



HAL
open science

Étude de modèles épidémiologiques : Stabilité, observation et estimation de paramètres

Derdei Bichara

► **To cite this version:**

Derdei Bichara. Étude de modèles épidémiologiques : Stabilité, observation et estimation de paramètres. Systèmes dynamiques [math.DS]. Université de Lorraine, 2013. Français. NNT : 2013LORR0011 . tel-01749335v2

HAL Id: tel-01749335

<https://theses.hal.science/tel-01749335v2>

Submitted on 8 Jul 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

présentée pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Mention : Mathématiques

par

Derdei BICHARA

ÉTUDE DE MODÈLES ÉPIDÉMIOLOGIQUES : STABILITÉ, OBSERVATION ET ESTIMATION DE PARAMÈTRES

Soutenue publiquement à Metz le 28 février 2013

Devant le jury composé de :

Rapporteurs :

PATRICK DE LEENHEER	Professeur, University of Florida, Gainesville
MOHAMED KHALADI	Professeur, Université Cadi Ayyad, Marrakech
ALAIN RAPAPORT	Directeur de recherche, INRA, Montpellier

Examineurs :

PHILIPPE ADDA	Maître de conférences, Université de Lorraine, Metz
YVES DUMONT	Directeur de recherche, CIRAD, Montpellier
ABDERRAHMAN IGGIDR	Chargé de recherche, INRIA, Metz

Directeur de thèse :

GAUTHIER SALLET	Professeur, Université de Lorraine, Metz
-----------------	--

Table des matières

Remerciements	iv
Résumé-Abstract	v
Introduction générale	1
1 Stabilité globale des modèles SIR et SIRS avec mortalité différentes	5
Introduction	5
1.1 Formulation du modèle	7
1.1.1 Stabilité du DFE	8
1.2 Stabilité globale de l'équilibre endémique	9
1.3 Modèle SIRS	11
1.4 Conclusion	11
2 Stabilité globale des modèles épidémiques SIS et SIRS multi-souches	12
Introduction	12
2.1 Modèle SIS avec transmission verticale	14
2.1.1 Le modèle	14
2.1.2 Équilibres et nombre de reproduction de base	15
2.2 Analyse de la stabilité globale	17
2.2.1 Stabilité globale du DFE	17
2.2.2 Stabilité globale et compétition exclusive	19
2.3 Modèle SIR	23
2.4 Simulations numériques	23
2.5 Conclusion	24

3	Stabilité globale des modèles épidémiques	
	SIS et SIRS avec la loi de l'action de masse	27
	Introduction	27
3.1	Mise en équation et stabilité du DFE	28
3.2	Non existence des orbites fermées	29
3.3	Stabilité globale de l'équilibre intérieur	34
3.4	Stabilité des équilibres frontières	38
3.5	Conclusion	45
4	Épidémiologie du paludisme et historique de ses	
	modèles intra-hôtes	46
	Introduction	46
4.1	Origines du paludisme	47
4.2	Les causes du paludisme	47
4.3	Transmission et cycle du parasite	48
	4.3.1 Cycle du parasite chez l'homme ou la schizogonie	48
	4.3.2 Cycle du parasite chez le vecteur ou la sporogonie	50
4.4	Modèles mathématiques	51
	4.4.1 Modèle vecteur-hôte de Ross	52
	4.4.2 Modèles Intra-hôte	54
5	Observateurs pour l'estimation des paramètres.	
	Application au paludisme	57
	Introduction	57
5.1	Estimation dynamique des PRBCs sequestrés	60
	5.1.1 Construction d'un observateur	60
5.2	Estimation du taux d'infection β	68
5.3	Applications	70
	5.3.1 Application 1	70
	5.3.2 Application 2 : Agrégation des variables	94
	5.3.3 Méthode de Gravenor et <i>al.</i> [48]	100
5.4	Suite de la preuve du Lemme 1	102
5.5	Conclusion	114
	Conclusion et perspectives	115
A	Outils mathématiques	118
A.1	Généralités sur les systèmes dynamiques	118
	A.1.1 Systèmes autonomes	119
	A.1.2 Notion de stabilité et point d'équilibre	121
	A.1.3 Systèmes monotones	122
A.2	Système triangulaire	123
A.3	Méthodes de Lyapunov	125

