom). .	132
5.9	Dependence of contagion coefficient β on contact duration τ .	133
5.10	Simulation of social networks with 3 states, grey Susceptibles, violet Infected not Infectious and red Infectious : initial conditions of a social network (a) evolving to its asymptotic state in case of random (b), small world (c), scale free (d) and homophilic networks (e).	134
5.11	Social network, with inter-individual and social links.	135
7.1	Exemple de point-col	169

Résumé

Dans cette thèse, nous nous intéressons à l'aspect spatial et à la modélisation en épidémiologie à partir des modèles classiques de Ross et Mckendrick, ainsi que des conditions menant à la stabilité des systèmes que nous présentons.

Dans un premier temps, nous examinons les effets de l'indice de différence normalisée de végétation (NDVI) dans un modèle de contamination du paludisme à Bankoumana, un gros village du Mali. A partir du système différentiel obtenu, nous trouvons le taux de reproduction de base et déduisons deux points d'équilibre, dont un point d'équilibre sans maladie et un point d'équilibre endémique.

Par la suite, nous construisons un modèle ayant des équations à retard, dans lequel est également incorporé le NDVI. Le taux de reproduction de base, ainsi que les deux points d'équilibre qui découlent de notre système sont fonction des retards introduits. Nous montrons que la stabilité de nos points d'équilibre est, non seulement fonction du taux de reproduction de base, mais qu'elle est aussi étroitement liée aux retards introduits.

Dans une autre optique, nous fractionnons la région d'étude en zones, dans lesquelles nous émettons l'hypothèse que le taux de contagion induit par les individus d'une zone sur les individus de la même zone, ainsi que celui induit par les individus d'une zone sur ceux d'une autre zone, peuvent être différents. Nous obtenons ainsi un système qui nous permet de déterminer les points d'équilibre, ainsi que les conditions qui nous permettent d'obtenir la stabilité au sens de Lyapunov. Puis, nous perturbons l'unique point d'équilibre endémique du système précédent, en introduisant un bruit gaussien additif. Par suite, les conditions permettant la stabilité au sens de Lyapunov, dans le nouveau système obtenu, sont également déduites.

Dans un cadre similaire, nous élaborons un modèle multi-groupes, dans lequel nous introduisons des coordonnées spatiales. Les groupes sont formés dans une proximité dépendant du rayon d'un cercle, de manière aléatoire. Ici, le taux de contagion est supposé uniforme dans les groupes. Après avoir déterminé les points d'équilibre, ainsi que le taux de reproduction de base, nous trouvons les conditions qui assurent la stabilité au sens de Lyapunov, cela dans le cadre général. A l'ordre 1, c'est-à-dire, lorsqu'on suppose que nous n'avons qu'un groupe, les conditions de stabilité sont obtenues par le critère de Routh-Hurwitz.

Summary

In this thesis, our interest lies on the establishment of a spatial epidemiologic model and on the conditions leading to the stability of the epidemiologic systems we present here, from the classical models by Ross and McKendrick. Firstly, we intend to examine the effects of the Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) in a model of contamination of malaria in Bankoumana, a village in Mali. From the system obtained, we will find the basic reproduction rate. Then we deduce two points of equilibrium, among which one point of equilibrium without disease and another one with an endemic. The latter with the basic reproduction rate varies according to the index (NDVI). Then, we will build a model having delay equations, containing the NDVI. The basic reproduction rate and the two points of equilibrium that come from our system depend upon the delays introduced. We will show that the stability of the points of equilibrium is not only dependent on the basic reproduction rate, but also closely related to the delays introduced.

In another way, we will divide the region of study in areas where we will set hypotheses that the rate of contamination provoked by individuals in an area of study on the others, can be different. It will permit us to obtain a system in which we will determine the points of equilibrium and the conditions that will lead us to obtain the stability according to Lyapunov. Then, we will disturb the previous system at the level of its unique endemic point of equilibrium, with the introduction of an additional Gaussian noise.

The conditions leading to stability according to Lyapunov, on the new system obtained, are generally deduced here. In a similar framework, we will elaborate a multigroups model, in which we will introduce spatial coordinates. The groups are formed according to a closeness depending on the radius of a circle chosen at random. Here, the rate of contamination is supposed to be uniform in the groups. After having determined the point of equilibrium and the basic rate of reproduction, we will find the conditions facilitating Lyapunov stability in a global framework. At order 1, that means that supposing that supposing we have only one group, the conditions of stability are obtained according to the Routh-Hurwitz criteria.

Liste des Travaux

Publication dans des revues à comité de lecture

1. J. Demongeot, O. Hansen, A.S. Jannot, J. Mintsä, C. Taramasco, M. Rachdi, Random modelling of contagious (social and infectious) diseases, *Acta Biotheoretica*, (accepted).
2. J. Demongeot, J. Gaudart, A. Lontos, J. Mintsä, E. Promayon, M. Rachdi, Zero-diffusion domains in reaction-diffusion morphogenetic and epidemiologic processes, *International Journal of Int. J. Bifurcation and Chaos*, Vol. 22 N2, 1250028, 2012.
3. J. Demongeot, J. Gaudart, J. Mintsä, M. Rachdi, Demography in epidemic modelling, *Com. on Pure and Applied Analysis*, Vol. 11, N1, Pages 61–82, 2012.
4. J. Gaudart, M. Ghassani, J. Mintsä, M. Rachdi, J. Waku, J. Demongeot, Demographic and spatial factors as causes of an epidemic spread, the copula approach : application to the retro-prediction of the black death epidemic of 1346, *IEEE Advanced Information Networking and Application*, Pages 751–758, 2010.
5. M. Ghassani, J. Mintsä, M. Rachdi, J. Waku, J. Demongeot, Demography and diffusion in epidemics : malaria and black death spread, *Acta Biotheoretica*, Vol. 58, Issue 2-3, Pages 277–305, 2010.
6. J. Mintsä, M. Rachdi, J. Demongeot, Stochastic approach in modelling epidemic spread, *IEEE, Advanced Information Networking and Application*, Pages 478–482, 2011.

Chapitre 1

Introduction générale

La modélisation est un outil essentiel à la recherche actuelle et est utilisée dans plusieurs domaines, car elle permet la simplification d'expériences souvent longues et coûteuses. En effet, un modèle mathématique est une description mathématique d'un phénomène issu du monde réel, telle que la taille d'une population, la vitesse d'un objet qui tombe, la concentration d'un produit au cours d'une réaction chimique, l'espérance de vie d'une personne depuis sa naissance

La construction d'un modèle vise, tout d'abord, à comprendre le phénomène étudié, et permet de faire des prédictions sur son comportement futur.

La figure 1.1, tirée de Stewart (2011), illustre bien le processus de modélisation. En vue d'une modélisation, la première chose à faire, lorsqu'on est face à un phénomène réel, est d'identifier, d'étiqueter les variables indépendantes et dépendantes et d'émettre des hypothèses suffisamment simplificatrices, afin que le cas devienne traitable mathématiquement. La connaissance des processus qui régissent le modèle et nos connaissances mathématiques sont une aide précieuse, qui nous sert pour l'écriture des équations reliant les différentes variables entre elles.

La deuxième étape, dans la modélisation, consiste à mettre en œuvre nos connaissances mathématiques sur le modèle, afin d'en tirer des résultats théoriques. Puis, nous replaçons ces résultats dans le contexte réel, pour en tirer des conclusions qui peuvent prendre la forme d'explications ou de prédictions.

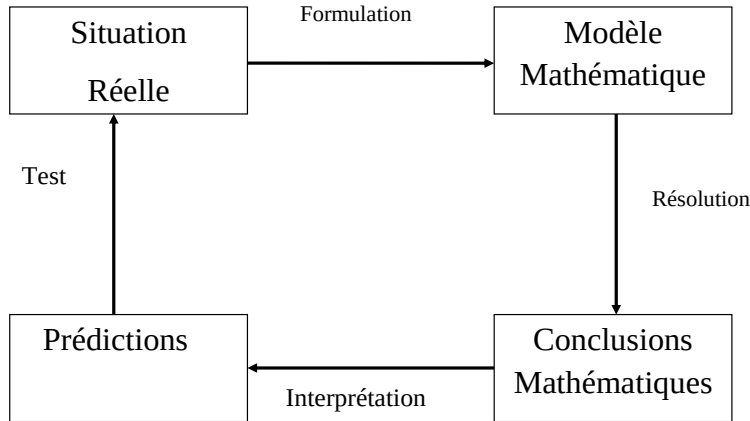


FIGURE 1.1 – Schéma décrivant le processus de modélisation, d’après Stewart (2011).

Enfin, l’étape finale consiste à vérifier les prédictions, en les confrontant à de nouvelles données réelles. Si les prédictions ne coïncident pas bien avec la réalité, il convient d’affiner le modèle ou d’en formuler un autre et de recommencer le cycle.

Cependant, un modèle mathématique n’est pas une représentation de la situation réelle stricto sensu, mais une caricature du phénomène étudié. Un bon modèle est celui qui simplifie suffisamment la réalité, pour permettre des calculs, mais qui, en même temps, est suffisamment proche de cette réalité, pour fournir des conclusions valables et utiles.

Un bon modèle mathématique est donc la traduction de la réalité à l’aide d’équations ou de systèmes différentiels ou discrets.

On appelle équation différentielle d’ordre n , toute relation de la forme :

$$F(x, y(x), y'(x), \dots, y^{(n)}(x)) = 0,$$

où F est une fonction continue sur un ouvert U de $\mathbb{R} \times E^n$, appelé domaine de F , où E est un espace vectoriel de dimension finie. Lorsque F ne dépend de x qu’à travers les variables $y(x), y'(x), \dots, y^{(n)}(x)$, on parle d’équations différentielles ordinaires (EDO). Lorsque l’inconnue y dépend de plusieurs variables, comme par exemple x et t , et qu’il y a plusieurs dérivées partielles, du type $\partial y / \partial t$ et $\partial y / \partial x$, dans l’équation, on parle d’équation aux dérivées partielles (EDP). Résoudre une équation différentielle revient à trouver toutes les solutions qui vérifient l’équation.

Exemple :

$$y' = xy$$

Lorsque le modèle est constitué de plusieurs équations différentielles reliées entre elles, on parle alors de système différentiel.

Après le processus de modélisation, on procède à la résolution du système obtenu. Ici, la première étape consiste à rechercher les points d'équilibre ou points fixes du système. Une fois ces points obtenus, on s'interroge sur la stabilité de ces derniers, en cherchant des conditions nécessaires et suffisantes à l'obtention de cette stabilité, ce qui exige l'étude du comportement du système autour de ces points. Pour ce faire, plusieurs théorèmes existent et nous permettent de résoudre cette problématique.

Selon le genre d'équations différentielles utilisées pour la modélisation, nous aurons différents types de modèles.

On appelle modèle empirique, un modèle élaboré uniquement à partir de données récoltées, dans le cas où aucune loi physique ou aucun principe n'aide à la construction du modèle que l'on souhaite bâtir. La méthode consiste alors à tracer des courbes à partir des données, l'allure des courbes ainsi obtenues pouvant suggérer, dans certains cas, une fonction algébrique reliant les données.

Un système dynamique est un système physique qui évolue dans le temps ou par rapport à une autre variable. On peut différencier deux sortes de systèmes dynamiques : les systèmes stochastiques et les systèmes déterministes (stationnaires, oscillants ou chaotiques). Les systèmes stochastiques évoluent, comme leur nom l'indique, de manière aléatoire, dans l'espace et le temps. Les systèmes déterministes sont des systèmes régis par des lois mathématiques bien connues, dont on peut prévoir exactement l'évolution au cours du temps. Leur comportement asymptotique peut être stationnaire, oscillant (périodique) ou chaotique, c'est-à-dire très dépendant des conditions initiales. Les premiers systèmes pré-cités ont été abondamment utilisés en épidémiologie, science qui étudie les facteurs influant sur la santé et les risques de maladies au sein de populations humaines. Le type de modèles issus de cette science a souvent été adapté à d'autres domaines, tels que l'écologie, la zoologie ou l'agriculture pour ne citer que ceux-ci.

L'objectif de ce travail est l'étude des aspects spatiaux, dans la modélisation et la conception d'un modèle les prenant en compte et permettant ainsi de coller au plus près de la réalité, sans en être pour autant une reproduction exacte.

La présentation des travaux réalisés au cours de cette thèse est organisée de la manière suivante :

Dans le deuxième chapitre, nous présentons un état de l'art du travail qui a été produit, dès la naissance de l'épidémiologie. Pour ce faire, nous commençons par présenter les tout premiers modèles, qui sont maintenant des références, non seulement dans le domaine de l'épidémiologie, mais également dans le domaine de la modélisation de manière générale, sans pour autant

omettre de définir le taux de reproduction de base. Dans la seconde partie, on introduit les modèles compartimentaux, en définissant les compartiments usuels que l'on rencontre régulièrement dans la littérature, puis en présentant quelques modèles qui en découlent. Puisque la conception d'un modèle épidémiologique peut aussi dépendre de la manière dont la maladie en question se transmet, nous donnons les principaux modes de contamination. Après les modèles compartimentaux simples, nous présentons les modèles compartimentaux multigroupes, qui permettent de diviser l'espace étudié en un nombre donné de groupes, et, dans chacun des groupes, de définir un modèle compartimental, dont la population peut interagir avec celles de plusieurs autres groupes. Les modèles de réaction-diffusion, précédés d'une définition de l'homogénéité et de l'hétérogénéité, nous permettent de prendre en compte l'hétérogénéité, ce qui fait l'objet de notre troisième partie. Dans la quatrième partie, on définit les modèles stochastiques. Ce sont des modèles qui nous permettent de prendre en compte le fait que telle personne, prise au hasard, soit contaminée.

Après la présentation des modèles épidémiologiques, nous exposons deux méthodes qui permettent de déterminer la stabilité des systèmes différentiels. Enfin, nous évoquons la notion de retard, dans la modélisation.

Dans le troisième chapitre, nous présentons des versions revisitées des modèles épidémiologiques classiques de Ross et McKendrick. Ce sont des modèles dans lesquels on a incorporé des paramètres provenant de la démographie, tels que la fécondité (cf. Leslie (1945), Usher (1969)), et la mortalité (cf. Teng *et al.* (2008); Yoshida et Hara (2007), Thieme et van den Driessche (1999)), à la fois dans les populations hôtes et vectrices. Dans certains cas, ce sont des paramètres de diffusion (cf. Huang *et al.* (2003), Kim *et al.* (2010), Rahmandad et Sterman (2008), Sasaki (2004)), qui sont incorporés dans les modèles, dans le but de faire de meilleures prévisions. Ces approches sont opposées à l'approche classique, qui consiste à supposer que la population reste constante au cours du temps, (cf. Bernoulli (1760), Ross (1911, 1916 et 1917), McKendrick (1927), McDonald (1933)), ce qui est en général faux, a fortiori durant la période épidémique. Cependant, les pandémies observées présentement (crise de la vache folle (1985-2004), Syndromes Respiratoires Aigus Sévères (SRAS, Novembre 2002 à Mars 2003), grippe A H1N (2009-Août 2012)) montrent la rapidité de leur propagation dans l'espace au cours des années - favorisée par les moyens de transport de plus en plus rapides - ce qui impose de prendre en compte les changements démographiques des populations hôtes, autant que des populations vectrices, ainsi que la migration temporaire ou permanente et la diffusion des hôtes (susceptibles ou infectés), autant que des vecteurs. Deux exemples sont présentés : l'un concernant la malaria au Mali, l'autre présentant la peste au moyen-âge.

Dans le quatrième chapitre, une brève présentation de certains modèles his-

toriques est donnée, en commençant par les modèles classiques de Ross et McKendrick. Nous présentons par la suite deux modèles démographiques qui furent des innovations en leur temps : celui de Leslie (1945) et celui de Usher (1969). Après une introduction à la dynamique spatiale, nous présentons aussi un modèle qui décrit la dynamique du paludisme, qui est une maladie infectieuse, la plus commune dans le monde. C'est un modèle hôte-vecteur, c'est-à-dire un modèle combinant à la fois un modèle SEIR¹ chez l'hôte et un modèle SEI chez le vecteur, en supposant qu'il y a une contamination du susceptible-vecteur par l'infectieux-hôte et une contamination du susceptible-hôte par l'infectieux-vecteur. Dans ce modèle, nous introduisons un retard, à la fois chez l'hôte et chez le vecteur. Après avoir trouvé les points d'équilibre et le taux de reproduction de base de notre système dynamique, nous donnons les conditions qui permettent d'avoir la stabilité en fonction des retards introduits, en utilisant le critère de Routh-Hurwitz, afin de pouvoir démontrer toute l'importance de ces paramètres retards.

Il faut dire que la modélisation des maladies contagieuses doit inclure une connaissance très poussée sur les contacts entre les hôtes et les agents pathogènes, et aussi précise que possible ; par exemple, en intégrant, dans le modèle, de l'information sur les réseaux sociaux à travers lesquels la maladie se propage. La partie inconnue concernant le mécanisme de contact peut être modélisée en utilisant une approche stochastique. Pour ce faire, nous revisitons les modèles SIR, dans notre quatrième chapitre, en introduisant tout d'abord une version stochastique microscopique des contacts entre individus de différentes populations (à savoir sensibles, infectieuses et guéries). Après avoir trouvé les points d'équilibre du modèle multigroupes déterministe SIGR, nous avons trouvé une fonction de Lyapunov qui nous a permis de trouver les conditions qui conduisent à la stabilité au sens de Lyapunov. Ensuite, nous ajoutons une perturbation stochastique gaussienne, au voisinage du point d'équilibre endémique. Les conditions de stabilité, dans le cadre stochastique, sont aussi données dans le sens de Lyapunov. Cette modélisation peut aussi se faire en introduisant la définition des différents types de réseaux sociaux aléatoires. Nous proposons, comme exemple d'application aux maladies contagieuses, la lutte contre le VIH, et nous montrons que la micro-simulation de type IBM (modélisation centrée sur l'individu : Individual Based Modelling) peut reproduire l'incidence stable actuelle de l'épidémie de VIH dans une population de VIH-positifs MSM (hommes ayant des rapports avec d'autres hommes).

Dans le sixième chapitre, nous introduisons des coordonnées spatiales dans un modèle multi-groupes SEIR. Après simplification par passage aux coordonnées polaires, nous obtenons un modèle multi-groupes, avec une dif-

1. Une définition des modèles cités ici peut être trouvée au chapitre 2

fusion spatiale des vecteurs infectés vers les localisations des hôtes susceptibles. La fonction d'incidence est donc de la forme de l'équation de Poisson ($a\Delta u + f = 0$), contrairement aux modèles de réaction-diffusion classiques (cf. Allen *et al.* (2003), O'dor (2003), McGough et Riley (2005), Peng (2009a) et Peng et Liu (2009b), Wang et Zhang (2011)). Nous déterminons les points d'équilibre du système général ainsi préalablement défini, puis nous trouvons le taux de reproduction de base, et nous linéarisons le système autour de son point d'équilibre endémique. Nous faisons alors une étude des cas endémiques et épidémiques du modèle. Pour commencer, nous étudions la stabilité du système, dans le cas d'un modèle SEIR, et nous trouvons des conditions de stabilité à l'aide du critère de Routh-Hurwitz. Pour n groupes, nous trouvons une fonction de Lyapunov adéquate, et nous donnons les conditions de stabilité, puis de stabilité asymptotique.

Dans la dernière partie, nous dressons le bilan de nos recherches dans la conclusion et nous décrivons une série de perspectives sur lesquelles peut déboucher ce travail.

Soit une variable aléatoire X suivant une loi normale (m, σ) . On dispose d'un échantillon indépendant $X_1, \dots, X_n$ de variables aléatoires de taille n . On considère la statistique suivante : $S^{*2} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2$

1. Calculer $E(S^{*2})$ et $V(S^{*2})$.
2. k étant une constante positive, on considère les estimateurs $T(k)$ de σ^2 , de la forme $T(k) = kS^{*2}$.
Calculer $R(k) = E(T_k - \sigma^2)^2$.
3. Déterminer la valeur k^* de k qui minimise $R(k)$.
Calculer alors $R(k^*)$. Que peut-on dire de $T(k^*)$?

Chapitre 2

Etat de l'art

2.1 Les premiers modèles

2.1.1 Modèles de Bernoulli et Hamer

La naissance de l'épidémiologie est attribuée à Daniel Bernoulli, qui présenta en 1760 un modèle, dont le principal objectif était de savoir si la variolisation (l'inoculation du pus d'une personne atteinte de variole) était plus avantageuse ou plus risquée pour les personnes ayant contracté cette maladie. Ses hypothèses étaient simplistes : équiprobabilité d'être infecté par la petite vérole, pour toute personne ne l'ayant jamais eue, sans distinction d'âge ni de sexe. Il considéra également que le risque de mortalité dû à une cause autre que la petite vérole était égal au risque de mortalité dû à la maladie, c'est-à-dire $1/7$. Il avait retenu l'hypothèse que le risque annuel d'avoir la petite vérole pour toute personne exposée à la maladie était de $1/8$.

En dépit des faibles moyens de calcul disponibles à cette époque, Bernoulli démontra que la variolisation permettait d'augmenter l'espérance de vie des individus exposés au risque de maladie. Il détermina la population la plus sensible, exposée à cette maladie, et estima explicitement le taux de mortalité induit par celle-ci. Des détails supplémentaires sur ce modèle peuvent être trouvés dans Bernoulli (1760), Zeeman (1993), Dietz et Heesterbeek (2000) et Sabatier *et al.* (2005). En 2002, Dietz et Heesterbeek comparent l'approche de Bernoulli à la méthode alternative de d'Alembert pour faire face à des risques, qui sont également applicables aux maladies non infectieuses. Dans cet article, l'inverse de la prévalence endémique des sujets sensibles est égal au taux de reproduction de base d'une maladie infectieuse pour les populations homogènes. Ils ont utilisé le modèle de Bernoulli pour calculer l'espérance de vie à la naissance des individus non-vaccinés et de la population totale, en fonction de la couverture vaccinale.

Le second modèle épidémiologique fut proposé par Hamer (1906), presque 150 ans après celui de Bernoulli. En émettant l'hypothèse que, dans le cas

d'une maladie infectieuse, le nombre de nouveaux cas dépendait explicitement du nombre de cas existants et du nombre de susceptibles dans la population, il appliqua la loi d'action de masse. La loi d'action de masse est une loi qui permet, en chimie, de caractériser la cinétique d'une réaction. Son principe est que la vitesse d'une réaction est proportionnelle aux concentrations de chacune des substances réactantes.

2.1.2 Modèle de Ross

Quelques années plus tard, Sir Ronald Ross, après sa découverte du vecteur de la malaria qu'est le plasmodium - le parasite lui ayant été découvert par Laveran(1880) - en 1897, et de l'influence des conditions climatiques et géographiques dans l'expansion de cette maladie infectieuse, proposa un modèle mathématique pour cette infection, dont le but était de démontrer que la réduction de la population anophélienne était un moyen de prévenir le paludisme. En 1911, Ross, dans *Prevention of Malaria* affirme que l'éradication du paludisme est possible dans une zone, à condition de faire baisser la densité des moustiques dans ladite zone. Il subdivise la population totale d'hôtes que sont les humains et de vecteurs que sont les moustiques en deux compartiments : les individus sains, mais sensibles ou susceptibles, c'est-à-dire pouvant être contaminés par la maladie et les individus ayant la malaria et pouvant ainsi la transmettre. Une fois contaminés, les hôtes sensibles deviennent immédiatement contaminants, et capables de transmettre la maladie et, une fois guéris, ils redeviennent sensibles et donc peuvent à nouveau contracter la malaria, l'hypothèse d'immunité n'étant pas prise en compte, alors que les vecteurs sensibles, une fois contaminés, meurent avec un taux μ . Dans la mesure où l'on travaille en population constante, que ce soit chez les hôtes comme chez les vecteurs, les équations des deux systèmes peuvent se réduire à une seule, dans chaque cas. Ce modèle, pouvant se schématiser comme sur la Figure 2.1, se traduit par le système d'équations suivant :

$$\begin{aligned}\frac{dI_1(t)}{dt} &= b_2 a I_2(t) / N_H (N_H - I_1(t)) - r I_1(t) \\ \frac{dI_2(t)}{dt} &= b_1 a I_1(t) / N_H (N_v - I_2(t)) - \mu I_2(t)\end{aligned}$$

où N_H (resp. N_v) représente la population humaine totale (resp. la population vectorielle totale), I_1 (resp. I_2) les Hôtes-Humains-Infectés (resp. Hôtes-Vecteurs-Infectés) (cf. Ross, 1911, 1916 et 1917). Ici, a (resp. b_1 , b_2 , r et μ) est le nombre moyen de piqûres sur les humains par unité de temps (resp. la probabilité qu'une piqûre conduise à une infection vectorielle, la probabilité qu'une piqûre mène à une infection humaine, la vitesse de guérison et le taux de mortalité vectorielle).

Ces différents paramètres permettent le calcul du nombre de piqûres de moustiques efficaces, pour aboutir à une infection humaine ($b_2 a t I_2(t) / N_H$),

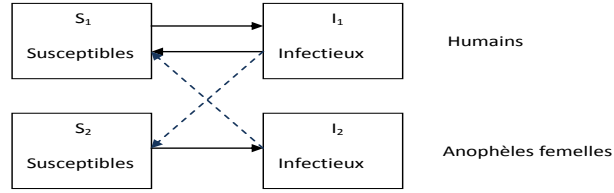


FIGURE 2.1 – Schéma du modèle de Ross

et au calcul du nombre de piqûres de moustique efficaces, c'est-à-dire conduisant à une infection vectorielle $b_1 a I_1 / N_H$, pendant l'intervalle de temps $(t, t + \Delta t)$.

En passant aux proportions et en faisant le changement suivant :

$$\begin{aligned} x &= \frac{I_1}{N_H} \\ y &= \frac{I_2}{N_v} \\ m &= \frac{N_v}{N_H} \end{aligned}$$

on obtient le système ci-dessous :

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= b_2 a m y (1 - x) - r x \\ \frac{dy}{dt} &= b_1 a x (1 - y) - \mu y \end{aligned} \quad (1)$$

A partir de (1), on peut calculer deux points d'équilibre représentant l'équilibre sans maladie et l'équilibre endémique, ainsi que le taux de reproduction de base, c'est-à-dire le nombre moyen de cas secondaires produits par un individu infectieux durant sa période d'infectiosité. Si ce nombre est inférieur à 1, alors le point d'équilibre sans maladie est stable ; dans le cas contraire, ce point devient instable et le point d'équilibre endémique est stable (cf. Rogier et Sallet, 2004).

Le taux de reproduction de base

Le taux de reproduction de base est généralement désigné par R_0 . Il est défini comme étant *le nombre moyen attendu de nouveaux cas d'infection, engendrés par un individu infectieux moyen (au cours de sa période d'infectiosité), dans une population entièrement constituée de susceptibles*, comme l'ont indiqué Arino et van den Driessche (2003). Ce taux fit son apparition en 1886, défini par Böckh en démographie et en écologie. On peut d'ailleurs en savoir plus sur la genèse et l'histoire de ce taux, en épidémiologie, en écologie

et en démographie dans Heesterbeek (2002). Il permet de déterminer la dynamique totale d'un modèle épidémiologique et est pris comme un seuil en dessous duquel l'épidémie s'éteint et au delà duquel le nombre de nouveaux cas augmente, l'épidémie se propage (cf. Li et Jin (2004), Chowell et al. (2005), Li et al. (2005), Guo et al. (2006)).

En épidémiologie, le concept de seuil a été utilisé de manière élémentaire dans le théorème du moustique.

Theorem 2.1.1. (*Théorème du moustique*)

1. *Whatever the original number of malaria cases in the locality may have been, the ultimate endemic malaria ratio will tend to settle down to a fixed figure, dependent on the number of Anophelines and the other factors - that is, if these factors remains constant all the time.*
2. *If the number of Anophelines is sufficiently high, the ultimate malaria ratio (m) will become fixed at some figure between 0 and 1 (that is between 0% and 100%). If the number of Anophelines is sufficiently low (say below 40% per person), the ultimate malaria ratio will tend to zero - that is, the 1 disease will tend to die out. (In this calculation a negative malaria ratio, that is, one which is less than nothing, must be interpreted as meaning zero).*
3. *A small change in the constants (e.g. the Anopheline factor) may produce a great change in the malaria.*

La difficulté réside dans la détermination de cette quantité. Pour cela, on peut s'aider des écrits de Sallet (2010)¹, qui exposent différentes techniques pour le calcul du R_0 , suivant la situation dans laquelle on se trouve. De même, dans Arino et van den Driessche (2003), les auteurs construisent une technique qui permet de déterminer aisément le taux de reproduction de base de manière générale.

Lorsque l'on a des modèles compartimentaux multi-groupes, le taux de reproduction se déduit du rayon spectral de la matrice des transmissions.

Définition 2.1.2. *On appelle rayon spectral d'une matrice $A \geq 0$, la valeur maximale du module des valeurs propres de A*

$$\rho(A) = \max_{\lambda \in Sp(A)} |\lambda|$$

où $Sp(A)$ désigne le spectre de A ou l'ensemble des valeurs propres de A .

Lorsque l'on a un modèle multi-groupes, on suppose que la population est subdivisée en n groupes dans lesquels la population est homogène. On définit le taux de contact du groupe i sur le groupe j souvent comme étant β_{ij} . A partir de ces taux de contact, on définit une matrice des contacts qui est une matrice carrée $n \times n$. Dans certains de ces modèles, il peut arriver que l'on croise deux genres de R_0 : un général, qui concerne toute la zone

1. http://www.math.univ-metz.fr/~sallet/Basic_epidemiology.pdf

étudiée, et un particulier, qui concerne un groupe particulier (cf. Chowell *et al.*, 2005).

Définition 2.1.3. *On appelle taux de reproduction de base d'un système multi-groupes, le rayon spectral de la matrice des contacts définie comme précédemment.*

Ce type de définition est utilisé dans le travail de Lajmanovich et Yorke (1976), dans lequel les auteurs ont travaillé sur un modèle d'expansion de la gonorrhée², divisant la population en n groupes. Arino et van den Driessche (2003) ont conçu un modèle compartimental SEIR dans chaque ville. Un graphe orienté, dont les sommets représentent les villes et les arcs, déterminés par les entrants et les sortants, représentent la mobilité dans une population d'individus qui se déplacent entre les n villes.

Si R_0 est devenu un paramètre clé pour plusieurs scientifiques, dont l'utilité est reconnue par plusieurs d'entre eux (cf. Heesterbeek (2002), Cross *et al.* (2007), il a aussi ses détracteurs. En effet, dans Li *et al.* (2011), on montre que, pour le même modèle épidémiologique du paludisme, selon les différentes méthodes de calcul de R_0 utilisées, on obtient différentes valeurs. Ils ont également observé la persistance de plusieurs maladies, avec un $R_0 < 1$. La principale difficulté réside donc dans le choix de la bonne méthode, selon la modélisation que l'on adoptée.

2.1.3 Modèle de Kermack-McKendrick

Le modèle de McKendrick (1925) revisite le modèle de Ross et est un modèle sans dynamique démographique. Le modèle suppose que la population est constante, que la période d'incubation de l'agent infectieux est instantanée, et que la durée de l'infectiosité est la même que la durée de la maladie. Le modèle suppose aussi que la population est entièrement homogène, sans structure d'âge, spatiale ou sociale.

Ce type de modélisation est adapté aux périodes d'intervalles tellement courtes que la mortalité naturelle et l'émigration sont équilibrées par la naissance et l'immigration.

Le modèle se compose d'un système de trois équations non-linéaires :

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\beta IS \\ \dot{I} &= \beta IS - \gamma I \\ \dot{R} &= \gamma I\end{aligned}$$

où S (resp. I , R), est le nombre de susceptibles (resp. le nombre d'infectieux et de guéris qui développent ici une immunité totale), β (resp. γ) représente la vitesse de contagion (resp. la vitesse de guérison). C'est le premier modèle

2. La gonorrhée ou blennorragie est une infection sexuellement transmissible des organes génito-urinaires.

dans lequel apparaissent explicitement ces différentes vitesses ou taux. Le paramètre clé gouvernant l'évolution du système est le taux de reproduction basal $R_0 = \beta S / \gamma$, qui est un paramètre seuil en épidémiologie. Kermack et McKendrick ont appliqué leur modèle aux données d'une épidémie de peste bubonique survenue à Bombay du 17 Décembre 1905 au 21 Juillet 1906.

2.1.4 Modèle de Mcdonald

McDonald (1957) a, lui aussi, travaillé sur la modélisation de l'expansion du paludisme. Il a fait l'hypothèse qu'une infection n'empêchait pas une surinfection, car il existe plusieurs parasites pathogènes pour l'homme, notamment *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *gamiae*, *funestus* et *sinensis*; et plusieurs vecteurs du genre Anophèles, adapté au contexte dont les plus connus sont les anophèles du complexe gambiae et du complexe funestus. Son modèle, basé sur celui de Ross, fait les hypothèses suivantes : homogénéité des populations humaine et anophélienne que l'on prend constantes, équiprobabilité pour toute personne de se faire piquer par un moustique contaminé et équiprobabilité pour tout moustique sain de piquer une personne contaminée, introduction d'un nouveau compartiment chez les moustiques : celui des latents. Si on suppose qu'un humain infecté devient immédiatement infectant, donc capable de transmettre la maladie, dès qu'il est contaminé, chez l'anophèle, cette capacité survient n jours après infection. Le taux de mortalité est pris constant pour toute la population d'anophèles, peu importe le compartiment dans lequel se trouve le moustique et l'on suppose qu'il n'y a pas de migration chez l'homme. Comme dans les modèles précédents, Mcdonald propose également un taux de reproduction de base, considéré comme un seuil en-dessous duquel la maladie s'éteint et au-dessus duquel la maladie se répand.

2.1.5 Modèles classiques de Ross et McKendrick

Les modèles de Ross et McKendrick sont communément connus dans la littérature comme étant respectivement le modèle le SI et le modèle SIR, et une abondante bibliographie peut être trouvée sur les travaux de Sir Ronald Ross (1911, 1916 et 1917) et McKendrick (1925), Kermack et McKendrick (1932 et 1933), Goddard (1978), Barbour (1978), Demongeot *et al.* (2012a et 2012b), Gaudart *et al.* (2010), etc.

Si les modèles originaux prennent en compte la contamination, à la fois chez l'hôte et chez le vecteur, la version que l'on rencontre souvent ne prend en compte qu'une seule contamination, ce qui fait que les systèmes d'équations

obtenus sont les suivants (dans le cas d'un modèle SIR) :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \delta N - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - (\gamma + \mu)I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R\end{aligned}\tag{2}$$

où S (resp. I , R , N) représente le nombre de Susceptibles (resp. le nombre d'Infectieux, de Guéris et la taille de la population totale) qui existent dans la population, avec $S + I + R = N$, β (resp. δ, γ, μ) étant le taux de contagion (resp. le taux de natalité, le taux de guérison, le taux de mortalité). Plusieurs variantes de ces modèles, comme celui de Shigui *et al.* (2008), dans lequel le modèle de Ross-Mckendrick est revisité, avec une incorporation du retard à la fois chez l'homme et chez le vecteur, suite à une observation faite sur les longues périodes d'incubation du paludisme sur les soldats américains de retour aux USA (10 mois pour le *Plasmodium Vivax*, et jusqu'à 10 voire 11 mois pour le *Plasmodium Falciparum*). On peut voir un exemple de modèle de Ross sur la Figure 2.1.

2.2 Modèles compartimentaux

Le type de modélisation utilisé pour la conception de ces premiers modèles, dont les deux derniers sont devenus des références non seulement dans le domaine de l'épidémiologie, mais aussi dans celui de la modélisation, ont donné naissance à une classe de modèles appelés modèles compartimentaux. Ce genre de modèles est celui que l'on trouve énormément dans la littérature, car étant les plus faciles à manipuler et à résoudre. Par la suite, on a vu l'apparition de nouveaux compartiments. Commençons par donner la définition de ceux que l'on rencontre le plus souvent.

2.2.1 Quelques compartiments usuels

Définition 2.2.1. *Un modèle compartimental est un modèle dans lequel la population est virtuellement divisée en un nombre de compartiments donné, qui interagissent entre eux selon certaines règles.*

On peut voir, sur la Figure 2.1, la représentation que l'on fait en général de ce type de modèles, où les compartiments sont représentés par des boîtes qui sont reliées entre elles par des flèches qui induisent des connexions ou des relations qui les unissent.

Il existe différentes sortes de compartiments :

Définition 2.2.2. *Susceptibles : ils représentent les personnes saines, n'ayant pas encore été infectées. C'est le réservoir dans lequel la maladie viendra puiser pour pouvoir se répandre.*

Définition 2.2.3. *Exposés : lorsque la maladie nécessite une période de latence, les personnes contaminées ne sont pas immédiatement capables d'en contaminer d'autres. Elles sont donc affectées à ce compartiment.*

C'est le cas des maladies comme le paludisme (cf. Gaudart *et al.* (2009, 2010)), ou le VIH-SIDA (cf. Zhonghua et Jigen (2007), Dalal *et al.* (2007, 2008)).

Définition 2.2.4. *Infectieux : ce compartiment représente ceux qui, dans la population, sont, non seulement déjà infectés, mais également capables de transmettre la maladie à leur tour.*

Les maladies infectieuses peuvent avoir plusieurs stades infectieux, avec des attributs épidémiologiques très différents, y compris l'infectiosité et la progression de la maladie. Ces stades sont souvent supposés avoir des durées exponentiellement distribuées dans les modèles épidémiologiques. Toutefois, les modèles qui utilisent l'hypothèse de distribution exponentielle peuvent générer des résultats biaisés et même trompeurs dans certains cas, d'où l'introduction de multiples stades infectieux comme l'ont fait Yang *et al.* (2008) ou encore Melesse et Gummel (2010).

Définition 2.2.5. *Décédés : En effet, dans certains cas (surtout en agronomie), on peut créer un compartiment spécifique pour les personnes qui sont mortes soit de mort naturelle, soit des suites de la maladie étudiée. Le plus souvent cependant, la modélisation l'inclut directement dans les équations régissant l'évolution du système de manière implicite.*

Définition 2.2.6. *Guéris : Comme son nom l'indique, ce compartiment contient les précédents infectieux qui sont guéris, lorsque l'on suppose qu'ils ne redeviennent pas immédiatement susceptibles. Ils peuvent acquérir une immunité définitive ou passagère.*

Lorsque la politique de quarantaine ou d'isolation est appliquée, on peut avoir la création d'un compartiment spécifique Q à cet effet. C'est ce que Chowell *et al.* (2006) ont considéré dans leur étude sur le rôle qu'a joué le mélange spatial, dans l'expansion de l'épidémie de fièvre aphteuse survenue en Uruguay en 2001. Dans leur modélisation, l'unité épidémiologique d'analyse est le nombre de fermes infectées par comté. Ils ont alors classé les fermes comme Susceptibles, Latentes, Infectées et non-Détectées et Infectées et Détectées, enfin Isolées.

2.2.2 Quelques modèles usuels

Modèle SI

³ Avec ces différents compartiments, on peut avoir des modèles SI, comme celui des revisites du modèle de Ross et McDonald faites par Barbour

3. Susceptibles-Infectés

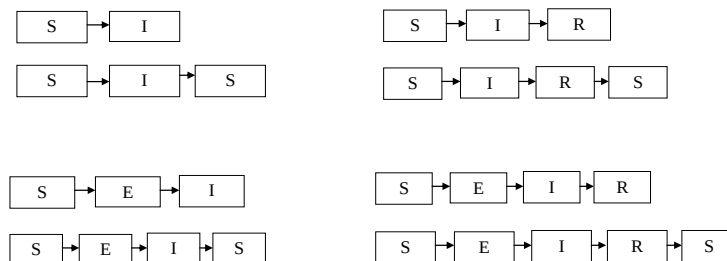


FIGURE 2.2 – Schéma des différents modèles présentés

(1978), Goddard (1978), et ceux conçus par Mao *et al.* (2003) ou Ruan *et al.* (2008). Ce sont des modèles où l'hypothèse principale est qu'un individu, une fois infecté, devient immédiatement capable de transmettre la maladie. C'est ce que Ross a supposé dans son modèle de 1917.

Modèle SIS

⁴ Dans ce type de modèle, on présume qu'après l'étape infectieuse, l'individu guérit et redevient aussitôt susceptible, c'est-à-dire qu'il peut à nouveau être contaminé. C'est le cas de Filipe et Gibson (2001), dans lequel les auteurs testent la performance relative des approximations et évaluent la validité des hypothèses sous-jacentes.

Modèle SIR

⁵ Ici, l'individu, une fois guéri (R comme removed en anglais), acquiert une immunité permanente, ce qui l'empêche d'avoir à nouveau la même maladie comme dans Ball et Neal (2002), Song *et al.* (2007), Yu *et al.* (2009) ou Roy et Holt (2008).

On peut à ce stade se poser la question suivante : Quelle place occupe l'immunité non permanente dans la modélisation ?

Les classes de modèles suivantes nous renseignent sur ce paramètre commun à certaines maladies, comme la fièvre typhoïde, la grippe ou la diphtérie.

Modèle SIRS

⁶ En ce qui concerne les modèles de type SIRS, il s'agit d'une modélisation qui fait l'hypothèse que l'on redevient susceptible après guérison. Il y a, par exemple, Zhonghua et Jigen (2007), qui ont travaillé sur un modèle épidémique dont l'infectiosité dépend de l'âge, avec un taux de contact non linéaire ; Jin *et al.* (2006) abordent la problématique des maladies transmises à l'homme par des vecteurs, notamment la malaria. Teng *et al.* (2008)

4. Susceptibles-Infectés-Susceptibles

5. Susceptibles-Infectés-retirés

6. Susceptibles-Infectés-retirés-Susceptibles

ont travaillé sur la persistance et l'extinction de maladies infectieuses dans les modèles épidémiques, en faisant l'hypothèse que la maladie induit une mortalité propre, dans le cas non-autonome.

Modèle SEI

⁷ Ici, après avoir été contaminé, l'individu susceptible entre dans une période d'incubation, et devient infecté. Cependant, on fait l'hypothèse qu'une fois infectieux, c'est-à-dire capable d'infecter d'autres personnes, l'individu ne guérit pas, et demeure infectieux durant toute sa vie. Gao *et al.* (1995) ont étudié quatre de ces modèles, afin de déterminer les caractéristiques ne conduisant pas à l'obtention de solutions périodiques. Korobeinikov (2004), a travaillé l'analyse de la stabilité de cette sorte de modèle, par les fonctions de Lyapunov. Il a donc trouvé une fonction de Lyapunov adéquate, et a établi les conditions d'obtention de la stabilité globale pour son modèle.

Modèle SEIS

⁸ Quelquesfois, après être devenu infectieux, l'individu a la possibilité de redevenir susceptible. C'est le cas sur lequel Fan *et al.* (2001) ont travaillé, en y incorporant une immigration et une mortalité induites par la maladie. En considérant que l'incidence a une forme de loi d'action de masse bilinéaire, ils montrent que la dynamique totale du système est complètement déterminée par le taux de reproduction de base, R_0 . S'il est inférieur à 1, l'équilibre sans maladie est globalement stable. Dans le cas contraire, on a un unique point d'équilibre endémique, qui est globalement stable à l'intérieur de la région de faisabilité, ce qui entraîne la persistance de la maladie autour de ce point d'équilibre.

Modèle SEIR

⁹ Dans ce genre de modèles, on fait l'hypothèse qu'après la période d'incubation, l'infecté devient infectieux, puis, une fois guéri, il acquiert une immunité totale face à la maladie dont il a au préalable été victime. Ceci fait l'objet du travail de Li et Wang (1995), qui ont établi le phénomène de seuil épidémique pour deux modèles SEIR en utilisant deux approches : d'une part, une approche géométrique, et d'autre part en construisant une fonction de Lyapunov. Korobeinikov et Maini (2004) ont, quant à eux, caractérisé des fonctions de Lyapunov pour l'étude des propriétés de stabilité globale pour ce genre de modèle. Li *et al.* (2006) ont travaillé sur ce type de modèle, en supposant qu'il y avait une immigration constante de populations, dans les compartiments des susceptibles et des infectés. Ils obtiennent des conditions

7. Susceptibles-Latents-Infectés

8. Susceptibles-Latents-Infectés-Susceptibles

9. Susceptibles-Latents-Infectés-Retirés

suffisantes pour que le point d'équilibre endémique soit globalement stable, si le taux de reproduction de base est plus grand que 1, en utilisant la théorie des matrices composées.

Modèle SEIRS

¹⁰ Dans les modèles SEIRS, on suppose qu'une fois contaminé, l'individu entre dans une phase d'incubation, pendant laquelle il ne peut pas transmettre la maladie. Une fois infectieux, puis redevenu guéri, il n'acquiert pas une immunité permanente, mais redevient susceptible après un laps de temps qui peut varier en fonction des maladies et des personnes. Melesse et Gumel (2010) ont, par exemple, étudié le comportement asymptotique d'un tel modèle ayant de multiples étapes d'infection, modèle dans lequel ils ont supposé que la population était constante. Nakata et Kuniya (2010) ont, eux, étudié la dynamique globale d'un modèle SEIRS dans un environnement périodique. Ils montrent que la dynamique globale de leur modèle est entièrement déterminée par la donnée du R_0 , qui selon qu'il est supérieur (resp. inférieur) à 1, va correspondre à la solution périodique sans maladie qui est globalement asymptotiquement stable (resp. à une persistance de la maladie). Greenhalgh (1997) a, quant à lui, travaillé sur les bifurcations de Hopf pour les modèles SEIRS, dans l'hypothèse où une partie des individus susceptibles est vaccinée et qu'il y a acquisition d'une immunité temporaire. Le modèle suppose un taux de contact constant et un taux de mortalité dépendant de la densité. Par la suite, il a analysé les propriétés d'équilibre et de stabilité du modèle, en supposant que la durée moyenne de l'immunité dépasse la période infectieuse. Grâce au R_0 , on apprend que l'équilibre sans maladie existe et est toujours stable, si ce paramètre est plus petit que 1, et celui-ci est instable dans le cas contraire. Il a également établi des conditions similaires pour la stabilité globale asymptotique de l'équilibre endémique. On peut constater que nous avons un grand nombre de modèles existants. Ceci est dû à des différences notables que l'on peut remarquer dans le développement, le mode de contagion ou l'expansion des maladies infectieuses, ainsi que dans les différents aspects que les chercheurs veulent mettre en lumière. C'est ainsi que l'on retrouve des modèles adaptés à l'épidémiologie du paludisme, comme ceux de Kleinschmidt *et al.* (2000), Ishikawa *et al.* (2003), Jin *et al.* (2006) ou encore Gaudart *et al.* (2009, 2010), à celle de la grippe à l'exemple de Mills *et al.* (2004), Colizza *et al.* (2007) ou de Coburn *et al.* (2009), à celle du VIH-SIDA Koide et Seno (1996), Zhonghua et Jigen (2007), Dalal *et al.* (2007, 2008),... . Ce grand nombre de modèles peut aussi être dû aux différents modes de transmission que l'on peut avoir et qui sont fonction des maladies. Ainsi, on peut les regrouper en trois principales classes que l'on rencontre régulièrement.

10. Susceptibles-Latents-Infectés-Retirés-Susceptibles

Transmission par contact

C'est le mode de transmission le plus commun. Il en existe deux types : la transmission par contact direct et par contact indirect. La transmission par contact direct a lieu lorsqu'il y a contact physique entre une personne infectée et un susceptible. C'est le cas des maladies sexuellement transmissibles (MST). (cf. Wei *et al.* (2008)). Koide *et al.* (1996) ont étudié un modèle de type SIR avec deux groupes sexuels (Homme et Femme) afin de discuter des effets de l'asymétrie dans la dynamique de transmission des MST. Plusieurs hypothèses sont faites dans le modèle, comme l'absence de transmission verticale, l'indépendance des paramètres par rapport au temps... Il apparaît 3 sous-modèles : naissance femelle unique, mâle ou les deux à la fois. Deux points d'équilibre sont déterminés, l'équilibre sans maladie et l'équilibre endémique.

On a également la transmission par contact indirect, qui apparaît lorsqu'il n'existe aucun contact direct entre les hommes. Le contact se produit au moyen d'une surface ou d'objets contaminés, ou de vecteurs comme les moustiques pour la transmission du paludisme, des tiques pour la dengue, etc.

Transmission verticale et transmission horizontale

Viennent par la suite la transmission verticale et la transmission horizontale.

On dit qu'une transmission est verticale lorsqu'elle se fait de la mère à l'enfant ou de manière génétique, (cf. Meng *et al.*, (2009)). On dit qu'une transmission est horizontale, lorsque la contagion se fait d'individu à individu.

Les zoonoses

Il existe une catégorie d'agents pathogènes qui ne provoquent des maladies que pour le genre humain et une autre qui n'existe que pour le genre animal. Mais il existe une autre catégorie d'agents pathogènes, qui comprend ceux qui, dans les conditions naturelles, peuvent provoquer une maladie à la fois chez l'homme et chez l'animal : ce sont les agents des zoonoses. Les zoonoses (terme créé par Virchow au XIX^{ème} siècle à partir des deux racines grecques : zoo = animal et nosos = maladie) sont des maladies et infections qui se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'homme, et l'homme retransmet la maladie à l'animal dans un cycle, mais parfois la zoonose est transmise à l'homme mais pas redonnée à l'animal : l'homme est alors une impasse parasitaire (ex : échinococcose alvéolaire : renard -> homme). Plusieurs d'entre elles ont beaucoup été étudiées. A titre d'exemple, Ganière (2004) a travaillé sur un répertoire et sur une hiérarchisation des

zoonoses en France. Bicout et Sabatier (2004) ont, quant à eux, cartographié les vecteurs de la fièvre de la vallée du Rift, en fonction de la prévalence de cette maladie et des variations pluviométriques dans la région de Barkedji, au nord du Sénégal. D'un autre côté, Colizza *et al.* (2007) ont étudié un modèle épidémiologique stochastique de métapopulation de la grippe, à partir des données obtenues des compagnies aériennes sur les flux entre les zones urbaines, alors que, récemment, Coburn *et al.* (2009) ont présenté une grande littérature de la modélisation de la grippe et ont discuté de la manière dont ces modèles pouvaient fournir des indications sur l'avenir de la nouvelle souche de la grippe A (H1N1).

En Ecologie

L'écologie n'est pas en reste, car les modèles utilisés pour les maladies dites *humaines* sont réadaptés aux maladies que l'on peut rencontrer dans l'élevage, comme la fièvre aphteuse. A titre d'exemple, Chowell *et al.* (2006) ont proposé un modèle de dispersion de l'épidémie due à cette maladie et ils l'ont comparé à un modèle partiellement spatialement explicite. Des différences significatives entre les deux modèles ont été observées, notamment en ce qui concerne les taux de transmission. Les facteurs spatiaux peuvent partiellement expliquer pourquoi les modèles spatiaux explicites décrivent la propagation d'une épidémie avec plus de précision que des modèles non-spatiaux, même lors des phases épidémiques précoces. Quant à Depinay *et al.* (2004), ils ont présenté une étude sur un modèle de simulation de vecteurs du paludisme en Afrique. Ce modèle orienté sur l'individu intègre les connaissances actuelles sur les mécanismes sous-jacents à la dynamique des populations anophèles et à leurs relations à l'environnement. Un des principaux atouts de ce modèle est qu'il est fondé sur deux variables biologiques et environnementales.

2.2.3 Les modèles compartimentaux multigroupes

Lorsqu'on suppose qu'on *subdivise* un domaine ou une région d'étude en n sous-groupes et que, dans chacun de ces sous-groupes, on y construit un des modèles précédemment cités, de sorte que les différentes populations interagissent entre elles, on parle alors de modèles multigroupes. C'est dans cette optique que Lajmanovich et Yorke (1976) ont proposé un modèle de ce genre, pour étudier l'expansion de la gonorrhée, dans une population supposée uniforme. Ils prouvent que la maladie s'éteint, pour toutes conditions initiales positives ou nulles, en fonction non seulement du taux de contact, mais aussi de la durée des périodes infectieuses. D'un autre côté, Arino et van den Driessche (2003) ont considéré l'évolution temporelle d'un modèle multi-groupes de type SEIR dans chacun des groupes, ceux-ci pouvant interagir entre eux, et en dérivent de manière rigoureuse, un R_0 ,

dont l'analyse locale et les simulations montrent qu'il possède un seuil égal à 1 au-delà duquel la maladie s'étend et en dessous duquel elle s'éteint. Guo *et al.* (2006) quant à eux, ont travaillé sur un de ces modèles, en supposant que les tailles des sous-groupes peuvent être variées. Ils ont déterminé une région de faisabilité à l'intérieur de laquelle ils trouvent deux points d'équilibre. Enfin, ils ont montré que la dynamique de leur modèle était entièrement déterminée par le paramètre R_0 . Pour ce même modèle, Yu *et al.* (2009) ont considéré le cas où $n = 2$, dans un cadre stochastique, et ont déterminé les conditions permettant de conduire à la stabilité asymptotique globale du point d'équilibre endémique.

Quand la subdivision n'est pas spatiale, mais ne concerne que l'âge dans une population, on parle alors d'un modèle de classes d'âge. Un exemple de modèle multi-groupes est celui donné ci-dessous :

$$\begin{aligned}
\frac{dS_1}{dt} &= (\gamma_1 - \beta_{11}S_1)I_1 - \beta_{12}S_1I_2 - (b_1 + \mu_1)(1 - \beta_{11} - \beta_{12})S_1 \\
&\quad + f_1S_2 + f'_1\gamma_2I_2 \\
\frac{dS_2}{dt} &= b_1(1 - \beta_{11} - \beta_{12})S_1 + (\gamma_2 - \beta_{22}S_2)I_2 - \beta_{21}S_2I_1 - \mu_2S_2 \\
\frac{dI_1}{dt} &= (\beta_{11}I_1 + \beta_{12}I_2)S_1 - \gamma_1I_1 + f'_1(1 - \gamma_2)I_2 - (b'_1 + \mu_1)(1 - \gamma_1)I_1 \\
\frac{dI_2}{dt} &= (\beta_{21}I_1 + \beta_{22}I_2)S_2 - \gamma_2I_2 + b'_1(1 - \gamma_1)I_1 - \mu'_2I_2
\end{aligned} \tag{3}$$

En introduisant les classes d'âge, on ajoute de nouveaux paramètres démographiques à ceux existant déjà, comme le taux de fécondité f_i , qu'on peut prendre comme le nombre moyen de descendants qu'a un individu, les descendants venant ensuite alimenter la classe 1 entre t et $(t+\Delta t)$, le taux de survie b_i (resp. le taux de mortalité μ_i) qui est la probabilité qu'un individu reste en vie (resp. qu'il meure) entre l'âge i et $i + 1$.

2.2.4 Homogénéité et Hétérogénéité

Dans les premiers modèles épidémiologiques, on a souvent fait l'hypothèse que la population était répartie de manière homogène dans l'espace étudié, ce qui ne traduit pas la réalité, car l'on peut se rendre compte, rien que dans les villes où nous vivons, que ce n'est pas le cas. Il y a des zones de faible densité, des zones de densité moyenne, comme des zones de forte densité. Ainsi, on ne peut donc pas dire qu'une personne habitant dans une zone faiblement peuplée fera le même nombre de rencontres qu'une personne vivant dans une zone à forte densité par exemple. Ceci implique donc que le nombre de contacts ne sera pas le même dans ces deux zones lorsque l'on a une maladie qui se transmet par contact direct. L'hétérogénéité est appelée à jouer un rôle dans la persistance et la dynamique des maladies épidémiques. Cette constatation a permis l'introduction du paramètre d'hétérogénéité dans

la modélisation épidémiologique.

C'est le cas de Hethcote (1978), qui a analysé un modèle d'expansion de maladies infectieuses dans lequel la guérison entraîne une immunité temporaire ou permanente. Il divise la population considérée comme hétérogène, en groupes homogènes dans lesquels l'immunisation des nouveaux entrants et des susceptibles de tous âges est possible. Les taux de mortalité et de natalité sont supposés constants et égaux dans chaque groupe. De plus, il suppose que les nouveaux-nés sont immunisés. Le critère du seuil peut aider à déterminer les taux d'immunisation qui peuvent conduire à l'extinction de la maladie. C'est dans ce cadre que Lloyd et May (1996) ont travaillé sur un simple modèle multigroupes pour l'hétérogénéité spatiale et ont analysé les conditions favorisant la synchronisation des groupes. Ils montrent que les groupes, dans les modèles déterministes, oscillent souvent en phase avec le groupe le plus faiblement couplé. La synchronisation est aussi étudiée dans le cadre stochastique et, là, on montre qu'un plus fort couplage est nécessaire pour contenir les effets aléatoires. Ils démontrent ainsi que l'inclusion de forçage saisonnier dans les modèles déterministes peut conduire à l'entretien des différences de phase entre les groupes.

Dans sa thèse, Cori (2010) montre comment estimer un taux de confiance efficace, temporel et fonction de la catégorie socioprofessionnelle, dans le cas du syndrome respiratoire sévère (SRAS) à Hong Kong, en 2003. Pour ce faire, elle a procédé en utilisant la méthode de Monte-Carlo par Chaînes de Markov (MCMC).

2.3 Les modèles de réaction-diffusion

Les équations de réaction-diffusion de type :

$$u_t = \Delta u + f(u) \text{ sur } \mathbb{R}^n$$

ont été introduites dans les années 30 par Ficher (1937) et Kolmogorov, Petrovsky et Piskunov (1938) (cf. Coville (2010)), pour des modèles de génétique des populations. Les non-linéarités f qui ont alors été considérées étaient de type logistique $f(u) = u(1 - u)$ ou des extensions de ce dernier, comme $f(u) = u(1 - u^2)$. Ces non-linéarités ont permis de rendre compte de la propagation de fronts, solutions de la forme $u(t, x) = U(x \cdot e - ct)$, où e est la direction de propagation et c la vitesse d'invasion de l'état constant 0 par l'état 1, ($U(-\infty) = 1$ et $U(+\infty) = 0$). Des équations avec de telles non-linéarités se retrouvent également en combustion et en écologie.

En 1952, Turing s'est intéressé à la dynamique des populations et, à partir de l'équation de réaction-diffusion, a conçu un modèle biomathématique de la morphogenèse animale. Dans les années 1990, des expériences en chimie

des réactions oscillantes¹¹ viendront confirmer expérimentalement le modèle théorique.

En dynamique des populations, les phénomènes d'extinction, de persistance et de dispersion sont fortement spatialisés. En effet, l'espace dans lequel évoluent les populations, qu'elles soient animales ou végétales, ainsi que les hétérogénéités spatio-temporelles de cet espace peuvent conditionner leur devenir de façon déterminante. L'équation de réaction-diffusion a ainsi souvent été utilisée en dynamique des populations, pour permettre la modélisation de l'hétérogénéité. C'est le cas de Allen *et al.* (2008), qui ont élaboré un modèle de type SIS, afin de comprendre l'impact de l'hétérogénéité spatiale sur la circulation des personnes, induisant la persistance et l'extinction d'une maladie infectieuse. Leur étude met l'accent non seulement sur l'existence, l'unicité, mais surtout sur le profil asymptotique des états stationnaires. Allen *et al.* (2008) ont également défini un R_0 ; si celui-ci est inférieur à 1, on a un état d'équilibre sans maladie qui est stable, dans le cas contraire, l'état d'équilibre sans maladie est instable et l'état d'équilibre endémique est stable. De même, en 2009, Peng a fait l'étude, dans le cadre d'un modèle de réaction-diffusion de type SIS, de l'impact de l'hétérogénéité spatiale de l'environnement et du mouvement des individus de ce modèle. Une étude de l'existence, de l'unicité et en particulier du comportement asymptotique du point d'équilibre endémique, lorsque la vitesse de diffusion des Susceptibles tend vers zéro, c'est-à-dire dans le cas où "le faible risque des sous-habitats est créé" a été menée de manière approfondie. Cette étude permet une meilleure compréhension de l'impact des taux (grands ou petits) de diffusion des Susceptibles et des Infectés sur la persistance et l'extinction de la maladie. Cela amène à déterminer les comportements asymptotiques de l'équilibre endémique, en fonction de la vitesse de diffusion des populations Susceptibles ou Infectés, qui tend vers l'infini ou vers zéro dans les autres cas. Les résultats concluent que, pour éliminer les Infectés dans les zones à faible risque, il est nécessaire de créer une zone à faible risque et d'annuler au moins l'une des deux diffusions. Dans ce cas, les résultats montrent aussi que différentes stratégies de contrôle des diffusions peuvent mener à des distributions spatiales différentes. Kim *et al.* (2010) construisent un modèle de réaction-diffusion avec des conditions homogènes de Neumann, où le comportement des solutions positives est étudié. Il décrit la transmission de la grippe aviaire parmi les oiseaux et les hommes. Les conditions suffisantes de stabilité locale et globale sont données par l'analyse spectrale et par une fonction de Lyapunov.