A.3.1	Le principe d'invariance de LaSalle	126
A.4	Quelques matrices particulières	127
A.5	Les matrices de Metzler	129
A.5.1	Matrices de Metzler irréductibles	134
A.5.2	Décomposition régulière d'une matrice de Metzler	136
A.6	Calcul de \mathcal{R}_0 : Méthode de van den Driessche et Watmough	137
A.7	Rappels sur la théorie de contrôle	139
A.7.1	Observabilité	139
A.7.2	Observateurs	142
A.7.3	Changement des coordonnées quand le système n'est pas observable	144
A.7.4	Observateurs à entrée inconnues	147

Remerciements

Une thèse se prépare avant tout dans une équipe et c'est à cette équipe MASAIE de l'INRIA Nancy-Grand Est que vont mes premiers remerciements. Je suis particulièrement reconnaissant pour les financements de mes différents séjours à l'étranger dans le cadre de cette thèse.

Ma gratitude va à mon directeur de thèse, Gauthier Sallet, de m'avoir accueilli dans son équipe. La confiance qu'il m'a fait m'a donné la motivation et le plaisir à découvrir la recherche de manière autonome. Plus que tes qualités mathématiques, c'est par tes qualités humaines que t'a su rendre ces années

Je tiens à remercier les membres du jury. À Patrick De Leenheer, Mohamed Khaladi et Alain Rapport qui m'ont fait l'honneur de rapporter cette thèse et de l'intérêt qu'ils ont accordé à ce travail. Je remercie Yves Dumont d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

J'adresse mes chaleureux remerciements à Abderrahman Iggidr pour son attention sur mes travaux. Durant la thèse, il arrive d'être démotivé et déprimé ; mais il suffisait d'une petite discussion avec Abderrahman pour être de nouveau confiant et prêt à attaquer les problèmes, sourire aux lèvres. Merci d'avoir su être aussi disponible jusqu'à la fin de cette thèse.

Mes sincères remerciements à Philippe Adda pour être patient lors de mes premiers pas en théorie du contrôle et de m'avoir fait confiance pendant ces années de thèse. Tes remarques, ton ouverture d'esprit et ta gentillesse m'ont été d'une grande utilité.

J'aimerais aussi remercier les amis de Metz qui, pour leur sympathie et bonne humeur, m'ont fait oublier ces moments déprimants durant la thèse.

Je désire exprimer toute ma reconnaissance à Ali Souleymane Dabye. N'eût été tes encouragements, cette thèse n'aurait probablement pas eu lieu.

Enfin je remercie ma famille pour leur soutien constant pendant ces années de thèse. Plus que tous, je leurs remercie de m'avoir accordé cette liberté de penser et faire comme bon me semblait.

Résumé

L'objectif de cette thèse est d'une part l'étude de la stabilité des équilibres de certains modèles épidémiologiques et d'autre part la construction d'un observateur pour l'estimation des états non mesurés et d'un paramètre clé pour un modèle intra-hôte. Nous proposons des extensions des modèles du type SIR, SIRS et SIS et nous étudions la stabilité globales de leur équilibres. En présence de plusieurs souches de pathogène d'un modèle SIS, on montre que le principe de compétition exclusive est vérifié : la souche qui maximise un seuil remporte la compétition en éliminant les autres souches. Il se trouve aussi que la souche gagnante est celle qui donne à l'équilibre le minimum de population hôte susceptible. Ceci peut-être interprété comme étant un principe de pessimisation. En considérant ce modèle avec cette fois une loi de contact de type fréquence-dépendante, on montre que la dynamique change et qu'un équilibre de coexistence existe et qui est globalement asymptotiquement stable sous certaines conditions. Le comportement asymptotique des deux équilibres frontières est aussi prouvée. L'étude de la stabilité des états d'équilibres est essentiellement faite par la construction des fonctions de Lyapunov combiné avec le principe d'invariance de LaSalle.

On considère un modèle intra-hôte structuré en classe d'âge du parasite *Plasmodium falciparum* avec une force d'infection général. Nous développons une méthode d'estimation de la charge parasitaire totale dont on ne sait mesurée par les méthodes actuellement connues. Pour cela nous utilisons les outils de la théorie du contrôle, plus particulièrement les observateurs à entrées inconnues, pour estimer les états non mesurés à partir des états mesurés (données). De cela nous déduisons une méthode d'estimation d'un paramètre inconnu qui représente le taux d'infection des globules rouges saines par les parasites.

Mots clés : Systèmes dynamiques non linéaires, modèles épidémiologiques, stabilité globale, compétition, méthodes de Lyapunov, modèles intra-hôte, observateurs, *Plasmodium falciparum*, modèles structurés en âges, estimation de paramètres.

Abstract

The purpose of this thesis is on the one hand to study stability of equilibria of some epidemic models and secondly to construct an observer to estimate the non-measured states and a key parameter in a within host model. We propose extensions of classical models SIR, SIRS and SIS and we study the global stability of their equilibria. In presence of multiple pathogen strains, we proved that competitive exclusion principle holds : the strain having the largest threshold wins the competition by eliminating the others. It turns out that the winning strain is the one for which the equilibrium gives the minimum of the susceptible host population. This can be interpreted as pessimization principle. By considering the same model with two strains and a frequency-dependent type of the contact law, we prove that dynamics changes and a coexistence equilibrium exists and it is globally asymptotically stable under some conditions. The asymptotic behavior of the two other boundary equilibria is also established. The stability study of equilibrium states is mainly done by construction of Lyapunov functions combined with LaSalle's invariance principle.

We consider an age-structured within-host model of the *Plasmodium falciparum* parasite with a general infection force. We develop a method to estimate the total parasite burden that cannot be measured by the current methods. To this end, we use some tools from control theory, more precisely observers with unknown inputs, to estimate the non measured states from the measured ones (data). From this, we deduce a method to estimate an unknown parameter that represents infection rate of healthy red blood cells by the parasites.

Keywords : Nonlinear dynamical systems, epidemic models, global stability, competition, Lyapunov's methods, within-host, observers, Plasmodium falciparum, age-structured models, parameter estimation.

Introduction générale

"Begin at the beginning," the King said gravely, "and go on till you come to the end : then stop."

— LEWIS CARROLL, *Alice in Wonderland*

La formulation en langage mathématique d'un phénomène concret a suscité la curiosité de beaucoup de mathématiciens depuis des décennies. Si la dynamique des populations remonte au 18^e siècle grâce à Fibonacci (la croissance d'une population de lapins), les modèles mathématiques décrivant une maladie infectieuse remontent à Bernoulli [16, 37] en 1766. D'autres travaux majeurs en épidémiologie mathématiques sont dus, à P. D. En'ko entre 1873 et 1894. Cependant, on peut dire que les fondations de l'épidémiologie mathématiques basées sur les modèles compartimentaux sont l'oeuvre de Sir Ronald Ross. En 1911, Sir Ronald Ross dans [118] donna le premier modèle mathématique de la transmission du paludisme. Ce modèle avec x_1 représentant la proportion des humains infectieux et x_2 la proportion des moustiques infectieux, s'écrit :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = mab_1x_2(1 - x_1) - \gamma x_1 \\ \dot{x}_2 = b_2a(1 - x_2)x_2 - \mu x_2 \end{cases} \quad (1)$$

Depuis lors, la modélisation mathématique est devenue un outil incontournable dans l'analyse de la dynamique des maladies infectieuses. En effet, Ross utilisera le modèle ci-dessus pour montrer que pour éradiquer le paludisme, il suffit de ramener la quantité de moustique infectieuse en dessous d'un certain seuil. Ronald Ross appela ce qu'on appelle aujourd'hui épidémiologie mathématique, la théorie des *happenings* ou encore pathométrie.

Plus tard, Alfred Lotka (1925) et Vito Volterra (1926) proposaient indépendamment le modèle proie-prédateur qui s'écrit, si x et y représentent respectivement les proies et les prédateurs, comme :

$$\begin{cases} \dot{x} = ax - bxy \\ \dot{y} = cxy - dy \end{cases} \quad (2)$$

Ce modèle proie-prédateur ou encore modèle de Lotka-Volterra, joue encore aujourd'hui un rôle déterminant en dynamique des populations et est considéré comme un modèle conceptuel de base.