11. Une réaction oscillante est une réaction chimique, au cours de laquelle les concentrations de certaines espèces augmentent, puis diminuent de manière alternative pendant une certaine période.

2.4 Modèles aléatoires

On peut les regrouper en deux grandes parties, les modèles avec marches aléatoires et les modèles stochastiques.

2.4.1 Marche aléatoire

Une des caractéristiques des populations est qu'en général, pour connaître l'évolution de cette dernière, il suffit de connaître son état à l'instant présent. Il n'est donc absolument pas nécessaire de connaître tout ce qui s'est fait antérieurement. Cette propriété, qu'on appelle propriété de Markov, est souvent utilisée dans certains types de modélisation - au moyen notamment, de la marche aléatoire - pour décrire les déplacements spatiaux des individus. En supposant que les déplacements d'individus se font de manière aléatoire, l'un des moyens les plus simples pour les décrire est la marche aléatoire simple.

Soit un espace modélisé par le réseau $\mathbb{Z}^d$ et un individu qui, à partir d'un point x , peut aller vers chacun de ses voisins immédiats de deux manières possibles :

- Soit avec la même probabilité, c'est-à-dire qu'on suppose qu'il y a équiprobabilité pour qu'il aille vers chacun de ses voisins immédiats ; on parle alors de marche aléatoire symétrique,
- Soit avec des probabilités différentes, on parle alors de marche aléatoire non-symétrique.

Nous avons ainsi les modèles classiques de Greenwood (1931) et le modèle de Reed-Frost, qui sont tous deux de type chaîne binomiale. Dans ces modèles, on trouve des générations successives d'infectieux d'indice $t = 0, 1, 2, \dots$, qui sont juste capables de contaminer une unique génération de susceptibles. Par la suite, ils ne participent plus au processus de l'épidémie. Supposons que la taille de la population soit égale à n , une constante.

Soient $X(t)$ et $Y(t)$, les nombres respectifs de susceptibles et d'infectieux de la génération t . On a donc, comme condition initiale : $X(0) + Y(0) = n$; $X(t+1) + Y(t+1) = X(t)$, $t = 0, 1, 2, \dots$ puisque les infectieux et les susceptibles de la génération $t+1$ sont vus comme étant issus des susceptibles de la génération t . Alors :

$$X(t) + \sum_{j=0}^t Y(j) = n$$

et le nombre total d'infectés, y compris ceux de la génération t , est $\sum_{j=0}^t Y(j)$. On suppose que le nombre d'infectieux de la génération $t+1$ est une variable aléatoire qui suit une loi binomiale de paramètres $X(t)$ et $p(Y(t))$, cette dernière étant la probabilité qu'un susceptible soit infecté, lorsque le

nombre d'infectieux est $Y(t)$. Alors :

$$P(Y(t+1) = k | X(t) = x, Y(t) = y) = \binom{x}{y} p(y)^k (1 - p(y))^{x-k},$$

pour $k = 0, 1, \dots, x$.

Dans le modèle de Greenwood, $p(y)$ est une constante ne dépendant pas du nombre d'infectieux y . Dans le modèle de Reed-Frost, on suppose que la probabilité de tout susceptible de ne pas être infectieux, lorsqu'il y a y infectieux, est égale à :

$$1 - p(y) = (1 - p)^y$$

où $p = p(1)$ est la probabilité, pour un susceptible, d'être infecté par un infectieux donné. C'est un modèle qui a plusieurs fois été réadapté. Il a été utilisé pour l'analyse des données de la méningococcie¹², par Ranta *et al.*, 1999. Il a été intensivement utilisé pour l'analyse d'épidémies agricoles, telles que l'épidémie de fièvre aphteuse au Japon (cf. Tsutsui *et al.*, 2003), de la tuberculose chez les vaches laitières en Argentine (cf. Perez *et al.*, 2002a et 2002b) et chez les cerfs suédois (cf. Wahlstrom 1998). Dans le même cadre, Tuckwell et Williams (2007) ont exploré et étudié les propriétés d'un modèle épidémique simple, qui incorpore certaines caractéristiques importantes de la transmission d'une maladie, dans le cadre de la modélisation stochastique à temps discret. Leur modèle est semblable à celui de Reed-Frost, mais il a quelques modifications qui le rendent plus réaliste et plus adaptable à différentes maladies. Le modèle est de type SIR markovien, à population constante, dans lequel les individus rencontrent un nombre aléatoire d'autres individus par unité de temps. Dans le même genre, et après le développement de leur modèle de transmission du paludisme et indépendamment de ce dernier, Gaudart *et al.* (2009) ont conçu un modèle environnemental à l'aide des chaînes de Markov cachées.

2.4.2 Les modèles stochastiques

Introduit en 1827 par Robert Brown, botaniste anglais, afin de permettre la description du mouvement des particules de pollen, le mouvement brownien a longuement été étudié par la suite, notamment en finance, où il sert entre autres à modéliser le prix des actions en bourse. En épidémiologie, le mouvement brownien sert à modéliser la part de hasard existant dans le fait qu'un individu donné soit atteint d'une maladie plutôt qu'un autre.

Rappelons que bien que Bartlett (1949) ait déjà souligné le besoin de *stochasticité* pour compléter les modèles déterministes existants, ce terme brownien ne fut introduit par Bailey qu'en 1950.

Notons également que Îto a développé une théorie sur le calcul stochastique

12. Infection due au méningocoque, agent pathogène de la méningite cérébro-spinale

en 1940, qui dit la chose suivante : *Soit un processus dit de $\hat{I}to$, c'est-à-dire un processus de la forme :*

$$X_t = X_0 + \int_0^t \mu_s ds + \int_0^t \sigma_s dB_s$$

qui peut se reformuler de la manière suivante :

$$dX_t = \mu_t dt + \sigma_t dB_t$$

où μ_t et σ_t sont des fonctions aléatoires satisfaisant quelques hypothèses techniques d'adaptation au processus brownien B_t .

Si $f(X_t, t)$ est une fonction de classe $\mathcal{C}^2(\mathbb{R} \times \mathbb{R}, \mathbb{R})$ alors la formule d' $\hat{I}to$ s'écrit

$$df(X_t, t) = \frac{\partial f}{\partial t}(X_t, t)dt + \frac{\partial f}{\partial x}(X_t, t)dX_t + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial x^2}(X_t, t)\sigma_t^2 dt$$

A titre d'exemple, Ball et Neal (2002) ont travaillé sur un modèle épidémique stochastique SIR, avec une population supposée constante au cours du temps et dans laquelle, pendant la période infectieuse, un individu fait des rencontres à la fois globales et locales. Le concept de "clump" (bouquet infectieux local) et d'ensemble de susceptibilité locale, sont utilisés pour développer une approche unifiée du comportement seuil de cette classe de modèles épidémiques. En particulier, un paramètre seuil est introduit, décidant, suivant sa valeur, R_* , si oui ou non, on aura une épidémie globale. La probabilité qu'une épidémie globale apparaisse et la proportion moyenne de susceptibles à l'état initial finalement infectés par l'épidémie globale sont également calculés par Ball et Neal. Mao *et al.* (2003) ont eux, étudié un processus stochastique, issu du processus déterministe de Lotka-Volterra. La version stochastique de ce processus semble avoir des propriétés beaucoup plus intéressantes que son homologue déterministe. En effet, le fait que l'explosion potentielle d'une population déterministe puisse être empêchée par la présence d'une petite quantité de bruit dans l'environnement, montre le niveau élevé de la différence qui existe entre ces deux représentations. Dans le même ordre d'idées, Dalal *et al.* (2007) ont introduit la stochasticité dans un modèle concernant le SIDA et l'utilisation de préservatif, au moyen d'un bruit blanc additif, ce qui est une technique standard dans la modélisation stochastique de population. Ils montrent que le modèle établi possède des points d'équilibre non négatifs, comme souhaité dans toute dynamique de population. Ils effectuent également une analyse détaillée du comportement asymptotique, à la fois au niveau des moments d'ordre 1 et en probabilité. Leur résultat révèle qu'un certain type de perturbation stochastique peut aider à la stabilité du système sous-jacent. Sur la même lancée, en 2008, ils ont analysé un modèle stochastique représentant la dynamique interne du virus HIV, l'introduction de la stochasticité se faisant comme dans leur

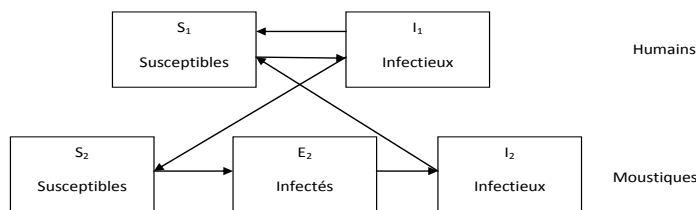


FIGURE 2.3 – Schéma du modèle de McKendrick

précédent travail. Ils montrent que le modèle établi dans leur article possède également des solutions non négatives. Ils réalisent aussi l'analyse du comportement asymptotique du modèle. Ils font une approximation d'une des variables par un processus de retour à la moyenne, puis trouvent la moyenne et la variance dudit processus.

2.5 Les Méthodes de résolution

2.5.1 Méthode de résolution de Lyapunov

Cette partie est tirée du cours de Master que donne E. Moulay sur la stabilité des équations différentielles ordinaires¹³, de sa thèse sur la stabilité en temps fini et la stabilisation¹⁴, ainsi que du cours de Master de W. Respondek, de l'INSA de Rouen.

Il s'agit d'une méthode qui est surtout utilisée pour la recherche de stabilité des points d'équilibre des systèmes non linéaires. Les premiers résultats sont apparus dans les travaux de Lyapunov à la fin du 19ème siècle et au début du 20ème siècle. Ces résultats donnent une condition suffisante pour la stabilité des systèmes non linéaires. Plusieurs autres scientifiques ont, par la suite, contribué au développement de cette théorie : Chetæv (1934) démontra un théorème sur l'instabilité et Massera (1949, 1956) démontra une condition nécessaire et suffisante de stabilité. Certains ont précisé la théorie comme Malkin (1952), Hahn (1963), Lasalle et Lefschetz (1961), etc.

Si la théorie est d'un abord aisé, sa mise en pratique est, elle, délicate, car la détermination d'une fonction de Lyapunov constitue une difficulté majeure. Plusieurs méthodes de recherche de cette fonction ont été proposées au fil des années, comme la méthode du gradient variable (cf. Schultz et Gibson (1962), Zoubov (1957)), à partir de formes quadratiques (cf. Aizerman et Gantmacher (1964),....). Il existe plusieurs types de stabilité que nous définissons dans la suite.

Considérons U , un ouvert non vide de $\mathbb{R}^n$ contenant 0, et I un intervalle

13. Consultable à l'adresse : <http://cel.archives-ouvertes.fr/docs/00/13/64/97/PDF/Cours-Lyapunov.pdf>

14. <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/16/84/50/PDF/These-EM.pdf>

non-vide de $\mathbb{R}$, non borné à droite. Soient les systèmes de la forme :

$$\dot{x} = f(x) \quad (4)$$

$$\dot{x} = f(t, x) \quad (5)$$

où les fonctions $f : U \rightarrow \mathbb{R}^n$ pour le système (4) et $f : I \times U \rightarrow \mathbb{R}^n$ pour le système (5) sont supposées continues. Une notion essentielle (la première de celle que l'on recherche lors de l'étude de la stabilité d'un système) est la notion de point d'équilibre, points où les vitesses s'annulent.

Quelques définitions générales sur les fonctions

Définition 2.5.1. (Fonction de classe k) Soit $a \in \mathbb{R}^+ \setminus \{0\}$ et $\phi : [0, a] \rightarrow \mathbb{R}^+$, une application continue. On dit que ϕ appartient à la classe k , si :

1. ϕ est strictement croissante ;
2. $\phi(0) = 0$.

Définition 2.5.2. (Fonction de classe k^∞) Une application continue $\phi : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$ appartient à la classe k^∞ si

1. elle est strictement croissante ;
2. $\phi(0) = 0$;
3. $\lim_{y \rightarrow +\infty} \phi(y) = +\infty$

Définition 2.5.3. (Fonction radialement non bornée)

1. Une fonction $v : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ est radialement non bornée si :

$$\lim_{\|y\| \rightarrow +\infty} v(y) = +\infty$$

2. Une fonction $v : I \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ est radialement non bornée en y si :

$$\lim_{\|y\| \rightarrow +\infty} v(t, y) = +\infty$$

et uniformément en t , si, de plus :

$$\forall A > 0, \exists B > 0; \forall y \in \mathbb{R}^n, (\|y\| > B) \Rightarrow (\forall t \in I, v(t, y) > A)$$

3. Une fonction $v : I \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ continue est radialement non bornée uniformément, s'il existe une fonction ϕ de classe k^∞ telle que :

$$v(t, y) \geq \phi(\|y\|), \forall (t, y) \in I \times \mathbb{R}^n$$

Définition 2.5.4. Une fonction $v : I \times U \rightarrow \mathbb{R}$ est décroissante, si et seulement s'il existe un voisinage V_{t_0} et une fonction ψ de classe k telle que :

$$|v(t, y)| \leq \psi(\|y\|), \forall (t, y) \in V_{t_0}$$

Dérivées partielles

Définition 2.5.5. On considère le système (4), et $V : U \rightarrow \mathbb{R}^n$ ayant des dérivées partielles sur U . On définit la dérivée totale $\dot{V}$ pour le système (4) par :

$$\dot{V}(y) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial^i V}{\partial x_i}(y) f_i(y)$$

Définition 2.5.6. On considère le système (5), et $V : I \times U \rightarrow \mathbb{R}^n$ ayant des dérivées partielles sur $I \times U$. On définit la dérivée totale $\dot{V}$ pour le système (5) par :

$$\dot{V}(t, y) = \frac{\partial V}{\partial t}(t, y) + \sum_{i=1}^n \frac{\partial^i V}{\partial x_i} f_i(t, y)$$

Définition 2.5.7. Un point a est un point d'équilibre ou état d'équilibre ou point singulier du système (4) (resp. (5)), si $f(a) = 0$ (resp. si, pour tout $t \in I$, $f(t, a) = 0$).

Remarque 1. Ici, nous ne traitons que le cas où le point d'équilibre est l'origine, ou lorsque l'on peut s'y ramener par un simple changement de variables.

L'application des théorèmes de Lyapunov nécessite la construction d'une fonction de Lyapunov. Pour ce faire, commençons par rappeler la définition des fonctions définies positives.

Fonctions (semi) définies positives

Définition 2.5.8. Une fonction $v : U \rightarrow \mathbb{R}$ est dite semi-définie positive (resp. semi-définie négative), s'il existe un voisinage V de 0 tel que :

1. $v(0) = 0$;
2. Pour tout $y \in V$, $v(y) \geq 0$ (resp. $v(y) \leq 0$).

Elle est dite définie positive (resp. définie négative), s'il existe un voisinage V de 0 tel que :

1. $v(0) = 0$;
2. Pour tout $y \in V$, $v(y) > 0$ (resp. $v(y) < 0$).

Définition 2.5.9. Une fonction $v : I \times U \rightarrow \mathbb{R}$ est dite semi-définie positive (resp. semi-définie négative), s'il existe un voisinage strict V tel que :

1. pour tout $t \in I$, $v(t, 0) = 0$;
2. Pour tout $y \in V$ et $t \in I$, $v(t, y) \geq 0$ (resp. $v(t, y) \leq 0$).

Elle est dite définie positive (resp. définie négative) s'il existe un voisinage strict V qui satisfait les conditions suivantes :

1. pour tout $t \in I$, $v(t, 0) = 0$;
2. il existe $v_0 : V \rightarrow \mathbb{R}$ définie positive (resp. définie négative) telle que :

$$\forall t \in I \text{ et } \forall y \in V, v(t, y) \geq v_0(y) \text{ (resp. } v(t, y) \leq v_0(y)).$$

Dans le cas où v_t est continue, on peut construire la fonction

$$\phi(r) = \inf_{r \leq \|y\| \leq d(0, v)} v_0(y)$$

v_0 étant continue, ϕ est également continue avec $\phi(0) = 0$ et ϕ est croissante au sens large. De plus, ϕ ne peut pas être nulle dans un intervalle $]0, a]$, car sinon v_0 le serait aussi, ce qui est exclu, car v_0 est définie positive. On peut ainsi reformuler la définition de la semi-définie positivité sous une forme plus pratique :

Définition 2.5.10. Soient $t_0 \in I$ et $v : I \times U \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction continue telle que pour tout $t \in I$, $v(t, 0) = 0$. La fonction v est dite définie positive (resp. définie négative), s'il existe un voisinage strict V_{t_0} et une fonction ϕ de classe k , tels que :

$$v(t, y) \geq \phi(\|y\|) \text{ (resp. } v(t, y) \leq -\phi(\|y\|), \forall (t, y) \in V_{t_0}$$

Définition 2.5.11. Si une fonction $V(x)$ définie positive, possède des dérivées partielles continues dans un domaine Ω et si la dérivée de $V(x)$ le long des trajectoires du système étudié est telle que $\dot{V}(x) = \frac{\partial V}{\partial x} \dot{x} \leq 0$, alors $V(x)$ est une fonction de Lyapunov pour notre système.

Lorsque le système étudié dépend explicitement du temps, la fonction de Lyapunov correspondante est, elle aussi, dépendante du temps et la dérivée temporelle dans ce cas est :

$$\dot{V}(x, t) = \frac{\partial V}{\partial x} \dot{x} + \frac{\partial V}{\partial t}$$

Dans le but d'appliquer les différents théorèmes de Lyapunov qui existent, il faut donc pouvoir construire une telle fonction. L'étude des méthodes qui permettent de construire une fonction de Lyapunov, candidate pour un système donné, a motivé une littérature très abondante, à l'image de l'article de Mena-Lorca et Hethcote (1992), qui ont construit une fonction de Lyapunov pour les modèles SIR. Ensuite, Korobeinikov et Wake (2002) ont trouvé une fonction de Lyapunov symétrique en variables, qui a été plus tard étendue à une grande variété de modèles épidémiques, incluant les modèles ayant un grand nombre de compartiments, comme dans Korobeinikov (2004). En 2004, Korobeinikov et Maini ont construit des fonctions de

Lyapunov explicites pour des modèles épidémiques compartimentaux SIR et SEIR ayant une incidence non linéaire de la forme $\beta I^p S^q$, pour le cas où $p \leq 1$ et ont établi leur stabilité globale. Dans le même ordre d'idées, O'Regan *et al.* (2010) ont construit une fonction de Lyapunov pour les classes de systèmes de type SIR et SIRS, et ont établi la stabilité globale de l'équilibre endémique de ces systèmes.

Il existe plusieurs types de stabilité. Nous allons donner quelques définitions de celles qui sont les plus communément usitées.

Les différentes formes de stabilité

Définition 2.5.12. (*Attractivité*) Soit K un compact non vide de U . On dit que K est attractif pour le système (5) si pour tout $t_0 \in I$, il existe un $\delta(t_0) > 0$ tel que :

$$x_0 \in B_{\delta(t_0)}(K) \Rightarrow \text{la solution} \begin{cases} x(t, t_0, x_0) \text{ est définie pour } t \geq t_0 \\ \lim_{t \rightarrow \infty} d(x(t, t_0, x_0), K) = 0 \end{cases}$$

Définition 2.5.13. (*Stabilité simple*) Soit K un compact non vide de U . On dit que K est stable pour le système (5), si, $\forall \epsilon > 0$ et $t_0 \in I$, il existe $\delta(\epsilon, t_0) > 0$ tel que :

$$x_0 \in B_{\delta(\epsilon, t_0)}(K) \Rightarrow \text{la solution} \begin{cases} x(t, t_0, x_0) \text{ est définie pour } t \geq t_0 \\ x(t, t_0, x_0) \in B_\epsilon(K) \end{cases}$$

On peut dire que, si l'on a su définir la stabilité, on peut le faire pour son contraire, c'est-à-dire l'instabilité. Cette dernière répond à la définition suivante.

Définition 2.5.14. (*Instabilité*) Soit K un ensemble topologiquement compact et non vide de U ; on considère le système (5) et on dit que K est instable pour ce système, si K n'est pas stable au sens de la définition 2.5.13.

Définition 2.5.15. (*Stabilité asymptotique*) Soit K un ensemble topologiquement compact et non vide de U . On dit que K est asymptotiquement stable pour le système (5), si :

1. K est stable pour le système (5) ;
2. K est attractif pour le système (5).

Définition 2.5.16. (*Stabilité Asymptotique Globale*) Soit K un compact non vide de U .

On dit que K est globalement asymptotiquement stable pour le système (5), si :

1. K est stable pour ce système ;

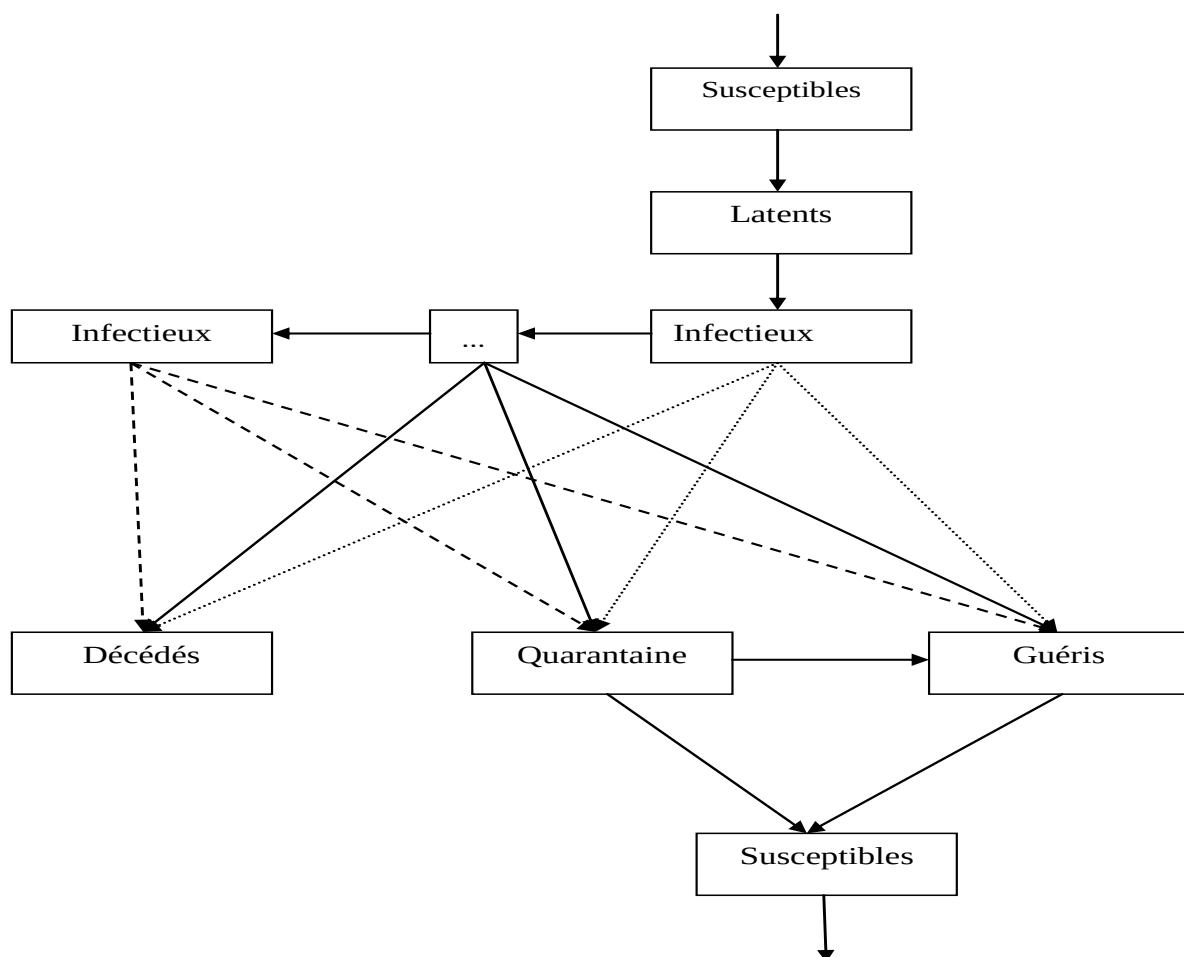


FIGURE 2.4 – Schéma des différents compartiments qu'on peut avoir dans une modélisation épidémiologique.

2. pour tout $t_0 \in I$ et $x_0 \in U$, du système (5) la solution $x(t, t_0, x_0)$ est définie pour tout $t \geq t_0$ et

$$\lim_{t \rightarrow \infty} d(x(t, t_0, x_0), K) = 0$$

d étant la distance définie sur U .

Définition 2.5.17. (Stabilité Uniforme) Un ensemble compact non-vidé K de U est dit uniformément stable pour le système (5) si, pour tout $\epsilon > 0$, il existe $\delta(\epsilon) > 0$ tel que pour tout $t_0 \in I$:

$$x_0 \in B_{\delta(\epsilon)}(K) \Rightarrow \begin{cases} x(t, t_0, x_0) \text{ est définie pour } t \geq t_0 \\ x(t, t_0, x_0) \in B_\epsilon(K), \forall t \geq t_0 \end{cases}$$

Remarque 2. La stabilité uniforme entraîne la stabilité simple, mais la réciproque est en générale fausse.

Cette stabilité répond également à la définition suivante :

Définition 2.5.18. Supposons que 0 soit un point d'équilibre du système (5). On dit que 0 est uniformément stable pour ce système, si et seulement s'il existe une constante $c > 0$ et une fonction ρ de classe k telles que :

$$\forall t_0 \in I, \forall x_0 \in B(0, c), \forall t \geq t_0 \text{ on a : } \|x(t, t_0, x_0)\| \leq \rho(\|x_0\|)$$

Définition 2.5.19. (Stabilité Asymptotique Uniforme)

Un ensemble compact non vide K de $\mathcal{U}$, est dit uniformément asymptotiquement stable pour le système (5), si :

1. K est uniformément stable pour le système (5) ;
2. Il existe $\delta > 0$ tel que pour tout $\epsilon > 0$, il existe $T(\epsilon) > 0$ tel que :

$$\forall t_0, x_0 \in B_\delta(K) \Rightarrow x(t, t_0, x_0) \in B_\epsilon(K), \forall t \geq t_0 + T(\epsilon)$$

Définition 2.5.20. (Stabilité Globale Asymptotiquement Uniforme)

Un ensemble compact non vide K de U est dit globalement uniformément asymptotiquement stable pour le système (5), si K est uniformément stable pour le système (5) et si, $\forall \delta > 0, \forall \epsilon > 0$ il existe $T(\delta, \epsilon) > 0$, tel que :

$$\forall t_0 \in I, \forall x_0 \in B_\delta(K) \Rightarrow x(t, t_0, x_0) \in B_\epsilon(K), \forall t \geq t_0 + T(\delta, \epsilon)$$

Nous pouvons maintenant énoncer les théorèmes dits de Lyapunov.

Théorèmes de Lyapunov dans le cadre autonome

Théorème 2.5.1. (Stabilité) Supposons que 0 soit un point d'équilibre du système (4). S'il existe un voisinage U_{t_0} de 0 et une fonction $V : U_{t_0} \rightarrow \mathbb{R}^+$, continue et à dérivées partielles continues, telle que :

1. V soit définie positive ;

2. la dérivée totale de V , i.e. $\dot{V}$, pour le système (4), soit négative, alors 0 est stable pour le système (4), et on dit que V est une fonction de Lyapunov.

Si, de plus, la dérivée totale $\dot{V}$ pour (4) est définie négative, alors 0 est asymptotiquement stable. V est, dans ce cas, une fonction de Lyapunov stricte.

Théorème 2.5.2. (Instabilité) Supposons que 0 soit un point d'équilibre du système (4). S'il existe un voisinage U de 0 et une fonction $V : U \rightarrow \mathbb{R}^+$, continue et à dérivées partielles continues, telle que :

1. $\forall y \in U \setminus \{0\}, V(y) > V(0)$;
2. la dérivée totale de V , i.e $\dot{V}$, pour le système (4), soit définie positive, alors 0 est instable pour le système (4).

Théorèmes de Lyapunov dans le cadre non autonome

Théorème 2.5.3. (Stabilité) Supposons que 0 soit un point d'équilibre du système (5). S'il existe un voisinage U_{t_0} de 0 et une fonction $V : U_{t_0} \rightarrow \mathbb{R}^+$, continue et à dérivées partielles continues, telle que :

1. V soit définie positive ;
 2. la dérivée totale de V , i.e $\dot{V}$ pour le système (5) soit négative (resp. définie négative) ;
- alors 0 est stable pour le système (5).

La fonction V s'appelle une fonction de Lyapunov.

Si, de plus :

3. V est uniformément borné,
- alors 0 est uniformément stable (resp. uniformément asymptotiquement stable) ;

De plus, si on a :

4. $U = \mathbb{R}^n$ et V est radialement non bornée,
- alors 0 est globalement uniformément stable (resp. globalement asymptotiquement uniformément stable).

Théorème 2.5.4. (Instabilité de Chetaev) Si le système (5) admet l'origine comme point d'équilibre et s'il existe un voisinage $\mathcal{U}_{\square}$, et une fonction $V : \mathcal{U}_{\square} \rightarrow \mathbb{R}^+$ continue et ayant des dérivées partielles continues, telle que :

1. $\forall \epsilon > 0, \exists x_0 \in B(0, \epsilon) ; \forall t \geq 0, V(t, x_0) \leq 0$
2. La fonction V est minorée par une constante finie sur Ω' .¹⁵
3. la dérivée totale $\dot{V}$ pour le système (5) est définie négative sur Ω' , alors l'origine est instable.

15. un sous-domaine non vide de

$$\Omega = \{y \in U_{t_0}; V(t, y) \leq 0, \forall t \geq t_0\}$$

Depuis qu'elle a été mise au point, cette méthode a connu un succès tel, qu'elle est désormais la plus utilisée. C'est ainsi que Mena-Lorca et Hethcote (1992) ont établi la stabilité globale de l'unique point d'équilibre endémique de leur modèle SIRS, quand la taille de la population est variable, que le recrutement de nouveaux individus est constant et que le taux de mortalité est nul. De leur côté, Thieme et van den Driessche (1999) ont considéré un modèle SIRS dans lequel le compartiment des Guéris (R) a des niveaux distribués (*distributed stages*). Ils montrent la stabilité globale de l'unique point d'équilibre endémique, lorsqu'il existe, en utilisant les techniques des équations différentielles intégrales et une fonction de Lyapunov. Dans le même ordre d'idées, Liu *et al.* (2010) s'intéressent à la stabilisation robuste des systèmes linéaires d'inclusions différentielles avec retard. Une loi de rétroaction non linéaire est établie, en utilisant l'enveloppe convexe des fonctions de Lyapunov quadratiques, pour rendre l'état d'équilibre exponentiellement stable ; car on sait en effet que les modèles épidémiologiques avec un taux d'incidence bilinéaire SI ont généralement un équilibre trivial qui est asymptotiquement stable, correspondant à l'équilibre sans maladie ou un équilibre non trivial qui est asymptotiquement stable correspondant à l'équilibre endémique. Lu (2009) a considéré un modèle épidémique SIRS, avec ou sans retard et influencé par des perturbations aléatoires. Il a présenté les conditions de stabilité de l'équilibre sans maladie du modèle SIRS associé au système stochastique.

2.5.2 Le critère de Routh-Hurwitz

Dans l'optique de résoudre le système et après l'obtention de son polynôme caractéristique, viennent la question des points d'équilibre à rechercher, puis celle de la stabilité de ces derniers. Or, lorsque le degré d'une équation est supérieur à 2, la détermination des points d'équilibre n'est pas toujours garantie, et, par la même, la stabilité de ces derniers.

Heureusement que, le critère de Routh-Hurwitz, élaboré en 1874, permet de déterminer la stabilité d'un système, sans pour autant exiger la résolution du polynôme caractéristique. Ce critère est basé sur deux principales conditions, une nécessaire et l'autre suffisante.

Condition nécessaire : Soit le polynôme caractéristique suivant :

$$P_n(x) = a_0x^n + a_1x^{n-1} + \dots + a_{n-1}x + a_n$$

où $\forall i = 0, 1, \dots, n, a_i > 0$ où tous les a_i sont de même signe.

Le critère de Routh-Hurwitz est basé sur une étude des coefficients du polynôme caractéristique. En effet, il requiert la construction d'un tableau, dont les première et deuxième lignes sont respectivement constituées des termes $a_n, a_{n-2}, a_{n-4}, \dots$ et $a_{n-1}, a_{n-3}, a_{n-5}, \dots$. Les termes des lignes suivantes se calculent à partir de ceux des lignes précédentes selon la formule

de récurrence ci-dessous :

$$A_{n-j} = B_{n-j+2} - \frac{A_{n-j+2}}{A_{n-j+1}} B_{n-j+1} B_{n-j} = C_{n-j+2} - \frac{A_{n-j+2}}{A_{n-j+1}} C_{n-j+1} \dots$$

Cela permet de remplir un tableau comme celui illustré ci-dessous.

$a_n = A_n$	$a_{n-2} = B_n$	$a_{n-4} = C_n$	...	$a_0 (n \text{ pair})$
$a_{n-1} = A_{n-1}$	$a_{n-3} = B_{n-1}$	$a_{n-5} = C_{n-1}$	...	$a_0 (n \text{ impair})$
$a_{n-2} - \frac{a_n a_{n-3}}{a_{n-1}} = A_{n-2}$	$a_{n-4} - \frac{a_n a_{n-5}}{a_{n-1}} = B_{n-2}$	C_{n-2}	...	0
A_{n-3}	B_{n-3}	C_{n-3}	...	0
...	...	...	...	0
A_2	$a_0 = B_0$	0	...	0
A_1	0	0	...	0
$a_0 = A_0$	0	0	...	0

La proposition suivante nous permet d'avoir une *condition suffisante* pour la stabilité d'un système.

Proposition 2.5.21. *Le système est stable, si et seulement si, tous les termes de la première colonne du tableau de Routh (appelée série de Routh ou colonne de Routh) sont de même signe, c'est-à-dire si tous les coefficients A_i sont de même signe.*

A ce stade, nous avons quelques propriétés importantes qui découlent de ce critère :

- *Il y a autant de racines à partie réelle positive que de changements de signe dans la colonne de Routh.*
- *L'apparition de lignes de zéros signifie qu'il existe des racines doubles imaginaires pures.*
- *Si $A_0 = 0$ et les autres A_i sont de même signe, alors le polynôme caractéristique a une racine nulle et $n - 1$ racines à parties réelles négatives.*
- *Si $A_1 = 0$ et que les autres termes A_i sont tous de même signe, alors le polynôme caractéristique possède deux racines complexes conjuguées et $n - 2$ racines à partie réelle négative.*

La vérification de la stabilité d'un système est immédiate, lorsque les coefficients a_i ont des valeurs numériques connues ; dans le cas contraire, les conditions de stabilité s'écrivent sous forme d'inégalités. Le critère de Routh-Hurwitz est surtout utilisé dans le cas de modèles déterministes, comme l'ont fait Li *et al.* (2006) pour l'étude de leur modèle de type SEIR, avec une immigration supposée constante. Après l'obtention d'une région de faisabilité, ils trouvent des conditions permettant la positivité des Infectieux

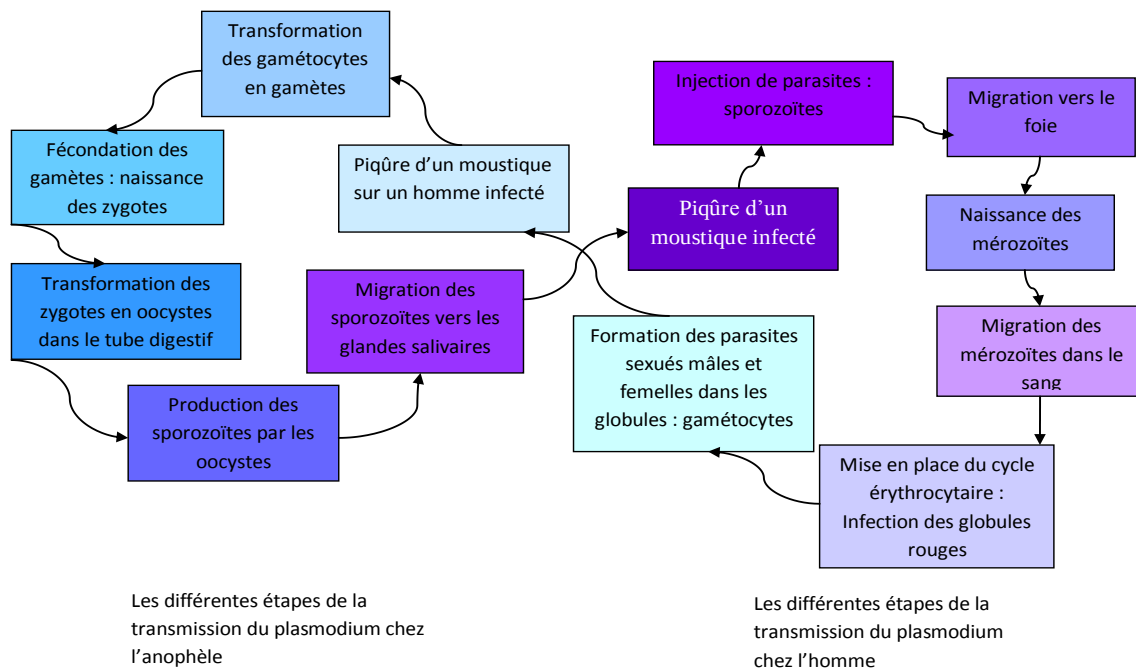


FIGURE 2.5 – Schéma des différentes étapes de transmission du paludisme chez le vecteur et chez l'hôte

en l'état d'équilibre endémique et déterminent le taux de reproduction de base. Puisque qu'ils considèrent que la population est constante, Li *et al.* occultent l'équation des Susceptibles, dans le cas endémique. Puis, après avoir déterminé l'équation caractéristique du système, ils trouvent la condition menant à la stabilité asymptotique de l'équilibre endémique du système étudié. Song et Ma (2006) ont, eux aussi, utilisé ce critère pour déterminer la stabilité asymptotique locale du point d'équilibre endémique, dans un modèle avec retard. Ils ont étudié une revisite du modèle SIR, en y incluant un retard chez les Infectieux, pour modéliser la période d'incubation, avec trois taux de mortalité différents, en fonction du compartiment dans lequel se trouve l'individu, en faisant bien entendu l'hypothèse que le taux de mortalité des Infectieux est plus important que les deux autres et que le taux de natalité dépend de la densité.

2.6 La notion de retard dans la modélisation

Pour construire un modèle dans lequel la théorie colle avec la réalité sur le terrain, il faut connaître le fonctionnement biologique de ce que l'on veut modéliser. La modélisation dépend donc étroitement des connaissances biologiques, et aussi et surtout de ce que l'on veut montrer, c'est-à-dire de l'aspect que l'on veut mettre en lumière (Rogier et Sallet 2004).

C'est dans cette optique que le retard a de plus en plus d'importance dans la modélisation, et les équations à retard sont, par là même, de plus en plus utilisées. Ces équations se sont étendues à de nombreux domaines, comme la physique, la biologie ou la théorie des épidémies, pour ne citer que celles-ci. Le retard joue un rôle important en épidémiologie, car, dans le cas d'une maladie infectieuse comme le paludisme par exemple, il permet de prendre en compte la période d'incubation, c'est-à-dire le temps entre le moment où un individu est infecté par une maladie et celui où il est capable de transmettre cette maladie à son tour. On peut ainsi voir, dans la Figure 2.5, comment le *Plasmodium* se transmet chez les vecteurs que sont les anophèles femelles et chez les hôtes que sont les hommes.

Le retard a été introduit par Volterra, qui a utilisé un terme intégral, dans lequel il a distribué le retard, pour examiner l'effet cumulatif du taux de mortalité d'une espèce.

Le modèle qui a été considéré dès lors est une équation intégral-différentielle (équation logistique à retard distribué) :

$$\frac{dx}{dt}(t) = rx(t)\left(1 - \frac{1}{K} \int_0^{+\infty} F(t-s)x(s)ds\right)$$

où F représente le noyau retard, correspondant à une pondération du retard. Plusieurs autres auteurs ont introduit le retard dans leurs modèles. Ma *et al.* (2002) ont fait l'étude de la continuité d'un modèle épidémique SIR, avec des retards distribués. Basé sur des techniques connues sur les ensembles limites des systèmes différentiels, ils montrent que, pour tout délai, le modèle épidémique SIR est permanent, si, et seulement si, l'équilibre endémique existe. C'est ainsi que Song *et al.* (2007) ont, eux aussi, considéré la continuité d'un modèle épidémique SIR modifié par un retard, possédant un taux de natalité dépendant de la densité. Ils montrent que la dynamique globale de leur modèle est similaire à celle obtenue dans le modèle de Ma *et al.*.

La dynamique de rétroaction des moustiques à l'homme et de l'homme aux moustiques nécessite des retards considérables, en raison des périodes d'incubation des parasites. C'est dans ce cadre que Ruan *et al.* (2008) ont ainsi introduit le retard dans le modèle de Ross-McDonald pour la transmission du paludisme. En étudiant le nombre de reproduction de base obtenu, ils montrent que celui-ci est une fonction décroissante des deux retards introduits. Puis Meng *et al.* (2009) ont proposé un modèle de maladie épidémique SEIRS, avec deux retards et une transmission verticale (c'est-à-dire des parents vers les enfants). L'analyse de la dynamique des comportements du modèle se fait sous l'effet de la vaccination. Ils obtiennent des conditions suffisantes pour la continuité du modèle épidémique, sous l'impulsion de la vaccination, et montrent que les temps de retard, l'effet de la vaccination et la transmission verticale peuvent causer différents effets sur la dynamique du comportement du modèle, et ce au moyen d'analyses numériques.

Le lecteur est renvoyé à la bibliographie du chapitre suivant et à la biblio-

graphie générale, à la fin du manuscrit, pour les références citées dans ce chapitre.

Chapitre 3

Demography and Diffusion in Epidemics : Malaria and Black Death Spread

J. Gaudart¹, M. Ghassani², J. Mintsas², M. Rachdi², J. Waku² and J. Demongeot^{2,3},

This chapter is from the article on *Acta Biotheoretica* de Septembre 2010, Volume 58, Issue 2-3, pp. 277-305.

Abstract. The classical models of epidemics dynamics by Ross and McKendrick have to be revisited in order to incorporate elements coming from the demography (fecundity, mortality and migration) both of host and vector populations and from the diffusion and mutation of infectious agents. The classical approach is indeed dealing with populations supposed to be constant during the epidemic wave, but the presently observed pandemics show duration of their spread during years imposing to take into account the host and vector population changes as well as the transient or permanent migration and diffusion of hosts (susceptible or infected), as well as vectors and infectious agents. Two examples are presented, one concerning the malaria in Mali and the other the plague at the middle-age.

Keywords. Epidemics modelling · Contagious diseases · Endemic state · Black Death · Demographic dynamics Reaction-diffusion.

3.1 Introduction

Major advances in epidemics modelling have been done recently by introducing demographic aspects (i.e. consideration of host and vector populations whose

1. LERTIM, EA 3283, Aix-Marseille University, Faculty of Medicine, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 5, France

2. TIMC-IMAG, AGIM3, UMR CNRS 5525, Faculty of Medicine of Grenoble, University J. Fourier, La Tronche, 38700, France

3. Corresponding author : Jacques.Demongeot@imag.fr

global size changes during both epidemic and endemic histories) as well as spatial aspects about host, vector or infectious agent spread or genetic change (Gaudart *et al.* 2010). Mathematical tools corresponding to these improvements have been recently introduced making the classical models more realistic, hence more convenient for prediction and anticipation (like vaccination or other measures of public health limiting the contagion). As examples of application, the dynamics of two infectious diseases will be studied : the malaria endemics in the South of Mali, and a well-known historic plague epidemics, the Black Death (1347-1352), which occurred at the Middle Age and whose demographic and socio-economic consequences were dramatic : about 25 million deaths in Europe, and 25 million in Asia (Prentice and Rahalison 2007).

Despite remaining simple, the models presented in this paper account qualitatively for the morphology of the endemic spatial distribution and the epidemic front waves. Perspectives will be drawn concerning present epidemic risks, in which a model like those well retro-predicting the Black Death episode could be "mutatis mutandis" useful to predict the dynamical behavior of future epidemics.

3.2 Classical epidemiology : the Ross-McKendrick model

After the first historical model by Bernoulli (Bernoulli 1760 ; Zeeman 1993 ; Dietz and Heesterbeek 2000 and 2002) proposed for explaining the small pox dynamics, many discussions occurred about the efficacy of firstly the inoculation and secondly the vaccination (d'Alembert 1761 ; Murray 1763 ; L'Epine 1764 ; Lambert 1772 ; May 1770 ; Trembley 1796). In the model princeps, the population is divided into susceptibles (not yet been infected) and immunes (immunized for the rest of their life after one infection), and the two variables are $u(a)$, the probability for a newborn individual of being susceptible (and alive) at age a , and $w(a)$, the probability of being immune (and alive) at age a . R. Ross (Ross 1916) and A.J. McKendrick (McKendrick 1925 ; Kermack and McKendrick 1932 and 1933) proposed a differential model called Susceptible-Infectives-Recovered with immunity (SIR) model, whose equations are :

$$\begin{aligned} dS/dt &= \delta S + \delta I + (\delta + \gamma)R - \beta SI - \delta S \\ dI/dt &= \beta SI - (\nu + \delta)I \\ dR/dt &= \nu I - (\delta + \gamma)R \end{aligned} \tag{1}$$

where S (resp. I , R) denotes the size of Susceptible (Infective, Recovered) population with $S + I + R = N$, β (resp. δ , γ , ν) being the contagion (resp. death/birth, loss of resistance, immunization) rate (Fig.3.1) (May and Anderson 1984). The epidemic parameter $R_0 = \beta N / (\gamma + \delta)$ is the mean number of secondary infecteds by one primary infective and predicts, if it is greater than 1, the occurrence of an epidemic wave. By defining age classes called S_i , I_i and R_i ($i = 1, \dots, n$) in each subpopulation S , I and R , we have at any stationary state (S^* , I^* , R^*) :

$$u^*(i) = \frac{S_i^*}{S_1^*}, v^*(i) = \frac{I_i^*}{I_1^*}, w^*(i) = \frac{R_i^*}{R_1^*} \tag{2}$$

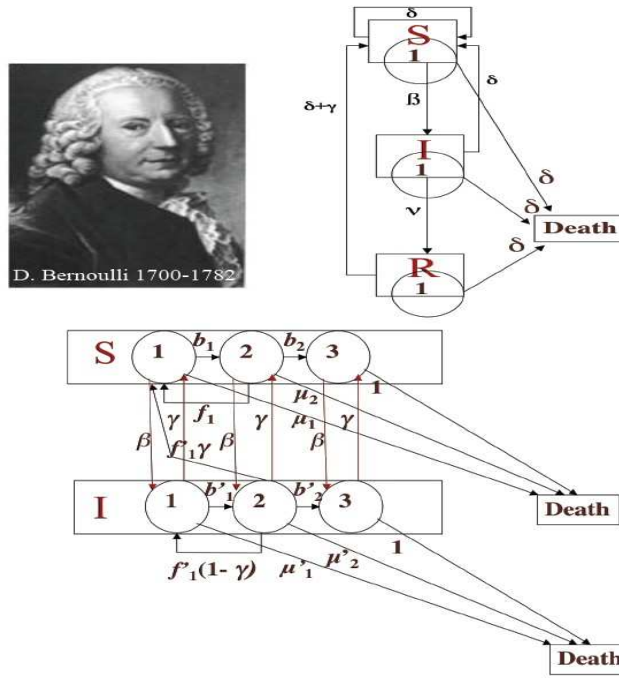


FIGURE 3.1 – Picture of D. Bernoulli (top left); interaction digraphs of the Ross-McKendrick model having one (top right) and three (bottom) age classes, with identical β_i 's and γ_i 's and no fecundity in elderly classes S_3 and I_3

The relationships (2) between the probabilities for a newborn of being alive and either susceptible, infected or immune at age a make the link between the Bernoulli and the Ross-McKendrick models, but the weakness of the later still resides in many insufficiencies and approximations :

- when the population size of either susceptibles or infectives tend to be very large, the quadratic term SI has to be replaced by a Michaelian term $SI/(k + S)(k' + I)$
- the immunized infectives or healthy carriers are neglected
- the total population size is supposed to be constant, the fecundity just equaling the natural mortality. The Bernoulli model taken implicitly into account the fecundity, and explicitly the natural mortality. The model by d'Alembert improved the Bernoulli's one by distinguishing the specific mortality due to the infectious disease from the natural one, being more widely applicable than the model by Bernoulli which was restricted to immunizing infections. In d'Alembert's method the only task was to calculate the survival function after eliminating a particular cause of death (the infectious disease), but the Bernoulli's approach provided much more insight for a mechanistic interpretation of infectious disease data
- variables and parameters are not depending on space (no migration nor population displacement)
- parameters are not depending on time (no genetic adaptation of infectious agent or human population, even very slow compared to the fast dynamics of epidemics).

We will now improve the Ross-McKendrick model by trying to partly compensate these defects. We will first introduce the age classes into the host population to

account for its growth, the space dependence to account for the host and vector population migration, and eventually propose to take into account the genetic changes in all concerned populations before presenting an example of application and some perspectives.

3.3 Introduction of demographic dynamics

3.3.1 Introduction of age classes

By introducing age classes, we add new demographic parameters as the fecundity rate f_i , equal to the mean number of offsprings a person in class i is sending in class 1 between t and $t + dt$, and the survival (resp. death) rate b_i (resp. μ_i) equal to the probability to survive from age i to age $i + 1$ (resp. to die at age i) between t and $t + dt$. When the biological age is defined by the physiology of cells and tissues (Demongeot 2009) with the possibility to remain in the same age between t and $t + dt$ (despite of the fact that the chronological age is increasing of dt), then $\beta + b_i + \mu_i < 1$. The equations of the extended Ross-McKendrick model corresponding to 2 age classes are the following (cf. Fig. 3.1, by reducing the class number from 3 to 2) :

$$\begin{aligned}
\frac{dS_1}{dt} &= -(\beta_{11}I_1 + \beta_{12}I_2)S_1 - b_1S_1 + \gamma_1I_1 + f_1^S S_1 \\
&\quad + f_2^S S_2 + (1 - \theta_1)f_1^I I_1 + (1 - \theta_2)f_2^I I_2 - \mu_1S_1 \\
\frac{dS_2}{dt} &= -(\beta_{21}I_1 + \beta_{22}I_2)S_2 + b_1S_1 + \gamma_2I_2 - \mu_2S_2 \\
\frac{dI_1}{dt} &= (\beta_{11}I_1 + \beta_{12}I_2)S_1 - b_1' I_1 - \gamma_1I_1 + \theta_1 f_1^I I_1 + \theta_2 f_2^I I_2 - \mu_1' I_1 \\
\frac{dI_2}{dt} &= (\beta_{21}I_1 + \beta_{22}I_2)S_2 + b_1' I_1 + \gamma_2I_2 - \mu_2' S_2
\end{aligned} \tag{3}$$

herein μ_i' incorporates the mortality rate due to the disease, β_{ji} is the "efficient contagion rate" of susceptible S_j by infective I_i , $1/\gamma_i$ is the duration of the infective stage, f_i^z , with $i = 1, 2$ and $z = S, I$, denote fertility rates satisfying $0 \leq f_i^I \leq f_i^S$, and finally $0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1$ are the probabilities of vertical transmission. To be more precise in introducing the age classes, in particular with the biological age, we have to recall the classical models used for modelling the population growth (Doliger 2006 ; Demongeot 2009).

3.3.2 Leslie model

The population growth has been modelled by Leslie (Leslie 1945) using the "age pyramid" vector $x(t) = (x_i(t))_{i=1, \dots, n}$, where $x_i(t)$ represents the size of the age class i at time t , with i ranging from the birth age 1 to the maximal death age n , whose discrete dynamics is governed by the matrix equation :

$$x(t) = L x(t - 1), \tag{4}$$

where

$$L = (L_{ij}) = \begin{pmatrix} f_1 & f_2 & f_3 & \cdots & \cdot & f_n \\ b_1 & 0 & 0 & \cdots & \cdot & 0 \\ 0 & b_2 & 0 & \cdots & \cdot & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & b_{n-1} & 0 \end{pmatrix} \quad (5)$$

and where $b_i = 1 - \mu_i \leq 1$, $\forall i = 1, \dots, n$, is the survival probability between ages i and $i+1$ and f_i is the fecundity at age i (i.e. the mean number of offsprings from an individual at age i). The dynamical stability for the L^2 distance between the stationary age pyramid w and the current age pyramid is related to $|\lambda - \lambda'|$, the modulus of the difference between the dominant and sub-dominant eigenvalues of L , namely $\lambda = e^r$ and λ' (r being the Malthusian growth rate), where w is the eigenvector of L corresponding to λ . The dynamical stability for the Kullback distance to the stationary distribution of the probabilities that the mother of a newborn be in age i , is related to the population entropy H (Demongeot and Demetrius 1989).

3.3.3 Usher model

The possibility to remain in the same biological age (corresponding to an increase of the longevity) or to pass over a biological age state (corresponding to an acceleration of ageing) between t and $t+dt$ has been modelled by Usher (Usher 1969) using the vector $x(t)$, whose discrete dynamics is ruled by the matrix equation :

$$x(t) = U x(t-1) \quad (6)$$

where

$$U = (U_{ij}) = \begin{pmatrix} \alpha_1 + f_1 & f_2 & f_3 & \cdots & f_{n-1} & f_n \\ \beta_1 & \alpha_2 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ \gamma_1 & \beta_2 & \alpha_3 & \cdots & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & \alpha_{n-1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & \beta_{n-1} & \alpha_n \end{pmatrix} \quad (7)$$

and where α_i (resp. β_i and γ_i) is the probability to remain in state i (resp. to go to state $(i+1)$ and $(i+2)$) between times t and $t+1$, with $\alpha_i + \beta_i + \gamma_i = 1 - \mu_i \leq 1$, $\forall i = 1, \dots, n$. Like in the Leslie model of the previous Section, the dynamical stability for the L^2 distance between the stationary age pyramid w and the current age pyramid is linked to $|\lambda - \lambda'|$.

3.3.4 Mathematical properties

Let us suppose that the last fecundity parameter f_n is strictly positive (which is for example the case for both host and vector populations if the last age class keeps at least one fertile individual), then because the subdiagonal is supposed to be strictly positive, L and U are irreducible and non-negative. Then from the Frobenius' theorem, L and U have a strictly positive, simple dominant eigenvalue λ , with an associated strictly positive eigenvector (stable age pyramid). The population is constant (resp. in explosion, in extinction) if the Malthusian parameter r verifies : $r = \log(\lambda) = 0$ (resp. > 0 , < 0). For example, let us consider the model with two age classes both for hosts and vectors, whose dynamics is driven by Eq. 3 and interaction graph is given in the case of 3 age classes in Fig. 3.1. Let us denote

$s_i = kS_i$ and $i_i = kI_i$. Various possibilities of demographic evolution and stability of the endemic state can be observed depending on the set of values fixed for the model parameters :

1. $f_2^S = 499k/100$, $f_2^I = 0.2k$, $b_1 = 98k/96$, $b'_1 = k$, $\mu_1 = \mu'_1 = 0$, $\mu_2 = 49k/100$, $\mu'_2 = 4k/5$, $\beta_{11} = 4k^2/100$, $\gamma_1 = k/5$, $\beta_{22} = \beta_{12} = \beta_{21} = 0$, $\gamma_2 = 0$. Then, if $k = 1$, we have :

$$\begin{aligned}\frac{dS_1}{dt} &= (20 - 4S_1)I_1/100 - 98S_1/100 + 499S_2/100 \\ \frac{dS_2}{dt} &= 98S_1/100 - 49S_2/100 \\ \frac{dI_1}{dt} &= 4I_1S_1/100 - I_1/5 - 4I_1/5 + 0.2I_2 \\ \frac{dI_2}{dt} &= 4I_1/5 - 4I_2/5\end{aligned}\tag{8}$$

The two stationary points are denoted by $(s_1^*, s_2^*, i_1^*, i_2^*) = (0, 0, 0, 0)$ and $(s_1^{**}, s_2^{**}, i_1^{**}, i_2^{**}) = (20, 40, 15, 15)$ and they are both locally unstable. It is easily proved by calculating the Jacobian matrix J of the system (8) at the second endemic state and searching for roots of its characteristic polynomial. For the second stationary point, we have :

$$J - \lambda I \approx \begin{pmatrix} -1.6 - \lambda & 5 & -0.8 & 0 \\ 1 & -0.5 - \lambda & 0 & 0 \\ 0.6 & 0 & -0.2 - \lambda & 0.2 \\ 0 & 0 & 0.8 & -0.8 - \lambda \end{pmatrix}$$

Its characteristic polynomial P satisfies :

$$\begin{aligned}P(\lambda) &= (-0.8 - \lambda)[(-0.2 - \lambda)[(-0.5 - \lambda)(-1.6 - \lambda) - 5] - 0.48(0.5 + \lambda)] \\ &\quad - 0.16[(-0.5 - \lambda)(-1.6 - \lambda) - 5]\end{aligned}$$

$P(0) > 0$ and $P(\infty) > 0$, then $\lambda > 0$

$P(1) < 0$, then $\lambda > 1$.

$$\begin{aligned}P(\lambda) &= (-0.8 - \lambda)[-\lambda^3 + 1.9\lambda^2 + 4.94\lambda + 0.6] - 0.16\lambda^2 - 0.336\lambda + 0.672 \\ &= \lambda^4 - 1.1\lambda^3 - 3.42\lambda^2 - 4.552\lambda - 0.48 - 0.16\lambda^2 - 0.336\lambda + 0.672 \\ &= \lambda^4 - 1.1\lambda^3 - 3.58\lambda^2 - 5.188\lambda + 0.192\end{aligned}$$

$$P'(\lambda) = 4\lambda^3 - 3.3\lambda^2 - 7.16\lambda - 5.188$$

$$P''(\lambda) = 12\lambda^2 - 6.6\lambda - 7.16$$

$$P'''(\lambda) = 24\lambda - 6.6$$

From the endemic state, the population grows with a Malthusian parameter greater than 1 (on Fig. 3.2, the dominant eigenvalue λ is greater than 3), then N is not constant and the Ross-McKendrick framework is no more available.