Rappelons aussi que c'est Lotka [86] qui en 1923 fait une étude mathématique exhaustive du modèle de Ross (1).

En 1927, W.O. Kermack et A.G. McKendrick ont appliqué les idées de Ronald Ross pour étudier la dynamique de la transmission des maladies infectieuses humaines. Plus précisément, Kermack et McKendrick ont appliqué les idées de Ross pour les maladies dont la dynamique de transmission dépend de la fréquence et de l'intensité des interactions entre individus susceptibles (sains) et individus infectés et infectieux. Leur résultat fondamental [67] publié en 1927 (avec les extensions dans [68, 69]) continue à jouer, comme le modèle de Lotka-Volterra en dynamique des populations, un rôle central dans la théorie mathématique des maladies infectieuses. En notant S la population des susceptibles, I celle des infectés et par R la population des guéris ou "removed/recovered", le modèle de Kermack et McKendrick de base s'écrit :

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta S \frac{I}{N} \\ \dot{I} = \beta S \frac{I}{N} - \gamma I \\ \dot{R} = \gamma I \end{cases} \quad (3)$$

où $N = S + I + R$ est la population totale et $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0 > 0$, $R(0) = 0$. Bien que le concept du seuil, expression mathématique qui caractérise une condition nécessaire pour passer d'un état épidémiologique à un autre (plus précisément d'un état endémique à un état sans maladie ou inversement), soit l'oeuvre de Ross, c'est Kermack et McKendrick qui sont souvent cités pour l'introduction explicite de la notion du seuil. En effet, puisque N est constante, pour N assez grand on a l'approximation $S(0) \approx N$ et donc au début de l'infection, on a : $\dot{I} \approx (\beta - \gamma)I$ ou encore $I(t) \approx e^{(\beta - \gamma)t} I_0$. Ainsi, pour $\frac{\beta}{\gamma} > 1$ la maladie va persister et devenir endémique alors que si $\frac{\beta}{\gamma} < 1$ la maladie va disparaître. La quantité $\frac{\beta}{\gamma}$ est appelé seuil ou encore nombre de reproduction de base et noté \mathcal{R}_0 . Cette quantité, sans dimension, est définie comme le nombre de nouveaux cas d'infection causés par un individu infecté dans une population susceptible [36, 129]. Le modèle (3) devient plus difficile à étudier si on ajoute une dynamique vitale où la population n'est plus constante. On peut aussi considérer l'introduction d'une variable E pour les individus latents dans (3). La structure des modèles est identifiée par le flot des individus d'un compartiment à un autre. D'où les sigles du type :

$SI, SIR, SIRS, SIS, SEI, SEIR, SEIRS, etc.$

La compréhension de la dynamique et le contrôle des épidémies passe donc par la dynamique des modèles qui les représentent. C'est ce que disait J. A. Jacquez dans [123] :

«A major project in deterministic epidemiological modeling of heterogeneous populations is to find conditions for local and global stability of the equilibria and to work out the relations among these stability conditions, the threshold of epidemic take-off, and endemicity, and the basic reproduction.»

L'étude qualitative des modèles épidémiologiques telle que décrite par Jacquez est et a été un domaine de recherche tant intense que variée [23, 24, 52, 54, 55, 63, 64, 76, 125, 126, 129]. Une excellente revue de la littérature, mais pas très récente, a été faite par Hethcote [54].

La stabilité globale de l'équilibre endémique lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$ des modèles *SEIR* a été longtemps conjecturée et a été prouvée en 1995 par Li et Muldowney dans [83]. La preuve repose sur la nature compétitive du système et le fait que les systèmes compétitifs en dimension 3 satisfont le théorème de Poincaré-Bendixson. Pour les systèmes de dimension quelconque, une des méthodes les plus élégantes est celle de Lyapunov. Cette méthode est devenue populaire récemment en écologie et épidémiologie mathématiques. En 1977, Goh [44] l'utilisait pour la stabilité globale dans un système où plusieurs espèces sont en compétition. En 2004, Korobeinikov et Maini l'ont utilisée pour le modèle *SEIR* et ont donné une preuve simple du résultat de Li et Muldowney [83]. Cependant, les origines de cette fonction remontent à Volterra lui-même.