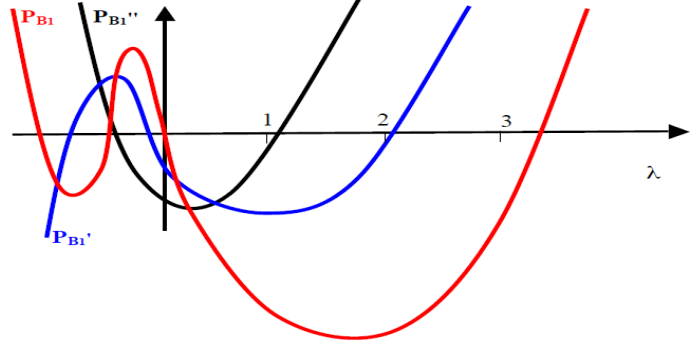


FIGURE 3.2 – Graphs of the functions $P(\lambda)$, $P'(\lambda)$ and $P''(\lambda)$

2. $f_2^S = 109k/100$, $f_2^I = 0.2k$, $b_1 = 98k/96$, $b_1' = k$, $\mu_1 = \mu_1' = 0$, $\mu_2 = 49/100$, $\mu_2' = 4k/5$, $\beta_{11} = 4k^2/100$, $\gamma_1 = k/5$, $\beta_{22} = \beta_{12} = \beta_{21} = 0$, $\gamma_2 = 0$.
Then, if $k = 1$:

$$\begin{aligned}\frac{dS_1}{dt} &= (20 - 4S_1)I_1/100 - 98S_1/100 + 109S_2/100 \\ \frac{dS_2}{dt} &= 98S_1/100 - 49S_2/100 \\ \frac{dI_1}{dt} &= 4S_1I_1/100 - I_1/5 - 4I_1/5 + 0.2I_1 \\ \frac{dI_2}{dt} &= 4I_1/5 - 4I_2/5\end{aligned}\tag{9}$$

The characteristic polynomial P of the endemic state $(s_1^{**}, s_2^{**}, i_1^{**}, i_2^{**}) = (20, 40, 2, 2)$ of the system (9) satisfies :

$$\begin{aligned}P(\lambda) &= (0.8 - \lambda)[(-1.8 - \lambda)(-0.5 - \lambda)(-1 - \lambda) - 1] - 0.05(0.5 + \lambda) \\ &\quad - 0.16[(-0.5 - \lambda)(-1 - \lambda) - 1]\end{aligned}$$

Then $P(0) < 0$ and $P(\infty) > 0$, ensuring that the dominant eigenvalue λ is strictly positive, and $P(1) > 0$, then $\lambda < 1$. The endemic state is unstable and all populations are in extinction.

3. $f_2^S = k$; $f_2^I = 3k/4$; $b_1 = b_1' = 3k/4$; $\mu_1 = \mu_1' = 0$; $\mu_2 = \mu_2' = k$; $\beta_{11} = k^2/4$; $\gamma_1 = k/4$; $\beta_{22} = \beta_{12} = \beta_{21} = 0$; $\gamma_2 = 0$.
Then, if $k = 1$:

$$\begin{aligned}\frac{dS_1}{dt} &= (1 - S_1)I_1/4 - 9S_1/16 + S_2 \\ \frac{dS_2}{dt} &= 9S_1/16 - S_2 \\ \frac{dI_1}{dt} &= S_1I_1/4 - I_1/4 - 9I_1/16 + 3I_2/4 \\ \frac{dI_2}{dt} &= 9I_1/16 - I_2\end{aligned}\tag{10}$$

The characteristic polynomial P of the endemic state $(s_1^{**}, s_2^{**}, i_1^{**}, i_2^{**}) = (1/4, 9/64, 0, 0)$ of the system (10) satisfies :

$$\begin{aligned} 16^4 P(\lambda) &= (-16 - 16\lambda)[(-12 - 16\lambda)[(-16 - 16\lambda)(-9 - 16\lambda) - 144] \\ &\quad - 108[(-9 - 16\lambda)(-16 - 16\lambda) - 144]] \end{aligned}$$

Then $P(0) = 0$, $P(\infty) > 0$ and $P(x) > 0$, if $x > 0$, ensuring that the dominant eigenvalue λ is equal to zero. All populations are locally stable only in the Lyapunov sense, but are asymptotically unstable.

4. $f_2^S = k/2$, $f_2' = 0$, $b_1 = b_1' = 2k/3$, $\mu_1 = \mu_1' = 0$, $\mu_2 = \mu_2' = k$, $\beta_{11} = k^2/2$, $\gamma_1 = k/2$, $\beta_{22} = \beta_{12} = \beta_{21} = 0$, $\gamma_2 = 0$. Then, if $k = 1$:

$$\begin{aligned} \frac{dS_1}{dt} &= (1 - S_1)I_1/2 - S_1/3 + S_2/2 \\ \frac{dS_2}{dt} &= S_1/3 - S_2 \\ \frac{dI_1}{dt} &= S_1I_1/2 - I_1/2 - I_1/3 \\ \frac{dI_2}{dt} &= I_1/3 - I_2 \end{aligned} \tag{11}$$

The characteristic polynomial P of the endemic state $(s_1^{**}, s_2^{**}, i_1^{**}, i_2^{**}) = (2/3, 2/9, 2/3, 2/9)$ of the system (11) satisfies :

$$\begin{aligned} 6^4 P(\lambda) &= (-6 - 6\lambda) [-216\lambda^3 - 408\lambda^2 - 294\lambda - 54] \\ &= 1296\lambda^4 + 3774\lambda^3 + 4212\lambda^2 + 2088\lambda + 324 \end{aligned}$$

Then $P(0) > 0$, $P(\infty) > 0$ and $P(x) > 0$, if $x > 0$, ensuring that the dominant eigenvalue λ is strictly negative. The endemic state is locally stable.

3.4 Introduction of spatial dynamics

The introduction of the space in Ross-McKendrick models can be made through stochastic spatial Markovian or renewal models (Demongeot and Fricot 1986), or deterministic Partial Differential Equations (PDE) in which the diffusion of hosts or vectors is modelled by the Laplacian operator Δ or possibly the d'Alembertian $\square$, when some sub-populations can present an accelerated ageing (Demongeot 2009b). These models are called SIGR with Diffusion (SIGRD) (de Magny *et al.* 2005). The Bankoumana model is a double SIGRD model (Gaudart *et al.* 2007, 2009 and 2010) whose PDE equations have spatial initial conditions essentially determined by the spawning zones of mosquitos in backwater places.

These zones are depending on the rainfall, e.g. the spawning places of *Anopheles gambiae* - the malaria vector - are located on backwater perimeter, whose length is equal to 0 in absence of rain (stable dry season), tends to infinity when backwater is progressively fulfilled by water (fractal transient phase during the season transition) and diminishes until $2\pi R$, where R is the radius of the final backwater mare (stable rainy season). During the susceptible host and infective *Anopheles* spread, the maximum of contagion is observed on the common zones of least diffusion of

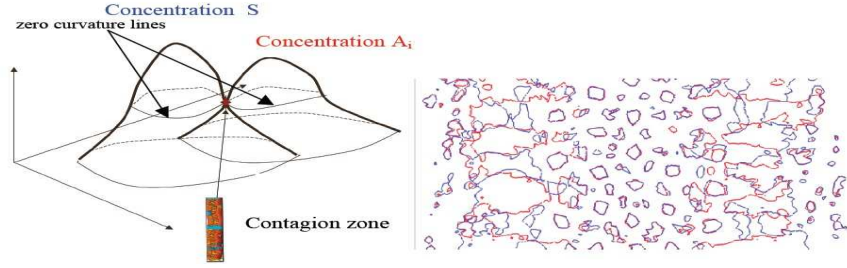


FIGURE 3.3 – Representation of the co-evolution of the 0-diffusion domains for interacting species S (blue) and A_i (red) in case of isotropic diffusion (left). Asymptotic co-existence of S and A_i on their common 0-diffusion domain (right)

both hosts and vectors, which can be asymptotically confounded : as for the morphogens interaction in morphogenesis, the common zero-diffusion domain allows a maximum of contagious contacts between interacting species (Abbas *et al.* 2009). During the stable rainy season, taking into account the diffusion of all vector subpopulations A_s , A_g and A_i (*Anopheles* susceptible, infected/non infective and infective) until the human subpopulations S , G , I and R (susceptible, infective, infected/non infective and recovered), it is possible to simulate the model and compare its numerical results to the data recorded on the ground, showing a good fit. In order to improve this fit, contagion parameters are chosen depending on space, e.g. maximum in zones where diffusion of infective vectors and hosts (whose concentration is respectively A_i and G) is minimum and in zones where concentration of susceptibles (A_s and S) is maximum ensuring locally a large coexistence time, hence a high contagion rate between large interacting subpopulations (Dutertre 1976). In case of isotropic diffusion, the zero Laplacian (or zero curvature or maximal gradient) lines of the concentration surfaces of the concerned populations become, if they intersect, a contagion frontier, where hosts, vectors and infectious agents interact. These lines correspond to regions where the mean Gaussian curvatures on surfaces of concentration S and A_i , defined respectively by $\partial^2 S / \partial x^2 \partial^2 S / \partial y^2 - (\partial^2 S / \partial x \partial y)^2$ and $\partial^2 A_i / \partial x^2 \partial^2 A_i / \partial y^2 - (\partial^2 A_i / \partial x \partial y)^2$, vanish. Figure 3.3 shows the possibility of such an intersection on only one tangency point or two intersection points (left) and on whole zero-diffusion curves asymptotically confounded (right) for a convenient value of the ratio between the diffusion coefficients DS/DA_i (Abbas *et al.* 2009).

3.5 Biological age definition

The discrete Usher matrix Eq.6 can be replaced by its continuous equivalent modelling the population growth, e.g. a von Foerster-like partial differential equations, where σ_S denotes the biological age shift of an individual susceptible with

respect to its chronological age t :

$$\sigma_S S_x(a, t) + S_t(a, t) = -\mu_S S(a, t), \quad (12)$$

where $S(a, t)$ is the number of susceptibles in biological age a at time t .

If the dependence on the biological age authorizes the ageing acceleration γ_S of an individual with respect to its chronological age t , the generalized von Foerster equation can be used (Demongeot 2009) :

$$\sigma_S S_x(a, t) + \square S + S_t(a, t) = -\mu_S S(a, t), \quad (13)$$

where the demographic d'Alembertian operator is equal to $\square S = \gamma_s \partial^2 S / \partial a^2 - \Delta N$ and where μ_S is the natural mortality coefficient of the susceptibles (Demetrius 1979 ; Demongeot 1983 ; Brouns and Denuit 2001).

The same type of equation can be used for all host and vector population dynamics. The values of parameters like σ_S, γ_S and μ_S can depend both on space, biological age and time.

3.6 Introduction of saturation kinetics and genetic drifts

As noticed in (Horie *et al.* 2010), the viral genome is easily mutating and transferring new genes to both hosts and vectors, these latter being often also hosts and rarely neutral healthy carriers. The vast majority of these new genes apparently do nothing, but some still produce working proteins or contribute to code for small regulatory RNAs (siRNAs or miRNAs) or for RNA-binding oligo-peptides, important translation factors. It is yet impossible to know what these RNAs, peptides or proteins exactly do. But our ancestors have domesticated their viral interlopers to act as partners of our cells (Fig. 3.4). In the example discovered by (Horie *et al.* 2010), bornaviruses have clearly taken part to the evolution of mammals.

Taking into account in the models of viral epidemics these genetic transfer could allow to explain the apparition of resistances both in hosts and vectors diminishing their ability to build viral proteins, and also on the viral side, could render explicit certain strategies for escaping the host immunologic defences (Demongeot *et al.* 2009 ; Thuderoz *et al.* 2010). A way to incorporate this triple win game (wins for hosts, vectors and also infectious agents which have survived and coexist together during the evolution) consists in rendering dependent the contagion, fecundity, longevity and death parameters of both hosts and vectors on the level of contact represented by the term $\beta S A_i$. This dependence is supposed to decrease β, σ, γ and μ , and at the same time increase f : indeed, the largest is the contact number, the most adapted in terms of low susceptibility, high fecundity and longevity are the population of hosts and vectors offering to the infectious agent numerous targets to survive, and to hosts and vectors a way to evolve rapidly in order to increase their adaptive power. The decreasing functions could be linear between two thresholds, the upper corresponding to the situation of a new infectious agent whose virulence is maximal, and the lower to endemics resulting from a long cohabitation between the infectious disease actors. The advantage for vectors would be for example clear, if the host disease causes also a disease in the vector, because evolved vectors with resistance would be healthier and would have an adaptive

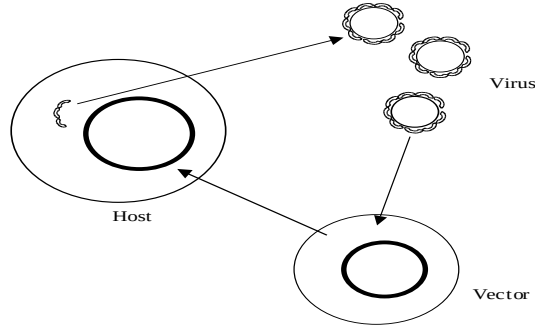


FIGURE 3.4 – The triple wins game in which hosts and vectors use the viral genome for making evolve their own genomes, and the viruses survive thanks to these latter, which code for their proteins

advantage. The strategy of infectious agents would be then to evolve around the vectors and hosts defences, circumventing and overcoming them (Baum *et al.* 2004). The observation in model simulations of a periodic time evolution of the parameter values with the possibility to randomly reset them at their upper threshold values (representing the mutation of an ancient virus or the occurrence of a new one) could render the model more realistic hence more adapted to simulated scenarios for testing public health policies and anticipating real epidemics or pandemics.

3.7 Black Death

3.7.1 Introduction

Plague was considered as endemic in the steppes of Southern-Russia where Mongols originated (Zhang *et al.* 2008). Born in the Caspian sea area (probably triggered by contacts between Mongolian and Genoa sailors and warriors in wars around 1346), the European epidemic wave went through the mean of Mediterranean routes (Fig. 3.5). It reached ports like Marseilles in France and Genoa in Italy at the end of the year 1347. During 5 years it was spread widely in Europe from these two large commercial cities and come back to the Caspian reservoir. A simple Susceptibles-Infectives model with Diffusion (SID) explains the essential of the observed front wave dynamics during years between 1348 and 1350. The model uses only 3 coefficients : (1) a local viscosity proportional to the altitude, (2) a contagion parameter and (3) a death/recovering parameter (representing the future of infecteds as dead or immunized after being cured of the plague).

3.7.2 The raw data

Data are coming from numerous different sources, like parish, bishop, monastery and hospital registers, abbey cartularies, town council registers, e.g., *riformagioni* in Italy (Carpentier 1993), cemeteries,... For example, a part of data comes from

a monastic order, the Hospitaller Order of St Anthony founded at La Motte (presently Saint Antoine) in the Dauphiné (France) in 1095 near Grenoble by Gaston du Dauphiné, whose son was struck by a fungal disease, known in the Middle Ages as Saint Anthony's fire (ergotism), caused by a transformation of the grain (often rye) into enlarged, hard, brown to black spur-like structures that constitute the source of the drug ergot in flour and causes convulsions often leading to death. The members of this Order were specialised in curing patients suffering from this disease. The Order was approved by Pope Urban II during the Council of Clermont in 1095. Later in 1218, Pope Honorius III permitted the brothers to take the vows of obedience, poverty and chastity. In the thirteenth century the Order spread over the whole of Western Europe with about 370 hospitals in the fourteenth century, able to treat about 4,000 patients. This organization permitted to the order to receive about 1,500 patients suffering of the plague and since 1339 has been in relationship with the University of Grenoble under the Dauphin Humbert.

The origine of the Black Death epidemics is uncertain (Wheelis 2002). Wars between Mongols and Chinese contributed to its dissemination in Asia. In 1334, in the North-Eastern Chinese province of Hopei, the plague was particularly virulent and killed about 90% of the population - some 5 million people. Then it went in Europe from east, striking Caucasia and Crimea (Wheelis 2002). In 1346, Tatars attacked the port of Caffa, presently in Ukraine but belonging at this time to Genoa. After an agreement between Genoa and Tatars, the conflict ceased and ships from Caffa transmitted the disease in each ports at which they stop. Hence in 1347, the Black Death arrived first in Constantinople, then in the Mediterranean trade cities : Messine in Sicily, and after Genoa (where commercial boats were sent back for a time) and Marseilles (where boats have been accepted for commercial reasons) at start of the year 1348.

The diffusion of the plague is probably due to rat infestations and abundant fleas in trade ships, transmitting plague to city rat populations (Wheelis 2002). From bubonic plague, the outbreak continuation appears to have been mainly due to the direct pneumonic transmission. From Marseilles, plague devastated Provence reaching Avignon - 100 km far from Marseilles - in one month, respecting the estimation of the front speed given in (Murray 2002) and went through the Rhône valley until Paris. Some says the maximal velocity was 75 km a day, i.e. 87 cm/s, which is notably larger than the estimation of 5 cm/s made in (Murray 2002). This maximal velocity probably occurred only in zones with diffusion maximum, i.e., with viscosity minimum, like the Rhône Valley (maximal human density and commercial transactions). During the next 3 years of the epidemics, it spread northwards, reaching Norway and crossing to England and from there to Scotland, Ireland, Iceland and Greenland. Mortality of the pandemic was terrible : at least 25 million people, that is 25-75% of the European population (Russell 1948) are estimated to have died, e.g. at Givry in Burgundy for about 1500 inhabitants, the parish register shows 649 funerals in 1348, whose 630 from June to September. The parish having normally only 40 funerals the year, the specific mortality rate due to plague was equal to $(649 - 40)/1500 = 40,6\%$. Another example is a sample of 235 deaths from the bishop's registers of Coventry and Lichfield, the only English register to list both date of death and date of institution, showing that the Black Death swept through very rapidly to local areas (Wood 2003).

The influence of climate on the outbreak is controversial. It is likely that a harsh climate, combined with the poverty, population and war (the Hundred Years' War),

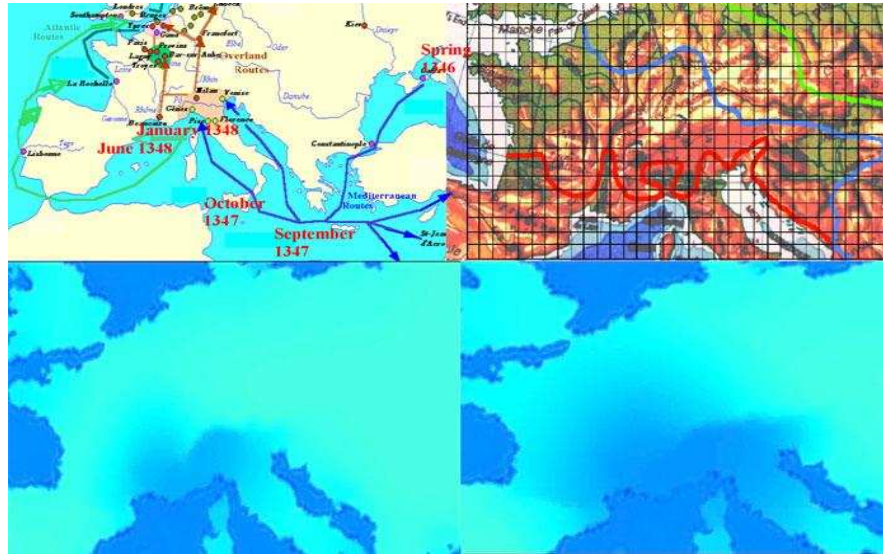


FIGURE 3.5 – *Top left* The spread of bubonic plague following sea and overland routes (after <http://www.cosmovisions.com/ChronoPestesMA02.htm>). *Top right* Observed wave fronts after 1 (red), 2 (blue) and 3 (green) years of spread from the 2 initial entry ports Marseilles and Genoa (after Mocellin-Spicuzza 2002); the black grid corresponds to the collected altitudes. *Bottom* Simulation of the wave front after 3 (left) and 6 (right) months from the 2 initial entry ports Marseilles and Genoa

has been an important risk factor (Zhang *et al.* 2008). Furthermore, emerging from the dark ages, overland and sea trade routes have been developed and the population density increased in the cities, favouring epidemics. It is now believed that bubonic plague (*Yersinia pestis*) is the infectious agent of the Black Death (Raoult *et al.* 2000). Sometime in the past, *Yersinia pestis* lost a set of genes expressed as adhesins, binding the bacteria to intestinal crypts (Orent 2001 and 2004). Now, by suppressing signals between immune cells, plague spreads through the lymphatic system, invading organs such as spleen, lungs, and especially the liver. Bubonic plague is transmitted indirectly (mainly by flies), has an incubation period of 2-6 days and a mortality rate between 50 and 90% (if untreated). Pulmonary plague can be secondary to a bubonic plague or primary after direct contamination. Highly contagious, the primary pulmonary plague occurs from an aerial contagion (direct by respiratory droplets) and if no treated the disease is fatal in most cases. Its incubation period is between 2 or 4 days, with R_0 estimated varying between 0.8 and 3, with mean 1.3 (Gani and Leach 2004).

Knowledge about the demographic dynamics needs data about the population growth in middle-age cities (Renouard 1948; Russel 1972; Mocellin and Exerton 1992; Brossolet et Mollaret 1994; Horrox 1994; Mischlewski 1995; Drancourt *et al.* 1998; Eckert 2000; Cantor 2001; Wood 2003; Mocellin-Spicuzza G. 2002;

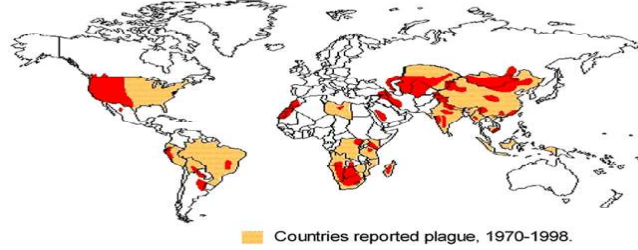


FIGURE 3.6 – World distribution of plague in 1998 (after WHO 1999)

Cohn 2002 ; Scott and Duncan 2004 ; Benedictow 2004 ; Christakos *et al.* 2005 ; Kelly 2005 ; Barry and Gualde 2006) like Florence in Italy, whose population passed from about 100,000 inhabitants in 1338 - 90,000 in 1336 for (Vilani 2001) - to 50,000 in 1351. Parallely, during this period of time, between 60 to 70% of Hamburg's and Bremen's population died and in Provence, Dauphié or Normandy, historians observed a decrease of 60% of fiscal hearths in French cities of these regions (cf. <http://www.answers.com/topic/> and <http://www.io.com/sjohn/demog.htm>). In some regions, two-thirds of the population were annihilated. About half of Perpignan's population died in several months (only two of the eight physicians survived the plague). England lost 70% of its population, which passed from 7 million to 2 million in 1400. Big European cities ranged from 12,000-100,000 people, with some exceptional cities exceeding this scale. Some historical examples before Black Death included London (25,000-40,000), Paris (50,000-80,000), Genoa (75,000-100,000) and Venice (100,000). Moscow in the 15th century had only a population in excess of 200,000! No complete population censuses were taken until the eighteenth century, thus estimates of population levels are notoriously unreliable. Estimated levels vary as a number of "multiplier" factors which often have to be taken into account : estimated population density, ages of marriage, and perhaps most importantly the number of people denoted by a "hearth" in medieval tax surveys that do provide hard numbers.

3.7.3 The model

The Fisher equation (Fisher, 1937 ; Murray, 2002) has been firstly used for representing the evolution of the host and vector sub-populations during the spread of the Black Death :

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \lambda S(1 - S/S_0) + k \partial^2 S / \partial x^2 \quad (14)$$

where λ in the logistic term is the growth rate at the homogeneous limit (S independent of the space variable x), S_0 is a saturation size, and k is the diffusion coefficient (the inverse of the viscosity). Equation (14) admits propagating wave solutions of the form $S(x, t) = S(x - v_{front}t)$, with $v_{front} \approx 2(k\lambda)^{1/2}$ as speed of

the front (Murray 2002). The case of a heterogeneous medium is treated in (Mendez *et al.* 2003). Murray quoted a diffusion coefficient k of about $10^3 m^2/s$ and a reaction (growth) rate of 15 year^{-1} , corresponding to $\lambda \sim 5 \cdot 10^{-7} s^{-1}$ and giving an estimation for v_{front} of about 5 cm/s, i.e. about 1,500 km/year (Brandenburg and Multamaki 2004).

The model used in this paper for modelling the Black Death spread is a SIRD model as in the Bankoumana study (Gaudart *et al.* 2007, 2009 and 2010), but without vector terms and has for its reaction term the form of a Lotka-Volterra Ordinary Differential Equation (ODE) of dimension 3, plus a diffusion term :

$$\frac{dS}{dt} = \varepsilon \Delta S - \beta SI, \quad \frac{dI}{dt} = \varepsilon \Delta I + \beta SI - \gamma R, \quad \frac{dR}{dt} = \varepsilon \Delta R + \gamma R, \quad (15)$$

where βSI term comes from the "law of mass action", assuming homogeneous mixing between susceptibles and infecteds, β is the rate of transition from susceptible to infected state, calculated per infected and per susceptible, γ is the rate of transition from infected to post-infected state (e.g. death or immunity) per infected person and ε is the diffusion coefficient. By taking the viscosity (inverse of ε) proportional to the altitude, the simulated front waves are more similar to the observed ones (Fig. 3.5) than in the previous simulations (Murray 2002). The initial population size of susceptibles in the main middle age cities has been fixed following the demographic data. The results of simulations (Fig. 3.5 bottom) are in agreement with the data observed in the 370 hospitals of the order of St Anthony (Fig. 3.5 top right). Improvements could come from considering multiple entrance points (ports like Barcelona reached in June 1348 or La Rochelle, Rouen and Dover reached later in 1348), and taking into account all the commercial sea (Mediterranean and Atlantic) and overland routes (Fig. 3.5 top left) as well as the demography (fecundity and natural mortality, as well as more sophisticated notions as demographic potential and Hamiltonian demographic energies (Maupertuis 1745, reed. 1965 ; Thom 1972 ; Demongeot and Demetrius 1989 ; Porte 1994 ; Demongeot *et al.* 2007a, b ; Forest *et al.* 2007 ; Glade *et al.* 2007)).

The present endemic state (Fig. 3.6) could be explained by a new model taking into account the air routes (La peste humaine 1997 ; WHO 1999). Plague is still important because it could be considered as a re-emerging disease (Stenseth *et al.* 2008) : *Yersinia pestis* still causes several thousand human cases per years and about hundred human deaths are reported each year. Plague is present in all continents, as human and enzootic disease, particularly in Africa, North and South America, and Asia (Prentice and Rahalison 2007). Democratic Republic of the Congo and Madagascar are particular places, accounting most of the reported cases (Neerinckx *et al.* 2008). Most of the present cases correspond to bubonic plague, but outbreaks of pneumonic plague still occur. Environmental, geographical and social characteristics are particularly favourable for a broad diffusion of plague in Africa (Neerinckx *et al.* 2008), in spite of the focal nature of the transmission. *Yersinia pestis* is also an attractive agent for bioterrorism (Wheelis 2002 ; Prentice and Rahalison 2007 ; Zhang *et al.* 2008). Furthermore, climate change might modify the dynamics of plague transmission and cause outbreaks in endemic regions but also in non-endemic regions (Raoult *et al.* 2000 ; Stenseth *et al.* 2008). Crisis-management approach is considered as insufficient (Orent 2001, 2004) and prevention action would be more effective. An efficient prediction from simulations of a realistic model taking into account the new aerial routes with minimal viscosity (Khan *et al.* 2009) could serve this cause.

3.8 The Malaria in Mali

3.8.1 Introduction

The malaria is a parasitic infectious disease whose agent belongs to the genus *Plasmodium* (essentially *P. falciparum*). Malaria is carried by the mosquitos of the genus *Anopheles* and the vector in Mali is *Anopheles funestus* or *Anopheles gambiae* (Depinay *et al.* 2004 ; Huang *et al.* 2006 ; Gaudart *et al.* 2009). Symptoms of malaria include fever, headache and vomiting, and usually appear between 10 and 15 days after the mosquito bite. Untreated, malaria becomes life-threatening by disrupting the blood supply to vital organs. In southwest of Mali in particular in the region near the river Niger each rainy season triggers annual malaria epidemic. The WHO's statistics say malaria accounts for 17% of child deaths in Mali. One in five Malian children die before their fifth birthday. Of the one to three million people worldwide who die of malaria every year, 90% live in sub-Saharan Africa. Malaria kills an African child every 30 s, according to WHO. Of those, several hundred thousand live in the Sahel region of West Africa, which encompasses Mali, Mauritania, Niger, Burkina Faso, Chad and parts of Senegal, Togo, Benin and Nigeria. The Bankoumana village is a locality of Sudanese savannah area in Mali in which the disease has been carefully studied and recorded since 15 years. At each evaluation on the ground (each 2 months during the rainy season and each 3 months during the dry one) a blood sample is collected on each child of the village and the parasitemia is studied for *Plasmodia falciparum*, *malariae* and *ovale*, as well as the gametocytemia (for *P. falciparum*), with Giemsa technique (Dumbo 2005).

3.8.2 The Model

The model has been drawn in order to take into account the known mechanism of the disease and to qualitatively fit the empirical observations. The equations are given in Fig. 3.7, without age classes for host nor for vector, but with diffusion for vector (supposed to be much larger than the host diffusion). The contagion parameters $\alpha\beta$ and $\alpha\zeta$ can be chosen depending on space, in particular α , the mean bite number per mosquito and per night. During the stable rainy season, taking into account the diffusion of all vector subpopulations A_s , A_g and A_i (*Anopheles* susceptible, infected/non infective and infective) until the human subpopulations S , G , I and R (susceptible, infective, infected/non infective and recovered), it is possible to simulate the model and compare its numerical results to the data recorded on the ground, showing a good fit. For improving the fit, contagion parameters have been chosen depending on space, e.g. fixed at a value maximum in zones where diffusion of infective vectors and hosts (A_i and G) is minimum, and in zones where

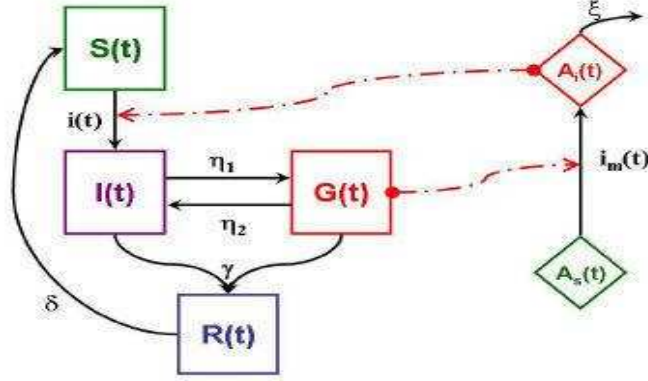


FIGURE 3.7 – Interaction scheme of the Bankoumana model

the concentration of susceptibles (A_s and S) is maximum.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -\mu\alpha\beta SA_i + \delta R \\
 \frac{dI}{dt} &= \mu\alpha\beta SA_i - (\eta_1 + \gamma)I + \eta_2 G \\
 \frac{dG}{dt} &= \eta_1 I - (\eta_2 + \gamma)G \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma(I + G) - \delta R \\
 \frac{\partial A_s}{\partial t} &= D_s \Delta A_s + \varpi - \alpha\varsigma GA_s - \xi A_s \\
 \frac{\partial A_g}{\partial t} &= D_g \Delta A_g + \alpha\varsigma GA_s - (\xi + \nu)A_g \\
 \frac{\partial A_i}{\partial t} &= D_i \Delta A_i - \xi_i A_i + \nu A_g
 \end{aligned} \tag{16}$$

The variables of the Bankoumana model are :

$S(t)$: size of the sub-population of Susceptible hosts

$I(t)$: size of the sub-population of Infected not Infective hosts (positive parasitemia and negative gametocytemia)

$G(t)$: size of the sub-population of infective hosts by Gametocytes hosts (positive gametocytemia)

$R(t)$: size of the sub-population of Resistant hosts, i.e. treated and resistant to the disease, or immunized, died or displaced

$A_s(t)$: size of the sub-population of Susceptible *Anopheles*

$A_g(t)$: size of the sub-population of infected (but not infective) *Anopheles* by Gametocytes

$A_i(t)$: size of the sub-population of Infective *Anopheles*

$N(t)$: total size of hosts

$M(t)$: total size of *Anopheles*

The parameters of the Bankoumana model are :

δ : rate of immunization loss in host ($1/\delta$ is the mean duration of the resistance)
 η_1 : rate of gametocytes occurrence in host ($1/\eta_1$ is the mean duration of the time interval between the primo-infection and the first appearance of gametocytes in an infected individual)
 η_2 : rate of gametocytes loss in host
 γ : rate of resistance occurrence
 μ : Anophelian density, i.e. *Anopheles* number per host
 α : mosquito bite rate per mosquito and per night ($\mu\alpha$ is called the vector aggressivity)

In the model, a Susceptible can become Plasmodic Infected (non Infective). A Plasmodic Infected can shift to the Gametocytic state, or recover and acquire an immunization, or recover without immunization, i.e. become a new susceptible. The immunized state can also naturally disappear (e.g. due to an intercurrent disease paralysing the immune system). The introduction of the space in the model could be done by using stochastic spatial Markovian or renewal models (Demongeot and Fricot 1986) or deterministic Partial Differential Equations (PDE). Such models are of SIGRD type (de Magny *et al.* 2005).

The Bankoumana model (Fig. 3.7 bottom, Eq. 16) is a double SIGRD model (Gaudart *et al.* 2007, 2009) whose interaction graph (Fig. 3.7 top) corresponds to PDE Eq. 16 with spatial initial conditions essentially determined by the spawning zones in backwater places (Fig. 3.7 bottom). These zones are depending on the rainfall hence have a seasonal occurrence (Balenghien *et al.* 2006; Bicout *et al.* 2002; Bicout and Sabatier 2004; Ndiaye *et al.* 2006; Porphyre *et al.* 2004) : the spawning places of *Anopheles gambiae* one of the malaria vectors are located on the backwater perimeter, whose length is equal to 0 in absence of rain (stable dry season), tends to infinity when backwater holes/puddles or ponds are progressively fulfilled by water (fractal transient phase during the season transition) and diminishes until $2\pi R$, where R is the radius of the final backwater hole (stable rainy season). During the stable rainy season, taking into account the diffusion of all vector subpopulations A_s , A_g and A_i (*Anopheles* susceptible, infected/non infective and infective) until the human subpopulations S , G , I and R (susceptible, infective, infected/non infective and recovered) supposed to be fixed, we can simulate and compare the numerical results to the data recorded on the ground, showing a good fit (Fig. 3.8). For improving this fit, contagion parameters β and ζ can be chosen depending on space, e.g. maximum in zones, which constitute overlaps between domains where diffusion of infective vectors and hosts (A_i and G) is minimum and domains where concentration of susceptible (A_s and S) is maximum, ensuring locally a large coexistence time, hence a high contagion rate between these interacting subpopulations (Abbas *et al.* 2009).

If we simplify the malaria model (16), by considering only the population of infected and contagious vectors, we can introduce in the equations a delay θ in order to take into account the long incubation period both in host and vector, due in particular to host and vector migrations and climatic changes (which explains in part that malaria is reappearing in south of Europe). In this new model, the variables are denoted as follows :

$S(t)$ represents the size of the susceptible host population,
 $I(t)$ represents the size of the infected but not contagious host population,
 $G(t)$ represents the size of the infected and contagious host population,
 $R(t)$ represents the size of the resistant host population,

<i>Parameters</i>	<i>Definition</i>
α	Mosquito bite rate per mosquito and per night ($\mu\alpha$ is called the vector agressivity)
β	Probability for a susceptible human of becoming infected after a
γ	Rate of resistance occurrence
δ	Rate of immunization loss in host ($1/\delta$ is the mean duration single bite of the resistance)
ζ	Probability for a susceptible <i>Anopheles</i> of becoming infected after a single bite on an infected human
η_1	Rate of gametocytes occurrence in host ($1/\eta_1$ is the mean duration of the time interval between the primo-infection and the first appearance of gametocytes in an infected individual)
η_2	Rate of gametocytes loss in host
θ	Latency period for the normalized vegetation index
μ	Anophelian density, i.e. <i>Anopheles</i> number per host
ν	Average duration of gonotrophic cycle
ξ	Mortality rate of the susceptible <i>Anopheles</i>
τ	NDVI lowest threshold value conditioning the <i>Anopheles</i> behavior

$A_i(t)$ represents the size of the infected and contagious vector population, $VI(t)$ represents the Normalized Difference Vegetation Index (NDVI), i.e. a simple numerical indicator coming from remote sensing measurements assessing whether an observed zone contains live green vegetation or not.

The parameters of the new model are defined as follows :

The transition from susceptible to infected state depends on host (resp. vector) population size, but also on transition strengths represented by the variable $i(t)$ (resp. $i_m(t)$) in equations (T_0) :

$$\left\{ \begin{array}{lcl} \frac{dS(t)}{dt} & = & -i(t)S(t) + \delta R(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} & = & i(t)S(t) - (\eta_1 + \gamma)I(t) + \eta_2 G(t) \\ \frac{dG(t)}{dt} & = & \eta_1 I(t) - (\eta_2 + \gamma)G(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} & = & \gamma[I(t) + G(t)] - \delta R(t) \\ \frac{dA_i(t)}{dt} & = & i_m(t) \left[\exp \left\{ \frac{-\xi \nu}{1 + \chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)} \right\} - A_i(t) \right] - \frac{\xi}{1 + \chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)} A_i(t) \end{array} \right. \quad (17)$$

$$with : \left\{ \begin{array}{lcl} i(t) & = & \mu\alpha\beta \chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta) A_i(t) \\ i_m(t) & = & \alpha\varsigma [\chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)] G(t) \end{array} \right.$$

$$Bydenoting \left\{ \begin{array}{lcl} a & = & \mu\alpha\beta [\chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)] \\ b & = & \alpha\varsigma [\chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)] \end{array} \right. \quad \text{and } \Delta = \frac{-\xi}{1 + \chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)}$$

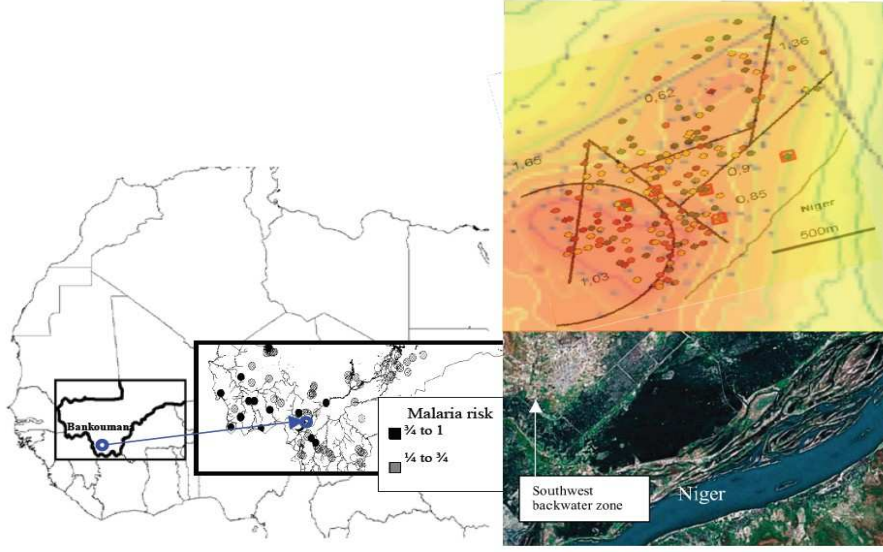


FIGURE 3.8 – Results of the Bankoumana model simulated data confronted to the real data (top right) showing a good fit along a gradient parallel to Niger river from the southwest backwater zone (bottom) to the village of Bankoumana located at South West of Mali (left)

the previous equations become the following system :

$$(T_1) \begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} &= -aA_i(t)S(t) + \delta R(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= aA_iS(t) - (\eta_1 + \gamma)I(t) + \eta_2 G(t) \\ \frac{dG(t)}{dt} &= \eta_1 I(t) - (\eta_2 + \gamma)G(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma[I(t) + G(t)] - \delta R(t) \\ \frac{dA_i(t)}{dt} &= bG(t) \exp\{(\Delta v) - A_i(t)\} + \Delta A_i(t) \end{cases} \quad (18)$$

The two stationary states of (T_1) are the healthy state $E_0 = (S_0, 0, 0, 0, 0)$ and the endemic state $E^* = (S^*, I^*, G^*, R^*, A_i^*)$, where $S_0 = 1/R_0$;

$$S^* = \frac{1}{R_0 \left(1 - \frac{A_i^*}{\exp\left\{\frac{-\xi v}{1 + \chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)}\right\}} \right)}$$

$$I^* = \frac{\eta_2 + \gamma}{\eta_1} G^*,$$

$$G^* = \frac{\mu \alpha \beta [\chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)]}{\gamma \left[\frac{\eta_1 + \eta_2 + \gamma}{\eta_1} \right]} A_i^* S^*$$

and $R^* = \frac{\gamma}{\delta} \left[\frac{\eta_1 + \eta_2 + \gamma}{\eta_1} \right] G^*$, with

$$R_0 = \frac{\mu \alpha^2 \beta \zeta [\chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)]^2 \exp\left(\frac{-\xi v}{1 + \chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)}\right)}{\frac{\xi}{1 + \chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)} \gamma \left[\frac{\eta_1 + \eta_2 + \gamma}{\eta_1} \right]}$$

$VI(t - \theta)$ is supposed to be constant equal to τ and $\Delta = -\xi/(1 + \tau)$, when t is sufficiently large. We can notice that : $S_0 > S^*$. We will now study the stability of the first steady state E_0 by linearizing (T_1) and doing the change of variables : $x_1(t) = S(t) - S_0(t)$, $x_2(t) = I(t)$, $x_3(t) = G(t)$, $x_4(t) = R(t)$, $x_5(t) = A_i(t)$, we get the system (T_2) :

$$dx/dt = \begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{x}_4 \\ \dot{x}_5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \delta & -aS_0 \\ 0 & -(\eta_1 + \gamma) & \eta_2 & 0 & aS_0 \\ 0 & \eta_1 & -(\eta_2 + \gamma) & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & \gamma & -\delta & 0 \\ 0 & 0 & b \exp(\Delta v) & 0 & -\Delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \end{pmatrix} = B_1(x) \quad (19)$$

The characteristic polynomial of B_1 is given by :

$$\det(B_1 - \lambda I) = \begin{vmatrix} -\lambda & 0 & 0 & \delta & -aS_0 \\ 0 & -[\lambda + (\eta_1 + \gamma)] & \eta_2 & 0 & aS_0 \\ 0 & \eta_1 & -[\lambda + (\eta_2 + \gamma)] & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & \gamma & -(\lambda + \delta) & 0 \\ 0 & 0 & b \exp(\Delta v) & 0 & -(\lambda + \Delta) \end{vmatrix}$$

$$P_{B_1} = \lambda(\lambda + \delta) \{ -[\lambda + (\eta_1 + \gamma)][\lambda + (\eta_2 + \gamma)](\lambda - \Delta) + \eta_1 \eta_2 (\lambda - \Delta) + \eta_1 ab S_0 \exp(\Delta v) \}$$

$$\text{Hence : } P_{B_1} = -\lambda^5 - A\lambda^4 - (B + C)\lambda^3 - (\delta B + \Delta)\lambda^2 - \frac{1}{\delta}D\lambda,$$

where :

$$A = \eta_1 + \eta_2 + 2\gamma - \Delta + \delta$$

$$B = \gamma(\eta_1 + \eta_2 + \gamma) - \Delta(\eta_1 + \eta_2 + 2\gamma)$$

$$C = \delta(\eta_1 + \eta_2 + 2\gamma - \Delta)$$

$$D = \gamma\Delta(\eta_1 + \eta_2 + 2\gamma + 2\gamma) - \eta_1 ab \exp(\Delta v)$$

All coefficients of the characteristic polynomial being negative, the largest eigenvalue is 0 and the Hessian dominant eigenvalue is strictly positive, then E_0 is unstable.

For the second steady state E^* , after linearizing (T_1) and changing variables as $x_1(t) = S(t) - S^*$, $x_2(t) = I(t) - I^*$, $x_3(t) = G(t) - G^*$, $x_4(t) = R(t) - R^*$, $x_5(t) = A_i(t) - A_i^*$, we get the equations (T_3) :

$$\begin{aligned} dx/dt &= \begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{x}_4 \\ \dot{x}_5 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -aA_i^* & 0 & 0 & \delta & -aS^* \\ A_i^* & -(\eta_1 + \gamma) & \eta_2 & 0 & aS^* \\ 0 & \eta_1 & -(\eta_2 + \gamma) & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & \gamma & -\delta & 0 \\ 0 & 0 & b[\exp(\Delta v) - A_i^*] & 0 & -(bG^* - \Delta) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \end{pmatrix} \\ &= B_2(x) \end{aligned} \quad (20)$$

The characteristic polynomial of B_2 is given by :

$$\begin{aligned}
P_{B_2}(\lambda) &= \det(B_2 - \lambda I_5) \\
&= \begin{vmatrix} -(\lambda + aA_i^*) & 0 & 0 & \delta & -aS^* \\ A_i^* & -[\lambda + (\eta_1 + \gamma)] & \eta_2 & 0 & aS^* \\ 0 & \eta_1 & -[\lambda + (\eta_2 + \gamma)] & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & \gamma & -(\lambda + \delta) & 0 \\ 0 & 0 & b[\exp(\Delta v) - A_i^*] & 0 & -[\lambda + (bG^* - \Delta)] \end{vmatrix} \\
&= K_1 + K_2
\end{aligned}$$

where :

$$\begin{aligned}
K_1 &= -(\lambda + aA_i^*) \begin{vmatrix} -[\lambda + (\eta_1 + \gamma)] & \eta_2 & 0 & -aS^* \\ \eta_1 & -[\lambda + (\eta_2 + \gamma)] & 0 & 0 \\ \gamma & \gamma & -(\lambda + \delta) & 0 \\ 0 & b[\exp(\Delta v) - A_i^*] & 0 & -[\lambda + (bG^* - \Delta)] \end{vmatrix} \\
K_2 &= -aA_i^* \begin{vmatrix} 0 & 0 & \delta & -aS^* \\ \eta_1 & -[\lambda + (\eta_2 + \gamma)] & 0 & 0 \\ \gamma & \gamma & -(\lambda + \delta) & 0 \\ 0 & b[\exp(\Delta v) - A_i^*] & 0 & -[\lambda + (bG^* - \Delta)] \end{vmatrix}
\end{aligned}$$

After some calculations, we get : $K_1 = -D_0\lambda^5 - D_1\lambda^4 - D_2\lambda^3 - D_3\lambda^2 - D_4\lambda - D_5$, where :

$$\begin{aligned}
D_0 &= 1 \\
D_1 &= \eta_1 + \eta_2 + \gamma + bG^* - \Delta + aA_i^* + \delta \\
D_2 &= (\eta_1 + \eta_2 + \gamma)(bG^* - \Delta) + \gamma(\eta_1 + \eta_2 + \gamma + bG^* - \Delta) \\
&\quad + (aA_i^* + \delta)(\eta_1 + \eta_2 + 2\gamma + bG^* - \Delta) + aA_i^*\delta \\
D_3 &= \gamma(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)(bG^* - \Delta) - \eta_1 abS^*[A_i^* - \exp(\Delta v)] \\
&\quad + (aA_i^* + \delta)[(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)(bG^* - \Delta) + \gamma(\eta_1 + \eta_2 + \gamma + bG^* - \Delta)] \\
D_4 &= (\gamma aA_i^* + \gamma\delta + aA_i^*\delta)[(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)(bG^* - \Delta) + \eta_1 abS^*(A_i^* - \exp(\Delta v))] \\
&\quad + aA_i^*\delta\gamma(\eta_1 + \eta_2 + \gamma + bG^* - \Delta) \\
D_5 &= aA_i^*\delta\gamma(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)(bG^* - \Delta) + \eta_1 a^2 bA_i^* S^* \delta[A_i^* - \exp(\Delta v)]
\end{aligned}$$

and $K_2 = -T_0\lambda^2 - T_1\lambda - T_2$ with :

$$\begin{aligned}
T_0 &= aA_i^*\delta\gamma \\
T_1 &= aA_i^*\delta\gamma(\eta_1 + \eta_2 + \gamma + bG^* - \Delta) + \eta_1 a^2 bA_i^* S^* \delta[A_i^* - \exp(\Delta v)] \\
T_2 &= aA_i^*\delta\gamma(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)(bG^* - \Delta) + \eta_1 a^2 bA_i^* S^* \delta[A_i^* - \exp(\Delta v)]
\end{aligned}$$

Then we have :

$$P_{B_2}(\lambda) = -D_0\lambda^5 - D_1\lambda^4 - D_2\lambda^3 - (D_3 + T_0)\lambda^2 - (D_4 + T_1)\lambda - (D_5 + T_2)$$

If $VI(t - \theta)$ is supposed to be constant equal to a large value τ , which corresponds to a saturated contagion from hosts $G(t)$ for a given number of vector *Anopheles*, then $\exp(\Delta v)$ is small and all the coefficients of the characteristic polynomial are strictly negative, which is the necessary condition for the application of the Routh-Hurwitz criterion; by building the Routh-Hurwitz matrix, all the elements of its first column are positive, which corresponds to the fact that E^* is locally stable.

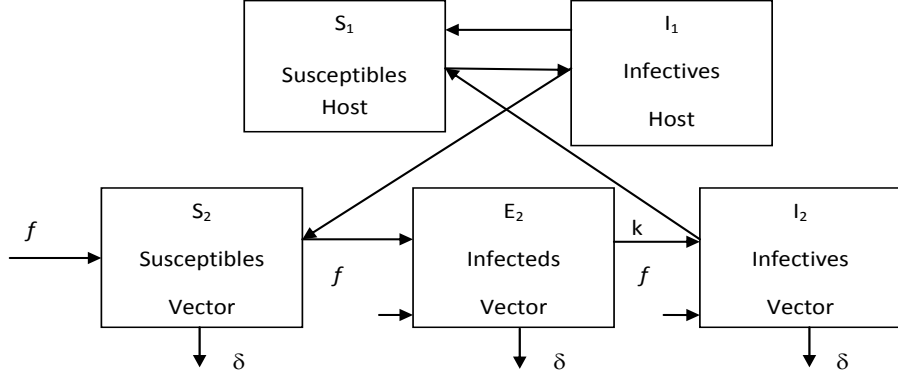


FIGURE 3.9 – Interaction graph of the Mac Donald model

3.9 Perspectives

The last improvements come from the Mac Donald SI model of malaria spread (Mac Donald 1957), another extension of the Ross model, which has the following interaction graph given in Fig. 3.9 with the equations :

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_1}{dt} &= -\beta_2 S_1 I_2 / N_H + r I_1 \\
 \frac{dI_1}{dt} &= \beta_2 S_1 I_2 / N_H - r I_1 \\
 \frac{dS_2}{dt} &= \varpi + f S_2 - \beta_1 S_2 I_1 / N_V - \delta S_2 \\
 \frac{dI_2}{dt} &= f I_2 + k E_2 - \delta I_2 \\
 \frac{dE_2}{dt} &= f E_2 - \beta_1 S_2 I_1 / N_V - k E_2 - \delta E_2
 \end{aligned} \tag{21}$$

where f (resp. δ) is the fecundity (resp. death) rate of the vector population (susceptible, infected and infective vectors being supposed to have the same fecundity and mortality), β_1 (resp. β_2) is the host (resp. vector) contagion parameter, N_H (resp. N_V) is the host (resp. vector) population size, the ratio $m = N_V / N_H$ is the vector/host ratio, k (resp. r) is the vector (resp. host) speed of passage from the infected/not infective (resp. infected) state to the infective (resp. susceptible) state. If $f = \delta - \mu$ (the fecundity compensating partly the mortality), the value of R_0 , the mean number of secondary infected vectors for one infective host, is equal to :

$$R_0 = \beta_1 \beta_2 k N_V / [N_H \mu r (k + \mu)] \tag{22}$$

If $R_0 > 1$, the stationnary state $(0,0,0,0,0)$ is unstable and the endemic stable stationary state is reached after a transient epidemic wave for the values :

$$i_1^* = I_1^* / N_H, i_2^* = I_2^* / N_V, e_2^* = E_2^* / N_V,$$

with

$$i_1^* = (R_0 - 1) / (R_0 + \beta_1 / \mu), i_2^* = i_1^* \mu / [m \beta_2 (1 - i_1^*)], e_2^* = i_1^* (\delta - f) r / [k m \beta_2 (1 - i_1^*)]$$

. If δ is small, then $k/(k + \delta) \approx e^{-\delta/k}$, where $1/k$ is the mean sojourn time in the compartment E_2 (sporogonic cycle duration) and $R_0 = [\beta_1\beta_2m/\delta r]e^{-\delta/k}$.

Let us consider now the Cox model with proportional risk (Cooke and Morales-Napoles 2006) and suppose that the risk function would be given by $h(t, z) = e^{\rho z}b(t)$, where ρ is a regression parameter and $b(t)$ the baseline risk function. Then, by denoting $u = e^{\rho z}$, the survival function $S(t, u)$ (i.e. the probability to survive until the age t with a risk u) is given by :

$$S(t, u) = \exp \left[- \int_0^t h(s, z) ds \right] = B(t)^u \quad (23)$$

where $B(t) = \exp \left[- \int_0^t b(s) ds \right]$.

In the Mac Donald model, for calculating the survival function S_2 of the subpopulation I_2 , it is possible to identify $z = \log(\beta_1\beta_2m/\delta r)$, $\rho = -k/\delta$, $t = 1/k$, $b(s) = cste = \delta$, $B(1/k) = e^{-\delta/k}$ and $R_0 = [\beta_1\beta_2m/\delta r]e^{-\delta/k} = \exp[\log(\beta_1\beta_2m/\delta r)]e^{-\delta/k} \approx S_2(1/k, (\beta_1\beta_2m/\delta r)^{-k/\delta})$, if $\beta_1\beta_2m/\delta r$ is close to 1. If there exist n age classes into the vector subpopulation E_2 whose sojourn times $T_i (i = 1, \dots, n)$ are independent random variables related to the survival functions S_i , we have :

$$P(T_i > t_i, i = 1, n \mid u) = \Pi_{i=1, n} S_i(t_i, u) = \Pi_{i=1, n} B_i(t_i)^u \quad (24)$$

If z is a random variable, then $u = e^{\rho z}$ is also a random variable and we define the mean survival function as $S(t) = E_u[B(t)^u]$. If we consider now the Laplace transform defined by : $E_u[e^{-\nu u}] = \exp(-\nu p) = L(\nu)$, where p is a parameter depending on the probability distribution of u , we can write :

$$\begin{aligned} P(T_i > t_i, i = 1, n \mid u) &= \exp \left(- \sum_{i=1, n} (-\log[S_i(t_i)^{1/p}])^p \right) = \Pi_{i=1, n} L_i(\nu) \\ &= C(S_1, \dots, S_n) \end{aligned}$$

where C is an Archimedean copula (Beaudoin and Lakhal-Chaieb 2008).

By introducing now a demographic dynamics and by using the Archimedean copula methodology, we can deal with a proportional risk increasing for example with the biological age (Demongeot 2009). Such an approach would be more realistic than the Mac Donalds one by taking into account the resistance of both vectors and hosts to infectious diseases, which is highly varying between young or elderly animals and humans; hence, it could be possible to give a better prediction of the efficacy of public health policies like vector eradication, vaccination, quarantine or other preventive actions in the different age classes of the populations of vectors and hosts.

3.10 Conclusion

We have considered in this paper some natural extensions of the classical Ross-McKendrick-Mac Donald approaches, in order to account for demographic and spatial dependencies of the contagion parameters on the host age and on the vector spread. Two examples have been presented, the first concerning the malaria incidence with environmental dependency in Bankoumana, a locality of Sudanese savannah area in Mali, and the second concerning a retro-prediction of the medieval

Black Death epidemics between 1348 and 1350 in Western Europe. Both examples show the interest of the introduction of space and age into the classical equations. In the future, some realistic examples (like Sexually Transmitted Diseases, STD) will be treated showing also the importance of the demography (the sexual relationships depending on the age of the partners) and of the socio-geography (conditioning the sexual behavior). Eventually, based on the knowledge of the new aerial routes (Khan *et al.* 2009), the study of the Black Death could also be revisited for the prediction of new possible plague pandemics from the Central Asia reservoir, with a viscosity vanishing no more on maritime but on aerial routes.

Acknowledgements.

We are very indebted to L. Forest for his invaluable contribution to models, simulations and for his unforgettable friendship.

Bibliographie

- [1] L. Abbas, J. Demongeot and N. Glade, Synchrony in Reaction-diffusion models of morphogenesis : applications to curvature-dependent proliferation and zero-diffusion front waves, *Phil. Trans. Royal Soc. A.*, 367 (2009), pp. 4829-4862.
- [2] T. Balenghien, F. Fouque, P. Sabatier and D.J. Bicout, Horse-, bird-, and human-seeking behavior and seasonal abundance of mosquitoes in a West Nile virus focus of southern France, *J. Med. Entomol.*, 43 (2006), pp. 936-946.
- [3] S. Barry and N. Gualde, The Biggest Epidemics of History, *L'Histoire*, 310 (2006), pp. 38-49.
- [4] T.P. Baum, N. Pasqual, F. Thuderoz, V. Hierle, D. Chaume, M.P. Lefranc, E. Jouvin-Marche, P. Marche and J. Demongeot, IMGT/GeneInfo : enhancing V(D)J recombination database accessibility, *Nucleic Acids Res.*, 32 (2004), pp. 51-54.
- [5] D. Baudoin, Lakhal-Chaieb L., Archimedean copula model selection under dependent truncation , *Stat. Med.*, 27(2008), pp. 4440-4454.
- [6] O.J. Benedictow, The Black Death 1346-1353 : The Complete History, *Boydell Press, Woodbridge UK*, 2004.
- [7] D. Bernoulli, Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir, *Mém. Acad. Roy. Sci., Paris*, 1760.
- [8] D.J. Bicout and P. Sabatier, Mapping Rift Valley Fever Vectors and Prevalence Using Rainfall Variations, *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 4 (2004), pp. 33-42.
- [9] D.J. Bicout, K. Chalvet-Monfray and P. Sabatier, Infection persistence time of Aedes breeding habitats, *Physica A : Statistical Mechanics and its Applications*, 305 (2002), pp. 597-603.
- [10] A. Brandenburg and T. Multamaki, How long can left and right handed life forms coexist ?, *Int. J. Astrobiol.*, 3 (2004), pp. 209-219.
- [11] J. Brossollet and H. Mollaret, Pourquoi la peste ? Le rat, la puce et le bubon, *Gallimard, Paris*, (1994).
- [12] N. Brouhns and M. Denuit, Risque de longévité et rente viagère, *Institut de Statistique Université Catholique, Louvain, Discussion Paper 0137*, 2001.

- [13] N.F. Cantor, In the wake of the plague : the black death and the world it made, *Free Press, New York*, (2001).
- [14] E. Carpentier, Une ville devant la peste, Orvieto et la peste noire de 1348, *De Boeck Université, Bruxelles*, (1993).
- [15] G. Christakos, R.A. Olea, M.L. Serre, H.L. Yu and L.L. Wang, Interdisciplinary public health reasoning and epidemic modelling : the case of black death, *Springer, Berlin*, (2005).
- [16] S.K. Cohn, The black death : end of a paradigm, *Am. Hist. Rev.*, 107 (2002), pp. 1-54.
- [17] R.M. Cooke and O. Morales-Napoles, Competing risk and the cox proportional hazard model, *J. Stat. Plan. Inference*, 136 (2006), pp. 1621-1637.
- [18] J. D'Alembert, Opuscles Mathématiques, *David, Paris*, 2 (1761), pp. 35-38.
- [19] G.C. de Magny, C. Paroissin, B. Cazelles, M. de Lara, J.F. Delmas and J.F. Guégan, Modeling environmental impacts of plankton reservoirs on cholera population dynamics, *Esaim*, 14 (2005), pp. 156-173.
- [20] L. Demetrius, Relations between demographic parameters, *Demography*, 16 (1979), pp. 329-338.
- [21] J. Demongeot, Thesis, *Université J. Fourier, Grenoble* (1983).
- [22] J. Demongeot, Biological boundaries and biological age, *Acta Biotheoretica*, 57 (2009), pp. 397-419.
- [23] J. Demongeot and L. Demetrius, La dérive démographique et la sélection naturelle : Etude empirique de la France (1850-1965), *Population*, 2 (1989), pp. 231-248.
- [24] J. Demongeot and J. Fricot, Random fields and renewal potentials, *NATO ASI Serie F*, 20 (1986), pp. 71-84.
- [25] J. Demongeot, N. Glade and L. Forest, Liénard systems and potential-Hamiltonian decomposition. I Methodology, *Comptes Rendus Mathématique*, 344 (2007), pp. 121-126.
- [26] J. Demongeot, N. Glade and L. Forest, Liénard systems and potential-Hamiltonian decomposition. II Algorithm, *Comptes Rendus Mathématique*, 344 (2007), pp. 191-194.
- [27] J. Demongeot, N. Glade, A. Moreira and L. Vial, RNA relics and origin of life. *Int. J. Molecular Sciences*, 10 (2009), pp. 3420-3441.
- [28] J.M.O. Depinay, C.M. Mbogo, G. Killeen, B. Knols, J. Beier, J., Carlson, J. Dusho, P. Billingsley, H. Mwambi, J. Githure, A.M. Toure and F.E. McKenzie, A simulation model of African Anopheles ecology and population dynamics for the analysis of malaria transmission, *Malaria J.*, 3 (2004), 29.

- [29] K. Dietz and J.A.P. Heesterbeek, Bernoulli was ahead of modern epidemiology, *Nature*, 408 (2000), 513.
- [30] K. Dietz and J.A.P. Heesterbeek, Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited, *Math. Biosci.*, 180 (2002), pp. 121.
- [31] C. Doliger, Démographie, fécondité et croissance économique en France, Thesis, *Université Louis Pasteur, Strasbourg* 180 (2002), pp. 121.
- [32] O.K. Doumbo, It takes a village : medical research and ethics in Mali, *Science*, 307 (2005), pp. 679-681.
- [33] M. Drancourt, G. Aboudharam, M. Signoli, O. Dutour and D. Raoult, Detection of 400-year-old *Yersinia pestis* DNA in human dental pulp : an approach to the diagnosis of ancient septicemia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95 (1998), pp. 2637-2640.
- [34] J. Dutertre, étude d'un modèle épidémiologique appliqué au paludisme, *Ann. Soc. Belge. Méd. Trop.*, 56 (1976), pp. 127-141.
- [35] E.A. Eckert, The black death and the transformation of the West, *Bull. Hist. Med.*, 74(2000), pp. 356-357.
- [36] R.A. Fisher, The wave of advance of advantageous genes, *Ann. Eugenics*, 7 (1937), pp. 353-369.
- [37] L. Forest, N. Glade, and J. Demongeot, Liénard systems and potential-Hamiltonian decomposition. Applications, *C. R. Acad. Sci. Biologies*, 330 (2007), pp. 97-106.
- [38] R. Gani and S. Leach, Epidemiologic determinants for modelling pneumonic plague outbreaks, *Emerg. Infect. Dis.*, 10 (2004), pp. 608-614.
- [39] J. Gaudart, R. Giorgi, B. Poudiougou, S. Ranque, O. Doumbo and J. Demongeot, Spatial cluster detection : principle and application of different general methods, *Rev. Epidemiol. Santé Publique*, 55 (2007), pp. 297-306.
- [40] J. Gaudart, O. Touré, N. Dessay, A.L. Dicko, S. Ranque, L. Forest, J. Demongeot and O.K. Doumbo, Modelling malaria incidence with environmental dependency in a locality of Sudanese savannah area, Mali, *Malar. J.*, 8 (2009), 61.
- [41] J. Gaudart, J. Ghassani, M., Mintsu, J., Waku, J., Rachdi, M., Doumbo, O.K. and J. Demongeot, Demographic and spatial factors as causes of an epidemic spread, the copule approach. Application to the retro-prediction of the Black Death epidemic of 1346, *IEEE AINA' 10 & BLSMC' 10, IEEE Press, Piscataway*, 2010.
- [42] N. Glade, L. Forest and J. Demongeot, Liénard systems and potential-Hamiltonian decomposition. III Applications in biology, *Comptes Rendus Mathématique*, 344 (2007), pp. 253-258.

- [43] M. Horie, T. Honda, Y. Suzuki, Y. Kobayashi, T. Daito, T. Oshida, K. Ikuta, P. Jern, T. Gojobori, J.M. Coffin and K. Tomonaga, Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes, *Nature*, 463 (2010), pp. 84-88.
- [44] R. Horrox, The black death, *Manchester University Press, Manchester*, (1994).
- [45] J. Huang, E.D. Walker, P.E. Otienoburu, F. Amimo, J. Vulule and J.R. Miller, Laboratory tests of oviposition by the african malaria mosquito, *Anopheles gambiae*, on dark soil as influenced by presence or absence of vegetation, *Malaria J.*, 5 (2006), 88.
- [46] J. Kelly, The great mortality : an intimate history of the black death, the most devastating plague of all time, *Harper Collins, New York*, (2005).
- [47] W.O. Kermack and A.G. McKendrick, Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics. II. The Problem of Endemicity, *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 138 (1932), pp. 55-83.
- [48] W.O. Kermack and A.G. McKendrick, Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics. III. Further Studies of the Problem of Endemicity, *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 141 (1933), pp. 94-122.
- [49] K. Khan, J. Arino, W. Hu, J. Raposo, J. Sears, F. Calderon, C. Heidebrecht, M. Macdonald, J. Liauw, A. Chan and M. Gardam, Spread of a novel Influenza A (H1N1) virus via global airline transportation, *New England Journal of Medicine*, 361 (2009), pp. 212-214.
- [50] G.J. Lépine, Rapport de six des douze commissaires (contre linoculation), *Paris*, (1764), pp. 40-43.
- [51] La peste humaine en 1997, Relevé Epidémiologique Hebdomadaire, *OMS*, 74 (1999), pp. 340-344.
- [52] J.H. Lambert, Beitrge zum Gebrauche der Mathematik und deren Anwendung, *Dritter Theil, Berlin*, 1772.
- [53] P.H. Leslie, On the use of matrices in certain population mathematics, *Biometrika*, 33 (1945), pp. 183-212.
- [54] G. Mac Donald, The epidemiology and control of malaria, *Oxford University Press, London*, 1957.
- [55] P.L. Moreau de Maupertuis, Vénus physique, *Oeuvres, Georg Olms, Hildesheim*, 1745, reed. 1965.
- [56] N. May, Impartial remarks on the Suttonian method of inoculation, *London*, 1770.
- [57] R.M. May and R.M. Anderson, Spatial heterogeneity and the design of immunization programs, *Math. Biosci.*, 72 (1984), pp. 83-111.
- [58] A.G. McKendrick, Applications of mathematics to medical problems, *Proc. Edinburgh Mathematical Society*, 44 (1925), pp. 1-34.

- [59] V. Mendez, J. Fort, H.G. Rotstein and S. Fedotov, Speed of reaction-diffusion fronts in spatially heterogeneous media, *Phys. Rev. E* 68 (2003), 041105.
- [60] A. Mischlewski, Un ordre hospitalier au Moyen Age. Les chanoines réguliers de Saint-Antoine en Viennois, *PUG, Grenoble*, (1995).
- [61] G. Mocellin and I. Experton, Saint Antoine et l'Ordre des Antonins aux XVIIème et XVIIIème siècles, *Ed. Musée, St-Antoine l'Abbaye*, (1992).
- [62] G. Mocellin-Spicuzza, Chroniques d'une abbaye au Moyen-Age. Guérir l'âme et le corps, *Ed. Musée, St-Antoine l'Abbaye*, (2002).
- [63] J.A. Murray, Fata variolarum insitionis in Suecia. Doctorat dissertation University Göttingen, *Göttingen*, 1763.
- [64] J.D. Murray, *Mathematical Biology I & II*, Springer, Berlin, 2002.
- [65] P.I. Ndiaye, D.J. Bicout, B. Mondet and P. Sabatier, Rainfall triggered dynamics of Aedes mosquito aggressiveness, *J. Theor. Biol.*, 243 (2006), pp. 222-229.
- [66] S.B. Neerincx, A.T. Peterson, H. Gulinck, J. Deckers and H. Leirs, Geographic distribution and ecological niche of plague in sub-Saharan Africa, *Int. J. Health Geogr.*, 7 :54 (2008).
- [67] W. Oren, Will the black death return ?, *Discover*, 22 (2001), pp. 1-10.
- [68] W. Oren, Plague : the mysterious past and mystifying future of the world's most dangerous disease, *Free Press, New York*, (2004).
- [69] T. Porphyre, D.J., Bicout and P Sabatier, Modelling the abundance of mosquito vectors versus flooding dynamics, *Ecological modelling*, 183 (2004), pp. 173-181.
- [70] M. Porte, Passion des formes. A René Thom, *ENS Editions*, Paris, 1994.
- [71] M.B. Prentice and L. Rahalison, Plague, *Lancet*, 369 (2007), pp. 1196-1207.
- [72] D. Raoult, G. Aboudharam, E. Crubézy, G. Larrouy, B. Ludes and M. Drancourt, Molecular identification of 'Suicide PCR' of *Yersinia pestis* as the agent of medieval black death, *Proc Natl Acad Sci USA*, 97 (2000), pp. 12800-12803.
- [73] Y. Renouard, Conséquences et intérêt démographiques de la Peste noire de 1348 *Population*, 3 (1948), pp. 459-466.
- [74] R. Ross, An Application of the Theory of Probabilities to the Study of a priori Pathometry. Part I, *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 92 (1916), pp. 204-230.
- [75] J.C. Russell, British medieval population, Thesis, *Univ. of New Mexico, Albuquerque*, (1948).
- [76] J.C. Russell, Population in Europe. In : Cipolla CM (ed) The Fontana economic history of Europe, vol. I, the middle ages, *Collins/Fontana, Glasgow*, (1972), pp. 25-71.

- [77] S. Scott and C. Duncan, Return of the black death : the world's greatest serial killer West Sussex, *J. Wiley, New York*, (2004).
- [78] N.C. Stenseth, B.B. Atshabar, M. Begon, S.R. Belmain, E. Bertherat, E. Carniel, K.L. Gage, H. Leirs and L. Rahalison, Plague : past, present, and future, *PLOS Med.*, 5 (2008).
- [79] R. Thom, *Stabilité structurelle et Morphogenèse*, Benjamin, New York, 1972.
- [80] F. Thuderoz, M.A. Simonet, O. Hansen, A. Dariz, T.P. Baum, V. Hierle, J. Demongeot, P.N. Marche and E. Jouvin-Marche, From the TCRAD rearrangement quantification to the computational simulation of the locus behavior, *PloS Comp. Biol.* 6 (2010), e1000682.
- [81] J. Trembley, Recherches sur la mortalité de la petite vérole, *Mém. Acad. Roy. Sci.*, 1796.
- [82] M.B. Usher, A Matrix Model for Forest Management, *Biometrics*, 25 (1969), pp. 309-315.
- [83] G. Villani, Florence,1336-1338, the chronicle of Giovanni Villani. In : Medieval trade in the mediterranean world, Lopez, R.S. and I.W. Raymond Trads, *Columbia Un. Press, New York*, (2001).
- [84] M. Wheelis, Biological warfare at the 1346 Siege of Caffa, *Emerg. Infect Dis.*, 8 (2002), pp. 971-975.
- [85] WHO, La peste humaine en 1997. Relevé Epidémiologique Hebdomadaire, *OMS*, 74 (1999), pp. 340-344.
- [86] J.W.Wood, The temporal dynamics of the fourteenth-century black death : new evidence from english ecclesiastical records, *Hum. Biol.*,75 (2003), pp. 427-448.
- [87] E.C. Zeeman, Controversy in science : on the ideas of Daniel Bernoulli and René Thom, *Nieuw Arch. Wisk.* 11 (1993), p. 257.
- [88] S.Y. Zhang, L. Yu and P. Daszak, EcoHealth and the black death in the year of the rat, *Ecohealth*, 5 (2008), pp. 99-100.

Chapitre 4

Demography in epidemics modelling

Jacques Demongeot^{1, 2}, Jean Gaudart³
Julie Mintsas⁴ and Mustapha Rachdi⁴

This chapter is from the article on *Communication on Pure and Applied Analysis*, 11(1)(2012), pp. 61-82.

Abstract. Classical models of epidemics by Ross and McKendrick have to be revisited in order to take into account the demography (fecundity, mortality and migration) both of host and vector populations and also the diffusion and mutation of infectious agents. The classical models are supposing the populations involved in the infectious disease to be constant during the epidemic wave, but the presently observed pandemics show that the duration of their spread during months or years imposes to take into account the host and vector population changes as well as the transient or permanent migration and diffusion of hosts (susceptible or infected), as well as those of vectors and infectious agents. One example is presented concerning the malaria in Mali.

2000 Mathematics Subject Classification. Primary : 35A18, 35B35, 35B36, 35B40, 35K57; Secondary : 92B05, 92D30.

Keywords. Epidemics modelling · Contagious diseases · Endemic state · Demographic dynamics · Reaction-diffusion · Zero diffusion set.

4.1 Introduction

Advances in epidemics modelling have been done recently by introducing demographic aspects (i.e. consideration of host and vector populations whose global size

1. TIMC-IMAG, UMR UJF-CNRS 5525, University J. Fourier of Grenoble, Faculty of Medicine, 38700 La Tronche, France

2. Corresponding author : Jacques.Demongeot@imag.fr

3. LERTIM, EA 3283, Aix-Marseille University, Faculty of Medicine, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 5, France

4. TIMC-IMAG, UMR UPMF-CNRS 5525, University P. Mendès-France of Grenoble, Faculty of Medicine, 38700 La Tronche, France

changes during both epidemic and endemic histories) as well as spatial aspects about host, vector or infectious agent spread or genetic changes [29, 30, 31, 32, 33, 49, 57]. Mathematical tools corresponding to these improvements have been recently introduced making the classical models [2, 4, 7, 35, 36, 38, 39, 41, 43, 48, 45, 54] more realistic, hence more convenient for predicting and anticipating the spread, and also testing public health policy scenarios (like vaccination or other measures limiting the contagion). As example of application, the dynamics of one infectious disease will be studied : the malaria endemics in the South of Mali.

Despite remaining simple, the model presented in this paper account qualitatively for the morphology of the endemic spatial distribution. Perspectives will be drawn concerning the present epidemic risks, in which a model like those used for the malaria would be "mutatis mutandis" useful to predict the dynamical behavior of future epidemics, by taking into account the modern aerial routes responsible of the rapid dissemination of the pathogenic agents in the present pandemics [37].

4.2 Classical epidemiology : the Ross-McKendrick model

After the first historical model by D. Bernoulli [7, 23, 24, 60] proposed for explaining the small pox dynamics, many polemics occurred about the efficacy of firstly the inoculation and secondly the vaccination [2, 38, 39, 44, 48, 58]. In the model "princeps", the population was divided into susceptibles (not yet been infected) and immunes (immunized for the rest of their life after one infection), and the two variables were $u(a)$, the probability for a newborn of being still susceptible (and alive) at age a , and $w(a)$, the probability for an individual of being immune (and alive) at age a . After these seminal works, R. Ross [54] and A.J. McKendrick [35,36,47] proposed a differential model called Susceptible-Infectives-Recovered with immunity (SIR) model, whose equations are :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \delta S + \delta I + (\delta + \gamma)R - \beta SI - \delta S \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\nu + \delta)I \\ \frac{dR}{dt} &= \nu I - (\delta + \gamma)R\end{aligned}\tag{1}$$

where S (resp. I , R) denotes the size of Susceptible (Infective, Recovered) population with $S + I + R = N$, β (resp. δ , γ , ν) being the contagion (resp. death/birth, loss of resistance, immunization) rate (Fig. 4.1). The epidemic parameter $R_0 = \beta N / (\nu + \delta)$ is the mean number of secondary infecteds by one primary infective and predicts, if it is greater than 1, the occurrence of an epidemic wave. By defining age classes called S_i , I_i and R_i ($i = 1, \dots, n$) in each subpopulation S , I and R , we have at any stationary state (S^* , I^* , R^*) :

$$u^*(i) = \frac{S_i^*}{S_1^*}, v^*(i) = \frac{I_i^*}{I_1^*}, w^*(i) = \frac{R_i^*}{R_1^*}\tag{2}$$

The relationships (2) between the probabilities for a newborn of being alive and either susceptible, infected or immune at age a make the link between the Bernoulli and the Ross-McKendrick models, but the weakness of the later still resides in many insufficiencies and approximations :

- when the population size of either susceptibles or infectives tend to be very large, the quadratic term SI has to be replaced by a Michaelian term

$$\frac{SI}{(k + S)(k' + I)}$$

- the immunized infectives or healthy carriers are neglected
- the total population size is supposed to be constant, the fecundity just equaling the natural mortality. The Bernoulli model [7] taken implicitly into account the fecundity, and explicitly the natural mortality. The model by d'Alembert [2] improved the Bernoulli's one by distinguishing the specific mortality due to the infectious disease from the natural one, being more widely applicable than the model by Bernoulli which was restricted to immunizing infections. In d'Alembert's method the only task was to calculate the survival function after eliminating a particular cause of death (the infectious disease), but the Bernoulli's approach provided much more insight for a mechanistic interpretation of infectious disease data
- variables and parameters are not depending on space (no migration nor population displacement)
- parameters are not depending on time (no genetic adaptation of infectious agent or human population, even very slow compared to the fast dynamics of epidemics).

We will now improve the Ross-McKendrick model by trying to partly compensate these defects. We will first introduce the age classes into the host population to account for its growth, the space dependence to account for the host and vector population migration, and eventually propose to take into account the genetic changes in all concerned populations before presenting an example of application and some perspectives.

4.3 Introduction of demographic dynamics

4.3.1 Introduction of age classes

By introducing age classes, we add new demographic parameters as the fecundity rate f_i , equal to the mean number of offsprings a person in class i is sending in class 1 between t and $t + dt$, and the survival (resp. death) rate b_i (resp. μ_i) equal to the probability to survive from age i to age $i + 1$ (resp. to die at age i) between t and $t + dt$. When the biological age is defined by the physiology of cells and tissues [16,21] with the possibility to remain in the same age between t and $t + dt$ (despite of the fact that the chronological age is increasing of dt), then $\beta + b_i + \mu_i < 1$. The equations of the extended Ross-McKendrick model corresponding to 2 age classes are the following (cf. Fig. 4.1, by reducing the class number from 3 to 2) :

$$\begin{aligned} \frac{dS_1}{dt} &= (\gamma_1 - \beta_{11}S_1)I_1 - \beta_{12}S_1I_2 - (b_1 + \mu_1)(1 - \beta_{11} - \beta_{12})S_1 + f_1S_2 + f'_1\gamma_2I_2 \\ \frac{dS_2}{dt} &= b_1(1 - \beta_{11} - \beta_{12})S_1 + (\gamma_2 - \beta_{22}S_2)I_2 - \beta_{21}S_2I_1 - \mu_2S_2 \\ \frac{dI_1}{dt} &= (\beta_{11}I_1 + \beta_{12}I_2)S_1 - \gamma_1I_1 + f'_1(1 - \gamma_2)I_2 - (b'_1 + \mu_1)(1 - \gamma_1)I_1 \\ \frac{dI_2}{dt} &= (\beta_{21}I_1 + \beta_{22}I_2)S_2 - \gamma_2I_2 + b'_1(1 - \gamma_1)I_1 - \mu'_2I_2 \end{aligned} \quad (3)$$

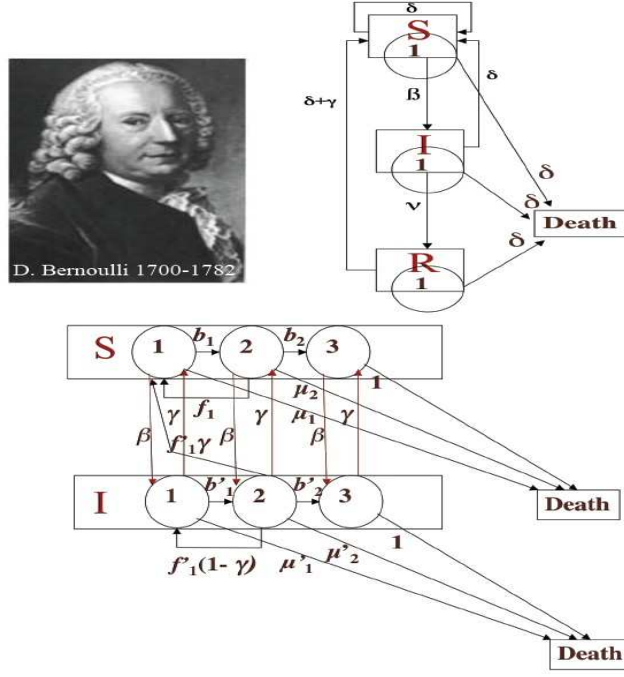


FIGURE 4.1 – Picture of D. Bernoulli (top left); interaction digraphs of the Ross-McKendrick model having one (top right) and three (bottom) age classes, with identical β_i 's and γ_i 's and no fecundity in elderly classes S_3 and I_3

To be more precise in introducing the age classes, in particular with the biological age, we have to recall the classical models used for modelling the population growth [11,12,15,17,21].

4.3.2 Leslie model

The population growth has been modelled by Leslie [40] using the "age pyramid" vector $x(t) = (x_i(t))_{i=1,\dots,n}$, where $x_i(t)$ represents the size of the age class i at time t , with i ranging from the birth age 1 to the maximal death age n , whose discrete dynamics is governed by the matrix equation :

$$x(t) = Lx(t-1) \quad (4)$$

where

$$L = (L_{ij}) = \begin{pmatrix} f_1 & f_2 & f_3 & \dots & \cdot & f_n \\ b_1 & 0 & 0 & \dots & \cdot & 0 \\ 0 & b_2 & 0 & \dots & \cdot & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \dots & b_{n-1} & 0 \end{pmatrix} \quad (5)$$

and where $b_i = 1 - \mu_i \leq 1$, $\forall i = 1, \dots, n$, is the survival probability between ages i and $i+1$ and f_i is the fecundity at age i (i.e. the mean number of offsprings from an individual at age i).

The dynamical stability for the L^2 distance between the stationary age pyramid w and the current age pyramid is related to $|\lambda - \lambda'|$, the modulus of the difference between the dominant and sub-dominant eigenvalues of L , namely $\lambda = e^r$ and λ' (r being the Malthusian growth rate), where w is the eigenvector of L corresponding to λ . The dynamical stability for the Kullback distance to the stationary distribution of the probabilities that the mother of a newborn be in age i , is related to the population entropy H [1,12,13,15,16,21].

4.3.3 Usher model

The possibility to remain in the same biological age (corresponding to an increase of the longevity) or to pass over a biological age state (corresponding to an acceleration of ageing) between t and $t + dt$ has been modelled by Usher [59] using the vector $x(t)$, whose discrete dynamics is ruled by the matrix equation :

$$x(t) = U x(t-1) \quad (6)$$

where

$$U = (U_{ij}) = \begin{pmatrix} \alpha_1 + f_1 & f_2 & f_3 & \dots & f_{n-1} & f_n \\ \beta_1 & \alpha_2 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \gamma_1 & \beta_2 & \alpha_3 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \alpha_{n-1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \beta_{n-1} & \alpha_n \end{pmatrix} \quad (7)$$

and where α_i (resp. β_i and γ_i) is the probability to remain in state i (resp. to go to state $(i+1)$ and $(i+2)$) between times t and $t+1$, with :

$$\alpha_i + \beta_i + \gamma_i = 1 - \mu_i \leq 1, \quad \forall i = 1, \dots, n.$$

Like in the Leslie model, the dynamical stability for the L^2 distance between the stationary age pyramid w and the current age pyramid is linked to $|\lambda - \lambda'|$.

4.3.4 Mathematical properties

Let us suppose that the last fecundity parameter is strictly positive (which is for example the case for both host and vector populations if the last age class keeps at least one fertile individual), then because the subdiagonal is supposed to be strictly positive, L and U are irreducible and non-negative. Then from the Frobenius' theorem, L and U have a strictly positive, simple dominant eigenvalue λ , with an associated strictly positive eigenvector (stable age pyramid). The population is constant (resp. in explosion, in extinction) if the Malthusian parameter r verifies : $r = \log(\lambda) = 0$ (resp. > 0 , < 0). For example, let us consider the model with two age classes both for hosts and vectors, whose dynamics is driven by equations (8) and interaction graph is given in the case of 3 age classes in Fig. 4.1. Let us denote $s_i = kS_i$ and $i_i = kI_i$. Various possibilities of demographic evolution and stability of the endemic state can be observed depending on the set of values fixed for the model parameters :

1. $f_1 = 499k/100$, $f'_1 = 0.2k$, $b_1 = 98k/96$, $b'_1 = 4k/5$, $\mu_1 = \mu'_1 = 0$, $\mu_2 = 49k/100$, $\mu'_2 = 4k/5$, $\beta_{11} = 4k^2/100$, $\gamma_1 = k/5$, $\beta_{22} = \beta_{12} = \beta_{21} = 0$, $\gamma_2 = 0$.

Then, if $k = 1$, the differential system ruling the population dynamics is defined by :

$$\begin{aligned}\frac{dS_1}{dt} &= \frac{(20 - 4S_1)}{100}I_1 - \frac{98}{100}S_1 + \frac{499}{100}S_2 \\ \frac{dS_2}{dt} &= \frac{98}{100}S_1 - \frac{49}{100}S_2 \\ \frac{dI_1}{dt} &= \frac{4}{100}I_1S_1 - \frac{1}{5}I_1 - \frac{4}{5}I_1 + 0.2I_2 \\ \frac{dI_2}{dt} &= \frac{4}{5}I_1 - \frac{4}{5}I_2\end{aligned}\tag{8}$$

The two stationary points are denoted by :

$$(s_1^*, s_2^*, i_1^*, i_2^*) = (0, 0, 0, 0) \text{ and } (s_1^{**}, s_2^{**}, i_1^{**}, i_2^{**}) = (20, 40, 15, 15)$$

and they are both locally unstable. It is easily proved by calculating the Jacobian matrix B_1 of the system (8) and searching for the roots of its characteristic polynomial. For the second stationary point, called the endemic state, we have :

$$B_1 - \lambda I \approx \begin{pmatrix} -1.6 - \lambda & 5 & -0.6 & 0 \\ 1 & -0.5 - \lambda & 0 & 0 \\ 0.8 & 0 & -0.2 - \lambda & 0.2 \\ 0 & 0 & 0.8 & -0.8 - \lambda \end{pmatrix}$$

Its characteristic polynomial P_{B_1} verifies :

$$\begin{aligned}P_{B_1}(\lambda) &= (-0.8 - \lambda)[(-0.2 - \lambda)[(-0.5 - \lambda)(-1.6 - \lambda) - 5] - 0.48(0.5 + \lambda)] \\ &\quad - 0.16[(-0.5 - \lambda)(-1.6 - \lambda) - 5]\end{aligned}$$

Because $P_{B_1}(0) > 0$ and $P_{B_1}(\infty) > 0$, thus $\lambda > 0$ and because $P_{B_1}(1) < 0$, therefore $\lambda > 1$.

We have more :

$$\begin{aligned}P_{B_1}(\lambda) &= (-0.8 - \lambda)[-\lambda^3 + 1.9\lambda^2 + 4.94\lambda + 0.6] - 0.16\lambda^2 - 0.336\lambda + 0.672 \\ &= \lambda^4 - 1.1\lambda^3 - 3.42\lambda^2 - 4.552\lambda - 0.48 - 0.16\lambda^2 - 0.336\lambda + 0.672 \\ &= \lambda^4 - 1.1\lambda^3 - 3.58\lambda^2 - 5.188\lambda + 0.192\end{aligned}$$

thus the successive derivatives of the characteristic polynomial are given by :

$$\begin{aligned}P'_{B_1}(\lambda) &= 4\lambda^3 - 3.3\lambda^2 - 7.16\lambda - 5.188 \\ P''_{B_1}(\lambda) &= 12\lambda^2 - 6.6\lambda - 7.16 \\ P'''_{B_1}(\lambda) &= 24\lambda - 6.6\end{aligned}$$

Therefore, the dominant eigenvalue of P_{B_1} is strictly positive and consequently, from the unstable endemic state, the susceptible population grows with a Malthusian parameter greater than 0 (the dominant eigenvalue of the Leslie matrix restricted to susceptible is greater than 1), then N is not constant and the Ross-McKendrick framework is no more available.

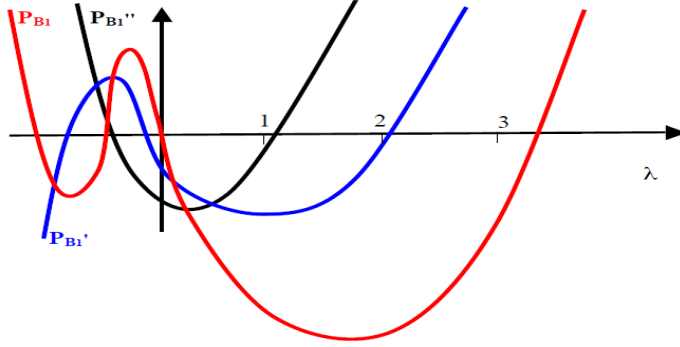


FIGURE 4.2 – Graphs of the functions $P_{B_1}(\lambda)$, $P'_{B_1}(\lambda)$ and $P''_{B_1}(\lambda)$

2. $f_1 = k/2$, $f'_1 = 3k/2$, $b_1 = b'_1 = k/3$, $\mu_1 = \mu'_1 = 0$, $\mu_2 = \mu'_2 = k$, $\beta_{11} = k^2/2$, $\gamma_1 = k/2$, $\beta_{22} = \beta_{12} = \beta_{21} = 0$, $\gamma_2 = 0$. Then, if $k = 1$, the differential system ruling the population dynamics becomes :

$$\begin{aligned} \frac{dS_1}{dt} &= \frac{(1 - S_1)}{2}I_1 - \frac{1}{3}S_1 + \frac{1}{2}S_2 \\ \frac{dS_2}{dt} &= \frac{1}{3}S_1 - S_2 \\ \frac{dI_1}{dt} &= \frac{1}{2}I_1S_1 - \frac{1}{2}I_1 - \frac{1}{3}I_1 + \frac{3}{2}I_2 \\ \frac{dI_2}{dt} &= \frac{1}{3}I_1 - I_2 \end{aligned} \quad (9)$$

The Jacobian matrix B_2 of the system (9) calculated at the stationary state $S_1 = 2/3$, $S_2 = 2/9$, $I_1 = 2/3$ and $I_2 = 2/9$ verifies :

$$6B_2 - 6\lambda I = \begin{pmatrix} -4 - 6\lambda & 3 & 3 & 0 \\ 4 & -6 - 6\lambda & 0 & 0 \\ 2 & 0 & -3 - 6\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 2 & -6 - 6\lambda \end{pmatrix}$$

The characteristic polynomial P_{B_2} of the endemic state

$$(s_1^{**}, s_2^{**}, i_1^{**}, i_2^{**}) = (2/3, 2/9, 2/3, 2/9)$$

of the system (9) verifies :

$$6^4 P_{B_2}(\lambda) = (-6 - 6\lambda) [-216\lambda^3 - 468\lambda^2 - 324\lambda]$$

Then $P_{B_2}(0) = 0$, $P_{B_2}(\infty) > 0$ and $P_{B_2}(x) > 0$, if $x > 0$ (see Fig. 4.3), ensuring that the dominant eigenvalue λ is equal to zero. Thus the endemic state is locally stable in Lyapunov sense.

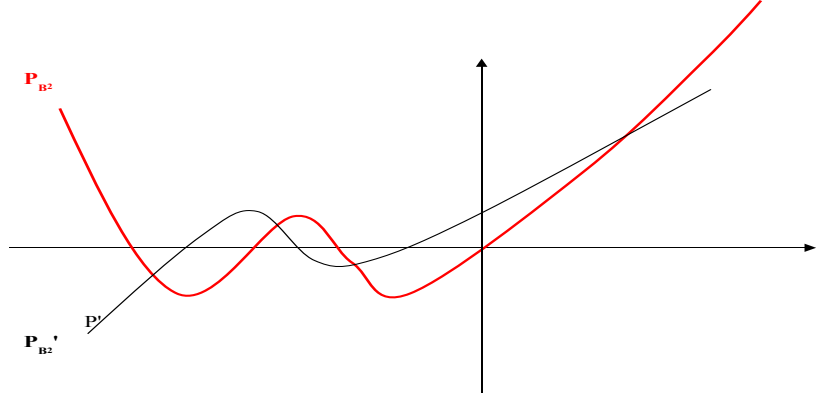


FIGURE 4.3 – Graphs of $P_{B_2}(\lambda)$ and $P'_{B_2}(\lambda)$

4.4 Biological age definition

The discrete Usher matrix equation (6) can be replaced by its continuous equivalent for modelling the population growth, e.g. by a von Foerster-like partial differential equation, where σ_S denotes the biological age shift of an individual susceptible with respect to its chronological age t :

$$\sigma_S S_x(a, t) + S_t(a, t) = -\mu_S S(a, t) \quad (10)$$

where $S(a, t)$ is the number of susceptibles in biological age a at time t .

If an ageing acceleration γ_S of an individual with respect to its chronological age t is allowed, a generalized von Foerster's equation can be used [21] :

$$\sigma_S S_x(a, t) + \square S + S_t(a, t) = -\mu_S S(a, t) \quad (11)$$

where the demographic d'Alembertian operator is equal to $\square S = \gamma_S \frac{\partial^2 S}{\partial a^2} - \Delta N$ and where μ_S (resp. Δ) is the natural mortality coefficient of the susceptibles (resp. the Laplacian operator). The same type of equation can be used for host and vector population dynamics. The values of parameters like σ_S , γ_S and μ_S can depend both on space, biological age and time.

4.5 Introduction of a spatial dynamics

The introduction of the space in Ross-McKendrick models can use stochastic spatial Markovian or renewal models [14] or deterministic Partial Differential Equations (PDE's) in which the diffusion of hosts or vectors is modelled by the Laplacian operator Δ or possibly the d'Alembertian $\square$, when some sub-populations can present an accelerated ageing [21]. These models are called SIGR with Diffusion (SIGRD) [42]. During the susceptible and infective vector spread, the maximum of contagion is observed on the common zones of least diffusion, which can be asymptotically identical : as for the morphogens interaction in morphogenesis, the common 0-diffusion domains allows a maximum of contacts between interacting species [1].

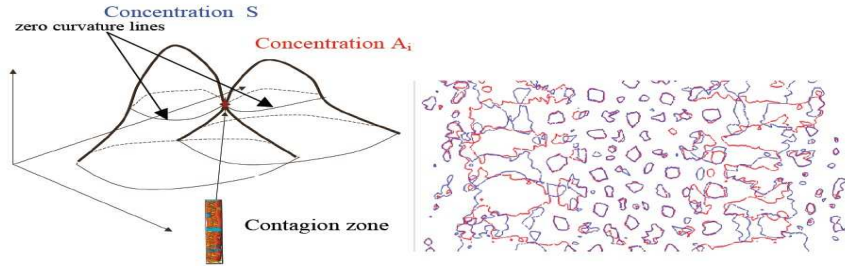


FIGURE 4.4 – Representation of the co-evolution of the 0-diffusion domains for interacting species S (blue) and A_i (red) in case of isotropic diffusion (left). Asymptotic co-existence of S and A_i on their common 0-diffusion domain (right)

Taking into account the diffusion of all vector subpopulations (vectors susceptible, infected/non infective and infective), it is possible to simulate a model and compare its numerical results to the data recorded on the field. For improving the fit, we need to take into account the migration (due for example to a chemotactic dynamics until the substrate) and diffusion of the human subpopulations S , G , I and R (susceptible, infective, infected/non infective and recovered).

The contagion parameters have to be chosen depending on space, e.g. maximum in zones where diffusion of infective vectors (A_i) and susceptible hosts (S) is minimum and in zones where sizes S of susceptible hosts and A_i of infective vectors are maximum ensuring locally a large coexistence time, hence a high contagion rate between interacting subpopulations. In case of isotropic diffusion, the zero Laplacian (or zero curvature or maximal gradient) lines of the concentration surfaces of the concerned populations becomes, if they are identical (Fig. 4.4), a contagion domain, where hosts, vectors and infectious agents interact. These lines correspond to regions where the mean Gaussian curvature of the concentration surfaces S and A_i vanishes, these regions being defined respectively by :

$$\frac{\partial^2 S}{\partial x^2} \frac{\partial^2 S}{\partial y^2} - \left(\frac{\partial^2 S}{\partial x \partial y} \right)^2 = 0 \text{ and } \frac{\partial^2 A_i}{\partial x^2} \frac{\partial^2 A_i}{\partial y^2} - \left(\frac{\partial^2 A_i}{\partial x \partial y} \right)^2 = 0$$

Figure 4.3 shows the possibility of such an intersection on only one tangency point or two intersection points (left) and on the whole zero diffusion curves asymptotically identical (right) for a convenient value of the ratio between diffusion coefficients D_S/D_{A_i} (cf. [1]).

4.6 An example of application : the malaria in Mali

4.6.1 Description of the disease

The malaria is a parasitic infectious disease whose agent belongs to the genus *Plasmodium* (essentially *P. falciparum*). Malaria is carried by the mosquitos of

the genus *Anopheles* and the vector in Mali is *Anopheles funestus* or *Anopheles gambiae* [22,30,34]. Symptoms of malaria include fever, headache, and vomiting, and usually appear between 10 and 15 days after the mosquito bite. Untreated, malaria becomes life-threatening by disrupting the blood supply to vital organs. In south-west of Mali in particular in the region near the river Niger each rainy season triggers annual malaria epidemics. The WHO's statistics say malaria accounts for 17 percent of child deaths in Mali. One in five Malian children die before their fifth birthday. Of the one to three million people worldwide who die of malaria every year, 90 percent live in sub-Saharan Africa. Malaria kills an African child every 30 seconds, according to WHO. Of those, several hundred thousand live in the Sahel region of West Africa, which encompasses Mali, Mauritania, Niger, Burkina Faso, Chad and parts of Senegal, Togo, Benin and Nigeria. The Bankoumana village is a locality of Sudanese savannah area in Mali in which the disease has been carefully studied and recorded since 15 years. At each evaluation on the field (each 2 months during the rainy season and each 3 months during the dry one) a blood sample is collected on each child of the village and the parasitemia is studied for *Plasmodia falciparum*, *malariae* and *ovale*, as well as the gametocytemia (for *P. falciparum*), with Giemsa technique [25]. Due to South-North migrations and climatic changes, malaria is now reappearing in South of Europe.

4.6.2 The model

The first Bankoumana model [30,31] model has been drawn in order to take into account the known mechanism and etiology of the disease and to qualitatively fit the empirical observations. The equations are given without age classes for host nor for vector, but with diffusion for vector (supposed to be much larger than the host diffusion). The contagion parameters $\alpha\beta$ and $\alpha\zeta$ can be chosen depending on space, in particular α , the mean bite number per mosquito and per night. During the rainy season, taking into account the diffusion of vector subpopulations A_s , A_g and A_i (*Anopheles* susceptible, infected/non infective and infective) and their interaction with the human subpopulations S , G , I and R (susceptible, infective, infected/non infective and recovered), it is possible to simulate the model and compare its numerical results to the data recorded on the field, showing a good fit [30]. For improving this fit, contagion parameters have to be chosen depending on space, e.g. at a value maximum in zones where diffusion of infective vectors and hosts (A_i and G) is minimum, and in zones where the concentration of susceptibles (A_s and S) is maximum ensuring locally a large coexistence time favouring a great probability of contact, hence giving a high contagion rate between large interacting subpopulations.

The first Bankoumana model was a double SIGRD model whose partial differential equations have spatial initial conditions essentially determined by the location of mosquitos spawning zones in backwater places. These zones are depending on the rainfall, therefore the spawning places of *Anopheles gambiae* one of the main malaria vectors - are located on backwater perimeter. We will improve this model by introducing a delay θ in order to take into account the long incubation period both in host and vector, and also specific mortality rates for susceptible, latent and infective *Anopheles*. Interaction scheme of this model is given in Fig. 4.5. The

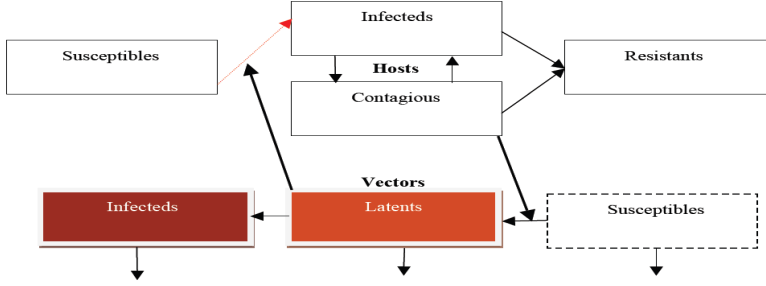


FIGURE 4.5 – Interaction scheme of the Bankoumana model

corresponding system of equations (12) is given as follows, where parameters and variables are defined as in Table 4.1 :

$$\begin{aligned}
 \frac{dS(t)}{dt} &= -i(t) S(t - \tau_1) e^{-\tau_1 \eta_1} + \delta R(t) \\
 \frac{dI(t)}{dt} &= i(t) S(t - \tau_1) e^{-\tau_1 \eta_1} - (\eta_1 + \gamma) I(t) + \eta_2 G(t) \\
 \frac{dG(t)}{dt} &= \eta_1 I(t) - (\eta_2 + \gamma) G(t) \\
 \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma(I(t) + G(t)) - \delta R(t) \\
 \frac{dA_S(t)}{dt} &= -i_m(t) \left[\exp \left\{ \frac{-\xi_2 \nu}{1 + \chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)} \right\} - A_L(t) \right] e^{-\tau_2 \eta_2} - \xi_1 A_S(t) \\
 \frac{dA_L(t)}{dt} &= i_m(t) \left[\exp \left\{ \frac{-\xi_2 \nu}{1 + \chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)} \right\} - A_L(t) \right] e^{-\tau_2 \eta_2} - (\xi_2 + \nu) A_L(t) \\
 \frac{dA_I(t)}{dt} &= \nu A_L(t) - \xi_3 A_I(t)
 \end{aligned} \tag{12}$$

By denoting

$$\begin{cases} i(t) &= a A_I(t) \\ i_m(t) &= b G(t) \end{cases} \quad \text{and} \quad \Delta = \frac{-\xi_2}{1 + \chi_{\{VI(t-\theta) \geq \tau\}} VI(t-\theta)}$$

<i>Parameters</i>	<i>Definition</i>
α	Bite rate per mosquito and per night ($\mu\alpha$ is called the vector agressivity)
β	Probability for a susceptible human of becoming infected after a single bite
γ	Rate of resistance occurrence
δ	Rate of immunization loss in host ($1/\delta$ is the mean duration of the resistance)
ζ	Probability for a susceptible <i>Anopheles</i> of becoming infected after a single bite on an infected human
η_1	Rate of gametocytes occurrence in host ($1/\eta_1$ is the mean duration of the time interval between the primo-infection and the first appearance of gametocytes in an infected individual)
η_2	Rate of gametocytes loss in host
θ	Latency period for the normalized vegetation index
υ	Probability for a susceptible <i>Anopheles</i> of becoming infective
ν	Average duration of the gonotrophic cycle
ξ_1	Mortality rate of the susceptible <i>Anopheles</i>
ξ_2	Mortality rate of the latent <i>Anopheles</i>
ξ_3	Mortality rate of the infected <i>Anopheles</i>
τ	NDVI lowest threshold value conditioning the <i>Anopheles</i> behavior
τ_1	Duration of the time interval during which an infected human becomes infective
τ_2	Duration of the time interval during which an infected <i>Anopheles</i> becomes infective
<i>Variables</i>	<i>Definition</i>
S	Size of the susceptible host population
I	Size of the infected but not contagious host population
G	Size of the infected and contagious host population
R	Size of the resistant host population
A_S	Size of the susceptible vector population
A_L	Size of the latent vector population
A_I	Size of the infected and contagious vector population
VI	Normalized Difference Vegetation Index (NDVI), i.e. a simple numerical indicator coming from remote sensing measurements assessing whether an observed zone contains live green vegetation or not

TABLE 4.1 – Definitions of the parameters and variables in the Bankoumana model

where $a = \alpha\beta$ and $b = \alpha\zeta$, we get the system of equations (5.2) ruling the variables defined in Table 6.1, i.e. $S(t)$, $I(t)$, $G(t)$, $R(t)$, $A_S(t)$, $A_L(t)$ and $A_I(t)$:

$$\begin{aligned}
\frac{dS(t)}{dt} &= -aA_I(t)S(t-\tau_1)e^{-\tau_1\eta_1} + \delta R(t) \\
\frac{dI(t)}{dt} &= aA_I(t)S(t-\tau_1)e^{-\tau_1\eta_1} - (\eta_1 + \gamma)I(t) + \eta_2 G(t) \\
\frac{dG(t)}{dt} &= \eta_1 I(t) - (\eta_2 + \gamma)G(t) \\
\frac{dR(t)}{dt} &= \gamma(I(t) + G(t)) - \delta R(t) \\
\frac{dA_S(t)}{dt} &= -bG(t)[e^{\Delta\nu}A_L(t)]e^{-\tau_2\eta_2} - \xi_1 A_S(t) \\
\frac{dA_L(t)}{dt} &= bG(t)[e^{\Delta\nu} - A_L(t)]e^{-\tau_2\eta_2} - (\xi_2 + v)A_L(t) \\
\frac{dA_I(t)}{dt} &= vA_L(t) - \xi_3 A_I(t)
\end{aligned} \tag{13}$$

We will now search for the stationary points of (5.2), from the equations :

$$0 = -aA_I(t)S(t-\tau_1)e^{\tau_1\eta_1} + \delta R(t) \tag{14}$$

$$0 = aA_I(t)S(t-\tau_1)e^{\tau_1\eta_1} - (\eta_1 + \gamma)I(t) + \eta_2 G(t) \tag{15}$$

$$0 = \eta_1 I(t) - (\eta_2 + \gamma)G(t) \tag{16}$$

$$0 = \gamma(I(t) + G(t)) - \delta R(t) \tag{17}$$

$$0 = -bG(t)[e^{\Delta\nu} - A_L(t)]e^{-\tau_2\eta_2} - \xi_1 A_S(t) \tag{18}$$

$$0 = bG(t)[e^{\Delta\nu} - A_L(t)]e^{-\tau_2\eta_2} - (\xi_2 + v)A_L(t) \tag{19}$$

$$0 = vA_L(t) - \xi_3 A_I(t) \tag{20}$$

From (16) and (20), we get :

$$A_L(t) = \frac{\xi_3}{v}A_I(t) \text{ and } I(t) = \frac{(\eta_2 + \gamma)}{\eta_1}G(t)$$

By substituting these expressions in (17), we get :

$$\frac{\gamma}{\eta_1}(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)G(t) = \delta R(t) \text{ and } aA_I(t)S(t-\tau_1)e^{-\tau_1\eta_1} = \frac{\gamma}{\eta_1}(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)G(t)$$

and leading to the equations :

$$\begin{aligned}
G(t) &= \frac{ae^{-\tau_1\eta_1}}{\frac{\gamma}{\eta_1}(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)}A_I(t)S(t-\tau_1) \\
\frac{ab e^{-\tau_1\eta_1 - \tau_2\eta_2}}{\frac{\gamma}{\eta_1}(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)}A_I(t)S(t-\tau_1)[e^{\Delta\nu} - A_L(t)] - (\xi_2 + v)A_L(t) &= 0
\end{aligned}$$

Introducing in equation (19) :

$$\rho = \frac{ab e^{-\tau_1\eta_1 - \tau_2\eta_2}}{\frac{\gamma}{\eta_1}(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)}$$

we get :

$$\frac{\rho e^{\Delta\nu}}{\frac{\xi_3}{v}(\xi_2 + v)} S(t - \tau_1) = 1 + \frac{\rho}{\xi_2 + v} A_I(t) S(t - \tau_1)$$

Then, by replacing ρ by its expression, we obtain :

$$\frac{ab \exp(\Delta\nu - \tau_1\eta_1 - \tau_2\eta_2)}{\frac{\xi_3\gamma}{\eta_1 v}(\xi_2 + v)} S(t - \tau_1) = 1 + \frac{ab e^{-\tau_1\eta_1 - \tau_2\eta_2}}{\frac{\gamma}{\eta_1}(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)(\xi_2 + v)} A_I(t) S(t - \tau_1)$$

Therefore, the value of the epidemic threshold to be overpast to obtain an epidemic wave, is :

$$R_0 = \frac{\mu\alpha^2\beta\zeta [\chi_{\{VI(t-\theta)\geq\tau\}} VI(t-\theta)]^2 \exp\left(\frac{-\xi_2\nu}{1+\chi_{\{VI(t-\theta)\geq\tau\}} VI(t-\theta)} - \tau_1\eta_1 - \tau_2\eta_2\right)}{\frac{\xi_3\gamma}{v\eta_1}(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)(\xi_2 + v)}$$

Since $\Delta = \frac{-\xi_2}{1 + \chi_{\{VI(t-\theta)\geq\tau\}} VI(t-\theta)}$ then

$$R_0 = \frac{ab \exp(\Delta\nu - \tau_1\eta_1 - \tau_2\eta_2)}{\frac{\xi_3\gamma}{v\eta_1}(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)(\xi_2 + v)}$$

and

$$R_0 S(t - \tau_1) = 1 + R_0 A_I(t) S(t - \tau_1) \frac{\xi_3}{v}$$

In the following, we suppose that, when t is sufficiently large, $VI(t - \theta)$ is constant equal to τ and thus $\Delta = -\xi_2/(1 + \tau)$. We denote the non-endemic stationary state by $E_0 = (S_0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$, where $S_0 = 1/R_0$. In the endemic case, we denote the stationary state by $E^* = (S^*, I^*, G^*, R^*, A_S^*, A_L^*, A_I^*)$, with :

$$\begin{aligned} S^*(t - \tau_1) &= \frac{1}{R_0 \left[1 - \frac{\xi_3}{v} A_I^*\right]} \quad , \quad G_*(t) = \frac{a e^{-\tau_1\eta_1}}{\frac{\gamma}{\eta_1}(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)} A_I^*(t) S^*(t - \tau_1) \\ R_*(t) &= \frac{\gamma}{\delta\eta_1}(\eta_1 + \eta_2 + \gamma) G_*(t) \quad , \quad I_*(t) = \frac{(\eta_2 + \gamma)}{\eta_1} G_*(t) \\ A_L^*(t) &= \frac{v}{\xi_3} A_I^*(t) \quad , \quad A_S^*(t) = \frac{b}{\xi_1} G_*(t) [A_L^*(t) - e^{\Delta\nu}] e^{-\tau_2\eta_2} \end{aligned}$$

We will give now two Propositions concerning the stability of E_0 and E^* , for which the proofs are given in the Appendix.

Proposition 4.6.1.

- If latencies τ_1 and τ_2 are sufficiently large, R_0 is small and E_0 is locally stable,
- if $S_0 = 1/R_0$ is sufficiently large (R_0 sufficiently small), E_0 is unstable.

and also,

Proposition 4.6.2.

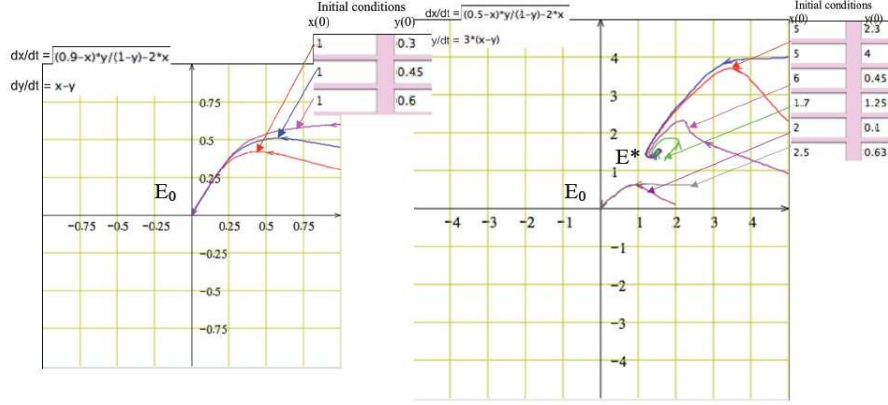


FIGURE 4.6 – Results of the SGIRD simulated for different initial conditions and parameter values

- If S^* is sufficiently small (R_0 sufficiently large) and τ_2 sufficiently large, then E^* is locally stable,
- if S^* is sufficiently large (R_0 sufficiently small), then E^* is unstable.

The two last equations of the system (21) are :

$$\frac{\partial A_L(t)}{\partial t} = b G(t) [e^{\Delta v} - A_L(t)] e^{-\tau_2 \eta_2} - (\xi_2 + v) A_L(t) \quad (21)$$

$$\frac{\partial A_I(t)}{\partial t} = v A_L(t) - \xi_3 A_I(t) \quad (22)$$

According to the fact that asymptotically :

$$G_*(t) = \frac{a e^{-\tau_1 \eta_1}}{\frac{\gamma}{\eta_1} (\eta_1 + \eta_2 + \gamma)} A_I^*(t) S^*(t - \tau_1)$$

with $S^*(t - \tau_1) = \frac{1}{R_0 \left[1 - \frac{\xi_3}{v} A_I^*(t) \right]}$, these equations can be rewritten by denoting :

$x = A_L(t)$ and $y = \frac{\xi_3}{v} A_I(t)$, as :

$$\frac{dx}{dt} = K(a - x) \frac{y}{1 - y} - bx \text{ and } \frac{dy}{dt} = c(x - y) \quad (23)$$

By simulating this system, we can easily retrieve the results of the Propositions 4.6.1 and 4.6.2 in case of a unique stable stationary state E_0 (Fig. 4.6 left) or in case of bistability (Fig. 4.6 right).

In the Bankoumana model, a susceptible can become Plasmodic Infected (non Infective). A Plasmodic Infected can shift to the Gametocytic state, or recover and

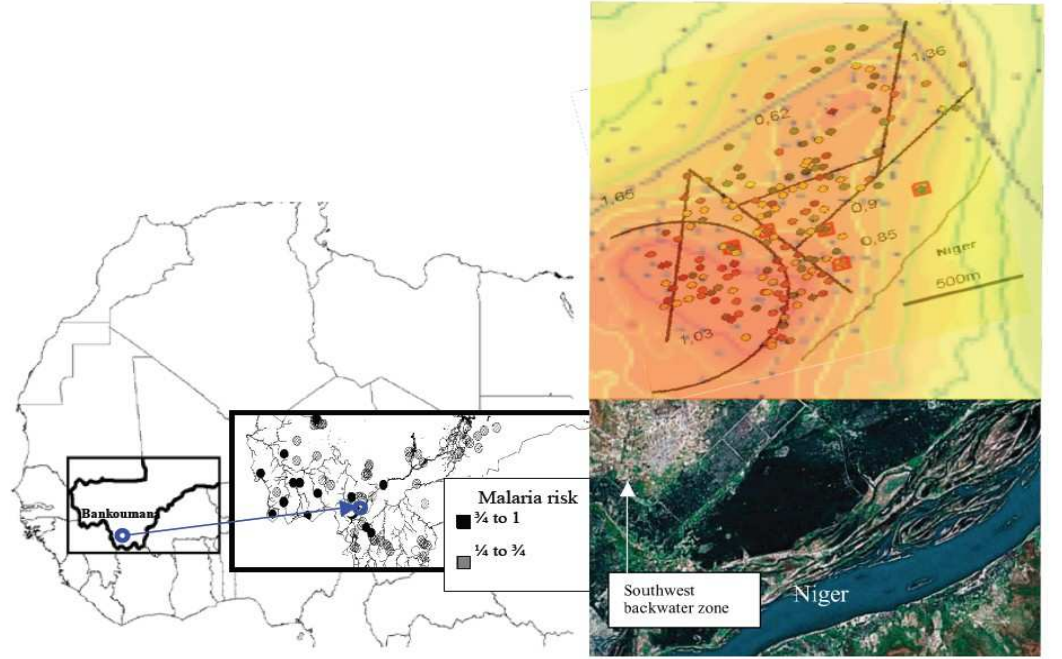


FIGURE 4.7 – Results of the Bankoumana model simulated data confronted to the real data (top right) showing a good fit along a gradient parallel to Niger river from the southwest backwater zone (bottom) to the village of Bankoumana located at South West of Mali (left)

acquire an immunization, or recover without immunization, i.e. become a new susceptible. The immunized state can also naturally disappear (e.g. due to an inter-current disease paralyzing the immune system). The spatial initial conditions are essentially determined by the spawning zones in backwater places (Fig. 4.7 bottom). These zones are depending on the rainfall, hence have a seasonal occurrence [3,8,9,50,51]. The spawning places of *Anopheles gambiae* are located on the backwater perimeter, whose length is 0 during the stable dry season, tends to infinity when backwater holes - puddles or ponds - are progressively fulfilled during the season transition and diminishes until $2\pi R$, where R is the radius of the final backwater hole during the stable rainy season. During this last season, taking into account the diffusion of all vector subpopulations A_s , A_g and A_i (*Anopheles* susceptible, infected/non infective and infective), the human subpopulations S , G , I and R (susceptible, infective, infected/non infective and recovered) being supposed to be fixed, it is possible to simulate and compare the numerical results to the data recorded on the field, showing a good fit (cf. [30] and Fig. 4.7).

For improving this fit, contagion parameters β and ζ must be chosen depending on space, e.g. maximum in zones, which constitute overlaps between domains where diffusion of infective vectors and hosts (A_i and G) is minimum and domains where concentration of susceptible (A_s and S) is maximum, ensuring locally a large coexistence time, hence a high contagion rate between these interacting subpopulations

[1].

4.7 Perspectives

We will now consider the possibility to merge the demographic dynamics introduced in Section 3. and the diffusion introduced in Section 5., by simplifying the von Foerster dynamics : we suppose that the biological age is identical to the chronological one and we choose for the host or vector populations dynamics the classical Fisher's equation [27] with a Verhulst demographic term [17]. We will prove in the following that the asymptotic behavior of the spatial spread of a population size $n(s, t)$ over the spatial coordinates is Gaussian. For the sake of simplicity, we will consider the problem as isotropic and suppose that the space coordinate s is unidimensional.

Proposition 4.7.1. *Let us consider the Fisher-like equation defined by :*

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \Delta n + n(K - n)^+$$

where

$$n(K - n)^+ = \begin{cases} n(K - n) & \text{if } n \leq K \\ 0 & \text{if } n > K \end{cases}$$

with initial conditions : $n(., 0) = \delta_0$, where δ_0 is the Dirac's distribution in 0. Its asymptotic solution (t tending to infinity) is given by :

$$n(s, t) = \exp(-s^2/4t + \log(K) - e^{-Kt}/K)/t^{1/2}$$

If we consider that the diffusion and the demographic growth are slow compared to the fast dynamics given by the epidemic interaction in Ross-McKendrick equations, then the initial conditions of the Fisher-like equations are the stable steady state of the reaction part of the system of equations (T5), defined by :

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial t} &= \Delta S + S(K_1 - S)^+ - (bSI + k_1S) / \varepsilon \\ \frac{\partial I}{\partial t} &= \Delta I + I(K_2 - I)^+ + (bSI - k_2I) / \varepsilon \end{aligned} \quad (24)$$

Proposition 4.7.2. *If we denote the fast endemic steady state of (24), supposed to be stable, by (S^*, I^*) , then we have as asymptotic solution of (24) the two Gaussian shaped functions :*

$$\begin{aligned} S(s, t) &= S_\varepsilon^* \frac{\exp(-s^2/4t + \log(K_1) - e^{-K_1 t}/K_1)/t^{1/2}}{\exp(-s^2/4t^* + \log(K_1) - e^{-K_1 t^*}/K_1)/t^{*1/2}} \\ I(s, t) &= I_\varepsilon^* \frac{\exp(-s^2/4t + \log(K_2) - e^{-K_2 t}/K_2)/t^{1/2}}{\exp(-s^2/4t^* + \log(K_2) - e^{-K_2 t^*}/K_2)/t^{*1/2}} \end{aligned}$$

for $t \geq t^*$, where t^* denotes a time where $(S_\varepsilon^*, I_\varepsilon^*)$ is reached with a precision equal to ε in Euclidean norm by the fast dynamics and where $(|S_\varepsilon^* - S^*|^2 + |I_\varepsilon^* - I^*|^2)^{1/2} = \varepsilon$, with :

$$(K_2 - I^*)\varepsilon = -bS^* + k_2 \text{ and } (K_1 - S^*)\varepsilon = -bI^* + k_1$$

There is an asymptotic identity between the 0-diffusion lines of the susceptible and the infected, if the asymptotic mode and variance of their Gaussian shaped functions are the same after normalization ; then we can consider b as maximal on these 0-diffusion lines and we recalculate the steady state values as S^{**} and I^{**} . If there is no asymptotic identity, we can define b as inversely proportional to the symmetrical distance between the space subsets contoured by the 0-diffusion lines.