En ligne directrice de Jacquez et dans le souci d'exploration et de compréhension de certains modèles épidémiques, les trois premiers chapitres de cette thèse sont dédiés aux différents modèles, variantes des types classiques SIR, SIS et SIRS pour lesquels l'étude de la stabilité globale a été étudiée.

La modélisation mathématique des caractéristiques clés des épidémies, telle que la transmission de l'infection ont eu une importance considérable pour la compréhension de la dynamique des épidémies. Pour cela l'estimation de certains paramètres est requise car la méconnaissance de paramètres rends très difficile la confrontation des modèles aux données réelles. De plus, puisque seules quelques variables peuvent être mesurées (par exemple le nombre des infectés), est-il possible de les utiliser avec la dynamique du système pour pouvoir estimer les autres variables ? Ou encore, une fois que l'épidémie est propagée, comment connaître l'origine de la maladie, i.e l'état initial $I(0)$ par exemple ?

Par ailleurs, si les modèles épidémiologiques sont généralement assez semblables, chaque maladie infectieuse a ses propres particularités, caractéristiques et ses propres difficultés. C'est le cas du paludisme.

Le paludisme est l'une des maladies les plus mortifères et les plus complexes. En effet, une caractéristique du *Plasmodium falciparum*, agent pathogène du paludisme, est la séquestration i.e., les cellules du corps humain infectées par le parasite responsable du paludisme, se réfugient, à mi-chemin, dans les organes tels le cerveau ou le coeur, rendant inaccessibles toutes mesures de la quantité totale des parasites dans le corps d'un patient. Cette quantité de parasites dans le sang est un quantificateur clé dans la compréhension, le contrôle et l'éradication du paludisme. En effet les médicaments anti-paludiques sont connus pour avoir des effets sur les différents stades du parasite et la mortalité due au paludisme est plus liée à la quantité totale des parasites qu'à la quantité des parasites périphériques mesurable par les techniques médicaux standards (gouttes épaisses, frottis etc.). Par ailleurs, certains paramètres du modèle intra-hôte du paludisme tel le taux de transmission ne sont pas connus.

Dans cette thèse on propose une méthode d'estimation des états non mesurés à partir des données du terrain. De plus on déduira une méthode simple d'estimation d'un paramètre inconnu.

La thèse est organisée comme suit :

Dans le chapitre un, nous considérons les modèles SIR et SIRS avec des mortalités différentes dans chaque classe. La stabilité globale des équilibres est établie en utilisant les méthodes de Lyapunov. Ce résultat étend et améliore celui de Korobeinikov et Wake [72].

Dans le chapitre deux, nous considérons des modèles *SIS* et *SIRS* à population non constante et avec n différentes souches de pathogènes d'une maladie infectieuse. Nous considérons aussi ce modèle avec une transmission verticale. L'étude de la stabilité globale des équilibres a été faite. On montre sous des conditions génériques que le principe de compétition exclusive est vérifié. Pour chaque souche, un nombre de reproduction de base est associé. Il correspond au cas où seule cette souche existe. Le nombre de reproduction de base pour le système à n souches est le maximum de tous les nombres de reproduction de base. Nous définissons aussi un seuil équivalent. La souche qui remporte la compétition est celle qui maximise ce seuil. C'est aussi la souche la plus virulente, i.e., c'est la souche pour laquelle l'équilibre endémique donne le minimum des individus susceptibles dans la population hôte. C'est le principe de "pessimisation".

Dans le chapitre trois, on considérera le même modèle que celui du chapitre deux, mais cette fois on modélise le contact par la loi d'action de masse et une dynamique sans maladie de type exponentielle en l'absence d'infection. Avec ces deux modifications le comportement dynamique du système change. La stabilité globale des équilibres est étudiée.

Dans le chapitre quatre, on présente le paludisme dans son contexte biologique et surtout le comportement et les interactions du parasite avec les globules rouges sains de l'hôte humain. On présentera aussi dans ce chapitre les modèles intra-hôte du paludisme connus dans la littérature.

Dans le chapitre cinq, on propose une méthode d'estimation de la charge parasitaire totale à partir de la charge parasitaire périphérique. L'estimation de cette quantité est en effet fondamentale dans la lutte contre le paludisme. Pour cela, nous utiliserons les outils de la théorie de contrôle et plus particulièrement les observateurs à entrée inconnues. Par ailleurs on utilisera cette même méthode pour dériver une estimation du paramètre β qui représente le taux d'infection des globules rouges sains par les mérozoites libres.