If the medium in which the epidemics spreads is heterogeneous (for example if the diffusion coefficient is depending on climatic factors like rainfall in malaria [3,8,9,22,34,42,50,51], or on altitude and urban density like in the Black Death epidemics [4,31], or on a sociologic incidence needing a surveillance at home for determining the sociological profile of the susceptibles [53,55]) and if there is four time scales, one very slow for the genetic co-evolution of the vector, host and pathogen genomes [5,33,57], another slow for the migration, one third middle for the demography [10,11] and the last rapid for the contagion, we can use appropriate approaches as diffusion in spatially heterogeneous media [46], long range contagion interaction [13,14], central manifold and catastrophe theories [18,19,52,56].

4.8 Conclusion

We have considered in this paper some natural extensions of the classical Ross-McKendrick-Mac Donald approaches, in order to account for demographic and spatial dependencies of the contagion parameters on the host age and vector spread. One example has been presented, concerning the malaria incidence with environmental dependency in Bankoumana, a locality of Sudanese savannah area in Mali. This example shows the interest of the introduction of space and age into the classical equations. In the future, other realistic examples (like Sexually Transmitted Diseases, STD) will be treated showing also the importance of the demography (the sexual relationships depending on the age of the partners) and the socio-geography (conditioning the sexual behavior). Eventually, based on the knowledge of the new aerial routes [37], the epidemics modelling will be revisited in a short future for the prediction of new possible pandemics, with a viscosity minimum on aerial routes.

4.9 Appendix

Proof of Proposition 4.6.1. In order to demonstrate the stability or instability of E_0 , we will do the change of variables :

$$x_1 = S(t-\tau_1) - S_0, \quad x_2 = I(t), \quad x_3 = G(t), \quad x_4 = R(t), \quad x_5 = A_S(t), \quad x_6 = A_L(t), \quad x_7 = A_i(t)$$

and, after doing this change, we center on E_0 and linearize (21), getting the following system (25) :

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= \delta x_4 - a S_0 e^{-\tau_1 \eta_1} x_7 \\
\dot{x}_2 &= -(\eta_1 + \gamma)x_2 + \eta_2 x_3 + a S_0 e^{-\tau_1 \eta_1} x_7 \\
\dot{x}_3 &= \eta_1 x_2 - (\eta_2 + \gamma)x_3 \\
\dot{x}_4 &= \gamma x_2 + \gamma x_3 - \delta x_4 \\
\dot{x}_5 &= -b e^{\Delta\nu - \tau_2 \eta_2} x_3 - \xi_1 x_5 \\
\dot{x}_6 &= b e^{\Delta\nu - \tau_2 \eta_2} x_3 - (\xi_2 + v)x_6 \\
\dot{x}_7 &= v x_6 - \xi_3 x_7
\end{aligned} \tag{25}$$

Let us denote now by B_3 the following matrix :

$$\begin{pmatrix}
0 & 0 & 0 & \delta & 0 & 0 & -a S_0 e^{-\tau_1 \eta_1} \\
0 & -(\eta_1 + \gamma) & \eta_2 & 0 & 0 & 0 & a S_0 e^{-\tau_1 \eta_1} \\
0 & -\eta_1 & -(\eta_2 + \gamma) & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & \gamma & \gamma & -\delta & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & -b e^{\Delta\nu - \tau_2 \eta_2} & 0 & -\xi_1 & 0 & 0 \\
0 & 0 & b e^{\Delta\nu - \tau_2 \eta_2} & 0 & 0 & -(\xi_2 + v) & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & v & -\xi_3
\end{pmatrix}$$

Then the system (25) becomes :

$$\frac{dx}{dt} = B_3 \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \\ x_6 \\ x_7 \end{pmatrix}$$

We will now consider the characteristic polynomial of B_3 :

$$\begin{aligned}
P_{B_3}(\lambda) &= -\lambda(\lambda + \xi_1)(\lambda + \delta)\{\lambda^4 + [\eta_1 + \eta_2 + 2\gamma + \xi_2 + \xi_3 + v]\lambda^3 \\
&+ [(\eta_2 + \gamma)(\xi_2 + v) + (\eta_1 + \gamma + \xi_3)(\eta_2 + \gamma + \xi_2 + v) + \xi_3(\eta_1 + \gamma) - \eta_1 \eta_2]\lambda^2 \\
&+ [(\eta_2 + \gamma)(\xi_2 + v)(\eta_1 + \gamma + \xi_3) + \xi_3(\eta_1 + \gamma)(\eta_2 + \gamma + \xi_2 + v) \\
&- \eta_1 \eta_2(\xi_2 + \eta_3 + v)]\lambda \\
&+ [\xi_3(\eta_1 + \gamma)(\eta_2 + \gamma)(\xi_2 + v) - \eta_1 \eta_2 \xi_3(\xi_2 + v) \\
&- \eta_1 v a b S_0 \exp(\Delta\nu - \tau_1 \eta_1 - \tau_2 \eta_2)]\}
\end{aligned}$$

If we denote :

$$\begin{aligned}
D_0 &= 1 \\
D_1 &= \eta_1 + \eta_2 + 2\gamma + \xi_2 + \xi_3 + v \\
D_2 &= (\eta_2 + \gamma)(\xi_2 + v) + (\eta_1 + \gamma + \xi_3)(\eta_2 + \gamma + \xi_2 + v) + \xi_3(\eta_1 + \gamma) - \eta_1 \eta_2 \\
D_3 &= (\eta_2 + \gamma)(\xi_2 + v)(\eta_1 + \gamma + \xi_3) + \xi_3(\eta_1 + \gamma)(\eta_2 + \gamma + \xi_2 + v) - \eta_1 \eta_2(\xi_2 + \xi_3 + v) \\
D_4 &= \xi_3(\eta_1 + \gamma)(\eta_2 + \gamma)(\xi_2 + v) + \eta_1 \eta_2 \xi_3(\xi_2 + v) - \eta_1 v a b S_0 e^{\Delta\nu - \tau_1 \eta_1 - \tau_2 \eta_2} = 0
\end{aligned}$$

then we have :

$$\begin{aligned} P_{B_3}(\lambda) = & -D_0\lambda^7 - [D_1 + D_0(\xi_1 + \delta)]\lambda^6 - [D_2 + D_1(\xi_1 + \delta) + \xi_1\delta D_0]\lambda^5 \\ & - [D_3 + D_2(\xi_1 + \delta) + \xi_1\delta D_1]\lambda^4 - [D_4 + D_3(\xi_1 + \delta) + \xi_1\delta D_2]\lambda^3 \\ & - [D_4(\xi_1 + \delta) + \xi_1\delta D_3]\lambda^2 \end{aligned}$$

Let us denote $P(\lambda) = P_{B_3}(\lambda) / ((\lambda + \xi_1)(\lambda + \delta)\lambda^2)$, the characteristic polynomial of the sub-matrix B'_3 of B_3 corresponding to the variables x_2, x_3 and x_7 . The D_i 's ($i = 0, 1, 2, 3$) being strictly positive, all the coefficients of P are strictly negative, then the dominant eigenvalue of B'_3 is strictly negative, and E_0 is locally stable for the variables x_2, x_3 and x_7 . ■

Proof of Proposition 4.6.2 Firstly, we linearize and centre on E^* the system (21) by making the change of variables :

$$\begin{aligned} x_1(t) &= S(t - \tau_1) - S_*, \quad x_2(t) = I(t) - I_*, \quad x_3(t) = G(t) - G_*, \quad x_4(t) = R(t) - R_* \\ x_5(t) &= A_S(t)A_S^*, \quad x_6(t) = A_L(t)A_L^*, \quad x_7(t) = A_I(t)A_I^* \end{aligned}$$

leading to the system (26) ruling the dynamics of the epidemics in the neighborhood of the endemic state :

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -aA_I^* \exp(-\tau_1\eta_1)x_1 + \delta x_4 - aS_* \exp(-\tau_1\eta_1)x_7 \\ \dot{x}_2 &= aA_I^* \exp(-\tau_1\eta_1)x_1 - (\eta_1 + \gamma)x_2 + \eta_2 x_3 + aS_* \exp(-\tau_1\eta_1)x_7 \\ \dot{x}_3 &= \eta_1 x_2 - (\eta_2 + \gamma)x_3 \\ \dot{x}_4 &= \gamma x_2 + \gamma x_3 - \delta x_4 \\ \dot{x}_5 &= -b \exp(-\tau_2\eta_2) (\exp(\Delta\nu) - A_L^*) x_3 - \xi_1 x_5 - bG_* \exp(-\tau_2\eta_2)x_6 \\ \dot{x}_6 &= b \exp(-\tau_2\eta_2) (\exp(\Delta\nu) - A_L^*) x_3 - (bG_* \exp(-\tau_2\eta_2) - \xi_2 + \nu) x_6 \\ \dot{x}_7 &= \nu x_6 - \xi_3 x_7 \end{aligned} \tag{26}$$

Then the system (26) can be rewritten as : $\frac{dx}{dt} = B_4 x$, where

$$B_4 = \begin{pmatrix} -aA_I^* e^{-\tau_1\eta_1} & 0 & 0 & \delta & 0 & 0 & -aS_* e^{-\tau_1\eta_1} \\ aA_I^* e^{-\tau_1\eta_1} & -(\eta_1 + \gamma) & \eta_2 & 0 & 0 & 0 & aS_* e^{-\tau_1\eta_1} \\ 0 & \eta_1 & -(\eta_2 + \gamma) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & \gamma & -\delta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -b e^{-\tau_2\eta_2} (e^{\Delta\nu} - A_L^*) & 0 & -\xi_1 & -bG_* e^{-\tau_2\eta_2} & 0 \end{pmatrix}$$

We can now calculate the characteristic polynomial of B_4 :

$$\begin{aligned} P_{B_4}(\lambda) = & -(\lambda + \xi_1) \times \\ & \begin{vmatrix} -(\lambda + aA_I^* e^{-\tau_1\eta_1}) & 0 & 0 & \delta & 0 & -aS_* e^{-\tau_1\eta_1} \\ aA_I^* e^{-\tau_1\eta_1} & -(\lambda + \eta_1 + \gamma) & \eta_2 & 0 & 0 & aS_* e^{-\tau_1\eta_1} \\ 0 & \eta_1 & -(\lambda + \eta_2 + \gamma) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & \gamma & -(\lambda + \delta) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b e^{-\tau_2\eta_2} (e^{\Delta\nu} - A_L^*) & 0 & -C & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \nu & -(\lambda + \xi_3) \end{vmatrix} \end{aligned}$$

where $C = \lambda + \xi_2 + \nu - b G_* e^{-\tau_2 \eta_2}$.
If we denote by :

$$\begin{aligned}
D_{01} &= a\gamma A_I^* e^{-\tau_1 \eta_1} \\
D_{02} &= 1 \\
D_{11} &= aA_I^* \gamma e^{-\tau_1 \eta_1} (\eta_1 + \eta_2 + \gamma + \xi_2 + \xi_3 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2}) \\
D_{12} &= \eta_1 + \eta_2 + 2\gamma + \xi_2 + \xi_3 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2} + aA_I^* e^{-\tau_1 \eta_1} \\
D_{21} &= a\gamma A_I^* e^{-\tau_1 \eta_1} ((\eta_1 + \eta_2 + \gamma)(\xi_2 + \xi_3 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2}) + \xi_3(\xi_2 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2})) \\
D_{22} &= \gamma(\eta_1 + \eta_2 + \gamma) + (\xi_2 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2})(\xi_3 + aA_I^* e^{-\tau_1 \eta_1}) + \xi_3 aA_I^* e^{-\tau_1 \eta_1} \\
&\quad + (\eta_1 + \eta_2 + 2\gamma)(\xi_2 + \xi_3 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2} + aA_I^* e^{-\tau_1 \eta_1}) \\
D_{31} &= a\gamma A_I^* e^{-\tau_1 \eta_1} \xi_3 (\eta_1 + \eta_2 + \gamma)(\xi_2 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2}) \\
D_{32} &= \gamma(\eta_1 + \eta_2 + \gamma)(\xi_2 + \xi_3 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2} + aA_I^* e^{-\tau_1 \eta_1}) \\
&\quad + \xi_3(\eta_1 + \eta_2 + 2\gamma)(\xi_2 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2} + aA_I^* e^{-\tau_1 \eta_1}) \\
&\quad + aA_I^* e^{-\tau_1 \eta_1} (\eta_1 + \eta_2 + 2\gamma + \xi_3)(\xi_2 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2}) \\
D_{42} &= \gamma(\eta_1 + \eta_2 + \gamma) (\xi_3(\xi_2 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2} + aA_I^* e^{-\tau_1 \eta_1}) \\
&\quad + aA_I^* e^{-\tau_1 \eta_1} (\xi_2 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2})) \\
&\quad + \xi_3 aA_I^* e^{-\tau_1 \eta_1} (\eta_1 + \eta_2 + 2\gamma)(\xi_2 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2}) \\
&\quad - \nu a b S_* e^{-\tau_1 \eta_1 - \tau_2 \eta_2} (e^{\Delta \nu} - A_L^*) \\
D_{52} &= \xi_3 aA_I^* e^{-\tau_1 \eta_1} (\eta_1 + \eta_2 + 2\gamma)(\xi_2 + \nu - bG_* e^{-\tau_2 \eta_2})
\end{aligned}$$

then, we obtain by some calculations, which can be required to the authors :

$$\begin{aligned}
P_{B_4}(\lambda) &= -D_{02}\lambda^7 - [D_{12} + (\xi_1 + \delta)D_{02}]\lambda^6 - [D_{22} + \delta\xi_1 D_{02} + (\xi_1 + \delta)D_{12}]\lambda^5 \\
&\quad - [D_{32} + \delta(D_{22} + D_{01}) + \xi_1(D_{22} + D_{12})]\lambda^4 \\
&\quad - [D_{42} + \delta\xi_1(D_{01} + D_{12}) + \delta(D_{11} + \xi_1 D_{12} + D_{22})]\lambda^3 \\
&\quad - [D_{52} + \delta\xi_1(D_{11} + D_{32}) + \delta(D_{21} + D_{42}) + \xi_1 D_{42}]\lambda^2 \\
&\quad - [\delta\xi_1(D_{21} + D_{42}) + \delta(D_{31} + D_{52}) + \xi_1 D_{52}]\lambda^1 - \delta\xi_1(D_{21} + D_{42})\lambda^0
\end{aligned}$$

If S^* is sufficiently small (R_0 large) and τ_2 sufficiently large, all the D_i 's are strictly positive, then all the coefficients of P_{B_4} are strictly negative : thus the dominant eigenvalue of B_4 is strictly negative and E^* is stable.

If S^* is sufficiently large (R_0 small), then $P_{B_4}(0) > 0$ and $P_{B_4}(+\infty) < 0$, thus the dominant eigenvalue of B_4 is strictly positive and E^* is unstable. ■

Proof of Proposition 4.7.1. Let us suppose $\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \Delta n + n(K - n)^+$. Then, for $0 < n < K$, we have :

$$N(K - n) = nK(1 - \frac{n}{K}) = -nK(\frac{n}{K} - 1) \approx -nK \log(\frac{n}{K})$$

If we consider the solution n_1 of the heat operator, with Dirac's distribution in 0, when $t = 0$. Let also consider the solution n_2 of the Verhulst's equation $\frac{\partial n_2}{\partial t} = -n_2 K \log(\frac{n_2}{K})$, then we have :

1. $n_1(s, t) = \exp(-s^2/4t)/t^{1/2}$, $\frac{\partial n_1}{\partial s} = -\frac{s}{2t}n_1(s, t)$, hence $\Delta n_1 = \frac{\partial^2 n_1}{\partial s^2} = -n_1(s, t)/2t + n_1(s, t)s^2/4t^2$ and $\frac{\partial n_1}{\partial t} = (s^2/4t^2 - 1/2t)\exp(-s^2/4t)/t^{1/2} = \Delta n_1$.
2. $n_2(s, t) = K \exp(\log(K) - \exp(-Kt))$, hence $\frac{\partial n_2}{\partial t} = -n_2 K \log(n_2/K)$, because by leaving s constant, the Verhulst's equation can be written : $\frac{dn_2}{K(n_2/K)} = -K \log(n_2/K)dt$, for $0 < n_2 < K$ and by denoting : $x = \log(n_2/K)$, we get : $dx = \frac{dn_2}{K(n_2/K)}$, thus we can rewrite the Verhulst's equation as : $\frac{dx}{-Kx} = dt$.

By changing the variable x in $y = \log(-Kx)$, we get : $dy = -K/(-Kx)dx$, then $dy = -Kdt$, therefore $y = -Kt$ is a solution of this equation and we have : $-Kx = \exp(-Kt)$, thus : $\log(n_2/K) = -\exp(-Kt)/K$ which gives : $n_2 = \exp(\log(K) - \exp(-Kt)/K)$

Let us consider now $n = n_1 n_2$, we have :

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \frac{\partial n_1 n_2}{\partial t} = \Delta(n_1 n_2) - n_1 n_2 K \log(n_2/K) = \Delta n - n K \log(n/K) + n K \log(n_1/K)$$

But we have :

$$\begin{aligned} & n_1 n_2 K \log(n_1/K) \\ &= K \exp(\log(K) - \exp(-Kt)/K - s^2/4t) [-s^2/4t - \log(t/2) - \log(K)] / t^{1/2} \end{aligned}$$

tends to 0 when t tends to infinity, for every s .

Then, we can consider that $n = n_1 n_2 = \exp(-s^2/4t + \log(K) - \exp(-Kt)/K) / t^{1/2}$ is asymptotically the solution of the Fisher-like equation : $\frac{\partial n}{\partial t} = \Delta n + n(K - n)^+$. ■

Proof of Proposition 4.7.2. The result is the direct consequence of the Proposition 7.1. ■

Acknowledgements.

We are very indebted to L. Forest for his invaluable contribution to models, simulations and for his unforgettable friendship.

Bibliographie

- [1] L. Abbas, J. Demongeot and N. Glade, Synchrony in Reaction-diffusion models of morphogenesis : applications to curvature-dependent proliferation and zero-diffusion front waves, *Phil. Trans. Royal Soc. A.*, 367 (2009), pp. 4829-4862.
- [2] J. d'Alembert, *Opuscules Mathématiques*, David, Paris, 2 (1761), pp. 35-38.
- [3] T. Balenghien, F. Fouque, P. Sabatier and D.J. Bicout, Horse-, bird-, and human-seeking behavior and seasonal abundance of mosquitoes in a West Nile virus focus of southern France, *J. Med. Entomol.*, 43 (2006), pp. 936-946.
- [4] S. Barry and N. Gualde, The Biggest Epidemics of History, *L'Histoire*, 310 (2006), pp. 38-49.
- [5] T.P. Baum, N. Pasqual, F. Thuderoz, V. Hierle, D. Chaume, M.P. Lefranc, E. Jouvin-Marche, P. Marche and J. Demongeot, IMGT/GeneInfo : enhancing V(D)J recombination database accessibility, *Nucleic Acids Res.*, 32 (2004), pp. 51-54.
- [6] O.J. Benedictow, *The Black Death 1346-1353 : The Complete History*, Boydell Press, Woodbridge UK, 2004.
- [7] D. Bernoulli, Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir, *Mém. Acad. Roy. Sci., Paris*, 1760.
- [8] D.J. Bicout, K. Chalvet-Monfray and P. Sabatier, Infection persistence time of *Aedes* breeding habitats, *Physica A : Statistical Mechanics and its Applications*, 305 (2002), pp. 597-603.
- [9] D.J. Bicout and P. Sabatier, Mapping Rift Valley Fever Vectors and Prevalence Using Rainfall Variations, *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 4 (2004), pp. 33-42.
- [10] N. Brouhns and M. Denuit, Risque de longévité et rente viagère, *Institut de Statistique Université Catholique, Louvain, Discussion Paper* 0137, 2001.
- [11] L. Demetrius, Relations between demographic parameters, *Demography*, 16 (1979), pp. 329-338.
- [12] L. Demetrius and J. Demongeot, A thermodynamic approach in the modelling of the cellular cycle, *Biometrics*, 40 (1984), p. 259.

- [13] J. Demongeot, *Coupling of Markov processes and Holley's inequalities for Gibbs measures*, in Proc. IXth Prague Conference on Information Theory, Statistical Decision Functions and Random Processes, Academia, Prague, pp. 183-189, 1983.
- [14] J. Demongeot and J. Fricot, Random fields and renewal potentials, *NATO ASI Serie F*, 20 (1986), pp. 71-84.
- [15] J. Demongeot and L. Demetrius, La dérive démographique et la sélection naturelle : Etude empirique de la France (1850-1965), *Population*, 2 (1989), pp. 231-248.
- [16] J. Demongeot, D. Benaouda and C. Jezequel, Dynamical confinement in neural networks and cell cycle, *Chaos*, 5 (1995), pp. 167-173.
- [17] J. Demongeot and J. Waku, Counter-examples for the population size growth in demography, *Math. Pop. Studies*, 12 (2005), pp. 199-210.
- [18] J. Demongeot, N. Glade and L. Forest, Liénard systems and potential-Hamiltonian decomposition. I Methodology, *Comptes Rendus Mathématique*, 344 (2007), pp. 121-126.
- [19] J. Demongeot, N. Glade and L. Forest, Liénard systems and potential-Hamiltonian decomposition. II Algorithm, *Comptes Rendus Mathématique*, 344 (2007), pp. 191-194.
- [20] J. Demongeot, N. Glade, A. Moreira and L. Vial, RNA relics and origin of life. *Int. J. Molecular Sciences*, 10 (2009), pp. 3420-3441.
- [21] J. Demongeot, Biological boundaries and biological age, *Acta Biotheoretica*, 57 (2009b), pp. 397-419.
- [22] J.M.O. Depinay, C.M. Mbogo, G. Killeen, B. Knols, J. Beier, J., Carlson, J. Dusho, P. Billingsley, H. Mwambi, J. Githure, A.M. Toure and F.E. McKenzie, A simulation model of African Anopheles ecology and population dynamics for the analysis of malaria transmission, *Malaria J.*, 3 (2004), 29.
- [23] K. Dietz and J.A.P. Heesterbeek, Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited, *Math. Biosci.*, 180 (2002), pp. 121.
- [24] K. Dietz and J.A.P. Heesterbeek, Bernoulli was ahead of modern epidemiology, *Nature*, 408 (2000), 513.
- [25] O.K. Doumbo, It takes a village : medical research and ethics in Mali, *Science*, 307 (2005), pp. 679-681.
- [26] J Dutertre, étude d'un modèle épidémiologique appliqué au paludisme, *Ann. Soc. Belge. Méd. Trop.*, 56 (1976), pp. 127-141.
- [27] R.A. Fisher, The wave of advance of advantageous genes, *Ann. Eugenics*, 7 (1937), pp. 353-369.

- [28] L. Forest, N. Glade, and J. Demongeot, Liénard systems and potential-Hamiltonian decomposition. Applications, *C. R. Acad. Sci. Biologies*, 330 (2007), pp. 97-106.
- [29] J. Gaudart, R. Giorgi, B. Poudiougou, S. Ranque, O. Doumbo and J. Demongeot, Spatial cluster detection : principle and application of different general methods, *Rev. Epidemiol. Santé Publique*, 55 (2007), pp. 297-306.
- [30] J. Gaudart, O. Touré, N. Dessay, A.L. Dicko, S. Ranque, L. Forest, J. Demongeot and O.K. Doumbo, Modelling malaria incidence with environmental dependency in a locality of Sudanese savannah area, Mali, *Malar. J.*, 8 (2009), 61.
- [31] J. Gaudart, J. Ghassani, M., Mints, J., Waku, J., Rachdi, M., Doumbo, O.K. and J. Demongeot, Demographic and spatial factors as causes of an epidemic spread, the copule approach. Application to the retro-prediction of the Black Death epidemic of 1346, *IEEE AINA' 10 & BLSMC' 10, IEEE Press, Piscataway*, 2010.
- [32] N. Glade, L. Forest and J. Demongeot, Liénard systems and potential-Hamiltonian decomposition. III Applications in biology, *Comptes Rendus Mathématique*, 344 (2007), pp. 253-258.
- [33] M. Horie, T. Honda, Y. Suzuki, Y. Kobayashi, T. Daito, T. Oshida, K. Ikuta, P. Jern, T. Gojobori, J.M. Coffin and K. Tomonaga, Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes, *Nature*, 463 (2010), pp. 84-88.
- [34] J. Huang, E.D. Walker, P.E. Otienoburu, F. Amimo, J. Vulule and J.R. Miller, Laboratory tests of oviposition by the african malaria mosquito, *Anopheles gambiae*, on dark soil as influenced by presence or absence of vegetation, *Malaria J.*, 5 (2006), 88.
- [35] W.O. Kermack and A.G. McKendrick, Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics. II. The Problem of Endemicity, *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 138 (1932), pp. 55-83.
- [36] W.O. Kermack and A.G. McKendrick, Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics. III. Further Studies of the Problem of Endemicity, *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 141 (1933), pp. 94-122.
- [37] K. Khan, J. Arino, W. Hu, J. Raposo, J. Sears, F. Calderon, C. Heidebrecht, M. Macdonald, J. Liauw, A. Chan and M. Gardam, Spread of a novel Influenza A (H1N1) virus via global airline transportation, *New England Journal of Medicine*, 361 (2009), pp. 212-214.
- [38] J.H. Lambert, *Beitrge zum Gebrauche der Mathematik und deren Anwendung*, Dritter Theil, Berlin, 1772.
- [39] G.J. Lépine, Rapport de six des douze commissaires (contre linoculation), *Paris*, (1764), pp. 40-43.
- [40] P.H. Leslie, On the use of matrices in certain population mathematics, *Biometrika*, 33 (1945), pp. 183-212.

- [41] G. Mac Donald, *The epidemiology and control of malaria*, Oxford University Press, London, 1957.
- [42] G.C. de Magny, C. Paroissin, B. Cazelles, M. de Lara, J.F. Delmas and J.F. Guégan, Modeling environmental impacts of plankton reservoirs on cholera population dynamics, *ESAIM*, 14 (2005), pp. 156-173.
- [43] P.L. Moreau de Maupertuis, *Vénus physique, Oeuvres, Georg Olms, Hildesheim*, 1745, reed. 1965.
- [44] N. May, *Impartial remarks on the Suttonian method of inoculation*, London, 1770.
- [45] R.M. May and R.M. Anderson, Spatial heterogeneity and the design of immunization programs, *Math. Biosci.*, 72 (1984), pp. 83111.
- [46] V. Mendez, J. Fort, H.G. Rotstein and S. Fedotov, Speed of reaction-diffusion fronts in spatially heterogeneous media, *Phys. Rev.*, E 68 (2003), 041105.
- [47] A.G. McKendrick, Applications of mathematics to medical problems, *Proc. Edinburgh Mathematical Society*, 44 (1925), pp. 1-34.
- [48] J.A. Murray, *Fata variolarum insitionis in Suecia*, Gttingen, 1763.
- [49] J.D. Murray, *Mathematical Biology I & II*, Springer, Berlin, 2002.
- [50] P.I. Ndiaye, D.J. Bicout, B. Mondet and P. Sabatier, Rainfall triggered dynamics of Aedes mosquito aggressiveness, *J. Theor. Biol.*, 243 (2006), pp. 222-229.
- [51] T. Porphyre, D.J., Bicout and P. Sabatier, Modelling the abundance of mosquito vectors versus flooding dynamics, *Ecological modelling*, 183 (2004), pp. 173-181.
- [52] M. Porte, *Passion des formes. A René Thom*, ENS Editions, Paris, 1994.
- [53] V. Rialle, F. Duchne, N. Noury, L. Bajolle and J. Demongeot, Health 'smart' home : information technology for patients at home, *Telemedicine Journal and E-Health*, 8 (2002), pp. 395-409.
- [54] R. Ross, An Application of the Theory of Probabilities to the Study of a priori Pathometry. Part I, *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 92 (1916), pp. 204-230.
- [55] F. Teymoori, O. Hansen, A. Franco and J. Demongeot, Dynamic Projection of Old Aged Disability in Iran : DOPAMID microsimulation, *IEEE ARES-CISIS' 10, IEEE Press, Piscataway*, 2010.
- [56] R. Thom, *Stabilité structurelle et Morphogénèse*, Benjamin, New York, 1972.
- [57] F. Thuderoz, M.A. Simonet, O. Hansen, A. Dariz, T.P. Baum, V. Hierle, J. Demongeot, P.N. Marche and E. Jouvin-Marche, From the TCRAD rearrangement quantification to the computational simulation of the locus behavior, *PloS Comp. Biol.* 6 (2010), e1000682.

- [58] J. Trembley, *Recherches sur la mortalité de la petite vérole*, Mém. Acad. Roy. Sci., 1796.
- [59] M.B. Usher, A Matrix Model for Forest Management, *Biometrics*, 25 (1969), pp. 309-315.
- [60] E.C. Zeeman, Controversy in science : on the ideas of Daniel Bernoulli and René Thom, *Nieuw Arch. Wisk.* 11 (1993), p. 257.

Chapitre 5

Random modelling of contagious diseases

J. Demongeot^{1,2}, O. Hansen¹, H. Hessami¹, A.S. Jannot¹, J. Mintsas¹, M. Rachdi¹ and C. Taramasco¹

This chapter is from the article that will seem in *Acta J.D.*

Abstract. Modelling contagious diseases needs to include a mechanistic knowledge about contacts between hosts and pathogens as specific as possible, e.g. by incorporating in the model information about social networks through which the disease spreads. The unknown part concerning the contact mechanism can be modelled using a stochastic approach. For that purpose, we revisit SIR models by introducing first a microscopic stochastic version of the contacts between individuals of different populations (namely Susceptible, Infective and Recovering), then by adding a random perturbation in the vicinity of the endemic fixed point of the SIR model and eventually by introducing the definition of various types of random social networks. We propose as example of application to contagious diseases the HIV, and we show that a micro-simulation of IBM type (Individual Based Modelling) can reproduce the current stable incidence of the HIV epidemic in a population of HIV-positive MSM (Men having Sex with Men).

Keywords. Social Networks · Contagious Diseases · Stochastic Epidemics Modelling · Obesity · HIV.

5.1 Introduction

Contagious diseases (infectious like plague or social like ergotism) have been surveyed since centuries (Bricault, 2008) and mathematical models have been proposed for understanding and predicting their expansion, as well as for implementing prevention campaigns for diseases such as malaria, influenza, AIDS, plague, et cetera (Dalal *et al.*, 2007; Gaudart *et al.*, 2007, 2009, 2010a and 2010b;). For

1. Laboratoire AGIM FRE 3405 CNRS, University J. Fourier of Grenoble, Faculty of Medicine, 38700 La Tronche, France

2. Corresponding author : Jacques.Demongeot@agim.eu

example, in order to better understand causes of the wide variety of different faces of malaria worldwide and its impact on the health of the population, a model requires for integrating factors determining its distribution and manifestation. After the first considerations about mortality due to contagious infections by J. Graunt (1662), a controversy about the random character of contagion processes opposed D. Bernoulli and J. d'Alembert (Bernoulli, 1760 ; d'Alembert, 1761). They classified individuals into two compartments (SI model) according to their health, Susceptible (S) with healthy people susceptible to be contaminated and Infectious (I). After being infected, a susceptible passes into the compartment of Infectious and become immediately infected and infectious, being able to transmit disease. Bernoulli proposed for modelling this transmission a cross quadratic term νSI (ν being the contagion force coefficient) linking the sizes of the susceptible (S) and infective (I) populations, from a probabilistic analysis of the microscopic interactions between infectious agents and/or vectors, and hosts in the dynamics of contacts. Bernoulli supposed that ν was independent of the age of the susceptible, as well as the mortality due to the disease (higher than the natural mortality) or the recovering rate, and d'Alembert contested this simplifying hypothesis. This type of model was reintroduced first in discrete time by Hamer from the mass action principle (Hamer, 1906), then in continuous time by R. Ross (Ross, 1910, 1915 and 1916 ; Gibson, 1978 ; Brownlee, 1915, Cori, 2010 ; Rogier and Sallet, 2004) and definitively formalized by W.O. Kermack and A.G. McKendrick (Kermack and McKendrick, 1927, 1932 and 1933). Considering that the population is constant, Sir Ronald Ross supposed that there is no immunity and that when sick, they can not cure. With these simple assumptions, Sir Ross showed that there is a threshold below which the epidemic can be controlled or extinguished, and above which, the epidemic spreads. Several authors have after introduced immunized recovered compartment R (SIR model) and many other improvements : among recent works, Shi and Chen (2007) built a SIR model for a pet infection with a stage structure and an impulse biological control, (i.e. a release of infected pets to the field at a fixed periodic time), Yongzhen *et al.* (2009) added new hypotheses about the variability of contagion coefficient ν and Wang *et al.* (2010) modelled a spatial epidemic with diffusion. More realistic models of contagious diseases incorporate now information about the about demographic and genetic changes in the susceptible population (Demongeot *et al.*, 2010, 2011a, 2012a and 2012b). They must also include all the possible knowledge about the contacts between hosts and pathogens, and if it is not possible in a deterministic way, model contacts in a stochastic framework. In Section 2, we will present the mathematical framework necessary to take into account at a microscopic level the dynamics of contacts between susceptible and infective individuals or through the influence of an additive random perturbation on the stability of the endemic steady state studied by using a specific Lyapunov function. Then we will introduce in Section 3 an example of contagious diseases, the HIV, transmitted through social networks and we will show that a micro-simulation of IBM type (Individual Based Modelling) can reproduce the current stable incidence of the HIV epidemic in a population of HIV-positive MSM (Men having Sex with Men). In the last Section 4, we will introduce some perspectives about the necessity to take into account non-linear effects due to the reinforcement of the contagion by local effects of confinement favouring contacts inside social networks between more people than one susceptible and one infected, forcing to imagine models more complicated than the pair interaction one. In these new types of model, demographic and genetic

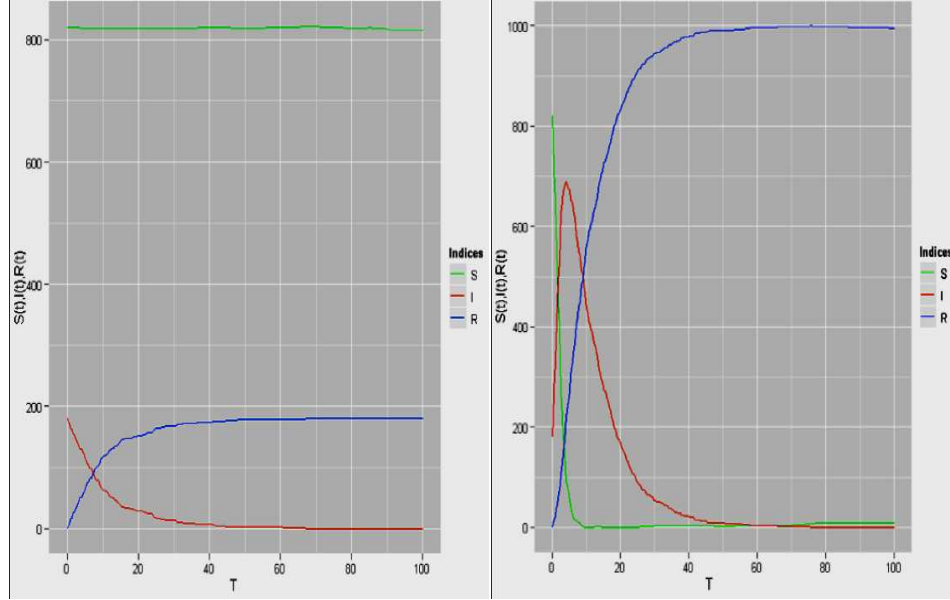


FIGURE 5.1 – Temporal evolution of one stochastic evolution of the random microscopic SIR model with parameter values : left, $f = \mu = 0$, $\beta = 0.001$, $\gamma = 0.1$, $N = 1000$; right, $f = \mu = 0.0001$, $\beta = 1$, $\gamma = 0.1$, $N = 1000$

trends of both host and pathogen populations have also to be considered.

5.2 Mathematical Framework of random epidemic modelling

5.2.1 The example of the stochastic chemistry : microscopic contact mechanism to macroscopic equation in SI case

The quadratic term is central in the models by W.O. Kermack and A.G. McKendrick (Kermack and McKendrick, 1927, 1932 and 1933) and can be obtained as an expectation in the random models of shocks between molecules in stochastic chemistry (Delbrück, 1940 ; Bartholomay, 1958a, 1958b and 1959 ; Bailey, 1963 ; McQuarrie, 1963 and 1967 ; McQuarrie *et al.*, 1964 ; Jachimowski *et al.*, 1964 ; Dietz, 1967 ; Hoare, 1970 ; Demongeot, 1977 ; Allen, 2008 ; Rhodes and Demetrius, 2010 ; Britton, 2010), opening the way to Monte Carlo or IBM (Individual Based Models) simulations (Gillespie, 1970), which allow reconstituting the probability distribution of the concerned random variables. The reconstitution of the distribution function of the random sizes S and I from the calculation of their empirical moments (*e.g.* from the first central moments : expectation, variance and skewness) is ensured by the Bochner theorem (Bochner, 1933) and is now possible in the discrete case from computational techniques (Novi Inverardi and Tagliani, 2006). For the sake of

simplicity, we will assume that the population size N remains constant (fecundity equilibrating mortality for both susceptible and infected populations). If we suppose there is at least one event (contact, birth, death or recovering) in $(t, t + dt)$, and by denoting by f , ν , μ and ρ respectively the fecundity, contagion, mortality and recovering rates, we can build the transition rate by considering all the possibilities of change of the number (at least of one unit) of susceptibles and infectious :

$$\begin{aligned}
P(S(t + dt) = k; I(t + dt) = N - k) &= P(S(t) = k; \\
I(t) &= N - k)[1 - \nu k(N - k) - fk - \mu(k + 1) - \rho(N - k)]dt \\
&+ \nu(k + 1)(N - k - 1)P(S(t) = k + 1; I(t) = N - k - 1) \\
&+ f(k - 1) + \rho(N - k + 1)P(S(t) = k - 1, I(t) = N - k + 1) \\
&+ \mu(k + 1)P(S(t) = k + 1, I(t) = N - k - 1)dt
\end{aligned} \tag{1}$$

By multiplying equation (1) by k and summing over k , we obtain :

$$\begin{aligned}
\sum_{N \geq k \geq 0} k(P(S(t + dt) = k; I(t + dt) = N - k) - P(S(t) = k; I(t) = N - k))/dt \\
&= d[\sum_{N \geq k \geq 0} kP(S(t) = k; I(t) = N - k)]/dt \\
&= \sum_{N \geq k \geq 0} [-\nu k^2(N - k)P(S(t) = k; I(t) = N - k) \\
&+ \nu k(k + 1)(N - k - 1)P(S(t) = k + 1; I(t) = N - k - 1) \\
&+ k(f(k - 1) + \rho(N - k + 1))P(S(t) = k - 1; I(t) = N - k + 1) \\
&- (fk^2 + \rho k(N - k))P(S(t) = k; I(t) = N - k) \\
&- \mu k^2 P(S(t) = k, I(t) = N - k) \\
&+ \mu k(k + 1)P(S(t) = k + 1; I(t) = N - k - 1)] \\
&= - \sum_{N \geq k \geq 0} [\nu k(N - k)P(S(t) = k; I(t) = N - k) \\
&- (fk + \rho(N - k))P(S(t) = k; I(t) = N - k) \\
&+ \mu kP(S(t) = k; I(t) = N - k)]
\end{aligned} \tag{2}$$

Hence, only by supposing $\text{Var}(S)$ negligible, we get the following expectation equation :

$$dE(S)/dt = fE(S) - \nu E(S(N - S)) - \mu E(S) + \rho(N - E(S)) \approx E(S)(-\nu E(N - S) + \rho) \tag{3}$$

if $f = \mu$.

Then, we get the macroscopic equation for S :

$$dS/dt = -\nu E(N - S) + \rho(N - S) \tag{4}$$

By replacing above k by k^2 in equations, we obtain the differential system ruling the not centred moment of order 2, $E(S^2(t))$ and $E(I^2(t))$, then we get the differential system ruling the variances : $V(S(t)) = E(S^2(t)) - E^2(S(t))$ and $V(I(t)) = E(I^2(t)) - E^2(I(t))$, and we can draw the confidence cylinder (or viability tube) around the expected trajectory. By replacing k by s^k , we get the differential system ruling the generating function $\psi(s)$ of the distribution of S :

$$d\psi/dt \approx K\psi - \nu d\psi/ds \tag{5}$$

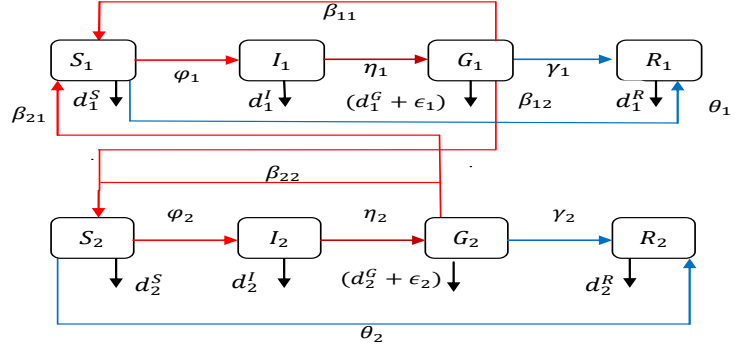


FIGURE 5.2 – Schema describing the various passages of an individual from one compartment to another, and different interactions leading to contamination, with $\varphi_1 = \beta_{11}G_1$ and $\varphi_2 = \beta_{22}G_2$. In blue, we have safe relation and in red, we have relationships that lead to contamination.

where $K = -\nu N + f - \mu + \rho$, this equation having a stationary solution : $\psi = \exp((K/\nu)(s - 1))$, which corresponds to a Poisson distribution for S , with expectation and variance equal to K/ν , which is in general not negligible and explains the differences observed between the random and the deterministic SI models. It is of course easy to generalize such results to a SIR model.

5.2.2 Microscopic mechanism to macroscopic equations in $S_C S_F I_C I_F$ case

Let suppose that the total population size is still constant and let distinguish the numbers S_C of S-individuals who have contact with an infective, S_F of S-individuals who have no contact or only contact with another susceptible, I_C of I-individuals who have contact with a susceptible, and I_F of I-individuals who have no or only contact with another infective. Even by introducing these new random variables S_C and S_F , and I_C and I_F , we suppose still that there is at least one event (contact or infection) between t and $t + dt$; then : $S_C + S_F = S$, $I_C + I_F = I$, $S + I = N$, and :

$$\begin{aligned}
 P(S_C(t + dt) = k; I(t + dt) = n) - P(S_C(t) = k; I(t) = n) = \\
 - (\nu_C(N - n)n + \nu_C(N - n - 1)k + \nu k)P(S_C(t) = k; I(t) = n)dt \quad (6) \\
 + (\nu_C(N - n - 1)(k + 1) + \nu(k + 1))P(S_C(t) = k + 1; I(t) = n)dt \\
 + \nu_C(N - n)nP(S_C(t) = k - 1; I(t) = n)dt
 \end{aligned}$$

where ν_C is the probability of contact in the population (supposed to be the same for all individual of any age, susceptible or infective, assumption which can receive the same criticism as the d'Alembert's one against Bernoulli) and ν , the probability to be infected after contact. By multiplying above equations by k and summing over k , we get :

$$\sum_{N \geq n \geq 0, N - n \geq k \geq 0} k[P(S_C(t + dt) = k + 1; I(t + dt) = n) - P(S_C(t) = k; I(t) = n)]$$

$$\begin{aligned}
= & \sum_{N \geq n \geq 0, N-n \geq k \geq 0} k \{ -[\nu_C(N-n)n + \nu_C(N-n-1)(k-1) + \nu k]P(S_C(t) = k; I(t) = n)dt \\
& + [\nu_C(N-n-1)(k+1) + \nu(k+1)]P(S_C(t) = k+1; I(t) = n)dt \\
& + \nu_C(N-n)nP(S_C(t) = k-1; I(t) = n)dt \}
\end{aligned} \tag{7}$$

If the random variables S_C et S_F can be considered as not correlated with I and S , then we have the expectation equations :

$$\begin{aligned}
dE(S_C)/dt & \approx \nu_C E(I(t))E(S_F(t)) - \nu E(S_C(t)) - \nu_C E(S_C(t))E(S(t) - 1) \\
dE(S_F)/dt & \approx \nu_C E(S(t) - 1)E(S_C(t)) - \nu_C E(S_F(t))E(I(t))
\end{aligned} \tag{8}$$

which correspond approximately to the macroscopic equations for S_C and S_F given in (Magal and Ruan, Submitted), when $\nu = 0$.

5.3 Random multi-group SIGR model

5.3.1 Deterministic version

A multi-group model is formulated by dividing a population of size $N(t)$ in n distinct groups. For $1 \leq k \leq n$, the k -th group is subdivided into four compartments : the compartment Susceptible contains persons likely to have disease ; the second compartment contains Infecteds, i.e. people infected but not contagious ; in the third compartment ; in the third compartment, there is people Infectious with gametocytaemia, that is to say, people who are contagious and the last compartment is revealed to the recovered people (cf. Hethcote, 1978 ; Hethcote and Levin, 1995 ; Hethcote and van den Driessche, 1995). Then we can summarized our model by the following systems (cf. Fig. 5.2 for a schematic illustration of this model and Table 6.1, for the definition of the used parameters) :

$$\begin{aligned}
dS_k/dt & = (1 - p_k)\Lambda_k - (d_k^S + \theta_k)S_k - \sum_{j=1}^n \beta_{k,j}S_kG_j \\
dI_k/dt & = \sum_{j=1}^n \beta_{k,j}S_kG_j - (d_k^I + \eta_k)I_k \\
dG_k/dt & = \eta_k I_k - (d_k^G + \epsilon_k + \gamma_k)G_k \\
dR_k/dt & = \gamma_k G_k + \theta_k S_k + p_k \Lambda_k - d_k^R R_k
\end{aligned} \tag{9}$$

For a disease such as malaria or AIDS for which there is no vaccine yet, we can simply cancel the fraction of individuals in S_k who are vaccinated. To ensure consistency of the population, it is assumed that the influx of new individuals in each group will offset the number of people who died there. This influx of new people can be the result of new births or immigration (cf. (Beier, 1998 ; Ball and Neal, 2002 ; Arino and van den Driessche, 2003 ; Koella and Antia, 2003 ; Ruan *et al.*, 2008 ; Ishikawa *et al.* 2008 ; Melesse and Gumbel, 2010).

<i>Parameters</i>	<i>Definition</i>
$\beta_{k,j}$	transmission coefficients between compartments S_k and G_j
d_k^S	natural-death rate in the $k - th$ group of the S_k compartment
d_k^I	natural-death rate in the $k - th$ group of the I_k compartment
d_k^G	natural-death rate in the $k - th$ group of the G_k compartment
d_k^R	natural-death rate in the $k - th$ group of the R_k compartment
ϵ_k	disease-caused death rate in the $k - th$ group of the I compartment
Λ_k	influx of new individuals in the $k - th$ group
p_k	fraction of new individuals in the $k - th$ group
θ_k	fraction of vaccine individuals in the $k - th$ group
η_k	rate at which an infected becomes infectious in the $k - th$ group
γ_k	recovery rate of individuals in the $k - th$ group

TABLE 5.1 – Definitions of the parameters used in the system (9)

Feasible Region

In the free disease case, we have :

$$I_k(0) = G_k(0) = R_k(0) = 0 \forall k = 1, \dots, n$$

So the system becomes a single equation :

$$dS_k/dt = (1 - p_k)\Lambda_k - (d_k^S + \theta_k)S_k \quad (10)$$

By studying this equation we obtain :

$$\sup_{t \geq 0} S_k(t) \leq \frac{(1 - p_k)\Lambda_k}{d_k^S + \theta_k}$$

Notice that in the case of existence of the disease, by adding the four equations (9), we get :

$$dS_k/dt + dI_k/dt + dG_k/dt + dR_k/dt = \Lambda_k - d_k^S S_k - d_k^I I_k - (d_k^G + \epsilon_k)G_k - d_k^R R_k$$

Set $d_k^* = \min(d_k^S, d_k^I, d_k^G + \epsilon_k, d_k^R)$. Then : $0 \leq \dot{S}_k + \dot{I}_k + \dot{G}_k + \dot{R}_k \leq \Lambda_k - d_k^*(S_k + I_k + G_k + R_k)$ And thus, we obtain :

$$S_k + I_k + G_k + R_k \leq \frac{\Lambda_k}{d_k^*}$$

So our feasible field has the following form :

$$\Omega = \left\{ (S_k, I_k, G_k, R_k) \in \mathbb{R}^{4n}, \text{ such that } S_k \leq \frac{(1 - p_k)\Lambda_k}{d_k^S + \theta_k}; S_k + I_k + G_k + R_k \leq \frac{\Lambda_k}{d_k^*} \right\}$$

Equilibrium points

Equilibrium free disease point

First, we denote by P_0 the equilibrium free disease point. Then P_0 has to be defined from the following inequality : $S_k^0 \leq \frac{(1-p_k)\Lambda_k}{d_k^S + \theta_k} \forall k = 1, \dots, n$ and $P_0 = (S_1^0, 0, 0, 0, \dots, S_n^0, 0, 0, 0)$.

Endemic equilibrium

Proposition 5.3.1. *The endemic equilibrium point $P^* = (S_1^*, I_1^*, G_1^*, R_1^*, \dots, S_n^*, I_n^*, G_n^*, R_n^*)$ of the system (9), satisfies the following equations :*

$$\begin{aligned} (1 - p_k)\Lambda_k &= (d_k^S + \theta_k)S_k^* + (d_k^I + \eta_k)I_k^* \\ G_k^* &= I_k^* \frac{\eta_k}{d_k^G + \epsilon_k + \gamma_k} \\ \gamma_k G_k^* + \theta_k S_k^* + p_k \Lambda_k &= d_k^R R_k^* \\ \sum_{j=1}^n \beta_{k,j} S_k^* G_j^* &= (d_k^I + \eta_k)I_k^* \end{aligned} \tag{11}$$

Proof of Proposition The proof of this proposition is easily obtained by canceling the system (9).

Endemic equilibrium and its stability

Set $R_0 = \rho(M_0)$, where $M_0 = (\frac{\beta_{i,j} S_i^0}{d_i^I + \eta_i})_{i,j=1,\dots,n}$ is the next generation matrix, ρ is the spectral radius, S_i^0 is the equilibrium of the S_i population in the free of disease case ($I_1 = I_2 = \dots = I_n = 0$) within the group i . The basic reproduction number R_0 characterizes the global dynamics of our system. Notice that the matrix $B = (\beta_{i,j})_{i,j=1,\dots,n}$ denotes the matrix contacts, with $\beta_{i,j} \geq 0$. Then, we are in position to enounce the following important results :

Proposition 5.3.2. *Assume $B = (\beta_{i,j})_{i,j=1,\dots,n}$ is an irreducible matrix. Then, the following items hold :*

- (1) *If $R_0 \leq 1$, then P_0 is the unique equilibrium of the system (9) and it is globally stable in Ω .*
- (2) *If $R_0 > 1$, then P_0 is unstable and the system (9) is uniformly persistent in the topological interior of Ω .*

Proof of Proposition The second item in the Proposition 2 may be employed as follows :

Proposition 5.3.3. *Assume that the matrix $B = (\beta_{i,j})_{i,j=1,\dots,n}$ is irreducible. If $R_0 > 1$, then the system (9) has at least one endemic equilibrium P^* and this point is globally asymptotically stable in the topological interior of Ω .*

Proof of Proposition The proof of the propositions 5.3.2 and 5.3.3 can easily be deduced from Theorem 3 in Guo *et al.*, (2009).

We are concerned now by showing the stability of the endemic equilibrium. Notice that the same method may be used for the disease-free equilibrium. In what follows, we keep the following notations :

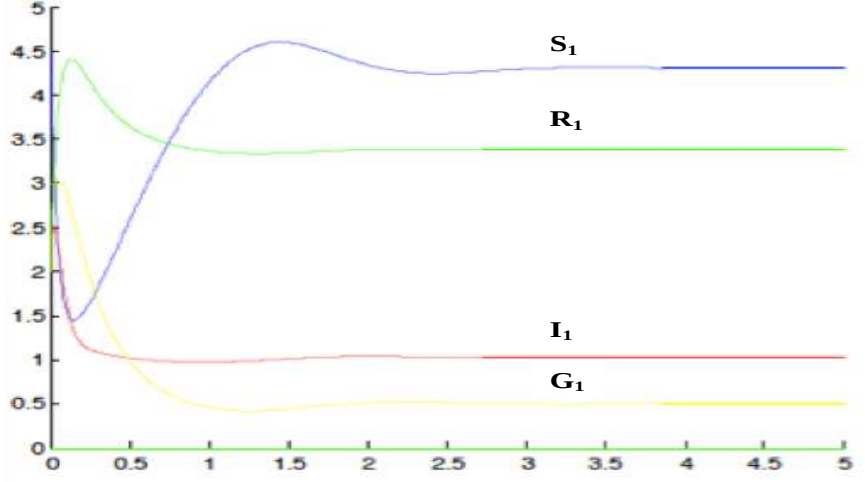


FIGURE 5.3 – Temporal evolution of the expectation of the additive stochastic SIGR model for initial conditions : $S_1(0) = 4.5$, $I_1(0) = 2$, $G_1(0) = 3$, $R_1(0) = 2$.

$$u_k = S_k - S_k^*, v_k = I_k - I_k^*, w_k = G_k - G_k^*, z_k = R_k - R_k^*$$

Then, from system (9), this allow us to obtain the following system :

$$\begin{aligned} du_k/dt &= -(d_k^S + \theta_k)u_k - \sum_{j=1}^n \beta_{k,j} G_j^* u_k - \sum_{j=1}^n \beta_{k,j} S_k^* w_j \\ dv_k/dt &= \sum_{j=1}^n \beta_{k,j} G_j^* u_k + \sum_{j=1}^n \beta_{k,j} S_k^* w_j - (d_k^I + \eta_k)v_k \\ dw_k/dt &= \eta_k v_k - (d_k^G + \epsilon_k + \gamma_k)w_k \\ dz_k/dt &= \theta_k u_k + \gamma_k w_k - d_k^R z_k \end{aligned} \quad (12)$$

and we have the following stability theorem :

Theorem 5.3.4. Assume that the matrix $B = (\beta_{i,j})_{i,j=1,\dots,n}$ is irreducible and that $R_0 > 1$. If there exist some strictly positive constants a_k , b_k , c_k and d_k , such that :

$$b_k = \frac{\sum_{j=1}^n a_k \beta_{k,j} G_j^*}{d_k^S + \theta_k + d_k^I + \eta_k} \quad (13)$$

$$c_k \in \left[\frac{\frac{d_k}{4}(d_k^G + \epsilon_k + \gamma_k) + \frac{\sum_{k=1}^n a_k^2 S_k^* \beta_{k,k}}{(d_k^I + \eta_k)}}{(d_k^G + \epsilon_k + \gamma_k) - \frac{\eta_k^2}{(d_k^I + \eta_k)}}, 4b_k - S_k^* \beta_{k,k} \right] \quad (14)$$

$$d_k \in \left[0, \frac{b_k d_k^R}{\theta_k^2} (d_k^S + \theta_k) \right] \quad (15)$$

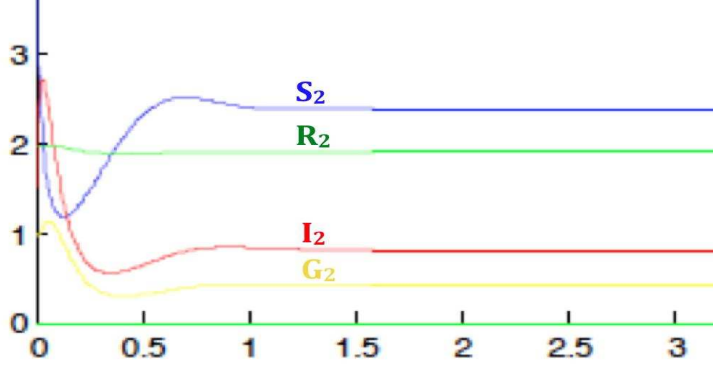


FIGURE 5.4 – Temporal evolution of the expectation of the additive stochastic SIGR model for initial conditions : $S_2(0) = 4$, $I_2(0) = 1.5$, $G_2(0) = 1$, $R_2(0) = 2$.

then the solution 0 of system (12) and the endemic equilibrium P^* of system (9) are asymptotically stable (for global stability, see (Li and Wang, 1995; Yoshida and Hara, 2007)).

Proof of Theorem It comes from the above Proposition 5.3.3, by using the Lyapunov function :

$$V(x, t) = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n [a_k v_k^2 + b_k (u_k + v_k)^2 + c_k w_k^2 + d_k z_k^2]$$

We can also refer to (Korobeinikov and Maini, 2004; Beretta et al., 1986 and 2001)

5.3.2 Stochastic model derivation

Various approaches have been proposed for randomizing the system (9), like (Bahar and Mao, 2004; Tuckwell and Williams, 2007; Yu et al., 2009; Artalejo et al., 2010). Here, we perturb the system (9) by adding stochastic perturbations of white noise type, which are proportional to distances between $S(t)$ (resp. $I(t)$, $G(t)$ and $R(t)$) and stationary value S^* (resp. I^* , G^* and R^*), respecting the classical rules of the Brownian motion perturbation of ODE systems and then leading to the model :

$$\begin{aligned} dS_k &= [(1 - p_k)\Lambda_k - (d_k^S + \theta_k)S_k - \sum_{j=1}^n \beta_{k,j} S_k G_j]dt + \sigma_{1,k}(S_k - S_k^*)dB_{1,k}(t) \\ dI_k &= [\sum_{j=1}^n \beta_{k,j} S_k G_j - (d_k^I + \eta_k)I_k]dt + \sigma_{2,k}(I_k - I_k^*)dB_{2,k}(t) \\ dG_k &= [\eta_k I_k - (d_k^G + \epsilon_k + \gamma_k)G_k]dt + \sigma_{3,k}(G_k - G_k^*)dB_{3,k}(t) \\ dR_k &= [\gamma_k G_k + \theta_k S_k + p_k \Lambda_k - d_k^R R_k]dt + \sigma_{4,k}(R_k - R_k^*)dB_{4,k}(t) \end{aligned} \quad (16)$$

where the random processes β_{ij} 's are independent standard Brownian motion of intensity σ_{1k} for $k = 1, \dots, n$. β_{ij} denotes the transmission coefficient between compartments S_i and G_j . By assuming that assumption (1) of Proposition 5.3.2 is satisfied, then the model keeps the same equilibrium points and the same properties as the system (9) (Guo *et al.*, 2009). On the other hand, the present target is to propose techniques we will use for proving the stability of the equilibrium points. For this aim, consider the following equation :

$$dx(t) = f(x(t), t) + g(x(t), t)dB(t), \text{ for } t \geq t_0 \quad (17)$$

where x , f and g are functions valued in $\mathbb{R}^d$. Now let assume that assumptions ensuring existence and uniqueness of a stationary state are fulfilled. Hence, for any given initial value $x(t_0) = x_0 \in \mathbb{R}^d$, so the equation (17) admits a unique global solution denoted by $x(t; t_0, x_0)$. If furthermore, we assume that $f(0, t) = 0$ and $g(0, t) = 0$, for $t \geq t_0$. Then, the equation (17) admits the solution $x(t) \equiv 0$, which corresponds to the initial value $x(t_0) = 0$. This solution is called the trivial solution or the equilibrium position. We recall some definitions of linear algebra, in order better understand what follows. Denote by $C^{2,1}(\mathbb{R}^d \times [t_0; \infty[; \mathbb{R}_+)$ the family of nonnegative functions $V(x, t)$ defined on $\mathbb{R}^d \times [t_0; \infty]$ such that they are continuously twice differentiable in x and differentiable in t . Define also the differential operator L associated to equations (17) by :

$$L = \partial/\partial t + \sum_{i=1}^d f_i(x, t) \partial/\partial x_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^d [g^T(x, t)g(x, t)]_{ii} \partial^2/\partial x_i^2$$

, where A^t denotes the transpose of the matrix A , with f and $g \in C^{2,1}(\mathbb{R}^d \times [t_0; +\infty[; \mathbb{R}_+)$.

Notice that if L acts on a function denoted by V and such that $V \in C^{2,1}(\mathbb{R}^d \times [t_0; \infty[; \mathbb{R}_+)$, then we have :

$$LV(x, t) = V_t(x, t) + \langle Vx(x, t)f(x, t) \rangle + 1/2 \text{trace}(g^t(x, t)V_{xx}(x, t)g(x, t)).$$

Definition 5.3.5. (i) The trivial solution of the equation (17) is said to be stochastically stable or stable in probability if for every pair of $\varepsilon \in (0, 1)$ and $r > 0$, there exists a $\delta = \delta(\varepsilon, r, t_0) > 0$ such that

$$\mathbb{P} \{ |x(t; t_0, x_0)| < r \text{ for all } t \geq t_0 \} \geq 1 - \varepsilon$$

whenever $|x_0| > \delta_0$, and $\mathbb{P}$ is a probability measure. Otherwise, it is said to be stochastically unstable.

(ii) The trivial solution is said to be stochastically asymptotically stable if it is stochastically stable and moreover, for every $\varepsilon \in (0, 1)$, there exists a

$$\delta_0 = \delta_0(\varepsilon, t_0) > 0$$

such that :

$$\mathbb{P} \left\{ \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t; t_0, x_0) = 0 \right\} \geq 1 - \varepsilon$$

(iii) The trivial solution is said to be stochastically asymptotically stable in the large if it is stochastically asymptotically stable and moreover, for all $x_0 \in \mathbb{R}^d$ we have :

$$\mathbb{P} \left\{ \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t; t_0, x_0) = 0 \right\} = 1$$

Proposition 5.3.6. *If there exists a positive-definite decreasing radially unbounded function $V(x, t) \in C^{2,1}(\mathbb{R}^d \times [t_0, +\infty[; \mathbb{R}_+)$ such that $LV(x, t)$ is negative-definite, then the trivial solution of equation (17) is stochastically asymptotically stable in the large.*

Proof of Proposition It can be found in any book of mathematics dealing with linear systems by direct method of Lyapunov (cf. also (Korobeinikov and Maini, 2004; Barreira, and Valls, 2010)).

By defining the following Lyapunov function :

$$V(x, t) = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n [a_k v_k^2 + b_k (u_k + v_k)^2 + c_k w_k^2 + d_k z_k^2],$$

we obtain the following stability result :

Theorem 5.3.7. *Assume that the matrix $B = (\beta_{i,j})_{i,j=1,\dots,n}$ is irreducible and that $R_0 > 1$. If there exist some constants $a_k > 0$, $b_k > 0$, $c_k > 0$ and $d_k > 0$ such that*

$$b_k = \frac{\sum_{j=1}^n a_k \beta_{k,j} G_j^*}{d_k^S + \theta_k + d_k^I + \eta_k - \frac{1}{2}(\sigma_{1,k}^2 + \sigma_{2,k}^2)} \quad (18)$$

$$c_k \in \left[\frac{d_k}{4} \frac{(d_k^G + \epsilon_k + \gamma_k) + \frac{\beta_{k,k} S_k^* a_k^2}{d_k^I + \eta_k}}{[(d_k^G + \epsilon_k + \gamma_k) - \frac{1}{2}\sigma_{3,k}^2] - \frac{\eta_k^2}{d_k^I + \eta_k}}, \frac{4}{d_k^I + \eta_k} \left[b_k (d_k^I + \eta_k - \frac{1}{2}\sigma_{2,k}^2) - \frac{a_k \sigma_{2,k}^2}{2} \right. \right. \\ \left. \left. - \frac{1}{4} \beta_{k,k} S_k^* (d_k^I + \eta_k) \right] \right] \quad (19)$$

$$d_k \in \left[0, \frac{b_k}{\theta_k^2} d_k^R (d_k^S + \theta_k - \frac{1}{2}\sigma_{1,k}^2) \right] \quad (20)$$

then the endemic equilibrium P^* of system (17) is stochastically asymptotically stable in the large.

Proof of Proposition We need for the proof the following lemmas with the same assumptions.

Lemma 5.3.1. *Let $V_2 = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n b_k (u_k + v_k)^2$ be a function defined on $C^{2,1}(\mathbb{R}^d \times [t_0, \infty[; \mathbb{R}_+)$, with $b_k > 0$. So we have :*

$$LV_2 = - \sum_{k=1}^n b_k \left[(d_k^S + \theta_k - \frac{1}{2}\sigma_{1,k}^2) u_k^2 + (d_k^I + \eta_k - \frac{1}{2}\sigma_{2,k}^2) v_k^2 \right. \\ \left. + (d_k^S + d_k^I + \theta_k + \eta_k - (\frac{1}{2}\sigma_{1,k}^2 + \frac{1}{2}\sigma_{2,k}^2)) u_k v_k \right]$$

Lemma 5.3.2. *Set :*

$$\alpha_n = - \sum_{k=1}^n a_k I_k^* \left(\sum_{j=1}^n \beta_{k,j} S_k^* G_j^* \right) \left(\frac{v_k}{I_k^*} \right)^2 \quad (21)$$

$$\rho_n = \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n a_k I_k^* \beta_{k,j} S_k^* G_j^* \frac{v_j v_k}{I_j^* I_k^*} \quad (22)$$

Transmission coefficient between compartments S_1 and G_1 , β_{11}	0.30
Transmission coefficient between compartments S_1 and G_2 , β_{12}	0.20
Transmission coefficient between compartments S_2 and G_1 , β_{21}	0.45
Transmission coefficient between compartments S_2 and G_2 , β_{22}	0.30
Natural rate death in the first case d_1	0.5
Natural rate death in the second case d_2	0.4
Disease caused death rate ϵ_k	0
Influx of new individuals Λ_1	4.725
Influx of new individuals Λ_2	2.4
Fraction of new individuals p_k	0.3
Fraction of vaccine individuals θ_k	0
Rate at which an infected becomes infectious in the first case η_1	0.45
Rate at which an infected becomes infectious in the second case η_2	0.5
Recovery rate of individuals in the first case γ_1	0.6
Recovery rate of individuals in the second case γ_2	0.6
σ_{11}	0.2
σ_{21}	0.35
σ_{31}	0.5
σ_{41}	0.23
σ_{12}	0.6
σ_{22}	0.15
σ_{23}	0.7
σ_{24}	0.65
Equilibrium value of S_1	4.68
Equilibrium value of I_1	1.01
Equilibrium value of G_1	0.425
Equilibrium value of R_1	3.325
Equilibrium value of S_2	2.355
Equilibrium value of I_2	0.80
Equilibrium value of G_2	0.40
Equilibrium value of R_2	1.925

TABLE 5.2 – Initial setting of parameters

So, we have :

$$\alpha_n + \rho_n = - \sum_{k=1}^n \left[\sum_{j=2, j>k}^n \beta_{k,j} S_k^* G_j^* \beta_{j,k} S_j^* G_k^* \left(\frac{v_k}{I_k^*} - \frac{v_j}{I_j^*} \right)^2 \right] \quad (23)$$

Lemma 5.3.3. Let $V_1 = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n a_k v_k^2$
Then, we obtain :

$$LV_1 \leq \sum_{k=1}^n a_k \sigma_{2,k}^2 v_k^2 + \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n a_k \beta_{k,j} (G_j^* u_k v_k + S_k^* v_k w_j) \quad (24)$$

5.3.3 A simulation study

In this section, we illustrate our model by some simulations. In fact, we conduct these numerical simulations model in order to confirm the theory we developed in this paper. We assume that the coefficients and constants take the values given in Table 5.2.

We have chosen for the deterministic model described by the system (9) the following initial values :

$$S_1(0) = 4.5, I_1(0) = 2, G_1(0) = 3, R_1(0) = 2, S_2(0) = 4.5, I_2(0) = 2, G_2(0) = 3, R_2(0) = 2.$$

Most of these constants are derived from (Yu *et al.* 2009), and the other part was chosen proportional to the constants found in the literature, in order to reach the equilibrium. For showing the stochastic stability of the system, we keep the same constants and initial values as in the deterministic model. Then, we obtain for the expectation of the endemic stationary state $S_1^* = 4.498$, $I_1^* = 0.9462$, $G_1^* = 0.304$, $R_1^* = 2.507$, $S_2^* = 3.670$, $I_2^* = 0.8245$, $G_2^* = 0.412$, $R_2^* = 2.492$. For the numerical simulations, we use the following discretization (the index i denoting the discrete time) :

$$\begin{aligned} S_{k,i+1} &= S_{k,i} + (\Lambda_k - d_k S_{k,i} - \beta_{k,1} S_{k,i} I_{1,i} - \beta_{k,2} S_{k,i} I_{2,i}) \Delta(t) \\ &\quad + \sigma_{1k} (S_{k,i} - S_k^*) \sqrt{\Delta(t)} \varepsilon_{1k,i} \\ I_{k,i+1} &= I_{k,i} + (\beta_{k,1} S_{k,i} I_{1,i} + \beta_{k,2} S_{k,i} I_{2,i} - (d_k + \eta_k) I_{k,i}) \Delta(t) \\ &\quad + \sigma_{2k} (I_{k,i} - I_k^*) \sqrt{\Delta(t)} \varepsilon_{2k,i} \\ G_{k,i+1} &= G_{k,i} + (\eta_k I_{k,i} - (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) G_{k,i}) \Delta(t) \\ &\quad + \sigma_{3k} (G_{k,i} - G_k^*) \sqrt{\Delta(t)} \varepsilon_{3k,i} \\ R_{k,i+1} &= R_{k,i} + (\gamma_k G_{k,i} + \theta_k S_{k,i} + p_k \Lambda_k - (d_k + \omega_k) R_{k,i}) \Delta(t) \\ &\quad + \sigma_{4k} (R_{k,i} - R_k^*) \sqrt{\Delta(t)} \varepsilon_{4k,i} \end{aligned} \quad (25)$$

In Fig. 5.3 and 5.4, we have the simulation of the SIGR model with an additive noise. We can see that we obtain an equilibrium despite of the random perturbation brought $\varepsilon_{1k,i}$, $\varepsilon_{2k,i}$, $\varepsilon_{3k,i}$, and $\varepsilon_{4k,i}$, for $k = 1, 2$, are $N(0, 1)$ -distributed independent random variables. In Fig. 5.5, we show one stochastic evolution of the random microscopic SIGR model with same parameter values as in Fig. 5.3 and 5.4, which respects the same asymptotic order between the state variables S_1 , I_1 , G_1 , R_1 , S_2 , I_2 , G_2 and R_2 .

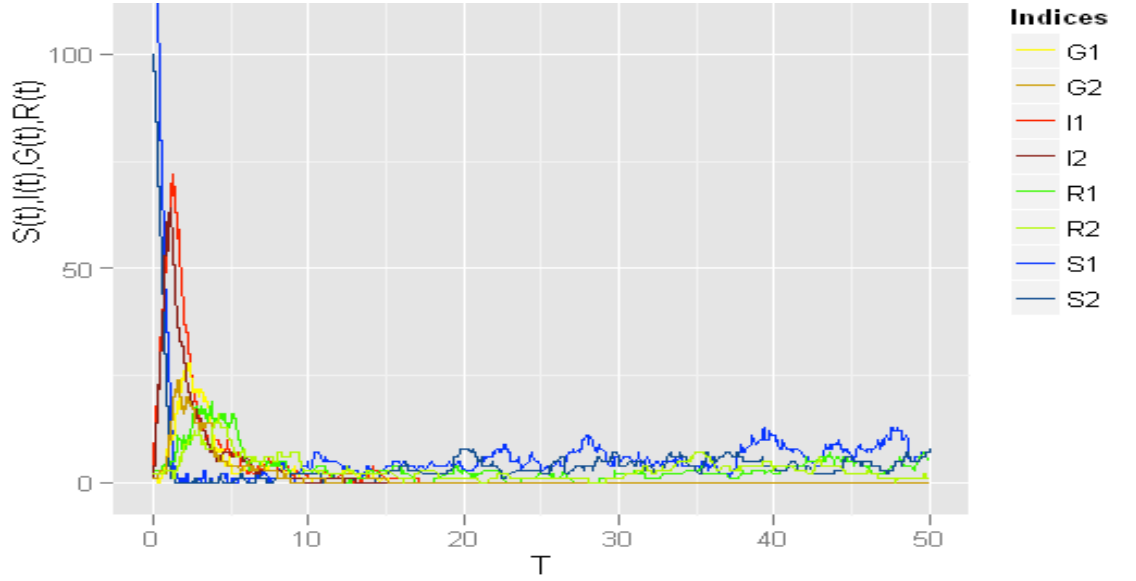


FIGURE 5.5 – Temporal evolution of one stochastic evolution of the random microscopic SIGR model with same parameter values as in Fig. 5.3 and 5.4

5.4 Example of HIV

The HIV spread results mainly from sexual interactions well taken into account in a IBM modelling accounting the known constraints of age-dependent probability of non-protected meeting, infectivity of the virus coming from a treated patient, (cf. Orcutt *et al.*, 1961; Pinkerton and Abramson, 1997; Myers and Rosen, 1999; Quinn *et al.*, 2000; Morris and Kretzschmar M, 2000; Xiridou *et al.*, 2003 and 2004; Porco *et al.*, 2004; Auvert *et al.*, 2005; Orroth *et al.*, 2007; Bailey *et al.*, 2007; Gray *et al.*, 2007; ObEpi-Roche, 2009; Leclerc *et al.*, 2009; Murray *et al.*, 2009; Sawers and Stillwaggon, 2010; Grinsztejn *et al.*, 2011; Reynolds *et al.*, 2011; Seng *et al.*, 2011; Hallett *et al.*, 2011; Bouyssou *et al.*, 2011; Clerc *et al.*, 2011; Shirreff *et al.*, 2011).

5.4.1 The constraints of sexual interactions

Human immunodeficiency virus (HIV) epidemic seem out of control in men having sex with men (MSM) in France. Indeed, incidence was estimated to be stable around 1% annually between 2003 and 2008 and seroprevalence was estimated to be 17.7% in an anonymous cross-sectional survey conducted in Paris gay commercial venues with or without sex (saunas, backrooms and bars) in 2009 (Velter *et al.*, 2010). Understanding the dynamics of HIV epidemics among MSM with a dedicated mathematical model would enable to predict which prevention strategies could control HIV transmission in this population.

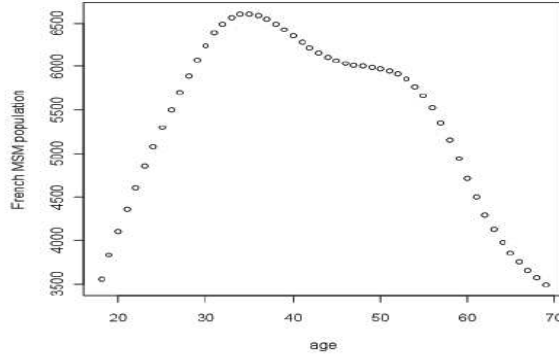


FIGURE 5.6 – Cumulative probability of age at first sexual intercourse with a man (data from (Pilcher et al., 2004))

5.4.2 The stochastic IBM model

The model is a stochastic discrete-event process with a time-step driven approach. The micro-simulation is structured as three main modules. The "demographic module" includes simple renewal processes (entry and exit from MSM population). The "sexual behaviour module" includes stable relationships (entry and exit from stable relationships) which cannot be concomitant and relationships with casual partners. Sexual behaviour is modelled within each type of relationship, and its time step is the month. The "transmission module" includes HIV transmission by homosexual relationship.

Settings parameters : initial population

The baseline population is a MSM population from age 18 to 69 generated to fit the MSM population in 2004. The initialized characteristics are age, marital and HIV status. MSM demography in France in 2004 has been estimated using data from EPG 2004, the national institute on statistics and economics (INSEE), the epidemiologic center on death medical causes (CepiDc) and the national institute on demography (INED) (cf. Fig. 5.6 and 5.7). As far as the marital status is concerned, each individual was assigned or not a partner depending on his age. Age partner and relationship length were assigned using age-dependent probabilities (cf. Table 5.3). Of interest, length of relationships was modelled using a Gamma distribution for which the shape and the scale depends on age following respectively a second-degree polynomial and a linear regression (cf. Fig. 5.6). Age differences at the beginning of the relationship follow a normal distribution for which mean and standard deviation depends on age following power functions. HIV prevalence in 2004 (cf. Fig. 5.7) has been inferred using EPG2004 survey by assuming that people aware of their status have the same HIV prevalence than those unaware of their status. We checked that there was no strong bias in EPG 2004 prevalence data by comparing them to those from French National Health Insurance, which records every diagnosed case.

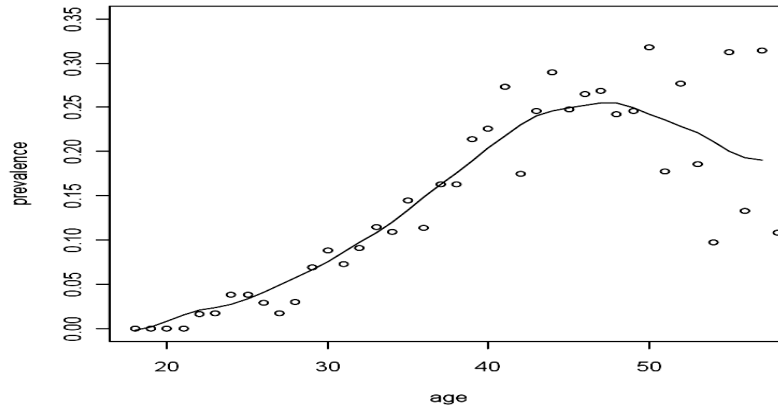


FIGURE 5.7 – HIV prevalence in 2004 (data from (Pilcher et al., 2004))

The "demographic module"

Mortality rates were estimated from the French national statistics institute (INSEE). For HIV positive individuals, an over-mortality was considered as 6.1 per 1000. A stable population was obtained by inferring the number of people entry as 2% of the total of MSM population. The age distribution of entering people was estimated from the age distribution of first sexual intercourse with a man in EPG 2004 and their status for HIV was assumed negative.

The "sexual behaviour module"

All probabilities in this module were estimated using EPG2004 (Velter, 2007). Both stable and casual relationships were modelled. Concomitant stable relationships were not possible. Partnership breaking rate was modelled as an inverse function of length relationship. Partnership formation rate for individuals not in stable relationship depends on age with probability increasing with age until age 22 then decreasing. Age-difference at the time of partnership formation was assumed to be constant over years. Probability to have unprotected anal intercourse (UAI) with stable partner depends on sero-difference, the fact to have casual partners and the length of relationship dichotomized at UAI was estimated using EPG2004. Of note, the probability to have no UAI in a month is 53.9% as 38.8% individuals reported only one or two UAI in the last year in EPG2004 survey. Probability to have casual partners depends on age, HIV-status and the fact to have a stable partner and was modelled using a logistic regression. Probability to have UAI with casual partners does not depend on age neither on the fact to have a stable partner. It depends only on HIV-status and the fact to have UAI with stable partner. The number of UAI per months was also modelled for casual partnerships (cf. Table 5.3).

The HIV transmission module

Age at first intercourse with a man	Gaussian distribution $\mathcal{N}(2.89, 0.29)$
Probability to be in couple	Smoothing of 2 logistic regressions (age <29 and age >29)
	-age < 29 : $\log[P(\text{couple})/(1-P(\text{couple}))]=1.56$ $-0.00188 \times \text{age}$ -age > 29 : $\log[P(\text{couple})/(1-P(\text{couple}))]=-0.472$ $+0.0515 \times \text{age}$
Couple lifetime	$\Gamma(3.08 + 0.0968 \times \text{age} + 0.00113 \times \text{age}^2, 2.11 \times \text{age} + 35.17)$
Partner age	$\mathcal{N}(11.6 + 0.0760 \times \text{age}^{1.5}, 6.42 + 2.93 \times 10^{-5} \times \text{age}^3)$
Probability of being diagnosed	$0.263 + 0.046 \times \text{age} - 0.000488 \times \text{age}^2$

TABLE 5.3 – Initial setting of parameters

HIV transmission occurs only from UAI. HIV transmission occurs randomly at each sexual encounter with a given probability. Contamination is therefore simulated by computing the probability of HIV transmission for each sexual contact. The viral load of the stable partner is considered while for casual partner, an average viral load for all HIVinfected individual is estimated monthly. The probability of transmission is derived from the following equation (Wilson *et al.*, 2008 and 2009) :

$$\beta_1 = 2.45^{\text{Log}V_1/V_0} \beta_0 \quad (26)$$

with β_0 transmission probability for V_0 viral load and β_1 transmission probability for V_1 viral load.

Viral load distribution is estimated from spermatic viral load distribution published by (Pilcher *et al.*, 2004 and 2007). They studied sero-conversion in 951 men attending the STI clinic at Kamuzu Central Hospital, Lilongwe, Malawi. The estimated time of peak viral load for semen was 30 ± 4 days and mean semen viral load decreased rapidly to a nadir by day 68, therefore we estimated the time for primary infection to be one month (one step from our simulation process). The difference between the peak ($4.5 \pm 0.4 \log_{10}$ copies/ml) and nadir ($2.9 \pm 0.2 \log_{10}$ copies/ml) mean semen viral loads was statistically significant ($P < 0.001$), therefore we computed a Gaussian distribution with mean 4.5 and standard deviation 0.4 for the $\log_{10}$ viral load during the first month following infection (primary infection), and a Gaussian distribution with mean 2.9 and standard deviation 0.2 for the $\log_{10}$ viral load for the following months (asymptomatic stage). If the infection was diagnosed, the viral load was simulated from the viral load distribution observed in the French HIV Hospital database (ANRS CO4 FHDH in (Le Vu *et al.*, 2010), i.e. less than 5 copies per ml for 82% of patients (the infection is controlled by treatment) and the same as individuals during the asymptomatic stage for the remaining patients (individuals untreated or under treatment, but with uncontrolled viral load). At

each step, therefore each month, probability to be diagnosed has been estimated to be 0.01. Indeed, 2000 to 2500 HSH have been diagnosed each year between 2004 and 2009 (7.6/1000 HSH). As 20% of diagnoses occur during primary infection, 6/1000 HSH are diagnosed outside primary infection each year. As prevalence is around 15% in HSH from which a third is undiagnosed, therefore the monthly probability to be tested is closed to 1%.

Simulation process

The model was encoded in Java. The simulation process begins in 2004. A single parameter, the baseline transmission probability, was allowed to change in order to fit HIV incidence between 2004 and 2008 at the 1% level. This probability was estimated through dichotomization using a sample size of 10000 persons. This basal scenario is referred as scenario H0. For each scenario, the population evolution was simulated over a 20-year period using a 10000 population sample, using the initial setting of parameters given in Table 5.3. The basic reproduction number (R_0), i.e. the mean number of secondary cases caused by an infected individual, was calculated by the annual incidence divided by prevalence and multiplied by the survivorship mean of infected HSH.

Sensitivity analysis on the link between viral load and transmission probability

Assuming equation (24) means that transmission probability is multiplied by 4.2 and divided by 7.2 during primary infection and treatment respectively compared to asymptomatic stage. This assumption is controversial, as (Hollingsworth *et al.*, 2008) concluded that treatment reduces infectivity from a factor 26 and (Fraser *et al.*, 2007) concluded that transmission probability could not be higher than the one observed during asymptomatic stage. Furthermore, a recent clinical trial (Charlebois *et al.*, 2011) comparing early and delayed treatment shows that treatment reduces infectivity from a 25 factor. These data questioned the 2.45 parameter of equation (24). We therefore simulated another scenario (T1) with the same parameters as the baseline scenario but multiplying the coefficient 2.45 of equation (24) by 2. Therefore, with the latter scenario, the probability of transmission is respectively 12.7 more for primary infection and 33 less for individuals under treatment than for individuals in asymptomatic stage. We also simulated a model (T2) in which the 2.45 coefficient was also replaced by 4.9, but the transmission probability stagnates for primary infection compared to asymptomatic stage.

5.4.3 Predictive power of the model

Scenario H0

The baseline transmission probability in asymptomatic stage has been estimated by dichotomy to be 0.7%, giving a stable incidence closed to 1% from 2004 to 2008. While incidence is stable with a great variability, prevalence significantly increases over the studied period, from 23% in 2004 to 40% in 2024 in individuals aged 60 or more and from 29% to 36% in the 50-59 years class, while being constant in other age class. Mean age at infection is stable around 41 years, while mean age of infected increases from 50 to 52 years. Individuals are mainly (70%) infected

by their stable partner and the basic reproduction number is stable, around 1.5, therefore HIV is epidemic (cf. Fig. 5.7).

Sensitivity analysis on the link between viral load and transmission probability

We observe the same trends as for H0 scenario : stable incidence, and increased prevalence particularly among infected individuals above 60 years. Meanwhile, prevalence increases less than for simulation H0 (23% compared to 25%), with stable prevalence in the 50-59 years class and a prevalence reaching 37% for individuals above 60 in 2024. The basic reproduction number is also stable and estimated around 1.4, therefore less than for H0 simulation. Scenarios T1 and T2 do not differ from each others (cf. Fig. 5.7).

Intervention scenarios

For scenario I1, incidence decreases while prevalence remains stable. For scenario I2, as probability to be tested is three times the one of scenario I1, the proportion of diagnosed infected individuals is 91% whereas it is only 75% for scenario I1. In the latter scenario, both incidence and prevalence decrease. For scenario I1 and I2, the basic reproduction number for the epidemic is under one in 2024, showing that such strategies could stop the epidemic. For scenario I3 which involved scenario I2 and an increase in the proportion of individuals having UAI, both incidence and prevalence increase and the basic reproduction number is larger than for scenario H0 (cf. Fig. 5.7).

5.5 Perspectives

5.5.1 Influence of the contact duration

Let introduce a contact duration τ and a contagion coefficient β depending on τ , for example as in Fig. 5.8. Then, we have, if f and μ are equal to 0 :

$$\begin{aligned} P(S(t+dt) = k, I(t+dt) = N-k) - P((S(t) = k, I(t) = N-k) = \\ -\beta k(N-k)dt \int_0^T P(S(t-\tau) = k, I(t-\tau) = N-k)d\tau \\ +\beta(k+1)(N-k-1)dt \int_0^T P(S(t-\tau) = k+1, I(t-\tau) = N-k-1)d\tau \end{aligned}$$

This microscopic equation leads to the following equation ruling the expectations of the random variables S and I : $dE(S(t))/dt = -\beta \int_0^T E(S(t-\tau))E(I(t-\tau))d\tau$ and the macroscopic equation :

$$dS(t)/dt = -\beta \int_0^T S(t-\tau)I(t-\tau)d\tau$$

If we relax the strong condition coming from stochastic chemistry in order to have more than only one contagious contact between t and $t+dt$, we can count the contact number by using a contact stochastic process in a social network (Yang *et al.*, 2008).

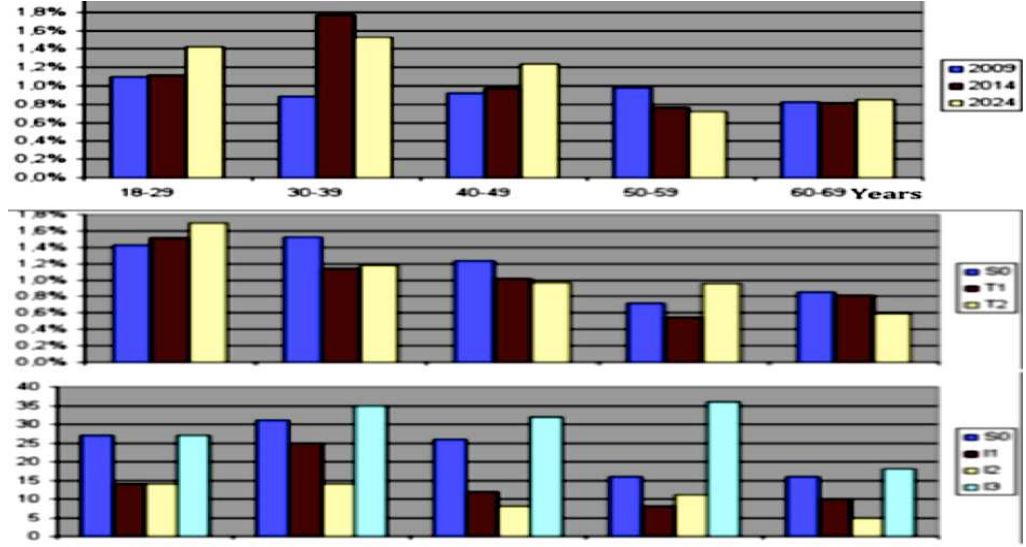


FIGURE 5.8 – HIV incidence in scenario H0 between 2009 and 2024 (top), with increase of incidence in young age classes and peak in 30-39 class; impact of primo-infection in H0, T1 and T2 in 2024 (middle) and of strategy test and treat in I3 (bottom).

5.5.2 Confinement and Saturation

The localisation of contamination has been treated by different authors like (Amarasekare, 1998; Filipe and Gibson, 2001) and the coexistence at the same location of hosts, vectors and pathogens can be considered as concomitant presence in common least diffusion regions (Demongeot *et al.*, 2012b). When contagion occurs in confined locations (like professional, educational or residence buildings), we can use saturation dynamics terms coming from the enzymatic kinetics (cf. for example (Demongeot, 1977; Demongeot, 1981; Demongeot and Kellershohn, 1983) : we express all the possibilities to have together k from S susceptibles and i from I infectious in n contagion sites located in B buildings. We call this quantity the partition function $P(S, I)$ and $B(\partial^2 \text{Log} P / \partial \text{Log} S \partial \text{Log} I) / n$ is the total mean number of occupied sites, considered as proportional to the infection rate, and we have in a SI model :

$$\begin{aligned} dS(t)/dt &= -\beta B(\partial^2 \text{Log} P / \partial \text{Log} S \partial \text{Log} I) / n + fS - \mu S + \rho I \\ dI(t)/dt &= \beta B(\partial^2 \text{Log} P / \partial \text{Log} S \partial \text{Log} I) / n + f' I - \mu' S + \rho I \end{aligned} \quad (27)$$

An example of such dynamics is the saturation Michaëlian one, if there is only one contagion site :

$$P(S, I) = (1 + \nu_{C,S} S)(1 + \nu_{C,I} I) \quad (28)$$

where $\nu_{C,S}$ (resp. $\nu_{C,I}$) is the probability for a susceptible (resp. infective) to access a contagion site. If $\nu_{C,S} = 1$ and $\nu_{C,I} \ll 1$, then the infection rate equals about

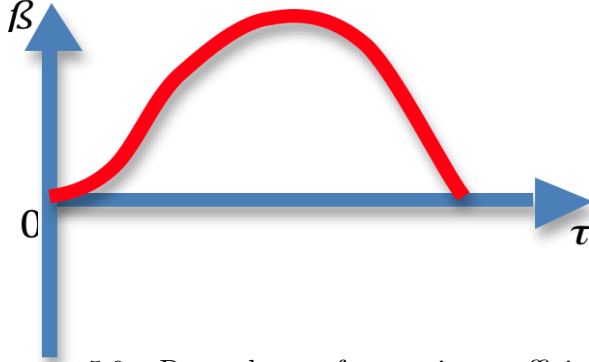


FIGURE 5.9 – Dependence of contagion coefficient β on contact duration τ .

$\beta SI/(1+S)$ and the equations of the SI dynamics are :

$$\begin{aligned} dS(t)/dt &= -\beta S(t)I(t)/(1+S(t)) + (f - \mu + \rho)S(t) \\ dI(t)/dt &= \beta S(t)I(t)/(1+S(t)) + (f' - \mu' - \rho)I(t) \end{aligned} \quad (29)$$

The endemic not zero asymptotic state (S_∞, I_∞) verifies :

$\beta I_\infty = (f - \mu + \rho)(1 + S_\infty)$ and $\beta S_\infty = (-f' + \mu' + \rho)(1 + S_\infty)$,
hence $S_\infty = (-f' + \mu' + \rho)/(\beta + f' - \mu' - \rho)$ and $I_\infty = (f - \mu + \rho)(\beta + f' - \mu' - \rho)$
The basic *reproduction rate* of the infection R_0 , defined as the number of secondary infections produced by one primary infection in a wholly susceptible population, is equal to :

$$R_0 = \beta S_0 / [(-f' + \mu' + \rho)(1 + \beta S_0)],$$

If more than one secondary infection is produced from one primary infection, that is, $R_0 > 1$, an epidemic ensues. Suppose now that the total population size N is not constant, but tends to a constant $N_\infty = S_\infty + I_\infty$, when t goes to infinity : $S(t)$ decreases from initial value S_0 to asymptotic value $S_\infty < S_0$, such as $\beta S_\infty/(1 + S_\infty) = -f' + \mu' + \rho$, and if $R_0 > 1$, $I(t)$ increases to I_∞ , when t tends to infinity, and there is no epidemic wave, only an endemic asymptotic behaviour. Such a behaviour can also occur in case of threshold dynamics in which $v_{C,S}$ and $v_{C,I}$ depend on the sites occupation and are not zero only if the n susceptible and infective sites are saturated as follows, where P is called the Hill's kinetic partition function :

$$P(S, I) = (1 + v_{C,S}S^n)(1 + v_{C,I}I^n) \quad (30)$$

The last example could be allosteric (concerted or not) kinetics (Demongeot and Laurent, 1983).

5.5.3 Non-linear interactions

Threshold interactions were already non-linear ones. We can introduce a last formalism for being able to define non-linear n -uples interactions and simulate the model as in a spatial Markovian (Demongeot and Sené, 2011; Demongeot and Waku, In Press) or renewal context (Demongeot and Fricot, 1986).

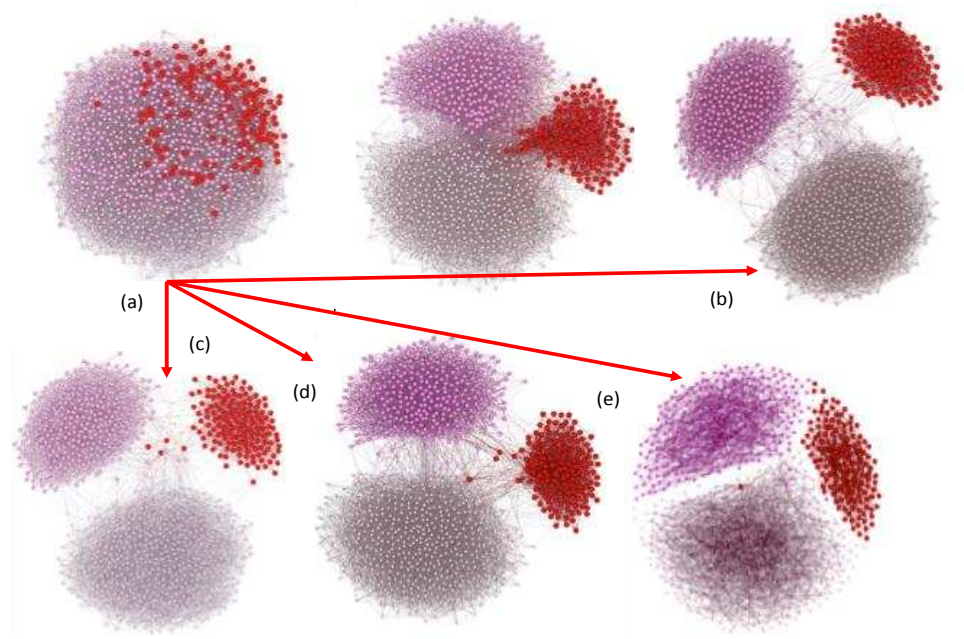


FIGURE 5.10 – Simulation of social networks with 3 states, grey Susceptibles, violet Infected not Infectious and red Infectious : initial conditions of a social network (a) evolving to its asymptotic state in case of random (b), small world (c), scale free (d) and homophilic networks (e).

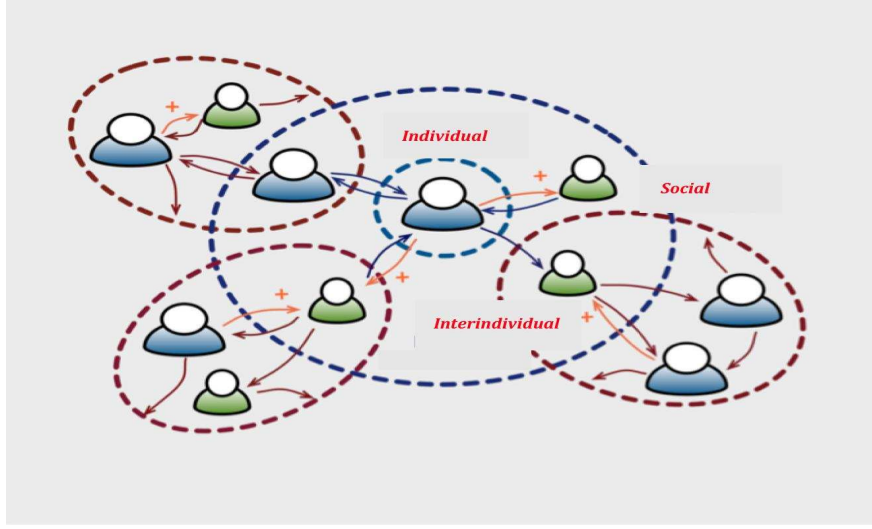


FIGURE 5.11 – Social network, with inter-individual and social links.

5.5.4 Social networks

The importance of the social networks for modelling the diffusion of contagion diseases has been recently emphasized by numerous works both medical and theoretical (Christakis and Fowler, 2006 ; Durett, 2010 ; Taramasco, 2011 ; Taramasco and Demongeot, 2011). These networks can have different graph architectures and follow different building rules. Four graphs can be tested (Fig. 5.10) : pure random graph (links chosen by chance), free scale graph (the distribution of out-degrees follows a power law), small world graph (from a random graph, links around hub nodes are reinforced, following rules given in Duchon *et al.*, 2008) and homophilic graph. For example, the homophilic rule is defined as the tendency of an individual to create links with other individuals sharing similar attributes with him and to cut links with other dissimilar individuals, by playing with agents involved in infectious contacts having the same given state (e.g. for obesity, susceptible S , overweight W and obese O). The tendency an agent or node i has to create or cut a link with another agent j in a social contagion graph G having N agents, depends on a similarity distance $d(i, j)$ in the graph. Let us suppose that there are for example three possible states a (Susceptible), b (Infected not Infectious), c (Infectious) in the social graph and denote at time t by $L_{ab}(t)$ (resp. $L_{aa}(t)$, $L_a(t)$ and $L(t)$) the number of heterophilic (resp. homophilic of type a , out type a nodes and total) links at time t , and by τ the relaxation time. We suppose during each time lapse of duration τ , a certain proportion of nodes creates (resp. cancels) links toward nodes being in same (resp. different) state, with a certain tolerance threshold, by following successive steps (Taramasco, 2011) :

1. At $t = t_0$, generate the random value τ from an exponential distribution of parameter $1/\beta$
2. At $t = t_0 + \tau$,
 - choose a fraction ϕ of nodes in G . Let $M = \phi N$.
 - for each node i of these M nodes, define its initial state $x_i(0)$ (known initial conditions), its out-degree $k_i \in \mathbb{N}$ (equal to the number of links exiting from i), generate its tolerance to the difference, a real $0 \leq h_i \leq 1$, from a probability distribution $g(h)$ and do the following operations :
 - for $k_i = 0$, create a connection from i to j :
 - choose a node j by chance among $N - 1$ other nodes
 - create a link from i to j with probability $h_i^{d(i,j)}$, where $d(i, j)$ is the direct distance between i and j , with 2 levels : 0 and 1, as follows :
 $d(i, j) = 0$, if $x_i(0) = x_j$ and $d(i, j) = 1$, if $x_i(0) \neq x_j(0)$
 - $k_i \geq 1$, create connection or disconnection from i to j :
 - if V_i denotes the set of neighbours of i , let choose a node j among the $|V_i|$ neighbours of i with the probability $1/k_i$. We will denote by V_j^i the set of the neighbours of j , minus i
 - let $s(i, j)$ be the total similarity distance between nodes i and j . The indirect distance c is defined by :

$$c(i, j) = \sum_{k \in V_j^i} d(i, k)/(k_j - 1) \text{ and } c(i, j) = 0, \text{ if } k_j = 1$$

The link between i and j will be cut with the probability $1 - h_i^{s(i,j)}$, where the total distance s is defined by : $s(i, j) = d(i, j)$, if $c(i, j) = 0$ and $s(i, j) = \alpha d(i, j) + (1 - \alpha)c(i, j)$, if $c(i, j) \neq 0$

- if the link between i and j has been cut, we choose by chance a new node k in $G \setminus V_i \setminus V_j^i$ and we create a link from i to k with the probability $f(d(i, k))n_{x(k)}h_i^{d(i,k)}/[\sum_{l \in G \setminus V_i \setminus V_j^i} n_{x(l)}h_i^{d(i,l)}]$, where $n_{x(l)}$ is the number of nodes in $G \setminus V_i \setminus V_j^i$ having the same state as l , i.e. $n_{x(k)} = n_S$ (resp. n_W and n_O), where $f(d(i, k)) = 1$, if $d(i, k) = 0$ and $f(d(i, k)) = 0$, if $d(i, k) = 1$
3. Change the states $x(j)$, for all j at the end of links created, by increasing their values of one unit
 4. Generate a new τ and go to 2
 5. Stop when graph is no more changing.

The approach described above has highlighted the necessity to integrate a random dynamics at each scale to better understand the evolution of the epidemic inside the social network (Fig. 5.11, in which the contagious disease diffusion can be blocked if links are destroyed by some public health policy decisions like vaccination, eviction, quarantine (Magal *et al.*, 2010) preventing the epidemic spread in a new adapted heterogeneous medium (Caputo and Sarels, 2011).

5.6 Conclusion

We have in this paper given a panorama about stochastic methods in epidemics modelling from random contacts until random social networks. A notable improvement could come in the future from studies, which would be able to take into account

the genetic trend involving both host, vector and infectious agent genomes, modifying the regulatory networks ruling the gene expression (cf. for example (Elena, 2004 and 2009; Elena *et al.*, 2008; Elena and Demongeot, 2008; Ben Amor *et al.*, 2008; Demongeot *et al.*, 2008, 2009 and 2011; Glade *and al.*, 2011; Demongeot and Waku, In Press). This genetic trend comes from the co-existence in social networks of all actors of the contagious disease game interacting through confined and repeated contacts. A way to introduced this genetic trend could be to use delays and different time scales, in order to model with accuracy the contacts between individuals (hosts and vectors) and pathogens, until the cellular level with its molecular consequences on the genomic change and the adaptation of the proteomic expression (concerning both immunologic and viral proteins).

Bibliographie

- [1] Aldana M, Cluzel P, A natural class of robust networks, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, (2003), USA 100 :8710-8714.
- [2] d'Alembert J, *Onzième Mémoire : sur l'application du calcul des probabilités à l'inoculation de la petite vérole ; notes sur le mémoire précédent ; théorie mathématique de l'inoculation.* In : *Opuscles mathématiques*, David, Paris, t.II (1761), pp. 26-95.
- [3] Allen L, An Introduction to Stochastic Epidemic Models, . *Mathematical Epidemiology*, vol. 1945 (2008), pp.81-130.
- [4] Amarasekare P, Interactions between local dynamics and dispersal : insights from single species models, *Theoretical Population Biology*, 53(1998), pp. 44-59.
- [5] Arino J, van den Driessche P, The Basic Reproduction Number in a Multi-city Compartmental Epidemic Model, *LNCIS*, 294(2003), pp. 135-142.
- [6] Artalejo AJR, Economou A, Lopez-Herrero MJ, On the number of recovering individuals in the SIS and SIR stochastic epidemic models, *Mathematical Biosciences*, 228(2010), pp. :45-55.
- [7] Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta JR, Puren A, Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk, *the ANRS 1265 Trial. PLoS medicine*, 228(2005), 2 :e298.
- [8] Bahar A, Mao X, Stochastic delay Lotka-Volterra model, *J. Math. Anal. Appl.*, 292 (2004), pp. 364-380.
- [9] Bailey NTJ, The simple stochastic epidemic : A complete solution in terms of known functions, *Biometrika*, 50 (1963), pp. 235-240.
- [10] Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, Williams CF, Campbell RT, Ndinya-Achola JO, Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya : a randomised controlled trial, *The Lancet*, 369 (2007), pp. 643-656.
- [11] F. Ball, P. Neal, A general model for stochastic SIR epidemics with two levels of mixing, *Mathematical Biosciences* 180(2002), pp. 73 -102.
- [12] L. Barreira, C. Valls, Stability of delay equations via Lyapunov functions, *J.Math.Anal.Appl.* 365(2010), pp. 797-805.

- [13] J. Barth, "What should we do about the obesity epidemic?", *Practical Diabetes International* 19(2002), pp. 119-122.
- [14] Bartholomay AF, *On the Linear Birth and Death Processes of Biology as Markoff Chains*, *Bull. Math. Biophys UK*, 20(1958), pp.97-118.
- [15] Bartholomay AF, Stochastic models for chemical reactions : I. Theory of the uni-molecular reaction process, *Bull. Math. Biophys*, 20(1958), pp. 175-190.
- [16] Bartholomay AF, Infection persistence time of Aedes breeding habitats, *Bull. Math. Biophys*, 21(1959), pp. 363-373.
- [17] J.C. Beier, Malaria parasite developpement in mosquitoes, *Ann. Rev. Entomol.* 43(1998), pp. 519-543.
- [18] Ben Amor H, Demongeot J, Elena A, Sen S, Structural Sensitivity of Neural and Genetic Networks. , *Lect. Notes in Computer Science* 5317(2008), pp. 973-986
- [19] Bernoulli D, Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir, *Mémoire Acad.Roy. Sci., Paris*, (1760).
- [20] E. Beretta, V. Capasso, Global stability results for a multigroup SIR epidemic model, *T.G Hallam, I.J.Gross, S.A.Levin(eds). Mathematical Ecology, World Scientific, Singapore.*(1986), pp.317-342.
- [21] E. Beretta, T. Hara, W. Ma, Y. Takeuchi, Global asymptotic stability of a SIR epidemic model with distributed time delay, *Nonlinear Analysis* 47(2001), pp. 4107-4115.
- [22] Bochner S, Abstrakte fastperiodische Funktionen, *Acta Mathematica* 61(1993), pp. 150-184.
- [23] Bouyssou A, Janier M, Dupin N, Alcaraz I, Vernay-Vaïsse C, Basselier B, Spennatto N, Dhotte P, Castano F, Semaille C, Gallay A, La syphilis en France : analyse des données de surveillance sur 10 ans, *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 26-27-28(2011), pp. 295-297.
- [24] Bricault G, Naissance dun ordre hospitalier, *Publication AFAA*, Grenoble.
- [25] Britton T, Stochastic epidemic models : a Survey, *Mathematical Biosciences* 225(2010), pp. 24-35.
- [26] Brownlee J, On the Curve of the Epidemic, *The British Medical Journal* 1(1915), pp. 799-800.
- [27] Caputo JG, Sarels B, Reaction-diffusion front crossing, a local defect, *Phys. Rev. E* 84 :041108(2011).
- [28] Charlebois ED, Das M, Porco TC, Havlir DV, The Effect of Expanded Anti-retroviral Treatment Strategies on the HIV Epidemic among Men Who Have Sex with Men in San Francisco, *Clinical infectious diseases* 52(2011), pp. 1046-1049.

- [29] Christakis N, Fowler J, The spread of obesity in a large social network over 32 years, *The New England Journal of Medicine* 355(2006), pp. 77-82.
- [30] Clerc M, Gallay A, Imounga L, Le Roy C, Peuchant O, Bébéar C, Goulet V, Barbeyrac B, Evolution du nombre de lymphogranulomatoses vénériennes rectales et d'infections rectales à Chlamydia trachomatis à souches non L en France entre 2002 et 2009, *Bul. Epidémiol. Hebd.* 26-28(2011), pp. 310-313.
- [31] Cohen-Cole E, Fletcher JM, Is obesity contagious? social networks vs. environmental factors in the obesity epidemic, *J. Health Econ* 27(2008), pp. 1382-1387.
- [32] Cori A., Modéliser l'hétérogénéité dans les épidémies : aspects biologiques et comportementaux, *PhD Thesis. University Paris VI - Pierre et Marie Curie*, 2010.
- [33] Dalal N, Greenhalgh D, Mao X., A stochastic model of AIDS and condom use, *J. Math. Anal. Appl* 325(2007), pp. 36-53.
- [34] Delbrück M, Statistical fluctuations in autocatalytic reactions, *J. Chem. Phys*, 8(1940), pp. 120-124.
- [35] Demongeot J, A stochastic model for the cellular metabolism *In : Recent Developments in Statistics, North Holland, Amsterdam, (1977)*, pp. 655-662
- [36] Demongeot J, Existence de solutions périodiques pour une classe de systèmes différentiels gouvernant la cinétique de chaînes enzymatiques oscillantes *Lecture Notes in Biomaths* 41(1981), pp. 40-62
- [37] Demongeot J, Laurent M, Sigmoidicity in allosteric models *Math. Biosciences*, 67(1983), pp. 1-17
- [38] Demongeot J, Kellershohn N, Glycolytic oscillations : an attempt to an "in vitro" reconstitution of the higher part of glycolysis *Lectures Notes in Biomaths* 49(1983), pp. 17-31.
- [39] J. Demongeot and J. Fricot, Random fields and renewal potentials, *NATO ASI Serie F*, 20 (1986), pp. 71-84.
- [40] Demongeot J, Elena A, Sené S, Robustness in neural and genetic networks *Acta Biotheoretica* 56(2008), pp. 27-49
- [41] Demongeot J, Drouet E, Moreira A, Rechoum Y, Sené S, Micro-RNAs : viral genome and robustness of the genes expression in host *Phil. Trans. Royal Soc. A* 367(2009), pp. 4941-4965
- [42] Demongeot J, Elena A, Noual M, Sené S, Random Boolean Networks and Attractors of their Intersecting Circuits *In : Proceedings IEEE AINA' 11. IEEE Proceedings, Piscataway, (2011a)*, pp.483-487
- [43] Demongeot J, Sené S, The singular power of the environment on nonlinear Hopfield networks *In : CMSB11. ACM Proceedings*, New York, (2011b), pp. 55-64

- [44] Demongeot J, Gaudart J, Mintsa J, Rachdi M, Demography in epidemics modelling *Communications Pure & Appl. Analysis* 11(2012), pp. 61-82
- [45] Demongeot J, Gaudart J, Lontos A, Promayon F, Mintsa J, Rachdi M, Least diffusion zones in morphogenesis and epidemiology *Int. J. Bifurcation and Chaos*, (In Press a)
- [46] Demongeot J, Waku J, Robustness in genetic regulatory networks, IV Application to genetic networks controlling the cell cycle, *Comptes Rendus Mathématique*, 350(2012c), pp. 293-298.
- [47] Durrett RT, Some features of the spread of epidemics and information on a random graph, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 107(2010), pp. 4491-4498.
- [48] Dietz K, Epidemics and Rumours : A Survey, *Journal of the Royal Statistical Society, Series A (General)* 130(1967), pp. 505-528.
- [49] Duchon P, Hanusse N, Lebhar E, Schabanel N, Could any graph be turned into a small-world ?, *Theoretical Comp. Sci.* 355(2006), pp. 96-103.
- [50] Eisenberg JNS, Desai MA, Levy K, Bates SJ, Liang S, Naumoff K, Scott JC, Environmental Determinants of Infectious Disease : A Framework for Tracking Causal Links and Guiding Public Health Research, *Environmental Health Perspectives*, 115(2007), pp. 1216-1223.
- [51] Elena A, Algorithme pour la simulation de la dynamique des réseaux de régulation génétique, *Master Thesis University J. Fourier Grenoble*, (2004)
- [52] Elena A, Demongeot J, Interaction motifs in regulatory networks and structural robustness, *IEEE ARES' 08. IEEE Press, Piscataway*, (2008) pp. 682-686.
- [53] Elena A, Ben-Amor H, Glade N, Demongeot J, Motifs in regulatory networks and their structural robustness, *IEEE BIBE' 08. IEEE Press, Piscataway*, (2008), pp. 234-242.
- [54] Elena A, Robustesse des réseaux d'automates à seuil, *University J. Fourier Grenoble*, (2009).
- [55] Filipe J.A.N., Gibson G.J. , Comparing approximations to spatio-temporal models for Epidemics with local Spread, *Bulletin of Mathematical Biology* 63(2001), pp. 603-624.
- [56] Fraser C, Hollingsworth TD, Chapman R, De Wolf F, Hanage WP Variation in HIV-1 set-point viral load : epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 104(2007), pp. 17441-17446.
- [57] Gaudart J, Giorgi R, Poudiougou B, Ranque S, Doumbo OK, Demongeot J, Spatial cluster detection : principle and application of different general methods, *Rev. Epid. Santé Pub*, 55(2007), pp. 297-306.

- [58] J. Gaudart, O. Touré, N. Dessay, A.L. Dicko, S. Ranque, L. Forest, J. Demongeot and O.K. Doumbo, Modelling malaria incidence with environmental dependency in a locality of Sudanese savannah area, Mali, *Malar. J.*, 8 (2009), e61.
- [59] Gaudart J, Ghassani M, Mintsas J, Rachdi M, Waku J, Demongeot J Demography and Diffusion in epidemics : Malaria and Black Death spread, *Acta Biotheoretica*, 58(2010a), pp. 277-305
- [60] J. Gaudart, J. Ghassani, M., Mintsas, J., Waku, J., Rachdi, M., Doumbo, O.K. and J. Demongeot, Demographic and spatial factors as causes of an epidemic spread, the copule approach. Application to the retro-prediction of the Black Death epidemic of 1346, *IEEE AINA' 10 & BLSMC' 10, IEEE Press, Piscataway*, (2010b), pp. 751-758.
- [61] Gibson ME Sir Ronald Ross and his contemporaries, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 71(1978), pp. 611-618
- [62] Gillespie DT A General Method for Numerically Simulating the Stochastic Time Evolution of Coupled Chemical Reactions, *Journal of Computational Physics*, 22(1970), pp. 403-434.
- [63] Glade N, Elena A, Fanchon E, Demongeot J, Ben Amor H, Determination, optimization and taxonomy of regulatory networks. The example of Arabidopsis thaliana flower morphogenesis, *IEEE AINA' 11. IEEE Press, Piscataway*, (2011), pp. 488-494
- [64] Graunt J, Natural and Political Observations made upon the Bills of Mortality, *J. Martin, J. Allestry & T. Ducas, London*, (1662).
- [65] Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F et al, Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda : a randomised trial, *The Lancet*, 369(2007), pp. 657-666.
- [66] Grinsztejn B, Ribbaudo H, Cohen MS, HPTN 052 Protocol Team, et al, Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral therapy (ART) on HIV clinical outcomes : results from the HPTN 052 randomized clinical trial, *6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome*, (2011).
- [67] Guo HB, Li MY, Shuai Z, Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR epidemic models, *Can. Appl. Math. Q.* 14 (2006), pp. 259-284.
- [68] Hamer WH, Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR epidemic models, *Epidemic disease in England* 1 (1906), pp. 733-739.
- [69] Hallett TB, Smit C, Garnett GP, de Wolf F, Estimating the risk of HIV transmission from homosexual men receiving treatment to their HIV-uninfected partners, *Sexually transmitted infections*, 87(2011), pp. 17-21.
- [70] H.W. Hethcote, An immunization model for a heterogeneous population, *Theor. Popul. Biol.* 14 (1978), pp. 338-349.

- [71] H.W. Hethcote, S.A. Levin, Periodicity in Epidemiological models, *Biomathematics* Vol.18, Levin, Hallam, Gross(Eds). Applied Mathematical Ecology.
- [72] Hethcote HW, Van den Driessche P, An SIS epidemic model with variable population size and a delay, *J.Math.BIOL.* 34(1995) ; 177 -194.
- [73] Hoare MR, Molecular Markov Processes, *Nature*, 226(1970), pp. 599-603
- [74] Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C, HIV-1 transmission, by stage of infection, *J. Infect. Dis.*, 198(2008), pp. 687-693.
- [75] International Association for the Study of Obesity, Obesity : preventing and managing the global epidemic, *International Obesity Task Force Prevalence Data*, London(2000).
- [76] Ishikawa H, Ishii, Nagai AN, Ohmae H, Harada M, Suguri S, Leafasia J, A mathematical model for the transmission of the *Plasmodium vivax* malaria, *Parasitology International* 52 (2008), pp. 81-93.
- [77] Jachimowski JC, McQuarrie DA, Russell ME, A Stochastic Approach to Enzyme-Substrate Reactions, *Biochemistry*, 3(1964), pp. 1732-1736.
- [78] Kermack WO, McKendrick AG, A contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proceedings Royal Soc. London, Series A*, 115(1927), pp. 700-721.
- [79] Kermack WO, McKendrick AG, Contributions to the mathematical theory of epidemics. II. The problem of endemicity, *Proceedings Royal Soc. London Series A*, 120(1932), pp. 138-155.
- [80] Kermack WO, McKendrick AG Contributions to the mathematical theory of epidemics. III. Further studies of the problem of endemicity, *Proceedings Royal Soc. London Series A*, 121(1933), pp. 141-194.
- [81] Koella JC, Antia R, Epidemiological models for the spread of anti-malaria resistance, *Malaria Journal* 2 :3 (2003).
- [82] Korobeinikov A, Maini PK, A Lyapunov function and global properties for SIR and SEIR epidemiological models with nonlinear incidence, *Mathematical Biosciences and Engineering* Vol.1, Issue.1 Jun(2004), pp. 57 ?60.
- [83] Koopman JS, Longini IM, The Ecological Effects of Individual Exposures and Nonlinear Disease Dynamics in Populations, *Am. J. Public Health*, 84(1994), pp. 836-842.
- [84] Kretzschmar M, Measures of concurrency in networks and the spread of infectious disease, *Mathematical Biosciences*, 133(1996), pp. 165-195.
- [85] Laitinen J, Power C, Jarvelin MR, Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity, *American Journal of Clinical Nutrition*, 74(2001), pp. 287-294.
- [86] Leclerc PM, Matthews AP, Garenne ML, Fitting the HIV epidemic in Zambia : a two-sex micro-simulation model, *PloS one*, 4 :e5439(2009).