Stabilité globale des modèles SIR et SIRS avec mortalité différentes

On compare parfois la cruauté de l'homme à celle des fauves, c'est faire injure à ces derniers.

— FYODOR DOSTOÏEVSKY, *Les frères Karamazov*

Sommaire

Introduction	5
1.1 Formulation du modèle	7
1.1.1 Stabilité du DFE	8
1.2 Stabilité globale de l'équilibre endémique	9
1.3 Modèle SIRS	11
1.4 Conclusion	11

Introduction

Le modèle *SIR* est un classique en épidémiologie mathématique. Plus particulièrement, Kermack et McKendrick [67] ont utilisé un modèle *SIR* pour prouver l'existence d'un seuil. Le modèle de Kermack et McKendrick est sans démographie, i.e. sans dynamique vitale. Les modèles *SIR* classiques sont aussi importants comme modèles conceptuels (similaires aux modèles proie-prédateur et espèces compétitives en écologie).

Lorsqu'une dynamique vitale y est ajoutée, le comportement asymptotique change. Quand le taux de mortalité est égal dans chaque compartiments *S*, *I* et *R* et un taux de natalité égal, la

stabilité globale des équilibres a été complètement étudiée dans [52, 53]. En fait, la population totale est constante, donc le système se réduit à un système plan. Ainsi, les méthodes de plan de phase (Poincaré-Birkhoff) et fonctions de Lyapunov pour la stabilité globale ont été obtenues.

Les modèles avec une population totale de taille variable sont souvent difficiles pour une analyse mathématique parce que la taille de la population est une variable additionnelle qui est gouvernée par une équation différentielle.

La stabilité globale des équilibres d'un modèle *SIR* avec une population totale constante, en utilisant les fonctions de Lyapunov est étudiée dans [72]. Cependant, dans ce modèle, les taux de mortalité dans *S* et *I* sont égaux et celui dans *R* est ajusté relativement au taux de mortalité de *S* et au taux de natalité. Cet ajustement est juste fait pour obtenir une population totale constante. Ceci est un peu artificiel. Le modèle avec une population constante se simplifie de deux façons :

- La loi de l'action de masse $\frac{SI}{N}$ se réduit à la loi bilinéaire $\tilde{\beta}SI$
- Le système devient plan.

Dans ce chapitre, nous proposons un modèle plus réaliste avec une population constante. Nous supposons, lequel est plus ou moins observable, que la natalité compense la mortalité. Notre modèle traite avec des mortalités différentes, en particulier avec sur-mortalité due à la maladie.

On note \mathcal{R}_0 le nombre de reproduction de base. Il est défini comme le nombre de nouveaux cas d'infection causé par un individu infecté dans une population susceptible [36, 129]. Nous prouvons dans ce chapitre la stabilité globale de l'équilibre sans maladie (DFE) si $\mathcal{R}_0 \leq 1$ et nous prouvons qu'il existe un unique équilibre endémique (EE) si $\mathcal{R}_0 \geq 1$, qui est globalement asymptotiquement stable sur le domaine privé de la variété stable du DFE.

L'analyse de la stabilité des modèles SIR classiques est connue depuis 1976 [52, 54]. La raison en est que l'étude de la stabilité de ces modèles se réduit aux systèmes plans, et donc les méthodes de plan de phases peuvent être utilisées : le théorème de Poincaré-Bendixon. Les orbites périodiques peuvent être exhibées en utilisant le critère de Dulac ou le critère de Busenberg et van den Driessche [24].

Dans la littérature récente, la méthode de Lyapunov a été utilisée avec succès pour prouver la stabilité globale de l'équilibre endémique. La méthode consiste à trouver une fonction, souvent notée V , définie positive telle que sa dérivée le long des trajectoires est définie négative. Si la dérivée \dot{V} est seulement négative, le principe d'invariance de LaSalle étend la méthode de Lyapunov dans certains cas. Cette fonction est très difficile à trouver. Cependant, la classe de fonctions

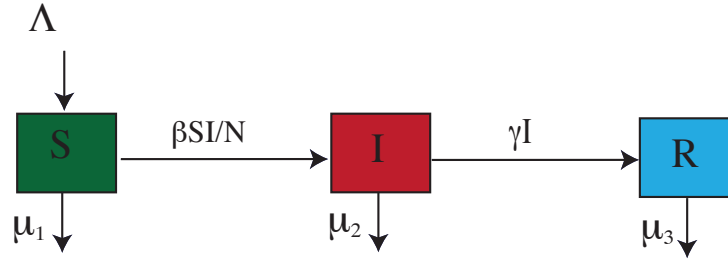
$$V = \sum_{i=1}^n a_i (x_i - \bar{x}_i \log x_i)$$

est utilisée. Cette fonction a une longue histoire dans l'application des modèles du type Lotka-Volterra et a été découverte par Volterra lui-même ; cependant il n'a pas utilisé le vocabulaire et la théorie des fonctions de Lyapunov. En 2002, Korobeinikov et Wake ont utilisé ce type de fonction pour prouver la stabilité des modèles SIR, SIRS et SIS dans [72] et en 2004, pour les modèles *SEIR* et *SEIS* [71] et donnent une preuve simple des résultats de Li et Muldowney [83].

Dans la première section, nous formulons le modèle et étudions la stabilité globale du DFE quand $\mathcal{R}_0 \leq 1$. En deuxième section, nous étudions la stabilité globale de l'équilibre endémique si $\mathcal{R}_0 > 1$. Nous déduisons des résultats pour les modèles *SIR*. Enfin, la conclusion est faite en section 4.

1.1 Formulation du modèle

Nous considérons une population N divisée en classes des individus susceptibles, infectieux et guéris (ou retirés), avec $S(t)$, $I(t)$ et $R(t)$ leurs nombres au temps t , c'est-à-dire $N = S(t) + I(t) + R(t)$. Nous supposons qu'il n'y a pas de transmission verticale, donc tous les nouveaux nés sont susceptibles. Nous supposons aussi que la natalité Λ compense les mortalités. Donc $\Lambda = \mu_1 S + \mu_2 I + \mu_3 R$. Le paramètre γ est le taux de guérison. Notons que, dans notre modèle, la maladie confère une immunité permanente. Le paramètre β est le "per capita" taux de contact effectif des infectieux. Nous modélisons le contact par la loi d'action de masse. Nous avons le graphe suivant :



La dynamique de ce modèle est donnée par le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \beta \frac{SI}{N} - \mu_1 S \\ \dot{I} = \beta \frac{SI}{N} - \mu_2 I - \gamma I \\ \dot{R} = \gamma I - \mu_3 R \end{cases} \quad (1.1)$$

Qui se réduit à

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta \frac{SI}{N} + \mu_2 I + \mu_3 R \\ \dot{I} = \beta \frac{SI}{N} - \mu_2 I - \gamma I \\ \dot{R} = \gamma I - \mu_3 R \end{cases} \quad (1.2)$$

La taille de la population est constante, i.e : $S + I + R = N$, Nous pouvons donc omettre l'équation des guéris. Nous obtenons donc le système plan :

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta \frac{SI}{N} + \mu_2 I + \mu_3 (N - S - I) \\ \dot{I} = \beta \frac{SI}{N} - (\mu_2 + \gamma) I \end{cases}$$

Par raison de simplicité nous considérons les prévalences, i.e. les proportions.

1.1 Formulation du modèle

Si on note $\frac{S}{N}, \frac{I}{N}$, les proportions de susceptibles et d'infectieux, encore par S and I . Alors système (1.2) se réduit à :

$$\begin{cases} \dot{S} = \mu_3 + (\mu_2 - \mu_3)I - \mu_3 S - \beta SI \\ \dot{I} = \beta SI - (\mu_2 + \gamma) I \end{cases} \quad (1.3)$$

Nous avons $0 \leq S, 0 \leq I$ and $S + I \leq 1$. Le domaine biologique de ce système est le simplexe standard. L'ensemble $\Omega = \{(S, I) : S \geq 0; I \geq 0; S + I \leq 1\}$ est un compact positivement invariant pour (1.3). Le système est bien posé.