- [87] Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, Brunet S, Thierry D, Semaill Meyer L, Desenclos JC, Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08 : a modelling analysis, *The Lancet Infectious Diseases*, 10(2010), pp. 682-687.
- [88] Li MY, Wang L, Global stability in some SEIR epidemic models, *Mathematical Biosciences*, Vol.125, Issue.2 (1995) pp. 155-164.
- [89] Maillard G, Charles MA, Thibault N, Forhan A, Sermet C, Basdevant A, Eschwege E, Trends in the prevalence of obesity in the French adult population between 1980 and 1991, *International Journal of Obesity*, 23(1999), pp. 389-394.
- [90] Magal P, McCluskey CC, Webb GF, Lyapunov functional and global asymptotic stability for an infection-age model, *Appl. Analysis*, 89(2010), pp. 1109-1140.
- [91] Magal P, Ruan S, Susceptible-Infectious-Recovered Models Revisited : From the Individual Level to the Population Level, *Bull. Math. Biol.*, (Submitted)
- [92] McQuarrie DA, Kinetics of small systems, *J. Chem. Phys.*, 38(1963), pp. 433-436.
- [93] McQuarrie DA, Jachimowski CJ, Russell ME, Kinetics of small systems. II., *J. Chem. Phys.*, 40(1964), pp. 2914-2921.
- [94] McQuarrie DA, Stochastic approach to chemical kinetics, *J. Appl. Prob.*, 4(1967), pp. 413-478.
- [95] Melesse DY, Gumel AB, Global asymptotic properties of an SEIRS model with multiple infectious stages, *J. Math. Anal. Appl.* 366 (2010), pp. 202-217.
- [96] Morris M, Kretzschmar M, A microsimulation study of the effect of concurrent partnerships on the spread of HIV in Uganda, *Mathematical Population Studies*, 8(2000), pp. 109-133.
- [97] Murray JM, McDonald AM, Law MG, Rapidly ageing HIV epidemic among men who have sex with men in Australia, *Sexual Health*, 6(2009), pp. 83-86.
- [98] Myers A, Rosen JC, Obesity stigmatization and coping : relation to mental health symptoms, body image, and self-esteem, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 23(1999), pp. 221-230.
- [99] Novi Inverardi PL, Tagliani A, Discrete distributions from moment generating function, *Applied Mathematics and Computation*, 182(2006), pp. 200-209.
- [100] ObEpi-Roche, Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité, *Enquête INSERM-Roche, Paris*, (2009).
- [101] Orroth KK, Freeman EE, Bakker R, Buvé A, Glynn JR, Boily MC, White RG, Habbema JDF, Hayes RJ, Understanding the differences between contrasting HIV epidemics in east and west Africa : results from a simulation model of the Four Cities Study, *Sexually transmitted infections*, 83(2007), i5.

- [102] Orcutt GH, Greenberger M, Korbel J, Rivlin AM, Microanalysis of socioeconomic systems : A simulation study, *Harper, New York*, (1961).
- [103] Pilcher CD, Tien HC, Eron Jr. JJ, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, Goh LE, Cohen MS, Brief but efficient : acute HIV infection and the sexual transmission of HIV, *J. Infect. Dis.*, 189(2004), pp. 1785-1792.
- [104] Pilcher CD, Joaki G, Hoffman IF, Martinson FE, Mapanje C, Stewart PW, Powers KA, Galvin S, Chilongozi D, Gama S, Price MA, Fiscus SA, Cohen MS, Amplified transmission of HIV-1 : comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection, *AIDS*, 21(2007), pp. 1723-1730.
- [105] Pinkerton SD, Abramson PR, Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission, *Social Science & Medicine*, 44(1997), pp. 1303-1312.
- [106] Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, Cheng A, Charlebois E, Grant RM, Osmond DH, Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy, *AIDS*, 18(2004), pp. 81-88.
- [107] Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH, Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group, *New Engl. J. Med.*, 342(2000), pp. 921-929.
- [108] Reynolds SJ, Makumbi F, Nakigozi G, Kagaayi J, Gray RH, Wawer M, Quinn TC, Serwadda D, HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy, *AIDS*, 25(2011), pp. 473-477.
- [109] Rhodes CJ, Demetrius L, Evolutionary Entropy Determines Invasion Success in Emergent Epidemics, *PLoS ONE*, 5(2010)e12951.
- [110] Rogier C, Sallet G, Modélisation du paludisme, *Med Trop.* 64 (2004), pp. 89-97.
- [111] Ross R, Prevention of Malaria, *John Murray, London*, (1910).
- [112] Ross R, Some a priori pathometric equations, *The British Medical Journal*, 1(1915), pp. 546-547.
- [113] Ross R, An Application of the Theory of Probabilities to the Study of a priori Pathometry Part I, *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 92(1916), pp. 204-230.
- [114] Ruan S, Xiao D, Beier JC, On the Delayed Ross-Macdonald Model for Malaria transmission, *Bull. Math. Biol.* 2008 May, 70(4), pp. 1098 -1114.
- [115] de Saint-Pol T, Obésité et milieux sociaux en France : les inégalités augmentent, *Bull. Epid. Hebd.*, 20(2008), pp. 175-179.
- [116] Sathik MM, Rasheed AA, Social Network Analysis in an Online Blogosphere, *Int. J. Engineering Science and Technology*, 3(2011), pp. 117-121.

- [117] Sawers L, Stillwaggon E, Concurrent sexual partnerships do not explain the HIV epidemics in Africa : a systematic review of the evidence, *Journal of the International AIDS Society*, 13(2010), pp. 1-23.
- [118] Scharoun-Lee M, Adair LS, Kaufman JS, Gordon-Larsen P, Obesity, race/ethnicity and the multiple dimensions of socioeconomic status during the transition to adulthood : A factor analysis approach, *Social Science and Medicine*, 68(2009), pp. 708-716.
- [119] Seng R, Rolland M, Beck-Wirth, Souala GF, Deveau C, Delfraissy JF, Goujard C, Meyer L, Trends in unsafe sex and influence of viral load among patients followed since primary HIV infection between 2000 and 2009, *AIDS*, 25(2011), pp. 977-988.
- [120] Shirreff G, Pellis L, Laeyendecker O, Fraser C, Transmission Selects for HIV-1 Strains of Intermediate Virulence : A Modelling Approach, *PLoS Comput. Biol.*, 7(2011)e1002185.
- [121] Taramasco C, Impact de l'obésité sur les structures sociales et impact des structures sociales sur l'obésité? Facteurs individuels et environnementaux, *PhD thesis. Ecole Polytechnique, Paris*, (2011).
- [122] Taramasco C, Demongeot J, Collective intelligence, social networks and propagation of a social disease, the obesity, *EIDWT11. IEEE Proceedings, Piscataway*, (2011), pp 86-90.
- [123] Tuckwell HC, Williams RJ, Some properties of a simple stochastic epidemic model of SIR type, *Mathematical Biosciences* 208(2007), pp. 76-97.
- [124] Velter A, Enquête Presse Gay 2004 : Maladies Infectieuses, *Institut national de veille sanitaire, Paris*, 2007.
- [125] Velter A, Barin F, Bouyssou A, Le Vu S, Guinard J, Pillonel J, Semaille, C, Prévalence du VIH et comportement de dépistage des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens, *Prevagay 2009. Bull. Epid. Hebd.*, 22(2010), pp. 464-467.
- [126] Wang Y, Wang J, Zhang L, Cross diffusion-induced pattern in an SI model, *Mathematics and computation* 217(2010), pp. 1965-1970.
- [127] Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM, Relation between HIV viral load and infectiousness : a model-based analysis, *The Lancet*, 372(2008), pp. 314-320.
- [128] Wilson DP, Hoare A, Regan DG, Law MG, Importance of promoting HIV testing for preventing secondary transmissions : modelling the Australian HIV epidemic among men who have sex with men, *Sex Health*, 6(2009), pp. 19-33.
- [129] Xiridou M, Geskus R, de Wit J, Coutinho R, Kretzschmar M, The contribution of steady and casual partnerships to the incidence of HIV infection among homosexual men in Amsterdam, *AIDS*, 17(2003), pp. 1029-1038.

- [130] Xiridou M, Geskus R, de Wit J, Coutinho R, Kretzschmar M, Primary HIV infection as source of HIV transmission within steady and casual partnerships among homosexual men, *AIDS*, 18(2004), pp. 1311-1320.
- [131] World Health Organization, Obesity : preventing and managing the global epidemic, *WHO Technical Report 894*, Geneva, (2000)
- [132] Yang R, Zhou T, Xie YB, Lai YC, Wang BH, Optimal contact process on complex networks, *Physical Review E* (2008), 78 :066109.
- [133] Yongzhen P, Shaoying L, Changguo L, Lansun C, The dynamics of an impulse delay model with variable coefficients, *Applied Mathematical Modelling* 33(2009), pp. 2766-2776.
- [134] Yoshida N, Hara T, Global stability of a delayed SIR epidemic model with density dependent birth and death rates, *Journal of Computational and Applied Mathematics* 201(2007), pp. 339 ?347.
- [135] Yu J, Jiang D, Shi N, Global stability of two-group SIR model with random perturbation, *J. Math. Anal. Appl.* 360 (2009) 235 ?244

Chapitre 6

Spatialisation d'un modèle multigroupes SEIRS

Résumé. Dans ce chapitre, nous introduisons des coordonnées spatiales dans un modèle multigroupe de type SEIRS, dans un repère de type $\mathbb{R}^2$. Après obtention de deux points d'équilibre, nous étudions le modèle dans le cas où $n = 1$, puis dans le cadre général. L'analyse de la stabilité du point d'équilibre endémique est faite dans les deux cas cités précédemment. Ensuite, nous donnons les conditions de stabilité permettant l'obtention de la stabilité du point d'équilibre endémique dans le premier cas, i.e, lorsque $n = 1$, en utilisant le critère de Routh-Hurwitz, puis nous fournissons les conditions permettant l'obtention de la stabilité asymptotique, dans le cas général, en utilisant une fonction de Lyapunov adéquate.

6.1 Introduction

La modélisation épidémiologique a connu un grand essor, depuis les premiers modèles dus à Bernoulli (1760), Hamer (1906), Ross (1911, 1916 et 1917) et Kermack et McKendrick (1927). Même si l'on sait qu'une action unique doit survenir à un instant et en un lieu donnés, on peut cependant constater que la majorité des modèles épidémiques est uniquement étudiée par rapport au temps. Ainsi, Castillo-Chavez *et al.* (1996) ont étudié une population hétérosexuelle active, exposée à deux souches concurrentes et distinctes de gonorrhée, en supposant que l'hôte ne peut pas être envahi simultanément par les deux souches, sauf dans des cas très spécifiques. Aron (1998), quant à lui, a comparé deux modèles épidémiologiques du paludisme incorporant l'immunité. Il a montré que différentes caractérisations de l'immunité, provoquée par l'exposition à l'infection, génèrent des résultats qualitativement différents. Les tentatives pour contrôler la maladie en réduisant la transmission ou en augmentant le taux de guérison peuvent produire une augmentation de la prévalence dans un modèle compartimental ayant des états épidémiologiques discrets. Dans un cadre similaire, Anderson et Britton (2000) ont traité d'un modèle stochastique décrivant la propagation d'une maladie infectieuse qui procure une immunité à vie, dans une communauté où des individus meurent et d'autres naissent, et ce, en fonction du temps. Lorsque la taille de la population augmente, le proces-

sus de l'épidémie converge vers un processus de diffusion. Plusieurs facteurs spatiaux ont déjà été intégrés dans des modélisations épidémiologiques. Les taux de contacts ont été les premiers, et ce dès les premiers pas de l'épidémiologie. On peut voir par exemple, dans Hamer (1906), l'utilisation de la loi d'action de masse, dont la vitesse réactionnelle est une façon d'introduire le taux de contact. Ce procédé est maintenant très répandu dans la modélisation (cf. Rogier et Sallet (2004), Guo *et al.* (2006), Allen *et al.* (2008), Yakob *et al.* (2010) ou encore Nakata et Kuniya (2010)). Cependant, ce paramètre est très souvent introduit sous forme de coefficient multiplicatif.

Un autre paramètre de la modélisation spatiale, qui est très souvent utilisé, est le morcellement de la zone que l'on va étudier en petites zones dans lesquelles on va reproduire le même schéma de modélisation, en considérant que les individus qui vivent dans les différentes zones interagissent entre eux ou pas. Li et Zou (2009) ont, par exemple, proposé un modèle SIR, avec une période de latence fixe, et des individus latents qui diffusent dans la population. Le modèle ainsi formulé a une structure démographique simple pour une population vivant dans un environnement spatialement continu. Le modèle est donné par un système d'équations de réaction-diffusion, avec un retard discret pour les latents, et un terme spatialement non-local, dû à la mobilité des individus latents, pendant leur période de latence. En 2010, Li et Zou ont également formulé un modèle SIR ayant également une structure démographique simple pour la population, dans un modèle de type multi-groupes. Le modèle, composé d'un système d'équations différentielles, a un retard, qui est supposé fixé. A partir du système ainsi défini, ils tirent une expression du taux de reproduction de base, R_0 et ils montrent que l'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable si $R_0 < 1$ et devient instable si $R_0 > 1$. Dans ce dernier cas, il existe au moins un équilibre endémique, et la maladie est uniformément persistante. Pour $n = 2$, deux cas particuliers sont considérés, pour illustrer l'impact conjoint de la latence de la maladie et de la mobilité de la population sur la dynamique de la maladie. Li *et al.* (2010) ont investi une classe de modèles épidémiques multigroupes avec un retard distribué. Ils ont montré que la dynamique globale est complètement déterminée par le taux de reproduction de base, R_0 plus spécifiquement, ils montrent que lorsque $R_0 < 1$, l'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable. Lorsque $R_0 \geq 1$ cet équilibre devient instable, et il existe alors un unique équilibre endémique, dont ils prouvent la globale stabilité asymptotique, en utilisant la méthode fonctionnelle de Lyapunov.

Le dernier des facteurs spatiaux que nous allons invoquer est la diffusion. Elle est généralement issue des modèles de type de réaction-diffusion et sert à intégrer l'espace dans le modèle ou, plus précisément, dans l'analyse du développement d'une maladie et la prise en compte de l'effet de propagation de ladite maladie, au sein d'une population. C'est ce genre de modèle qu'Allen *et al.* (2008) ont étudié, à savoir un modèle spatial SIS de réaction-diffusion, afin de comprendre l'impact de l'hétérogénéité spatiale et l'impact des mouvements des individus sur la persistance et l'extinction d'une maladie. L'accent a été mis sur l'existence, l'unicité et notamment le profil temporel des retours aux états d'équilibre. Kim *et al.* (2010) ont élaboré un modèle qui décrit la transmission de la grippe aviaire chez les hommes et les oiseaux. Le comportement des solutions positives d'un système de réaction-diffusion, avec des conditions de Neumann homogènes aux frontières fait l'objet

d'investigations. Des conditions suffisantes pour la stabilité asymptotique globale et locale sont fournies par l'analyse spectrale et au moyen d'une fonction de Lyapunov. Ils montrent que l'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable, si les taux de contact des oiseaux-susceptibles et des humains-susceptibles sont faibles. Afin d'éviter l'apparition d'une pandémie de la grippe aviaire, ils suggèrent de réduire le taux de contact des humains-susceptibles avec les individus infectés. Chinviriyasit et Chinviriyasit (2010) ont étudié un modèle spatial SIR de réaction-diffusion pour la transmission de maladies telle que la coqueluche. Après avoir posé les conditions de Neumann homogènes aux frontières, comme précédemment, ils trouvent des conditions suffisantes pour la stabilité asymptotique globale et locale, par linéarisation, et en faisant usage d'une fonction de Lyapunov. Chinviriyasit et Chinviriyasit (2010), ainsi que Kim *et al.* (2010) ont par ailleurs montré que les modèles classiques négligent toute structure spatiale de la propagation de la maladie, et sont certainement inapplicables pour prendre en charge les déplacements des populations humaines. Par conséquent, il est important que les termes de diffusion soient pris en considération, afin d'étudier si, et comment, l'hétérogénéité peut affecter la dynamique des maladies.

Dans la présente thèse, on définit un modèle multi-groupes de type SEIRS, dans lequel on introduit des coordonnées spatiales. Après simplification, en passant aux coordonnées polaires, on obtient un système ayant une diffusion spatiale des infectés et des susceptibles, non linéaire et de la forme de l'équation de Poisson, en temps et en coordonnées spatiales. Après avoir déterminé le taux de reproduction de base, on trouve deux points d'équilibre : un point d'équilibre sans maladie, et un point d'équilibre endémique. Lorsque $n = 1$, on trouve les conditions de stabilité en utilisant le critère de Routh-Hurwitz. Dans le cas général, on étudie la stabilité du point d'équilibre endémique à l'aide d'une fonction de Lyapunov adaptée au système étudié dans le cadre général, et on trouve des conditions pour la stabilité trajectorielle et pour la stabilité asymptotique.

6.2 Présentation du modèle

On suppose que les nouveaux individus, que ce soient ceux qui viennent d'autres groupes ou les nouveaux-nés, sont susceptibles, qu'il n'y a pas de vaccination, que ce soit des personnes qui sont déjà établies dans les groupes ou de celles qui les intègrent. En ce qui concerne la mortalité, on suppose qu'elle est identique pour les susceptibles, les infectés non-infectieux et les guéris, tandis que, pour les infectieux, hormis le taux de mortalité naturelle, nous avons une sur-mortalité induite par la maladie. Le schéma de contamination est donc le suivant : un individu susceptible, après avoir été contaminé, devient infecté, et entre dans une période de latence, jusqu'à ce qu'il soit capable de transmettre la maladie. Une fois guéri, il redevient

susceptible. Cela se traduit par le système d'équations ci-dessous :

$$\begin{aligned}
\frac{\partial S_k(t, q_k)}{\partial t} &= p_k + \omega_k R_k(t, q_k) - (d_k + \theta_k) S_k(t, q_k) - \sum_{j=1}^n \beta_k S_k(t, q_k) I_j(t, q_k) \\
\frac{\partial E_k(t, q_k)}{\partial t} &= \sum_{j=1}^n \beta_k S_k(t, q_k) I_j(t, q_k) - (d_k + \eta_k) E_k(t, q_k) \\
\frac{\partial I_k(t, q_k)}{\partial t} &= \eta_k E_k(t, q_k) - (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) I_k(t, q_k) \\
\frac{\partial R_k(t, q_k)}{\partial t} &= \gamma_k I_k(t, q_k) + \theta_k S_k(t, q_k) - (d_k + \omega_k) R_k(t, q_k)
\end{aligned} \tag{1}$$

où $q_k = (x_k, y_k)$ désigne la localisation spatiale. De plus, nous émettons l'hypothèse simplificatrice d'un unique coefficient de contamination, qui représente à la fois la contamination induite par le groupe dont est issu l'individu, et la contamination induite par les autres groupes. Les paramètres régissant le système précédent sont définis dans la Table 6.1.

Le système (1) devient alors :

$$\begin{aligned}
\frac{\partial S_k(t, q_k)}{\partial t} &= p_k + \omega_k R_k(t, q_k) - (d_k + \theta_k) S_k(t, q_k) \\
&\quad - \sum_{j=1}^n \beta_k \iint_R f(\|Q_j - q_k\|) S_k(t, q_k) I_j(t, Q_j) dQ_j \\
\frac{\partial E_k(t, q_k)}{\partial t} &= \sum_{j=1}^n \beta_k \iint_R f(\|Q_j - q_k\|) S_k(t, q_k) I_j(t, Q_j) dQ_j \\
&\quad - (d_k + \eta_k) E_k(t, q_k) \\
\frac{\partial I_k(t, q_k)}{\partial t} &= \eta_k E_k(t, q_k) - (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) I_k(t, q_k) \\
\frac{\partial R_k(t, q_k)}{\partial t} &= \gamma_k I_k(t, q_k) + \theta_k S_k(t, q_k) - (d_k + \omega_k) R_k(t, q_k)
\end{aligned}$$

En supposant que la vitesse à laquelle un individu infecté, à un point Q_j , infecte un individu susceptible, situé à un point q_k , dépend uniquement de la distance qui les sépare, posons alors :

$$f(\|Q_j - q_k\|) = \begin{cases} h(\|Q_j - q_k\|) & \text{if } \|Q_j - q_k\| \leq \delta \\ 0 & \text{if } \|Q_j - q_k\| > \delta \end{cases}$$

Ce qui fait que :

$$\iint_R f(\|Q_j - q_k\|) S_k(t, q_k) I_j(t, Q_j) dQ_j = \iint_{D_{q_k}} h(\|Q_j - q_k\|) S_k(t, q_k) I_j(t, Q_j) dQ_j$$

où D_{q_k} est le disque de centre q_k et de rayon δ .

Faisons le changement de variable suivant : $P_j = Q_j - q_k$.

Alors :

$$\iint_R f(\|Q_j - q_k\|) S_k(t, q_k) I_j(t, Q_j) dQ_j = S_k(t, q_k) \iint_{D_0} h(\|P_j\|) I_j(t, P_j + q_k) dP_j \tag{2}$$

où D_0 est le cercle de centre l'origine et de rayon δ .

<i>Paramètres</i>	<i>Définition</i>
β_k	taux de contagion dans le groupe k
d_k	taux de mortalité dans le groupe k
ϵ_k	taux de mortalité dû à la maladie chez les Infectieux du groupe k
ω_k	taux de Guéris ayant perdu leur immunité dans le groupe k
p_k	Influx de nouvelles personnes dans le groupe k
θ_k	taux de Susceptibles immunisés dans le groupe k
η_k	Vitesse à laquelle un Infecté devient Infectieux dans le groupe k
γ_k	Vitesse de guérison dans le groupe k

TABLE 6.1 – Définitions des paramètres utilisés dans le système (1).

Puisque $q_k = (x_k, y_k)$ et $P_j = (u_j, v_j)$, supposant u_j et v_j suffisamment petits et en faisant un développement limité à l'ordre 2, il vient que :

$$\begin{aligned}
I_j(t, P_j + q_k) &= I_j(t, x_k + u_j, y_k + v_j) \\
&= I_j(t, x_k, y_k) + \frac{\partial I_j(t, x_k, y_k)}{\partial x_k} u_j + \frac{\partial I_j(t, x_k, y_k)}{\partial y_k} v_j \\
&+ \frac{1}{2} \left[\frac{\partial^2 I_j(t, x_k, y_k)}{\partial x_k^2} u_j^2 + 2 \frac{\partial^2 I_j(t, x_k, y_k)}{\partial x_k \partial y_k} u_j v_j + \frac{\partial^2 I_j(t, x_k, y_k)}{\partial y_k^2} v_j^2 \right] \\
&+ o \| dI_j(t, x_k + u_j, y_k + v_j)^3 \|
\end{aligned}$$

Par la suite, nous adopterons les notations suivantes :

$$\begin{aligned}
I_{x_k}(t, q_k) &= \frac{\partial I_j(t, x_k, y_k)}{\partial x_k} ; I_{y_k}(t, q_k) = \frac{\partial I_j(t, x_k, y_k)}{\partial y_k} \\
I_{x_k x_k}(t, q_k) &= \frac{\partial^2 I_j(t, x_k, y_k)}{\partial x_k^2} ; I_{y_k y_k}(t, q_k) = \frac{\partial^2 I_j(t, x_k, y_k)}{\partial y_k^2} \\
I_{x_k y_k}(t, q_k) &= \frac{\partial^2 I_j(t, x_k, y_k)}{\partial x_k \partial y_k}
\end{aligned}$$

Ce qui fait que

$$\begin{aligned}
I_j(t, P_j + q_k) &= I_j(t, q_k) + I_{x_k}(t, q_k) u_j + I_{y_k}(t, q_k) v_j \\
&+ \frac{1}{2} (I_{x_k x_k}(t, q_k) u_j^2 + 2 I_{x_k y_k}(t, q_k) u_j v_j + I_{y_k y_k}(t, q_k) v_j^2)
\end{aligned}$$

En revenant à notre double intégrale (2) , nous obtenons :

$$\begin{aligned}
\iint_{D_0} h(\| P_j \|) I_j(t, P_j + q_k) dP_j &= I_j(t, q_k) \iint_{D_0} h(\sqrt{u_j^2 + v_j^2}) du_j dv_j \\
&+ I_{x_k}(t, q_k) \iint_{D_0} u_j h(\sqrt{u_j^2 + v_j^2}) du_j dv_j \\
&+ I_{y_k}(t, q_k) \iint_{D_0} v_j h(\sqrt{u_j^2 + v_j^2}) du_j dv_j \\
&+ \frac{1}{2} I_{x_k x_k}(t, q_k) \iint_{D_0} u_j^2 h(\sqrt{u_j^2 + v_j^2}) du_j dv_j \\
&+ I_{x_k y_k}(t, q_k) \iint_{D_0} u_j v_j h(\sqrt{u_j^2 + v_j^2}) du_j dv_j \\
&+ \frac{1}{2} I_{y_k y_k}(t, q_k) \iint_{D_0} v_j^2 h(\sqrt{u_j^2 + v_j^2}) du_j dv_j
\end{aligned}$$

Posons maintenant : $u_k = r \cos \theta_k$, $v_k = r \sin \theta_k$ avec $0 \leq r \leq \delta$ et $0 \leq \theta_k \leq 2\pi$.
Alors on aura :

1.

$$\iint_{D_0} h(\sqrt{u_j^2 + v_j^2}) du_j dv_j = \int_0^{2\pi} \int_0^\delta r h(r) dr d\theta_k = 2\pi \int_0^\delta r h(r) dr \quad (3)$$

2.

$$\iint_{D_0} u_j h(\sqrt{u_j^2 + v_j^2}) du_j dv_j = \int_0^{2\pi} \int_0^\delta r^2 \cos \theta_k h(r) dr d\theta_k = 0 \quad (4)$$

3.

$$\iint_{D_0} v_j h(\sqrt{u_j^2 + v_j^2}) du_j dv_j = \int_0^{2\pi} \int_0^\delta r^2 \sin \theta_k h(r) dr d\theta_k = 0 \quad (5)$$

4.

$$\iint_{D_0} u_j^2 h(\sqrt{u_j^2 + v_j^2}) du_j dv_j = \int_0^{2\pi} \int_0^\delta r^3 \cos^2 \theta_k h(r) dr d\theta_k = \pi \int_0^\delta r^3 h(r) dr \quad (6)$$

5.

$$\begin{aligned}
2 \iint_{D_0} u_j v_j h(\sqrt{u_j^2 + v_j^2}) du_j dv_j &= 2 \int_0^{2\pi} \int_0^\delta r^3 \cos \theta_k \sin \theta_k h(r) dr d\theta_k \\
&= \left(\int_0^{2\pi} 2 \cos \theta_k \sin \theta_k d\theta_k \right) \left(\int_0^\delta r^3 h(r) dr \right) \\
&= 0
\end{aligned} \quad (7)$$

$$\text{car } \int_0^{2\pi} 2 \cos \theta_k \sin \theta_k d\theta_k = \int_0^{2\pi} \sin 2\theta_k d\theta_k = 0$$

6.

$$\begin{aligned}
\iint_{D_0} v_j^2 h(\sqrt{u_j^2 + v_j^2}) du_j dv_j &= \left(\int_0^{2\pi} \sin^2 \theta_k d\theta_k \right) \left(\int_0^\delta r^3 h(r) dr \right) \\
&= \pi \int_0^\delta r^3 h(r) dr
\end{aligned}$$

Si l'on pose $a = 2\pi \int_0^\delta r h(r) dr$ et $b = \frac{\pi}{2} \int_0^\delta r^3 h(r) dr$, alors nous avons que :

$$\iint_{D_0} h(\|P_j\|) I_j(t, P_j + q_k) dP_j = a I_j(t, q_k) + b(I_{x_k x_k}(t, q_k) + I_{y_k y_k}(t, q_k))$$

Le système d'équations régissant notre modèle devient donc :

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_k(t, q_k)}{\partial t} &= p_k + \omega_k R_k(t, q_k) - (d_k + \theta_k) S_k(t, q_k) \\ &\quad - \sum_{j=1}^n \beta_k \{a I_j(t, q_k) + b[I_{x_k x_k}(t, q_k) + I_{y_k y_k}(t, q_k)]\} S_k(t, q_k) \\ \frac{\partial E_k(t, q_k)}{\partial t} &= \sum_{j=1}^n \beta_k \{a I_j(t, q_k) + b[I_{x_k x_k}(t, q_k) + I_{y_k y_k}(t, q_k)]\} S_k(t, q_k) \\ &\quad - (d_k + \eta_k) E_k(t, q_k) \\ \frac{\partial I_k(t, q_k)}{\partial t} &= \eta_k E_k(t, q_k) - (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) I_k(t, q_k) \\ \frac{\partial R_k(t, q_k)}{\partial t} &= \gamma_k I_k(t, q_k) + \theta_k S_k(t, q_k) - (d_k + \omega_k) R_k(t, q_k) \end{aligned}$$

En posant $\nabla^2 I_j(t, q_k) = I_{x_k x_k}(t, q_k) + I_{y_k y_k}(t, q_k)$, le système précédent devient :

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_k(t, q_k)}{\partial t} &= p_k + \omega_k R_k(t, q_k) - (d_k + \theta_k) S_k(t, q_k) \\ &\quad - \sum_{j=1}^n \beta_k \{a I_j(t, q_k) + b \nabla^2 I_j(t, q_k)\} S_k(t, q_k) \\ \frac{\partial E_k(t, q_k)}{\partial t} &= \sum_{j=1}^n \beta_k \{a I_j(t, q_k) + b \nabla^2 I_j(t, q_k)\} S_k(t, q_k) \\ &\quad - (d_k + \eta_k) E_k(t, q_k) \\ \frac{\partial I_k(t, q_k)}{\partial t} &= \eta_k E_k(t, q_k) - (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) I_k(t, q_k) \\ \frac{\partial R_k(t, q_k)}{\partial t} &= \gamma_k I_k(t, q_k) + \theta_k S_k(t, q_k) - (d_k + \omega_k) R_k(t, q_k) \end{aligned} \tag{8}$$

6.3 Recherche des points d'équilibre

6.3.1 Définition

Soient $\mathcal{U}$ un ouvert donné, a un point contenu dans $\mathcal{U}$ et f , une fonction définie sur $\mathbb{R} \times \mathcal{U}$. On dit que a est un point d'équilibre ou un point singulier de f , si, pour tout t , $f'(t, a) = 0$.

6.3.2 Points d'équilibre

Pour l'équilibre sans maladie du système (8), nous avons donc :
 $E_j = I_j = R_j = 0$, ce qui réduit le système précédent à l'unique équation suivante :

$$\frac{\partial S_k(t, q_k)}{\partial t} = p_k - (d_k + \theta_k)S_k(t, q_k)$$

En annulant cette dernière, il vient que

$$S_k^*(t, q_k) = \frac{p_k}{d_k + \theta_k} \quad (9)$$

Pour l'équilibre endémique, c'est tout le système qu'on annule, afin de chercher les points d'équilibre, ce qui nous mène à :

$$p_k + \omega_k R_k^* - (d_k + \theta_k)S_k^* = \sum_{j=1}^n \beta_k \{aI_j^* + b\nabla^2 I_j^*\} S_k^* \quad (10)$$

$$\sum_{j=1}^n \beta_k \{aI_j^* + b\nabla^2 I_j^*\} S_k^* = (d_k + \eta_k)E_k^* \quad (11)$$

$$\eta_k E_k^* = (d_k + \epsilon_k + \gamma_k)I_k^* \quad (12)$$

$$\gamma_k I_k^* + \theta_k S_k^* = (d_k + \omega_k)R_k^* \quad (13)$$

Les équations (12) et (13) du système précédent conduisent respectivement à :

$$E_k^* = \frac{d_k + \epsilon_k + \gamma_k}{\eta_k} I_k^* \quad (14)$$

et :

$$R_k^* = \frac{1}{d_k + \omega_k} (\gamma_k I_k^* + \theta_k S_k^*) \quad (15)$$

Ce qui fait que l'équation (10) devient donc :

$$p_k + \left[\frac{\omega_k \theta_k}{d_k + \omega_k} - (d_k + \theta_k) \right] S_k^* = \left[\frac{(d_k + \eta_k)(d_k + \epsilon_k + \gamma_k)}{\eta_k} - \frac{\omega_k \gamma_k}{d_k + \omega_k} \right] I_k^* \quad (16)$$

Ce qui nous permet d'obtenir le point d'équilibre endémique $P_k^* = (S_k^*, E_k^*, I_k^*, R_k^*)$, avec S_k^* , E_k^* , I_k^* et R_k^* définis comme suit :

$$S_k^* = \frac{p_k}{\frac{\omega_k \theta_k}{d_k + \omega_k} - (d_k + \theta_k)} \left[\frac{(d_k + \eta_k)(d_k + \epsilon_k + \gamma_k)}{\eta_k} - \frac{\omega_k \gamma_k}{d_k + \omega_k} I_k^* - 1 \right] \quad (17)$$

$$E_k^* = \frac{d_k + \epsilon_k + \gamma_k}{\eta_k} I_k^* \quad (18)$$

$$R_k^* = \frac{1}{d_k + \omega_k} (\gamma_k I_k^* + \theta_k S_k^*) \quad (19)$$

6.3.3 Changement de variables

Afin de centrer et linéariser le modèle (8), nous procédons au changement de variables suivant :

$$U_k = S_k - S_k^* ; V_k = E_k - E_k^* ; W_k = I_k - I_k^* ; Z_k = R_k - R_k^*$$

Nous obtenons , en négligeant les termes du second ordre en U, V, W et Z :

$$\begin{aligned} \frac{\partial U_k(t, q_k)}{\partial t} &= [-(d_k + \theta_k) - \sum_{j=1}^n \beta_k \{aI_j^*(t, q_k) + b\nabla^2 I_j^*(t, q_k)\}]U_k(t, q_k) \\ &\quad - \sum_{j=1}^n a\beta_k S_k^*(t, q_k)W_j(t, q_k) + \omega_k Z_k(t, q_k) \\ \frac{\partial V_k(t, q_k)}{\partial t} &= \sum_{j=1}^n \beta_k \{aI_j^*(t, q_k) + b\nabla^2 I_j^*(t, q_k)\}U_k(t, q_k) \\ &\quad + \sum_{j=1}^n a\beta_k S_k^*(t, q_k)W_j(t, q_k) - (d_k + \eta_k)V_k(t, q_k) \\ \frac{\partial W_k(t, q_k)}{\partial t} &= \eta_k V_k(t, q_k) - (d_k + \epsilon_k + \gamma_k)W_k(t, q_k) \\ \frac{\partial Z_k(t, q_k)}{\partial t} &= \gamma_k W_k(t, q_k) + \theta_k U_k(t, q_k) - (d_k + \omega_k)Z_k(t, q_k) \end{aligned} \quad (20)$$

6.3.4 Etude des cas endémique et épidémique

Lorsque $k = 1$, c'est-à-dire lorsque le système d'équations précédent se réduit à un seul groupe, notre modèle devient :

$$\begin{aligned} \frac{\partial U(t, q)}{\partial t} &= [-(d + \theta) - \beta \{aI^*(t, q) + b\nabla^2 I^*(t, q)\}]U(t, q) \\ &\quad - a\beta S^*(t, q)W(t, q) + \omega Z(t, q) \\ \frac{\partial V(t, q)}{\partial t} &= \beta \{aI^*(t, q) + b\nabla^2 I^*(t, q)\}U(t, q) \\ &\quad + a\beta S^*(t, q)W(t, q) - (d + \eta)V(t, q) \\ \frac{\partial W(t, q)}{\partial t} &= \eta V(t, q) - (d + \epsilon + \gamma)W(t, q) \\ \frac{\partial Z(t, q)}{\partial t} &= \gamma W(t, q) + \theta U(t, q) - (d + \omega)Z(t, q) \end{aligned} \quad (21)$$

On pose :

$$A = \begin{pmatrix} -(d + \theta) - \beta \{aI^*(t, q) + b\nabla^2 I^*(t, q)\} & 0 & -a\beta S^*(t, q) & \omega \\ \beta \{aI^*(t, q) + b\nabla^2 I^*(t, q)\} & -(d + \eta) & a\beta S^*(t, q) & 0 \\ 0 & \eta & -(d + \epsilon + \gamma) & 0 \\ \theta & 0 & \gamma & -(d + \omega) \end{pmatrix} \quad (22)$$

$$B = (U, V, W, Z)^T$$

et

$$\dot{B} = (\dot{U}, \dot{V}, \dot{W}, \dot{Z})^T$$

Alors notre système (21) devient : $\dot{B} = AB$.

Nous allons maintenant résoudre la question de la stabilité du point d'équilibre endémique. Nous avons choisi d'étudier ce point précisément pour voir si on peut, malgré tout, contrôler la maladie, lorsqu'elle est présente.

6.3.5 Critère de Routh-Hurwitz

Pour appliquer le critère de Routh-Hurwitz à un polynôme d'ordre 4 de la forme suivante :

$$P(x) = a_0x^4 + a_1x^3 + a_2x^2 + a_3x + a_4$$

il faut que :

1. tous les coefficients de ce polynôme soient de même signe
2. la condition suivante soit remplie : $(a_1a_2 - a_0a_3)a_3 - a_1^2a_4 > 0$

Nous allons donc, dans l'immédiat, commencer par déterminer le polynôme caractéristique du système (21).

Recherche du polynôme caractéristique

Pour la suite, nous fixons

$$\begin{aligned} A_{11} &= (d + \theta) + \beta\{aI^*(t, q) + b\nabla^2 I^*(t, q)\} \\ A_{21} &= \beta\{aI^*(t, q) + b\nabla^2 I^*(t, q)\} \end{aligned}$$

Alors, la matrice A devient :

$$A = \begin{pmatrix} -A_{11} & 0 & -a\beta S^*(t, q) & \omega \\ A_{21} & -(d + \eta) & a\beta S^*(t, q) & 0 \\ 0 & \eta & -(d + \epsilon + \gamma) & 0 \\ \theta & 0 & \gamma & -(d + \omega) \end{pmatrix} \quad (23)$$

Or, par définition,

$$P_A(x) = \det(A - xI_4)$$

où I_4 est la matrice identité d'ordre 4. Alors on a :

$$\begin{aligned} P_A(x) &= \begin{vmatrix} -(x + A_{11}) & 0 & -a\beta S^* & \omega \\ A_{21} & -(x + (d + \eta)) & (d + \eta) & 0 \\ 0 & \eta & -(x + (d + \epsilon + \gamma)) & 0 \\ \theta & 0 & \gamma & -(x + (d + \omega)) \end{vmatrix} \\ &= \omega B_1 + [x + (d + \omega)]B_2 \end{aligned}$$

où

$$B_1 = \begin{vmatrix} A_{21} & -[x + (d + \eta)] & (d + \eta) \\ 0 & \eta & -[x + (d + \epsilon + \gamma)] \\ \theta & 0 & \gamma \end{vmatrix} \quad (24)$$

et

$$B_2 = \begin{vmatrix} -(x + A_{11}) & 0 & -a\beta S^* \\ A_{21} & -[x + (d + \eta)] & (d + \eta) \\ 0 & \eta & -[x + (d + \epsilon + \gamma)] \end{vmatrix} \quad (25)$$

Après simplification, il vient que :

$$\begin{aligned} B_1 &= \theta x^2 + \theta(2d + \eta + \epsilon + \gamma)x - \eta\theta(d + \eta) + \eta\gamma A_{21} \\ B_2 &= -\{x^3 + (A_{11} + 2d + \eta + \epsilon + \gamma)x^2 \\ &\quad + [A_{11}(2d + \eta + \epsilon + \gamma) + (d + \eta)(d + \epsilon + \gamma - \eta)]x \\ &\quad + A_{11}(d + \eta)(d + \epsilon + \gamma - \eta) + \eta a \beta S^* A_{21}\} \end{aligned}$$

Puisque

$$P_A(x) = \omega B_1 + [x + (d + \omega)]B_2$$

alors on a :

$$P_A(x) = -(J_0 x^4 + J_1 x^3 + J_2 x^2 + J_3 x + J_4) \quad (26)$$

avec

$$\begin{aligned} J_0 &= 1 \\ J_1 &= A_{11} + 3d + \eta + \omega + \epsilon + \gamma \\ J_2 &= (d + \omega)(2d + \eta + \epsilon + \gamma + A_{11}) + (d + \eta)(d + \epsilon + \gamma - \eta) + A_{11}(2d + \eta + \epsilon + \gamma) \\ &\quad - \omega\theta \\ J_3 &= (d + \eta)(d + \omega + A_{11})(d + \epsilon + \gamma - \eta) + [A_{11}(d + \omega) - \omega\theta](2d + \eta + \epsilon + \gamma) \\ &\quad + \eta a \beta S^* A_{21} \\ J_4 &= (d + \eta)[A_{11}(d + \omega) - \omega\theta](d + \epsilon + \gamma - \eta) + (d + \omega)\eta a \beta S^* A_{21} - \eta\omega\gamma A_{21} \end{aligned}$$

Le premier critère de Routh-Hurwitz est que tous les coefficients du polynôme caractéristique soient de même signe. En appliquant cette définition au polynôme (26), nous obtenons comme conditions :

$$\begin{aligned} d + \epsilon + \gamma &> \eta \\ A_{11}(d + \omega) &> \omega\theta \\ a\beta S^*(d + \omega) &> \omega\gamma \end{aligned} \quad (27)$$

Nous remarquons que les deux premiers coefficients des termes du polynôme (26) sont strictement positifs. On en déduit que les conditions ne peuvent donc porter que sur les coefficients restants, d'où les conditions (27) ci-dessus. Pour satisfaire le second critère de Routh-Hurwitz, il suffit que¹ :

$$(J_1 J_2 - J_3) J_3 > J_1^2 J_4.$$

Nous allons, dans la suite, étudier la stabilité du point d'équilibre endémique du système (8), en utilisant les théorèmes de Lyapunov.

1. Cette condition est obtenue à partir de la seconde relation de Routh-Hurwitz

6.3.6 Résolution du système dans le cadre général

Considérons le système (8), rappelé par le système d'équations suivant :

$$\begin{aligned}
\frac{\partial S_k(t, q_k)}{\partial t} &= p_k + \omega_k R_k(t, q_k) - (d_k + \theta_k) S_k(t, q_k) \\
&\quad - \sum_{j=1}^n \beta_k \{a I_j(t, q_k) + b \nabla^2 I_j(t, q_k)\} S_k(t, q_k) \\
\frac{\partial E_k(t, q_k)}{\partial t} &= \sum_{j=1}^n \beta_k \{a I_j(t, q_k) + b \nabla^2 I_j(t, q_k)\} S_k(t, q_k) - (d_k + \eta_k) E_k(t, q_k) \\
\frac{\partial I_k(t, q_k)}{\partial t} &= \eta_k E_k(t, q_k) - (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) I_k(t, q_k) \\
\frac{\partial R_k(t, q_k)}{\partial t} &= \gamma_k I_k(t, q_k) + \theta_k S_k(t, q_k) - (d_k + \omega_k) R_k(t, q_k)
\end{aligned}$$

dont le système linéarisé est le système d'équations (20), que l'on rappelle ci-dessous :

$$\begin{aligned}
\frac{\partial U_k(t, q_k)}{\partial t} &= \left[-(d_k + \theta_k) - \sum_{j=1}^n \beta_k \{a I_j^*(t, q_k) + b \nabla^2 I_j^*(t, q_k)\} \right] U_k(t, q_k) \\
&\quad - \sum_{j=1}^n a \beta_k S_k^*(t, q_k) W_j(t, q_k) + \omega_k Z_k(t, q_k) \\
\frac{\partial V_k(t, q_k)}{\partial t} &= \sum_{j=1}^n \beta_k \{a I_j^*(t, q_k) + b \nabla^2 I_j^*(t, q_k)\} U_k(t, q_k) \\
&\quad + \sum_{j=1}^n a \beta_k S_k^*(t, q_k) W_j(t, q_k) - (d_k + \eta_k) V_k(t, q_k) \\
\frac{\partial W_k(t, q_k)}{\partial t} &= \eta_k V_k(t, q_k) - (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) W_k(t, q_k) \\
\frac{\partial Z_k(t, q_k)}{\partial t} &= \gamma_k W_k(t, q_k) + \theta_k U_k(t, q_k) - (d_k + \omega_k) Z_k(t, q_k)
\end{aligned}$$

Pour le résoudre, considérons la fonction de Lyapunov suivante :

$$C(t, x_k, y_k) = \frac{1}{2} \sum_{l=1}^n [(U_k + V_k)^2 + V_k^2 + W_k^2 + Z_k^2](t, x_k, y_k)$$

Posons

$$\begin{aligned}
C_1(t, x_k, y_k) &= \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n (U_k + V_k)^2(t, x_k, y_k) \\
C_2(t, x_k, y_k) &= \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n V_k^2(t, x_k, y_k) \\
C_3(t, x_k, y_k) &= \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n W_k^2(t, x_k, y_k) \\
C_4(t, x_k, y_k) &= \frac{1}{2} \sum_{k=1}^n Z_k^2(t, x_k, y_k)
\end{aligned}$$

Nous allons maintenant calculer la dérivée totale de chacun des C_i , pour $i = 1, \dots, 4$, c'est-à-dire calculer leurs dérivées par rapport à t , x_k et y_k .

Calcul de la dérivée totale de C_1

Posons :

$$\frac{\partial C_1(t, x_k, y_k)}{\partial t} = \sum_{k=1}^n \frac{\partial (U_k + V_k)(t, x_k, y_k)}{\partial t} (U_k + V_k)(t, x_k, y_k)$$

Or, on sait que :

$$\frac{\partial U_k(t, x_k, y_k)}{\partial t} + \frac{\partial V_k(t, x_k, y_k)}{\partial t} = -(d_k + \theta_k)U_k(t, x_k, y_k) - (d_k + \eta_k)V_k + \omega_k Z_k(t, x_k, y_k)$$

Ce qui fait que :

$$\begin{aligned}
\frac{\partial C_1(t, x_k, y_k)}{\partial t} &= \sum_{k=1}^n -(d_k + \theta_k)U_k^2(t, x_k, y_k) - \sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k)V_k^2(t, x_k, y_k) \\
&\quad - \sum_{k=1}^n (2d_k + \theta_k + \eta_k)U_k(t, x_k, y_k)V_k(t, x_k, y_k) \\
&\quad + \sum_{k=1}^n \omega_k Z_k(t, x_k, y_k)[U_k(t, x_k, y_k) + V_k(t, x_k, y_k)]
\end{aligned}$$

Nous allons maintenant calculer la dérivée de $C_1(t, x_k, y_k)$ par rapport aux coordonnées spatiales que nous avons introduites, en rappelant que $q_k = (x_k, y_k)$.

$$\frac{\partial C_1(t, x_k, y_k)}{\partial x_k} = \frac{\partial C_1(t, x_k, y_k)}{\partial t} \frac{\partial t}{\partial x_k}$$

Or, on sait que $\frac{\partial x_k}{\partial t} = \dot{x}_k$; ce qui fait que :

$$\frac{\partial C_1(t, x_k, y_k)}{\partial x_k} = \frac{1}{\dot{x}_k} \frac{\partial C_1(t, x_k, y_k)}{\partial t}$$

De même, on a que :

$$\begin{aligned}\frac{\partial C_1(tx_k, y_k)}{\partial y_k} &= \frac{\partial C_1(t, x_k, y_k)}{\partial t} \frac{\partial t}{\partial y_k} \\ &= \frac{1}{\dot{y}_k} \frac{\partial C_1(t, x_k, y_k)}{\partial t}\end{aligned}$$

D'où :

$$\begin{aligned}dC_1(t, q_k) &= -(1 + \frac{1}{\dot{x}_k} + \frac{1}{\dot{y}_k}) \times [\sum_{k=1}^n (d_k + \theta_k) U_k^2(t, q_k)] \\ &\quad - (1 + \frac{1}{\dot{x}_k} + \frac{1}{\dot{y}_k}) \times [\sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k) V_k^2(t, q_k) + \sum_{k=1}^n (2d_k + \theta_k + \eta_k) U_k(t, q_k) V_k(t, q_k)] \\ &\quad + (1 + \frac{1}{\dot{x}_k} + \frac{1}{\dot{y}_k}) \times [\sum_{k=1}^n \omega_k Z_k(t, q_k) [U_k(t, q_k) + V_k(t, q_k)]]\end{aligned}\quad (28)$$

Il suffira donc de calculer la dérivée des C_i par rapport au temps, et de la multiplier par le coefficient

$$1 + \frac{1}{\dot{x}_k} + \frac{1}{\dot{y}_k}$$

pour avoir la dérivée totale.

6.3.7 Calcul de la dérivée totale de C_2 , C_3 et C_4

Pour le calcul de la dérivée totale de $C_2(t, x_k, y_k)$, on procède comme suit :

$$\begin{aligned}\frac{\partial C_2(t, x_k, y_k)}{\partial t} &= \sum_{k=1}^n \frac{\partial V_k(t, x_k, y_k)}{\partial t} V_k(t, x_k, y_k) \\ &= -\sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k) V_k^2(t, x_k, y_k) + \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n a \beta_k S_k^*(t, x_k, y_k) W_j(t, x_k, y_k) V_k(t, x_k, y_k) \\ &\quad + \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n \beta_k [a I_j^*(t, x_k, y_k) + b \Delta^2 I_j^*(t, x_k, y_k)] U_k(t, x_k, y_k) V_k(t, x_k, y_k)\end{aligned}$$

Ce qui implique que :

$$\begin{aligned}dC_2(t, x_k, y_k) &= -(1 + \frac{1}{\dot{x}_k} + \frac{1}{\dot{y}_k}) \sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k) V_k^2(t, x_k, y_k) \\ &\quad + (1 + \frac{1}{\dot{x}_k} + \frac{1}{\dot{y}_k}) \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n a \beta_k S_k^*(t, x_k, y_k) W_j(t, x_k, y_k) \\ &\quad + (1 + \frac{1}{\dot{x}_k} + \frac{1}{\dot{y}_k}) \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n \beta_k [a I_j^*(t, x_k, y_k) + b \nabla^2 I_j^*(t, x_k, y_k)] U_k(t, x_k, y_k) V_k(t, x_k, y_k)\end{aligned}\quad (29)$$

De manière similaire, on obtient :

$$dC_3(t, x_k, y_k) = (1 + \frac{1}{\dot{x}_k} + \frac{1}{\dot{y}_k}) \left[-\sum_{k=1}^n (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) W_k^2(t, x_k, y_k) + \sum_{k=1}^n \eta_k V_k(t, x_k, y_k) W_k(t, x_k, y_k) \right]\quad (30)$$

$$\begin{aligned}
dC_4(t, x_k, y_k) &= (1 + \frac{1}{\dot{x}_k} + \frac{1}{\dot{y}_k}) [- \sum_{k=1}^n (d_k + \omega_k) Z_k^2(t, x_k, y_k) \\
&\quad + \sum_{k=1}^n \theta_k U_k(t, x_k, y_k) Z_k(t, x_k, y_k) + \sum_{k=1}^n \gamma_k W_k(t, x_k, y_k) Z_k(t, x_k, y_k)]
\end{aligned} \tag{31}$$

6.3.8 Calcul de la dérivée totale de la fonction de Lyapunov

A l'aide des égalités (28), (29), (30) et (31), il vient que :

$$\begin{aligned}
dC(t, x, y) &= (1 + \frac{1}{\dot{x}_k} + \frac{1}{\dot{y}_k}) [- \sum_{k=1}^n (d_k + \theta_k) U_k^2(t, x_k, y_k) - 2 \sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k) V_k^2 \\
&\quad - \sum_{k=1}^n (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) W_k^2(t, x_k, y_k) - \sum_{k=1}^n (d_k + \omega_k) Z_k^2(t, x_k, y_k) \\
&\quad - \sum_{k=1}^n \left\{ 2d_k + \theta_k + \eta_k - \beta_k \sum_{j=1}^n (aI_j^*(t, x_k, y_k) \right. \\
&\quad \left. + b\nabla^2 I_j^*(t, x_k, y_k)) \right\} U_k(t, x_k, y_k) V_k(t, x_k, y_k) \\
&\quad + \sum_{k=1}^n \theta_k U_k(t, x_k, y_k) Z_k(t, x_k, y_k) + \sum_{k=1}^n \omega_k U_k(t, x_k, y_k) Z_k(t, x_k, y_k) \\
&\quad + \sum_{k=1}^n \{ \eta_k W_k(t, x_k, y_k) + \sum_{j=1}^n a\beta_k S_k^*(t, x_k, y_k) W_j(t, x_k, y_k) \} V_k(t, x_k, y_k) \\
&\quad + \sum_{k=1}^n \omega_k Z_k(t, x_k, y_k) V_k(t, x_k, y_k) + \sum_{k=1}^n \gamma_k W_k(t, x_k, y_k) Z_k(t, x_k, y_k)]
\end{aligned}$$

Quelques hypothèses et inégalités utiles

On fait l'hypothèse que la majorité des contaminations se fait par les plus proches voisins, ce qui nous amène à dire qu'on peut borner le terme :

$$a\beta_k S_k^*(t, x_k, y_k) \sum_{j=1}^n W_j(t, x_k, y_k)$$

par

$$\frac{3}{2} a\beta_k S_k^*(t, x_k, y_k) W_k(t, x_k, y_k)$$

De plus, on suppose que :

$$2d_k + \theta_k + \eta_k \geq \sum_{k=1}^n \beta_k (aI_j^*(t, x_k, y_k) + b\nabla^2 I_j^*(t, x_k, y_k))$$

Ce qui fait que :

$$\sum_{k=1}^n (2d_k + \theta_k + \eta_k) U_k(t, x_k, y_k) V_k(t, x_k, y_k) \geq \sum_{k=1}^n \beta_k \times$$

$$\sum_{j=1}^n (aI_j^*(t, x_k, y_k) + b\nabla^2 I_j^*(t, x_k, y_k))U_k(t, x_k, y_k)V_k(t, x_k, y_k)$$

La dérivée totale devient alors :

$$\begin{aligned} dC(t, x, y) \leq & (1 + \frac{1}{\dot{x}_k} + \frac{1}{\dot{y}_k})[-\sum_{k=1}^n (d_k + \theta_k)U_k^2(t, x_k, y_k) - 2\sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k)V_k^2 \\ & - \sum_{k=1}^n (d_k + \epsilon_k + \gamma_k)W_k^2(t, x_k, y_k) - \sum_{k=1}^n (d_k + \omega_k)Z_k^2(t, x_k, y_k) \\ & - \sum_{k=1}^n (2d_k + \theta_k + \eta_k)U_k(t, x_k, y_k)V_k(t, x_k, y_k) \\ & + \sum_{k=1}^n \theta_k U_k(t, x_k, y_k)Z_k(t, x_k, y_k) + \sum_{k=1}^n \omega_k U_k(t, x_k, y_k)Z_k(t, x_k, y_k) \\ & + \sum_{k=1}^n \left(\eta_k + \frac{3a}{2}\beta_k S_k^*(t, x_k, y_k) \right) V_k(t, x_k, y_k)W_k(t, x_k, y_k) \\ & + \sum_{k=1}^n \omega_k Z_k(t, x_k, y_k)V_k(t, x_k, y_k) + \sum_{k=1}^n \gamma_k W_k(t, x_k, y_k)Z_k(t, x_k, y_k)] \end{aligned} \quad (32)$$

Nous avons les inégalités suivantes :

$$\begin{aligned} \omega_k V_k(t, x_k, y_k)Z_k(t, x_k, y_k) & \leq \frac{1}{4}(d_k + \eta_k)V_k^2(t, x_k, y_k) + \frac{\omega_k^2 Z_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \eta_k} \\ \gamma_k W_k(t, x_k, y_k)Z_k(t, x_k, y_k) & \leq \frac{1}{4}(d_k + \epsilon_k + \gamma_k)W_k^2(t, x_k, y_k) + \frac{\gamma_k^2 Z_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \epsilon_k + \gamma_k} \\ \eta_k V_k(t, x_k, y_k)W_k(t, x_k, y_k) & \leq \frac{1}{4}(d_k + \eta_k)V_k^2(t, x_k, y_k) + \frac{\eta_k^2 W_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \eta_k} \\ \theta_k U_k(t, x_k, y_k)Z_k(t, x_k, y_k) & \leq \frac{1}{4}(d_k + \theta_k)U_k^2(t, x_k, y_k) + \frac{\theta_k^2 Z_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \theta_k} \\ \omega_k U_k(t, x_k, y_k)Z_k(t, x_k, y_k) & \leq \frac{1}{4}(d_k + \omega_k)Z_k^2(t, x_k, y_k) + \frac{\omega_k^2 U_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \omega_k} \\ \beta_k V_k(t, x_k, y_k)W_k(t, x_k, y_k) & \leq \frac{1}{4}(d_k + \eta_k)V_k^2(t, x_k, y_k) + \frac{\beta_k^2 W_k^2}{d_k + \eta_k} \end{aligned}$$

Ce qui implique que les sommes suivantes vérifient les inégalités :

$$\begin{aligned}
\sum_{k=1}^n \omega_k V_k(t, x_k, y_k) Z_k(t, x_k, y_k) &\leq \frac{1}{4} \sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k) V_k^2(t, x_k, y_k) \\
&\quad + \sum_{k=1}^n \frac{\omega_k^2 Z_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \eta_k} \\
\sum_{k=1}^n \gamma_k W_k(t, x_k, y_k) Z_k(t, x_k, y_k) &\leq \frac{1}{4} \sum_{k=1}^n (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) W_k^2(t, x_k, y_k) \\
&\quad + \sum_{k=1}^n \frac{\gamma_k^2 Z_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \epsilon_k + \gamma_k} \\
\sum_{k=1}^n \eta_k V_k(t, x_k, y_k) W_k(t, x_k, y_k) &\leq \frac{1}{4} \sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k) V_k^2(t, x_k, y_k) \\
&\quad + \sum_{k=1}^n \frac{\eta_k^2 W_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \eta_k} \\
\sum_{k=1}^n \theta_k U_k(t, x_k, y_k) Z_k(t, x_k, y_k) &\leq \frac{1}{4} \sum_{k=1}^n (d_k + \theta_k) U_k^2(t, x_k, y_k) \\
&\quad + \sum_{k=1}^n \frac{\theta_k^2 Z_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \theta_k} \\
\sum_{k=1}^n \omega_k U_k(t, x_k, y_k) Z_k(t, x_k, y_k) &\leq \frac{1}{4} \sum_{k=1}^n (d_k + \omega_k) Z_k^2(t, x_k, y_k) \\
&\quad + \sum_{k=1}^n \frac{\omega_k^2 U_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \omega_k} \\
\frac{3a}{2} \sum_{k=1}^n \beta_k S_k^*(t, x_k, y_k) V_k(t, x_k, y_k) W_k(t, x_k, y_k) &\leq \frac{3a}{8} \sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k) S_k^*(t, x_k, y_k) V_k^2(t, x_k, y_k) \\
&\quad + \frac{3a}{2} \sum_{k=1}^n \frac{\beta_k^2 S_k^*(t, x_k, y_k) W_k^2}{d_k + \eta_k}
\end{aligned}$$

A l'aide des inégalités ainsi obtenues, l'inéquation (32) devient alors :

$$\begin{aligned}
dC(t, x, y) \leq & (1 + \frac{1}{x_k} + \frac{1}{y_k}) [- \sum_{k=1}^n (d_k + \theta_k) U_k^2(t, x_k, y_k) - 2 \sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k) V_k^2(t, x_k, y_k) \\
& - \sum_{k=1}^n (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) W_k^2(t, x_k, y_k) - \sum_{k=1}^n (d_k + \omega_k) Z_k^2(t, x_k, y_k) \\
& - \sum_{k=1}^n (2d_k + \theta_k + \eta_k) U_k(t, x_k, y_k) V_k(t, x_k, y_k) \\
& + \frac{1}{4} \sum_{k=1}^n (d_k + \theta_k) U_k^2(t, x_k, y_k) + \sum_{k=1}^n \frac{\theta_k^2 Z_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \theta_k} \\
& + \frac{1}{4} \sum_{k=1}^n (d_k + \omega_k) Z_k^2(t, x_k, y_k) + \sum_{k=1}^n \frac{\omega_k^2 U_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \omega_k} \\
& + \frac{1}{4} \sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k) V_k^2(t, x_k, y_k) + \sum_{k=1}^n \frac{\eta_k^2 W_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \eta_k} \\
& + \frac{3a}{8} \sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k) S_k^*(t, x_k, y_k) V_k^2(t, x_k, y_k) + \frac{3a}{2} \sum_{k=1}^n \frac{\beta_k^2 S_k^*(t, x_k, y_k) W_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \eta_k} \\
& + \frac{1}{4} \sum_{k=1}^n (d_k + \eta_k) V_k^2(t, x_k, y_k) + \sum_{k=1}^n \frac{\omega_k^2 Z_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \eta_k} \\
& + \frac{1}{4} \sum_{k=1}^n (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) W_k^2(t, x_k, y_k) + \sum_{k=1}^n \frac{\gamma_k^2 Z_k^2(t, x_k, y_k)}{d_k + \epsilon_k + \gamma_k}]
\end{aligned}$$

Ce qui donne, après factorisation,

$$\begin{aligned}
dC(t, x, y) \leq & (1 + \frac{1}{x_k} + \frac{1}{y_k}) [- \sum_{k=1}^n \left\{ \frac{3}{4} (d_k + \theta_k) - \frac{\omega_k^2}{d_k + \omega_k} \right\} U_k^2(t, x_k, y_k) \\
& - \sum_{k=1}^n \left(\frac{3}{2} - \frac{3a S_k^*(t, x_k, y_k)}{8} \right) (d_k + \eta_k) V_k^2 \\
& - \sum_{k=1}^n \left\{ \frac{3}{4} (d_k + \epsilon_k + \gamma_k) - \frac{\eta_k^2}{d_k + \eta_k} - \frac{3a \beta_k^2 S_k^*(t, x_k, y_k)}{2 (d_k + \eta_k)} \right\} W_k^2(t, x_k, y_k) \\
& - \sum_{k=1}^n \left\{ \frac{3}{4} (d_k + \omega_k) - \frac{\omega_k^2}{d_k + \omega_k} - \frac{\theta_k^2}{d_k + \theta_k} - \frac{\gamma_k^2}{d_k + \epsilon_k + \gamma_k} \right\} Z_k^2(t, x_k, y_k) \\
& - \sum_{k=1}^n (2d_k + \theta_k + \eta_k) U_k(t, x_k, y_k) V_k(t, x_k, y_k)]
\end{aligned}$$

Le système (8) est stable, si :

$$\frac{3}{4}(d_k + \theta_k) \geq \frac{w_k^2}{d_k + \omega_k} \quad (33)$$

$$4 \geq aS_k^*(t, x_k, y_k) \quad (34)$$

$$\frac{3}{4}(d_k + \epsilon_k + \gamma_k) \geq \frac{\eta_k^2}{d_k + \eta_k} + \frac{3a \beta_k^2 S_k^*(t, x_k, y_k)}{2(d_k + \eta_k)} \quad (35)$$

$$\frac{3}{4}(d_k + \omega_k) \geq \frac{\omega_k^2}{d_k + \eta_k} + \frac{\theta_k^2}{d_k + \theta_k} + \frac{\gamma_k^2}{d_k + \epsilon_k + \gamma_k} \quad (36)$$

Si les inégalités des inéquations (33) à (36) sont strictes, alors on a une stabilité asymptotique.

6.4 Conclusion

L'étude de l'évolution de systèmes dynamiques a toujours été d'un grand intérêt pour l'épidémiologie. Elle permet de savoir dans quelles conditions, une épidémie peut, soit persister, soit s'éteindre. Aron (1998) a montré que les tentatives de contrôle de la malaria, par réduction du taux de transmission ou par augmentation du taux de guérison peuvent produire une augmentation de la prévalence, dans un modèle compartimental à états épidémiologiques discrets, en comparant deux modèles épidémiologiques de la malaria.

Dans cette partie, nous avons pu déterminer le comportement asymptotique d'un modèle épidémiologique multigroupes, en utilisant des théorèmes bien connus, tels que celui de Lyapunov.

Chapitre 7

Conclusions et Perspectives

7.1 Conclusion

Au chapitre 3, nous avons travaillé sur la stabilité du modèle de transmission du paludisme à la fois chez l'hôte (SEIR) et chez le vecteur (SI). Dans ce modèle, on a incorporé l'indice de différence normalisée de végétation (NDVI, tiré de l'anglais Normalized Difference Vegetation Index). Il vient que le taux de reproduction de base trouvé est fonction de cet indice, ainsi que les deux points d'équilibre trouvés. Notons également que les conditions d'équilibre sont fonctions de cette caractéristique que l'on devrait souvent utiliser, afin de pouvoir prendre en compte l'environnement étudié, en terme de prolifération ou pas des parasites. Rappelons que Gaudart *et al.* (2009) ont d'ailleurs déjà démontré qu'il existe une relation entre l'incidence des infections et le NDVI.

L'ajout de retards, ainsi que d'un compartiment supplémentaire dans le modèle précédent, nous a permis de coller plus au schéma de transmission du paludisme présenté dans la Figure 2.4 que nous avons pu voir au chapitre 2. Nous avons, grâce au critère de Routh-Hurwitz, obtenu des conditions de stabilité, en fonction des deux retards. Cela prouve l'importance de cette notion, qui est aussi biologique dans la modélisation, car elle permet de prendre en compte des phénomènes biologiques comme l'incubation.

Dans ce modèle, on a également conservé l'indice de différence de végétation normalisée, et là également, ce taux intervient dans le taux de reproduction de base, ainsi que dans l'unique point d'équilibre endémique que nous avons obtenu.

Une autre forme de l'aspect spatial, est la subdivision du domaine d'étude en supposant ou non, qu'il existe une interaction entre les personnes qui habitent les différents sous-domaines. C'est pourquoi, dans le chapitre 5, nous avons étudié ce genre de modèle, en incorporant un bruit additif au point d'équilibre endémique, afin de voir si, en perturbant le système, nous pouvions retrouver l'équilibre endémique. Ceci a été effectué en procédant à une subdivision de la région d'étude de manière tout à fait aléatoire et générale, c'est-à-dire pour un n quelconque. Nous avons également supposé qu'il y a une interaction entre les populations qui vivent dans les différents sous-domaines. Cela nous a conduit à définir notre R_0 par rapport à la matrice des transmissions, ce qui fait que la dynamique de notre système est complètement déterminée par cette quantité. L'étude de la stabilité de notre système s'est faite par rapport au point d'équilibre endémique, à la fois dans le modèle déterministe et

dans le modèle stochastique, et des conditions menant à la stabilité, par construction d'une fonction de Lyapunov adéquate, ont été trouvées.

Nous avons ensuite abordé le thème de la spatialisation d'une région d'étude, en plus de l'aspect temporel qui est très souvent pris en compte. Nous avons choisi de travailler dans $\mathbb{R}_+^2$, comme domaine spatial. Nous avons ensuite déterminé quelles étaient les conditions qui nous permettaient d'avoir la stabilité simple, et celles qui nous permettaient d'obtenir la stabilité asymptotique, par la méthode de Lyapunov. Les calculs ont été simplifiés, car nous avons remarqué une symétrie, lors de la détermination de toutes les dérivées en coordonnées, après avoir réadapté la fonction de Lyapunov utilisée dans le chapitre précédent, au cas actuel.

Ce travail a donc permis de mettre en avant certains facteurs spatiaux dans la modélisation, tels que le retard ou la spatialisation. De plus à l'aide de quelques théorèmes bien connus, nous avons pu déterminer, à chaque fois, quelles sont les conditions qui nous permettaient d'obtenir, si ce n'est la stabilité asymptotique, au moins la stabilité simple.

7.2 Perspectives

Epidémies successives

Nous avons parfois deux épidémies d'une même maladie qui se suivent, après une période d'accalmie. Ce phénomène est souvent observé dans les simulations et dans la vie réelle, et est connu comme étant un phénomène de périodicité. Gao *et al.* (1995) ont par exemple étudié la périodicité de quatre sortes de modèle SEI, certains avec une incidence d'action de masse, et d'autres non. Ces auteurs ont trouvé les conditions qui favorisent la survenue de solutions périodiques. Dans le même cadre, Busenberg et van den Driessche (1993) ont établi un critère général pour montrer la non-existence de solutions périodique, ni de polygones fermés solutions d'équations différentielles. Plusieurs critères de ce genre sont obtenus dans des cas spécifiques. Une extension est obtenue pour les équations différentielles fonctionnelles, et plusieurs applications sont données dans des cas particuliers, y compris dans le cas des systèmes homogènes et dans le cas d'équations de dynamique des populations. De cela, il ressort qu'il serait bien de pouvoir, pour les modèles présentés dans cette thèse, regarder si on peut obtenir des solutions périodiques, de déterminer ainsi les conditions favorisant leur apparition, et, de plus, essayer de savoir quels sont les paramètres de ces modèles, qui influent sur l'émergence de tels phénomènes.

Recherche et étude des points-cols

L'étude des points cols, ainsi que la détermination des conditions qui suscitent leur apparition, est de plus en plus mise en œuvre, car ce sont des phénomènes qui sont souvent observés lors de simulations numériques. Rappelons toutefois, ce qu'est un point col.

Définition 7.2.1. Soient U et V , deux sous-ensembles de $\mathbb{R}$ et $f : U \times V \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction. On dit que $(a, b) \in U \times V$ est un point-selle ou un point-col de f sur $U \times V$ si :

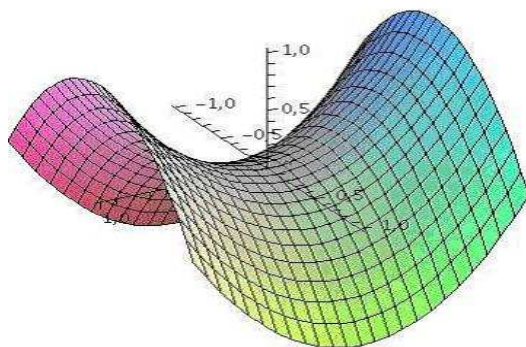


FIGURE 7.1 – Exemple de point-col

- (a, b) est un point critique pour f , c'est-à-dire, un point en lequel f' s'annule.
- $\forall (u, v) \in U \times V \quad f(a, v) \leq f(a, b) \leq f(u, b)$

$f(a, b)$ est appelé la valeur selle de f .

C'est un point en lequel $v \rightarrow f(a, v)$ atteint un maximum en b sur V , et $u \rightarrow f(u, b)$ atteint un minimum en a sur U .

Comme on peut le voir sur la Figure 7.1¹, le point col se situe dans le creux de deux courbures. C'est un point instable, dont l'étude mathématique et l'interprétation épidémiologique seraient très intéressantes.

Validation de modèle

Cette étape, que nous n'avons pas traitée dans ce travail, consiste à confronter les modèles théoriques et les connaissances recueillies sur le processus de contamination, à la réalité des données épidémiologiques de la maladie. Nous savons déjà qu'il faut, dès le départ, faire une sélection de modèles, car toutes les maladies n'obéissent pas aux mêmes processus d'infection. Ensuite, il faut faire une comparaison entre les données de terrain et les résultats théoriques. Un tel travail permettra de confronter nos choix de modèles.

Taux de contagion, Virémie et Infectiosité

Dans nos modèles (cf. les chapitres précédents), nous avons travaillé avec un taux de contagion, qui est différent de la capacité de charge d'un individu ou encore de l'infectiosité effective d'un malade. La capacité de charge ou virémie, est la quantité de virus qu'un malade a dans son sang. Cette quantité va intervenir dans l'infectiosité du malade, c'est-à-dire, la probabilité qu'a un individu infectieux de contaminer un individu susceptible. Cette dernière donnée va donc également dépendre du taux de contact entre les deux individus. Par suite, si nous arrivons à démontrer une relation entre ces trois quantités, ce serait un progrès vers une modélisation plus explicite. En effet, la modélisation prendrait alors en compte des paramètres permettant de faire une prévision de qualité, plus proche de la réalité.

1. Cette image est tirée du site <http://francais.laure-jehlen.org/30.html>

Taux de contagion temporel

Dans son travail de recherche Cori (2010), a déterminé différentes sortes d'infectiosité (effective, théorique et efficace), la première étant celle mesurée sur le terrain, grâce aux données dont elle a disposé lors de sa thèse. Ce travail a permis de mettre en lumière, notamment le fait qu'il fallait un temps de contact plus ou moins grand, pour entraîner une contamination. Cependant, tout individu ayant ses spécificités, il serait intéressant de faire varier le taux de contact, en le faisant dépendre du temps. Dans cet ordre d'idées, Chowell *et al.* (2006) ont étudié un modèle de dispersion épidémique de la fièvre aphteuse survenue en Uruguay en 2001 chez les bovins, en se basant sur l'hypothèse d'homogénéité des susceptibles dans l'espace. Les facteurs spatiaux, tels que la distance entre fermes et la couverture des campagnes de vaccination, absents des modèles non-spatiaux, ont été considérés. Hormis les compartiments classiques d'un modèle SEIR, on compte également ceux des Vaccinés et ceux des Protégés. La région d'étude étant subdivisée en comtés, le paramètre β_{ij} mesure l'impact du comté i sur le comté j et est de la forme $\beta(t) \exp(-qd_{ij})$ où d_{ij} est la distance entre les centres des deux fermes i et j , et q est l'étendue de la maladie.

Ce serait sans doute très contraignant au niveau des calculs, mais une comparaison pourrait par la suite être effectuée entre ce type de modèle et des modèles plus simples.

Maladies infectieuses : la survenue de l'une entraîne t-elle la survenue de l'autre ?

Les trois grandes épidémies de notre époque ne sont autres que le paludisme, la grippe et le VIH-SIDA.

Si on en sait davantage sur la manière d'être infecté par le paludisme, suite à la piqure de l'anophèle femelle, les différentes étapes de la transmission de cette maladie, ainsi que sur les facteurs géographiques influants sur la survenue de cette dernière, on en sait également beaucoup sur l'acquisition du VIH-SIDA, qui est une maladie sexuellement transmissible, ainsi que sur la transmission de la grippe. On peut se demander alors, si un individu, ayant contracté le paludisme ou la grippe, a ensuite plus de chance de contracté le VIH-SIDA. Cette question fait suite à l'observation des dynamiques spatio-temporelles de ces différentes épiémies.

Bibliographie Générale

M.A. Aizerman, F.R. Gantmacher, Absolute stability of regulator systems, *Holden-Day* (1964).

L. Abbas, J. Demongeot, N. Glade, Synchrony in reaction-diffusion models of morphogenesis : applications to curvature-dependent proliferation and zero-diffusion front waves, *Phil. Trans. R. Soc. A* 367(2009) ; pp. 4829-4862.

S. Alexandersen, Z. Zhang, A.I. Donaldson, A.J.M. Garland, The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease, *J. Comp. Path.*, Vol.129 (2003) ; pp. 1-36.

Allen L, An Introduction to Stochastic Epidemic Models, . *Mathematical Epidemiology*, vol. 1945 (2008), pp.81-130.

L.J.S. Allen, B.M. Bolker, Y. Lou, A.L. Nevai, Asymptotic profiles of the steady states for an SIS epidemic reaction-diffusion model, *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, Vol. 21, No. 1(2008) ; pp. 1-20.

P. Amarasekare, Interactions between local dynamics and dispersal : insights from single species models, *Theoretical Population Biology*, 53 (1998) ; pp. 44-59.

H. Anderson, T. Britton, Stochastic epidemics in dynamic populations : quasi-stationary and extinction, *J. Math. Biol.*, 41 (2000) ; pp. 559-580.

L.-I. Anița, S. Anița, Note on the stabilization of a reaction-diffusion model in epidemiology, *Nonlinear Analysis Real World Applications*, Vol. 6, No.3(2005) ; pp. 537-544.

O. Arino, Mathématiques appliquées à la dynamique de population, *Article de conférence : Calcul de la distribution asymptotique stable*.

V.I. Arnol'd, The Ordinary Differential Equation , *Springer-Textbook*, (1992).

J. Arino, P. Van den Driessche, The Basic reproduction number in a multi-city compartmental epidemic model, *Positive Systems, LNCIS* Springer, (2003) ; pp. 135-142.

J.L. Aron, Mathematical modelling of immunity to malaria, *Mathematical Biosciences*, Vol. 90(1998) ; pp. 385-396.

- G. Aronsson, I. Mellander, A deterministic model in Biomathematics. Asymptotic behavior and threshold conditions, *Mathematical Biosciences*, 49(1980); pp. 207-222.
- J.R. Artalejo, A. Economou, M.J. Lopez-Herrero, On the number of recover individuals in the SIS and SIR stochastic epidemic models, *Mathematical Biosciences*, 228(2010); pp. 45-55.
- V. Arunachalam, V. Gupta, S. Dharmajara, A fluid queue modulated by two independent birth-death processes, *Computers and Mathematics with Applications*, Vol. 60, Issue 8(2010); pp. 2433-2444.
- P. Auger, R. Bravo de la Parra, J.C. Poggiale, E. Sánchez, L. Sanz, Aggregation methods in dynamical systems and applications in population and community dynamics, *Physics of Life Previews*, 5(2008); pp. 79-105.
- N.T.J. Bailey, A simple stochastic epidemic, *Biometrika*, Vol. 37, No. 3/4(Dec. 1950); pp. 193-202.
- A. Bahar, X. Mao, Stochastic delay Lotka-Volterra model, *J. Math. Anal. Appl.*, 292(2004); pp. 364-380.
- F. Ball, D. Mollison, G. Scalia- Tomba, Epidemics with two levels of mixing, *The Annals of Applied Probability*, Vol. 7, No. 1(1997); pp. 46-89.
- F. Ball, P. Neal, A general model for stochastic SIR epidemics with two levels of mixing, *Mathematical Biosciences*, 180(2002); pp. 73-102.
- A.D. Barbour, MacDonald's model and the transmission of bilharzia, *Trans. R. Trop. Med. Hyg*, Vol. 72, No.1(1978); pp. 6-15.
- L. Barreira, C. Valls, Stability of delay equations via Lyapunov functions, *J. Math. Anal. Appl.*, 365(2010); pp. 797-805.
- M. Barthélemy, C. Godrèche, J.-M. Luck, Fluctuation effects in metapopulation models : percolation and pandemic threshold, *J. Theor. Biol.*, 267(2010); pp. 554-564.
- M.S. Bartlett, Some evolutionary stochastic processes, *J. R. Statist. Soc., Ser. B.* Vol. 11, No. 211(1949); pp. 554-564.
- J. Bascompte, R.V. Solé, Spatially induced bifurcations in a single-species population dynamics, *J. of Animal Ecology*, 63(1994); pp. 256-264.
- J.C. Beier, Malaria parasite development in mosquitoes, *Ann. Rev. Entomol.*, 43(1998); pp. 519-543.
- H. Berestycki, F. Hamel, L. Roques, Equations de réaction-diffusion et modèles d'invasions biologiques dans les milieux périodiques, *C.R. Acad. Sci. Paris, Ser. I*, 339(2004); pp.549-554.

- E. Beretta, V. Capasso, Global stability results for a multigroup SIR epidemic model, *T.G Hallam, L.J.Gross, S.A.Levin(eds). Mathematical Ecology, World Scientific, Singapore.*(1988) ; pp.317-342.
- E. Beretta, T. Hara, W. Ma, Y. Takeuchi, Global asymptotic stability of a SIR epidemic model with distributed time delay, *Nonlinear Analysis*, 47(2001) ; pp. 4107-4115.
- E. Beretta, V. Kolmanovskii, L. Shaikhet, Stability of the epidemic model with time delays influenced by stochastic perturbations, *Mathematics and Computers in Simulation*, 45(1998) ; pp. 26-277.
- D. Bernoulli, Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir, *Mém. Acad. Roy. Sci., Paris*, 1760.
- D.J. Bicout, Modélisation des maladies vectorielles, *Habilitation à Diriger des Recherches, Fac. de Médecine, UJF, Grenoble*, 2006.
- D.J. Bicout, P. Sabatier, Mapping rift valley fever vectors and prevalence using rainfall variations, *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, Vol. 4, No. 1(2004) ; pp. 33-42.
- S. Busenberg, P. Van Den Driessche, A method for proving the non-existence of limit cycles, *J. Math. Anal. Appl.*, Vol. 172, Issue 2(1993) ; pp. 463-479.
- P.-Y. Boëlle, Epidémiologie théorique et vaccination, *La Revue de Médecine Interne*, 28(2007) ; pp. 161-165.
- C. Castillo-Chavez, W. Huang, J. Li, Competitive exclusion in gonorrhea models and other sexually transmitted diseases, *SIAM J. Appl. Math.*, Vol. 56, No. 2(Apr. 1996) ; pp. 494-508.
- N.G. Chetaev, A theorem on instability, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, Vol. 1, No. 2(1934) ; pp. 529-531.
- S. Chinviriyasit, W. Chinviriyasit, Numerical modelling of an SIR epidemic model with diffusion, *Appl. Math. Comp.*, 216(2000) ; pp. 395-409.
- G. Chowell, N. Nishiura, Quantifying the transmission potential of pandemic influenza, *Physics of Life Reviews*, 5(2008) ; pp. 50-77.
- G. Chowell, A.L. Rivas, N.W. Hengartner, J.M. Hyman, C. Castillo-Chavez, The role of spatial mixing in the spread of foot-and-mouth disease, *Preventive Veterinary Medicine*, Vol. 73(2006) ; pp. 297-314.
- B.J. Coburn, B.G. Wagner, S. Blowe, Modeling influenza epidemics and pandemics : insight into the future of swine flu(H1N1), *BMC Medicine*, Vol. 7, No. 30(2009).
- V. Colizza, A. Barrat, M. Barthélemy, A.-J. Valleron, A. Vespignani, Modeling the

worldwide spread of pandemic influenza : baseline case and containment interventions, *Plos Medecine*, Vol. 4, Issue 1(2007).

V. Colizza, A. Barrat, M. Barthélemy, A. Vespignani, The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics, *PNAS* Vol. 113, No. 7(Feb. 2006) ; pp. 2015-2020.

V. Colizza, A. Vespignani, Epidemic modeling in metapopulation systems with heterogeneous coupling pattern : Theory and simulations, *J. Theor. Biol.*, 251(2008) ; pp. 450-467.

B.S. Cooper, R.J. Pitman, W.J. Edmunds, N.J. Gay, Delaying the International Spread of Pandemic Influenza, *Plos Medecine*, Vol. 3, Issue 6(June 2006).

A. Cori, Modéliser l'hétérogénéité dans les épidémies : aspects biologiques et comportementaux, *Thèse de Doctorat de l'Université Paris vi - Pierre et Marie Curie*, 2010.

J. Coville, Equations de réaction-diffusion non-locale, *Thèse de Doctorat de l'Université Paris vi - Pierre et Marie Curie*, 2010.

P.C. Cross, P.L.F. Johnson, J.O. Lloyd-Smith, W.M. Getz, Utility of R_0 as a predictor of disease invasion in structured populations, *J. R. Soc. Interface*, 4(2007) ; pp. 315-324.

N. Dalal, D. Greenhalgh, X. Mao, A stochastic model for internal HIV dynamics, *J. Math. Anal. Appl.*, Vol. 341, No. 2(2008) ; pp. 1084-1101.

N. Dalal, D. Greenhalgh, X. Mao, A stochastic model of AIDS and condom use, *J. Math. Anal. Appl.*, Vol. 325, No. 1(2007) ; pp. 36-53.

K.J. Dechering, J. Thompson, H.J. Doremont, W. Eling, R.N. Konings, Developmentally regulated expression of pfs16, a marker for sexual differentiation of the human malaria parasite Plasmodium Falciparum, *Molecular and Biochemical Parasitology*, 89(1997) ; pp. 235-244.

C. Dematteï, N. Molinari, J.-P. Daurès, Spatclus : An R package for arbitrarily shaped multiple spatial cluster detection for case event data, *Computers Methods and Programs in Biomedecine*, 84(2006) ; pp. 42-49.

J. Demongeot, J. Gaudart, A. Lontos, J. Mints, E. Promayon, M. Rachdi, Zero-diffusion domains in reaction-diffusion morphogenetic epidemiologic processus, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol. 22 No. 2, 1250028 ; 2012a.

J. Demongeot, J. Gaudart, J. Mints, M. Rachdi, Demography in epidemics modelling, *SCom. on Pure and Applied Analysis*, Vol. 11, No.1(2012b) ; pp. 61-82.

J. Demongeot, N. Glade, L. Forest, Liénard systems and potential-Hamiltonian decomposition I- Methodology, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér I* 344(2007) ; pp. 121-126.

- J. Demongeot, N. Glade, L. Forest, Liénard systems and potential-Hamiltonian decomposition II- Algorithm, *C.R. Acad. Sci. Paris*, Sér I 344(2007) ; pp. 191-194.
- J.M. Depinay, C.M. Mbogo, G. Killeen, B. Knols, J. Beier, J. Carlson, J. Dushoff, P. Billingsley, H. Mwambi, J. Githure, A.M. Touré, F.E. McKenzie, A simulation model of African anopheles ecology and population dynamics for the analysis of malaria transmission, *Malaria Journal*, Vol. 3, No. 29(2004).
- M. Derouich, A. Boutayeb, E.H. Twizell, A model for dengue fever, *BioMedical for Engineering Online*, Vol. 2, No. 4(2003).
- K. Dietz and J.A.P. Heesterbeek, Bernoulli was ahead of modern epidemiology, *Nature*, 408 (2000), 513.
- K. Dietz and J.A.P. Heesterbeek, Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited, *Math. Biosci.*, 180 (2002), pp. 121.
- K. Dietz, L. Molineaux, A. Thomas, A malaria model tested in african savannah, *Bull. Org. Mond. San.*, 50(1974) ; pp. 347-357.
- O.K. Doumbo, It takes a village : Medical research and ethics in Mali, *Science*, Vol.307(4 Feb.2005) ; pp. 679-681.
- E. Durand, C. Chen, O. François, Comment on "On the inference of spatial structure from population genetics data", *Bioinformatics*, Vol. 25, No. 14(2009) ; pp. 1802-1804.
- J. Dutertre, Etude d'un modèle épidémiologique appliquée au paludisme, *Ann. Soc. Belge Md. Trop.*, Vol. 56, No. 3(1976) ; pp. 127-141.
- G.E. El Azar, R.R. Habib, Z. Mahfoud, M. El-Fadel, R. Zurayk, M. Jurdi, I. Nuwayhid, Effect of women's perceptions and household practices on children's waterborne illness in a low income community, *EcoHealth*, 6(2009) ; pp. 169-179.
- M. Fan, M.Y. Li, K. Wang, Global stability of an SEIS epidemic model with recruitment and a varying total population size, *Mathematical Biosciences*, 170(2001) ; pp. 199-208.
- Z. Feng, J.X. Velasco-Hernández, Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever, *J. Math. Biol.*, 35(1997) ; pp. 523-544.
- N.M. Ferguson, D.A. Cummings, S. Cauchemez, C. Fraser, S. Riley, A. Meeyai, S. Iamsirithaworn, D.S. Burke, Strategies for containing an emerging influenza pandemic in southeast Asia, *Nature*, Vol. 437, No. 7056(2005) ; pp. 209-214.
- B. Fichet, J. Gaudart, Application de CART à des variables géographiques : portion oblique du plan selon une droite optimale, *J. of Dynamics and Differential Equations*, Vol.6, No. 3(Oct. 1994) ; pp. 583-600.
- J.A. Filipe, G.J. Gibson, Comparing approximations to spatio-temporal models

for Epidemics with local Spread, *Bulletin of Mathematical Biology*, 63(2001) ; pp. 603-624.

R.A. Fisher, The wave of advantageous genes, *Ann. Eugenics*, 7(1937) ; pp. 353-369.

A. Flahault, SRAS : 2. La modélisation de l'épidémie, *Medecine/Sciences*, Vol.19, No.11(2003) ; pp. 1161-1164.

H.I. Freedman, S. Ruan, M. Tang, Uniform persistence and flows near a closed positively invariant set, *J. of Dynamics and Differential Equations*, Vol.6, No. 4(Oct., 1994) ; pp. 583-600.

K.M. Fuhrman, I.G. Lauko, G.A. Pinter, Asymptotic profiles of the steady states for an SIS epidemic reaction-diffusion model, *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, Vol. 21, No. 1(May, 2008) ; pp. 1-20.

J.P. Ganière, Importance et hiérarchisation des zoonoses en France : le point de vue vétérinaire, *Epidemiol. et santé anim.*, 46(2004) ; pp. 27-32.

A. Gannoun, S. Girard, C. Guinot, J. Saracco, Sliced inverse regression in reference curves estimation, *Computational Statistics and Data Analysis*, 46(2004) ; pp. 103-122.

L. Q. Gao, J. Mena-Lorca, H. W. Hethcote, Four SEI endidemic models with periodicity and separatrices, *Mathematical Biosciences*, 128(1995) ; pp. 157-184.

J. Gaudart, M. Ghassani, J. Mintsä, M. Rachdi, J. Waku, J. Demongeot, Demography and diffusion in epidemics : malaria and Black Death spread, *Acta Biotheor.*, 58(2010) ; pp 277-305.

J. Gaudart, M. Ghassani, J. Mintsä, J. Waku, M. Rachdi, O.K Doumbo, and J. Demongeot, Demographic and spatial factors as causes of an epidemic spread, the copule approach. Application to the retro-prediction of the Black Death epidemic of 1346, *IEEE AINA'10 & BLSMC'10*, IEEE Press, Piscataway, 2010.

J. Gaudart, O. Touré, N. Dessay, A.L. Dicko, S. Ranque, L. Forest, J. Demongeot and O.K. Doumbo, Modelling malaria incidence with environmental dependency in a locality of Sudanese savannah area, Mali, *Malar. J.*, 8 (2009).

M. Ghil et J. Roux, Mathématiques appliquées aux sciences de la vie et de la planète, *Editions Dunod*, 2010.

A. Gimperli, N. Sogoba, E. Fondjo, M. Mabaso, M. Bagayoko, O.J. Briët, D. Andereg, J. Liebe, T. Smith, P. Vounatsou, Mapping malaria transmission in west and central Africa, *Tropical Medecine and International Health*, Vol. 11, No. 7(2006) ; pp. 1032-1046.

A. Gimperli, P. Vounatsou, N. Sogoba, T. Smith, Malaria mapping using transmission models : application to survey data from Mali, *American Journal of Epidemiology*, Vol. 163, No. 3(2006) ; pp. 289-297.

- M.J. Goddard, On Macdonald's model for schistosomiasis, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, Vol.72, No. 2(Oct. 1978); pp. 123-131.
- M.F.C. Gomes, S. Gonçalves, SIR model with general distribution function in the infectious period, *Physica A*, 388(2009); pp. 3133-3142.
- N.C. Grassly, C.Fraser, Mathematical models of infectious disease transmission, *Nature*, Vol. 6(2008); pp. 477-487.
- D. Greenhalgh, Hopf bifurcation in epidemic models with latent period and non-permanent immunity, *Mathl. Comp. Model.*, Vol.25, No. 2(Oct. 1997); pp. 85-107.
- M. Greenwood, On the statistical measure of infectiousness, *J. Hyg. Camb.*, Vol.31, (1931); pp. 336-351.
- H.B. Guo, M.Y. Li, Z. Shuai, Global stability of the endemic equilibrium of multi-group SIR epidemic models, *Can. Appl. Math. Q.*, 14 (2006); pp. 259-284
- G.J. Gibson, Investigating mechanisms of spatio-temporal epidemic spread using stochastic models, *The American Phytopathological Society*, Vol. 87, No. 2(Oct. 1997); pp. 139-146.
- N. Glade, L. Forest, J. Demongeot, Liénard systems and potential-Hamiltonian decomposition III- Applications, *C.R. Acad. Sci. Paris*, Sér I 344(2007); pp. 253-258.
- Hamer WH, Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR epidemic models, *Epidemic disease in England* 1 (1906), pp. 733-739.
- J. Hamon, J. Coz, Epidémiologie générale du paludisme humain en Afrique occidentale. Répartition et fréquence des parasites et des vecteurs et observations récentes sur quelques-uns des facteurs gouvernant la transmission de cette maladie, *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, Tome 59, No.4(1966); 466-483.
- A. Handel, I.M. Longini Jr, R. Antia, What is the best control strategy for multiple infectious disease outbreaks, *Proc. R. Soc. B.*, 274(2007); pp. 833-837.
- S.I. Hay, M.F. Myers, D.S. Burke, D.W. Vaughn, T. Endyi, N. Anandai, G.D. Shanksi, R.W. Snow, D.J. Rogers, Etiology of interepidemic periods of mosquito-borne disease, *PNAS*, Vol. 97, No. 16(Aug. 1, 2000); pp. 9335-9339.
- J.A.P. Heesterbeek, A brief history of r_0 and a recipe for its calculation, *Acta Biotheoretica*, Vol. 20, No. 3(2002); pp. 189-204.
- H.W. Hethcote, An immunization model for a heterogeneous population, *Theor. Popul. Biol.*, 14 (1978); pp. 338-349.
- H.W. Hethcote, S.A. Levin, Periodicity in Epidemiological models, *Biomathematics*, Vol. 18(1989); pp. 193-211

- H.W. Hethcote, J.W. Van Ark, Epidemiological models for heterogeneous populations : proportionate mixing, parameters estimation and immunization programs, *Mathematical Biosciences*, 84(1987) ; pp. 85-118.
- H.W. Hethcote, P. Van den Driessche, An SIS epidemic model with variable population size and a delay, *J.Math.Biol.*, 34(1995) ; pp. 177-194.
- W. Hhan, Theory and application of Lyapunov's Direct Method, *Prentice-Hall*, 1963.
- D. Hiebeler, Stochastic spatial models : from simulations to mean field and local structure approximations, *J. Theor. Biol.*, 187(1997) ; pp. 307-319.
- D.E. Hiebeler, B.R. Morin, The effect of static and dynamic spatially structured disturbances on a locally dispersing population, *J. Theor. Biol.*, 246(2007) ; pp. 136-144.
- A.V. Hill, A. Jepson, M. Plebanski, S.C. Gilbert, Genetic analysis of host-parasite coevolution in human malaria, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 352(1997) ; pp. 1317-1325.
- R.D. Holt, J. Pickering, Infectious disease and species coexistence : a model of Lotka-Volterra form, *Am. Nat.*, Vol. 162, No. 2(Aug. 1985) ; pp. 196-211.
- J. Huang, E.D. Walker, P.E. Otienoburu, F. Amimo, J. Vulule, J.R. Miller, Laboratory tests of oviposition by the African malaria mosquito, *Anopheles gambiae*, on dark soil as influenced by presence or absence of vegetation, *Malaria Journal*, Vol. 5, No. 88(2006).
- J. Huang, G. Lu, S. Ruan, Existence of traveling wave solutions in a diffusive predator-prey model, *J. Math. Biol.*, 46(2003) ; pp. 132-152.
- B.-T. Huynh, N. Fievet, G. Gbaguidi, S. Borgella, B.G. Mévo, A. Massougbodji, P. Deloron, M. Cot, Malaria associated symptoms in pregnant women follow-up in Benin, *Malaria Journal*, Vol. 10, No. 72(2011).
- S.-B. Hsu, L.-I.W. Roeger, The final size of a SARS epidemic model without quarantine, *J. Math. Anal. Appl.*, 333(2007) ; pp. 557-566.
- O.A. Ignatyev, Homogeneous polynomials as Lyapunov functions in the stability research of solutions of difference equations, *Appl. Math. Comp.*, 216(2010) ; pp. 388-394.
- A. Iggidr, K. Niri, E. Ould Moulay Ely, Fluctuations in a SIS epidemic model with variable size population, *Appl. Math. Comp.*, 217(2010) ; pp. 55-64.
- L. Imhof, S. Walcher, Exclusion and persistence in deterministic and stochastic chemostat models, *J. Differential Equations*, 217(2005) ; pp. 26-53.
- H. Ishikawa, A. Ishii, N. Nagai, H. Ohmae, M. Harada, S. Suguri, J. Leafasia, A

mathematical model for the transmission of the plasmodium vivax malaria, *Parasitology International*, 52(2003); pp. 81-93.

D. Jiang, N. Shi, A note on nonautonomous logistic equation with random perturbation, *J. Math. Anal. Appl.*, 303(2005); pp. 164-172.

D. Jiang, N. Shi, X. Li, Global stability and stochastic permanence of a non-autonomous logistic equation with random perturbation, *J. Math. Anal. Appl.*, 340(2008); pp. 588-597.

J.-J. Jiao, L.-S. Chen, S.-H. Cai, Impulsive control strategy of a pest management SI model with nonlinear incidence rate, *Appl. Math. Model.*, 33(2009); pp. 555-563.

Z. Jin, M. Zhien, H. Maoan, Global stability of an SIRS epidemic model with delays, *Acta Mathematica Scientia*, Vol. 26B, No. 2(2006); pp. 291-306.

I. Kalashnikova, A vector-host model for epidemics, *Mathematics 420 Professor Crotty*, (May 5, 2004).

M.J. Keeling, M.E.J. Woolhouse, D.J. Shaw, L. Matthews, M. Chase-Topping, D.T. Haygon, S.J. Cornell, J. Kappey, J. Wilesmith, B.T. Grenfell, Dynamics of the 2001 UK foot-and-mouth epidemic : stochastic dispersal in a heterogeneous landscape *Science*, Vol. 294(26 Oct.2001); pp. 813-817.

M.J. Keeling, L. Danon, Mathematical modelling of infectious diseases *British Medical Bulletin*, 92(2009); pp. 33-42.

W.O. Kermack, A.G. McKendrick, A contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proc. R. Soc. Lond. A*, 115(1927); pp. 700-721.

W.O. Kermack and A.G. McKendrick, Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics. II. The Problem of Endemicity, *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 138 (1932), pp. 55-83.

W.O. Kermack and A.G. McKendrick, Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics. III. Further Studies of the Problem of Endemicity, *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 141 (1933), pp. 94-122.

K. Khan, J. Arino, W. Hu, P. Raposo, J. Sears, F. Calderon, C. Heidebrecht, M. Macdonald, J. Liauw, A. Chan, M. Gardam, Spread of a novel influenza A (H1N1) virus via global airline transportation, *N. Engl. J. Med.*, Vol. 361, No. 2(2009); pp. 212-214.

K.I. Kim, Z. Lin, L. Zhang, Avian-human influenza epidemic model with diffusion *Nonlinear Analysis : Real World Applications*, 11(2010); pp. 313-322.

I. Kleinschmidt, M. Bagayoko, G.P. Clarke, M. Craig, D. Le Sueur, A spatial statistical approach to malaria mapping, *International Journal of Epidemiology*, 29(2000); pp. 355-361.

J.C. Koella, R. Antia, Epidemiological models for the spread of anti-malaria resistance, *Malaria Journal*, Vol. 2, No. 3(2003).

J. Koopman, Modelling infection transmission, *Annu. Rev. Public Health*, 25(2004); pp. 303-326.

A. Korobeinikov Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS models epidemic, *Maths. Med. Biol.*, Vol.2, Issue. 21(2004); pp. 75-83.

A. Korobeinikov, P.K. Maini, A Lyapunov function and global properties for SIR and SEIR epidemiological models with nonlinear incidence, *Mathematical Biosciences and Engineering*, Vol. 1, Issue. 1(Jun., 2004); pp. 57-60.

A. Korobeinikov, G.C. Wake, Lyapunov functions and global stability for SIR, SIRS, and SIS epidemiological models, *Appl. Maths. Lett.*, 15(2002); pp. 955-960.

C. Koide, H. Seno, Sex ratio features of two-group SIR model for assymetric transmission of heterosexual disease, *Mathl. Comp. Model.*, Vol. 23, No. 4(1996); pp. 67-91.

Y. Kuang, Basic properties of mathematical population models, *J. Biomath.*, 17(2002); pp. 129-142.

A. Lajmanovich, J.A. Yorke, A deterministic model for gonorrhea in a nonhomogeneous population, *Mathematical Biosciences*, 28(1976); pp. 221-236.

J. La Salle, S. Lefschetz, Stability by Liapunov's direct method with applications, *New York Academic Press*, (1961).

A.A. Lashari, G. Zaman, Global dynamics of vector-borne disease with horizontal transmission in host population, *Comp. Math. Appl.*, 61(2011); pp. 745-754.

J. Legrand, A. Sanchez, F. Le Pont, L. Camacho, B. Larouze, Modeling the Impact of tuberculosis control strategies in highly endemic overcrowded prisons, *Plos One*, Vol. 3, Issue. 5 (May 2008).

P.H. Leslie, On the use of matrices in certain population mathematics, *Biometrika*, Vol. 33, Issue. 3 (Nov. 1945); pp. 183-212.

J. Li, D. Blackeley, R.J. Smith, The failure of R_0 , *Comput. and Math. Methods in Med.*, Article ID 527610 (2011).

G. Li, Z. Lin, Global stability of a SEIR epidemic model with infectious force in latent, infected and immune period, *Chaos, Solitons and Fractals*, 25(2005); pp. 1177-1184.

J. Li, X. Zou, Dynamics of an epidemic model with non-local infections for diseases with latency over a patchy environment, *J. Math. Biol.*, 60(2010); pp. 645-686.

J. Li, X. Zou, Modeling spatial spread of infectious diseases with a fixed latent period in a spatially continuous domain, *Bull. Math. Biol.*, 71(2009); pp. 2048-

2079.

M.Y. Li, Z. Shuai, C. Wang, Global stability of multi-group epidemic models with distributed delays, *J.M.A.A.*, 361(2010) ; pp. 38-47.

M.Y. Li, L.C. Wang, Global stability in some SEIR epidemic models, *Mathematical Biosciences*, Vol. 125, Issue. 2(1995) ; pp. 155-164.

G. Li, W. Wang, Z. Jin, Global stability of an SEIR epidemic model with constant immigration, *Chaos, Solitons and Fractals*, 30(2006) ; pp. 1012-1019.

L. Liu, Z. Han, X. Cai, J. Huang, Robust stabilization of linear differential inclusion system with time delay, *J. Math. Comp. Simu.*, Vol. 80, Issue 5(2010) ; pp. 951-958.

Z. Lin, M. Pedersen, Stability in a diffusive food-chain model with Michaelis-Menten functional response, *Nonlinear Analysis*, 57(2004) ; pp. 421-433.

A.L. Lloyd, R.M. May, Spatial Heterogeneity in Epidemic Models, *J. theor. Biol.*, 179(1996) ; pp. 1-11.

C.A. Lobo, N. Kumar, Sexual differentiation and development in the malaria parasite, *Parasitology Today*, Vol. 14, No. 4(1998) ; pp. 146-150.

F.J. López-Antuñano, Epidemiology and control of malaria and other arthropod born diseases, *Mem. Inst. Osw. Cruz, Rio de Janeiro*, Vol. 87, Suppl. III (1992) ; pp. 105-114.

V. Lorant, I. Thomas, D. Delière, R. Tonglet, Deprivation and mortality : the implications of spatial autocorrelation for health resources allocation, *Social Science and Medecine*, 53(2001) ; pp. 1711-1719.

Q. Lu, Stability of SIRS system with random perturbations, *Physica A*, 388(2009) ; pp. 3677-3686.

A.R. Lucas, A one-parameters family of stationary solutions in the Susceptible-Infected-Susceptible epidemic model, *Tohoku Math. J.*, 374(2011) ; pp. 258-271.

W. Ma, Y. Takeuchi, T. Hara, E. Beretta Permanence of an SIR epidemic model with distributed time delays, *J. Math. Anal. Appl.*, 54(2002) ; pp. 581-591.

I. G. Malkin, On the stability of automatic control systems, *Applied Math. and Mechanics*, vol. 16, No 4,(1952) ; pp. 581-591.

X. Mao, G. Marion, E. Renshaw, Environmental Brownian noise supresses explosions in population dynamics, *Stoch. Proc. Appl.*, 97(2002) ; pp. 95-110.

X. Mao, S. Sabanis, E. Renshaw, Asymptotic behaviour of the stochastic Lotka-Volterra model, *J. Math. Anal. Appl.*, 287(2003) ; pp. 141-156.

J.L. Massera, on Lyapounoff's conditions of stability, *Annals of mathematics (Se-*

- cond Series*), No. 3, Vol. 50(Jul. 1949) ; pp. 705-721.
- J.L. Massera, Contributions to stability theory, *Annals of mathematics*, No. 1, Vol. 64(July. 1956) ; pp. 182-206.
- N. Masuda, Effects of diffusion rates on epidemics spreads in metapopulation networks, *New Journal of Physic*, 12(2010) ; pp. s1-20.
- J. Mbang, Analyse de la stabilité des modèles intra-hôtes avec retard : application à des modèles intra-hôtes du paludisme et du V.I.H-1, *Thèse de doctorat de l'Université de Metz*,(2009).
- F.D. McCarthy, H. Wolf, Y. Wu, The growth costs of malaria, *National Bureau of Economic Research Working Paper*, No. 7541(2000).
- G. McDonald, The Epidemiology and Control of Malaria, *Oxford University Press*, (1957).
- J.S. McGough, K.L. Riley, A priori bounds for reaction-diffusion systems arising in chemical and biological dynamics, *Appl. Math. Comp.*, 163(2005) ; pp. 1-16.
- A.G. McKendrick, Applications of mathematics to medical problems, *Proc. Edinburgh Mathematical Society*, 44 (1925), pp. 1-34.
- F.E. McKenzie, E.M. Samba, The role of mathematical modeling in evidence-based malaria control, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 71(Suppl2), (2004) ; pp. 94-96.
- D.Y. Melesse, A.B. Gumel, Global asymptotic properties of an SEIRS model with multiple infectious stages, *J. Math. Anal. Appl.*, 366 (2010) ; pp. 202-217.
- J. Mena-Lorca, H.W. Hethcote, Dynamics models of infectious diseases as regulators of population sizes, *J. Math. Biol.*, 30(1992) ; pp. 693-716.
- X. Meng, J. Jiao, L. Chen, Two profitless delays for an SEIRS epidemic disease model with vertical transmission and pulse vaccination, *Chaos, Solitons and Fractals*, Vol. 40, Issue 5(2009) ; pp. 2114-2125.
- A.G. M'Kendrick, Applications to mathematics to medical problems, *Proceedings of the Edinburgh Mathematical Society*, 432(1926) ; pp. 98-130.
- C.E. Mills, J.M. Robins, M. Lipsitch, Transmissibility of 1918 pandemic influenza, *Nature*, 44(2004) ; pp. 904-906.
- J. Mintsa, M. Rachdi, J. Demongeot, Stochastic approach in modelling epidemic spread, *IEEE, Advanced Information Networking and Application* (2011) ; pp. 478-482.
- A. Moilanen, I. Hanski, Metapopulation dynamics : effects of habitat quality and landscape structure *Ecology*, Vol. 79, No. 7(1998) ; pp. 2503-2515.

- E. Moulay, Une contribution à l'étude de la stabilité en temps fini et la stabilisation, *Thèse de Doctorat de l'Université de Lille 1*, 2005.
- J. Müller, B. Schönfisch, M. Kirkilionis, Ring vaccination, *J. Math. Biol.*, 41(2000); pp. 143-171.
- Y. Nakata, T. Kuniya, Global dynamics of a class of SEIRS epidemic models in a periodic environment, *J. Math. Anal. Appl.*, 363 (2010); pp. 230-237.
- P.I. Ndiaye, D.J. Bicout, B. Mondet, P. Sabatier, Rainfall triggered dynamics of Aedes mosquito aggressiveness, *J. Theor. Biol.*, 243(2006); pp. 222-229.
- A.M. Noor, P.W. Gething, V.A. Alegana, A.P. Patil, S.I. Hay, E. Muchiri, E. Juma, R.W. Snow, The risk of malaria infection in Kenya in 2009, *BMC Infectious diseases*, Vol. 9, No. 180(2009).
- G. O'Dor, Critical behavior in reaction-diffusion systems exhibiting absorbing phase transitions, *Brazilian Journal of Physics*, Vol. 33, No. 3(Sep. 2003); pp. 431-436.
- M.K. Oli, M. Venkataraman, P.A. Klein, L.D. Wendland, M.B. Brown, Population dynamics of infectious diseases : A discrete time model, *Ecological Modelling*, 198(2006); pp. 183-194.
- S.M. O'Regan, T.C. Kelly, A. Korobeinikov, M.J.A. O'Callaghan, A.V. Pokrovskii, Lyapunov functions for SIR and SIRS epidemic models, *Applied Mathematic Letters*, 23(2010); pp. 446-448.
- O. Ovaskainen, B. Meerson, Stochastic models of population extinction, *Trends in Ecology and Evolution*, Vol. 25, No. 11(2010); pp. 643-652.
- P.Y.H. Pang, M. Wang, Strategy and stationary pattern in a three-species predator-prey model, *J. Differential Equations*, 200(2004); pp. 245-273.
- A.M.-M. Payne, Section of epidemiology and preventive medicine, *Proc. R. Soc. Med.*, Vol. 51(May 16, 1958); pp. 1009-1018.
- R. Peng, Asymptotic profiles of the positive steady state for an SIS epidemic reaction-diffusion model partI, *J. Differential Equations*, 247(2009a); pp. 1096-1119.
- R. Peng, S. Liu, Global stability of the steady states of an SIS epidemic reaction diffusion model, *Nonlinear Analysis*, 71(2009b); pp. 239-247.
- A.M. Perez, M.P. Ward, V. Ritacco, Simulation-model evaluation of bovine tuberculosis-eradication strategies in Argentine dairy herds, *Prev. Vet. Med.*, 54 (2002a); pp. 351-360.
- A.M. Perez, M.P. Ward, A. Charmandarian, V. Ritacco, , Simulation model of within-herd transmission of bovine tuberculosis in Argentine dairy herds, *Prev. Vet. Med.*, 54 (2002b); pp. 361-372.

- A. Pinto, M. Aguiar, J. Martins, N. Stollenwerk, Dynamics of epidemiological models, *Acta Biotheor.*, 58(2010) ; pp. 381-389.
- E.B. Postnikov, I.M. Sokolov, Continuum description of a contact infection spread in a SIR model, *Mathematical Biosciences*, 208(2007) ; pp. 205-215.
- P. Pucci, J. Serrin, The strong maximum principle revisited, *J. Differential Equations*, 196(2004) ; pp. 1-66.
- G. Quan, Z. Jin, Q.-X. Liu, L. Li, Emergence of strange spatial pattern in a spatial epidemic model, *Chin. Phys. Lett.*, Vol. 25, No. 6(2008) ; pp. 2296-2299.
- H. Rahmandad, J. Sterman, Heterogeneity and network structure in the dynamics of diffusion : comparing agent-based and differential equation models, *Management Science*, Vol. 54, No. 5(May 2008) ; pp. 998-1014.
- J. Ranta, P.H. Makela, A. Takala, E. Arjas, Predicting the course of meningococcal disease outbreaks in closed subpopulations, *Epidemiol. Infect.*, Vol. 123 (1999) pp. 359-371.
- D.G. Regan, D.P. Wilson, Modelling sexually transmitted infections : less is usually more for informing public health policy, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, Vol. 102, No. 3(2008) ; pp. 207-208.
- S. Riley, Large-scale spatial-transmission models of infectious disease, *Science*, Vol. 316, No. 5829(2007) ; pp. 1298-1301.
- C. Rogier, G. Sallet, Modélisation du paludisme, *Med. Trop.*, 64 (2004) ; pp. 89-97.
- L. Roques, Equations de réaction-diffusion non-linéaires et modélisation en écologie, *Thèse de Doctorat de l'Université Paris vi - Pierre et Marie Curie*, 2004.
- R. Ross, The logical basis of the sanitary policy of mosquito reduction, *N.S* Vol. XXII, No. 570(Dec. 1, 1905) ; pp. 689-699.
- R. Ross, The prevention of malaria, *Murray Ed.*, (1911).
- R. Ross, An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry PartI, *Proc. R. Soc. Lond. A*, Vol. 92, No. 638(Feb. 1, 1916) ; pp. 204-230.
- R. Ross, H.P. Hudson, An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry PartII, *Proc. R. Soc. Lond. A*, Vol. 93(1917) ; pp. 212-225.
- M. Roy, R.D. Holt, Effects of predation on host-pathogen dynamics in SIR models, *Theorl. Popu. Biol.*, 73(2008) ; pp. 319-331.
- M. Rozendaal, Epidemiology and control of malaria in Suriname, *Bulletin of PAHO*, Vol. 25, No. 4(1991) ; pp. 336-355.

- S. Ruan, D. Xiao, J.C. Beier, On the Delayed Ross-Macdonald Model for Malaria transmission, *Bull. Math. Biol.*, Vol. 70, No. 4(May 2008) ; pp. 1098-1114.
- P. Sabatier, D.J. Bicout, B. Durant, M.A. Dubois, Le recours à la modélisation en épidémiologie animale, *Epidémiol. et Santé Anim.*, 47(2005), 15-33.
- T. Sasaki, The effect of local prevention in an SIS model with diffusion, *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B.*, vol. 4, No. 3(Aug 2004) ; pp. 739-746.
- D.O. Schultz, J.E. Gibson, The variable gradient method for generating Lyapunov functions, *Trans. AIEE*, vol. 81,(1962) ; pp. 203-210.
- R.F. Sellers, K.A.J. Herniman, The effects of spraying on the amounts of airborne foot-and-mouth disease virus present in loose-boxes, *J. Hyg., Camb.*, Vol. 70, No. 3(1972) ; pp. 551-556.
- K.D. Silué, G. Raso, A. Yapi, P. Vounatsou, M. Tanner, E.K. N'Goran, J. Utzinger, Spatially-explicit risk profiling of Plasmodium falciparum infections at a small scale : a geostatistical modelling approach, *Malaria Journal*, Vol. 7, No. 111(2008).
- B.K. Singh, J.S. Rao, R. Ramaswamy, S. Sinha, The role of heterogeneity on the spatiotemporal dynamics of host-parasite metapopulation, *Ecological Modelling*, 180(2004) ; pp. 435-443.
- R. Shi, L. Chen, Stage-Strutured impute SI model for pest management, *Publishing corporation Discrete Dynamics in nature and society*, (2007), Article ID, pp. 97-608.
- J.J. Slotine, W. Li, Applied non linear control, *Prentice-Hall.*, 1991.
- T. Smith, J.D. Charlwood, W. Takken, M. Tanner, D.J. Spiegelhalter, Mapping the densities of malaria vectors within a single village, *Acta Tropica*, 59(1995) ; pp. 1-18.
- M. Song, W. Ma, Asymptotic properties of a revisited SIR epidemic model with density dependent birth rate and time delay, *Dynamics of Continuous, Discrete and Impulsive Systems Series A : Mathematical Analysis*, 13(2006) ; pp. 199-208.
- M. Song, W. Ma, Y. Takeuchi, Permanence of a delayed SIR epidemic model with density dependent birth rate, *J. Comp. Appl. Math.*, 201(2007) ; pp. 389-394.
- J. Stewart, M. Citta-Vanthemsche, Analyse : concepts et contextes. Volume 1, Fonctions dune variable, *Bruxelles : De Boeck*, DL(2011).
- Z. Teng, Y. Liu, L. Zhang, Persistence and extinction of disease in non-autonomous SIRS epidemic models with disease-induced mortality, *Nonlinear Analysis*, 69(2008) ; pp. 2599-2614.
- H.R. Thieme, P. van den Driessche, Global stability in cyclic epidemic models with disease fatalities, *Fields Inst. Commun.*, Vol. 21(1999) ; pp. 459-472.

- E. Tornatore, S.M. Buccellato, P. Vetro, Stability of a stochastic SIR system, *Physica A*, 354(2005); pp. 111-126.
- T. Tsutsui, N. Minamib, M. Koiwai, T. Hamaokaa, I. Yamanea, K. Shimura, A stochastic-modeling evaluation of the foot-and-mouth-disease survey conducted after the outbreak in Miyazaki, Japan in 2000, *Prev. Vet. Med.*, 61(2003); pp. 45-58.
- H.C. Tuckwell, R.J. Williams, Some properties of a simple stochastic epidemic model of SIR type, *Mathematical Biosciences*, 208(2007); pp. 76-97.
- M.B. Usher, A Matrix Model for Forest Management, *Biometrics*, 25 (1969), pp. 309-315.
- M.R. Van Dijk, B.C.L. Van Schaijk, S.M. Khan, M.W. Van Dooren, J. Ramesar, S. Kaczanowski, G.-J. Van Gemert, H. Kroeze, H.G. Stunnenberg, W.M. Eling, R.W. Sauerwein, A.P. Waters, C.J. Janse, Three members of the 6-cys protein family of plasmodium play a role in gamete fertility, *Plos Pathogens*, Vol. 6, Issue 4(April 2010).
- A. Viglione, G.B. Chirico, R. Woods, G. Blöschl, Generalised synthesis of space-time variability in flood response : an analytical framework, *Journal of Hydrology*, 394(2010); pp. 198-212.
- H. Wahlstrom, L. Englund, T. Carpenter, U. Emanuelson, A. Engvall, I. Vagsholm, A Reed-Frost model of the spread of tuberculosis within seven Swedish extensive farmed fallow deer herds, *Prev. Vet. Med.*, 35(1998); pp. 181-193.
- Y. Wang, J. Wang, L. Zhang, Cross diffusion-induced pattern in an SI model, *Appl. Math. Comput.*, 217(2010); pp. 1965-1970.
- X. Wang, J. Zhang, Existence of traveling wavefronts of discrete reaction-diffusion equations with delay, *J. Appl. Math. Comput.*, Vol. 35, No. 1-2(2011); pp. 19-36.
- J.-J. Wang, J.-Z. Zhang, Z. Jin, Analysis of an SIR model with bilinear incidence rate, *Nonlinear Analysis : Real World Applications* 11(2010); pp. 2390-2402.
- H.-M. Wei, X.-Z. Li, M. Martcheva, An epidemic model of a vector-borne disease with direct transmission and time delay, *J. Math. Anal. Appl.*, Vol. 342, No.2(2008); pp. 895-908.
- C. Wu, P. Weng, Stability analysis of a stage structured SIS model with general incidence rate, *Nonlinear Analysis : Real World Applications*, 11(2010); pp. 1826-1834.
- Y. Xia, O.N. Bjørnstad, B.T. Grenfell, Measles metapopulation dynamics : a gravity model for epidemiological coupling and dynamics, *Am. Nat.*, Vol. 164, No. 2(Aug. 2004); pp. 267-281.
- L. Yakob, M.B. Bonsall, G. Yan, Modelling Knowlesi malaria transmission in humans : vector preference and host competence , *Malaria Journal*, Vol. 9, No.

329(2010).

Y. Yang, D. Xu, Z. Feng, Analysis of a model with multiple infectious stages and arbitrarily distributed stage durations , *Math. Model. Nat. Phenom.*, Vol. 3, No. 7(2008).

P. Yongzhen, L. Shaoying, L. Changguo, C. Lansun, The dynamics of an impulse delay model with variable coefficients, *Applied Mathematical Modelling*, 33(2009) ; pp. 2766-2776.

N. Yoshida, T. Hara, Global stability of a delayed SIR epidemic model with density dependent birth and death rates, *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 201(2007) ; pp. 339-347.

J. Yu, D. Jiang , N. Shi, Global stability of two-group SIR model with random perturbation, *J. Math. Anal. Appl.*, 360(2009) ; pp. 235-244

E.C. Zeeman, Controversy in science : on the ideas of Daniel Bernoulli and René Thom, *Nieuw Arch. Wisk.* 11 (1993), p. 257.

F. Zhang, Z.-Z. Li, F Zhan, Global stability of an SIR epidemic model with constant infectious period, *Appl. Math. Comput.*, Vol. 199, Issue 1(2008) ; pp. 285–291.

T. Zhang, Z. Teng, Permanence and extinction for an nonautonomous SIRS epidemic model with time delay, *Appl. Math. Model.*, 33(2009) ; pp. 1058-1071.

Z. Zhonghua, P. Jigen, A SIRS epidemic model with infection-age dependence, *J. Math. Anal. Appl.*, Vol. 331, Issue 2(2007) ; pp. 1396–1414.

J.-S. Zhou, An SIS disease transmission model with Recruitment- Birth- Death demographics, *Math. Comp. Model.*, Vol. 21, No. 11(1995) ; pp. 1-11.

V.I. Zubov, Methods of A. M. Lyapunov and their Application, *Leningrad State University*, (1957).