Le nombre de reproduction de base est donné par :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\mu_2 + \gamma}.$$

1.1.1 Stabilité du DFE

Le système (1.3) a un équilibre sans maladie, qui est donné par $(S^*, 0) = (1, 0)$.

Théorème 1.1.

Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$ alors le DFE est globalement asymptotiquement stable sur Ω .

Preuve.

On considère la fonction de Lyapunov $V(S, I) = I$. Nous avons :

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \dot{I} \\ &= \beta SI - (\mu_2 + \gamma) I \\ &= I(\mathcal{R}_0 S - 1)(\mu_2 + \gamma) \\ &\leq 0 \end{aligned}$$

De plus $\dot{V} = 0$ si $I = 0$ ou $S = S^*$ et $\mathcal{R}_0 = 1$. Donc le plus grand ensemble invariant contenu dans cet ensemble est $\mathcal{L} = \{(S, I) \in \Omega / \dot{V}(S, I) = 0\}$ qui est réduit au DFE. Puisque nous sommes dans un compact positivement invariant, Par le principe d'invariance de LaSalle [80, 17] , le DFE est globalement asymptotiquement stable dans Ω . □

Remarque 1.1. *Contrairement aux théorèmes de Lyapunov, le principe d'invariance de LaSalle ne requiert pas que la fonction $V(x(t))$ soit définie positive. Si le plus grand ensemble invariant M , contenu dans l'ensemble E des points où \dot{V} est nulle, est réduit au point d'équilibre, i.e. si $M = \{x_0\}$, le principe d'invariance de LaSalle permet de conclure que l'équilibre est attractif. Mais l'inconvénient du principe de LaSalle, est qu'il prouve seulement l'attractivité du point d'équilibre. Il est bien connu que dans les cas nonlinéaires, l'attractivité n'implique pas la stabilité. Mais quand la fonction $V(x(t))$ n'est pas définie positive, la stabilité de Lyapunov peut être prouvé. C'est pourquoi le principe de LaSalle est souvent maladroitement cité. Des conditions additionnelles permettent, avec le principe de LaSalle, de vérifier la stabilité asymptotique. Pour*

obtenir la stabilité du principe de LaSalle, un travail supplémentaire est nécessaire. Le résultat le plus complet, dans but de l'utilisation du principe de LaSalle pour prouver la stabilité asymptotique, a été obtenue par LaSalle lui-même (LaSalle :[77], en 1968, complété dans 1976 [78].)

1.2 Stabilité globale de l'équilibre endémique

Un équilibre pour le système (1.3), différent du DFE, est donné par (\bar{S}, \bar{I}) , où

$$\bar{S} = \frac{\mu_2 + \gamma}{\beta} = \frac{1}{\mathcal{R}_0} \quad \text{et} \quad \bar{I} = \frac{\mu_3}{\mu_3 + \gamma} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)$$

Cet équilibre est dans le simplexe, i.e., $0 \leq \bar{S}$, $0 \leq \bar{I}$ and $\bar{S} + \bar{I} \leq 1$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 > 1$. Clairement $0 \leq \bar{I}$ est équivalent à $\mathcal{R}_0 \geq 1$. Maintenant nous pouvons écrire

$$\bar{S} + \bar{I} = \frac{\frac{\gamma}{\mathcal{R}_0} + \mu_3}{\gamma + \mu_3}$$

Quand $\mathcal{R}_0 = 1$ cet équilibre coïncide avec le DFE. Alors il existe un unique équilibre dans l'intérieur du simplexe si et seulement $\mathcal{R}_0 > 1$.

Théorème 1.2.

Si $\mathcal{R}_0 > 1$, le DFE est instable et il existe un unique équilibre endémique (\bar{S}, \bar{I}) qui est globalement asymptotiquement stable sur le domaine $\Omega \setminus [0, 1] \times \{0\}$. En d'autres termes sur le simplexe privé de la variété stable du DFE.

Preuve.

Si $\mathcal{R}_0 > 1$ l'instabilité DFE viens de [36].

Soit Ω_1 l'ensemble défini par $\Omega_1 = \left\{ (S, I) / S \geq \frac{\mu_2 - \mu_3}{\beta}, I \geq 0, S + I \leq 1 \right\}$. L'ensemble Ω_1 est un compact positivement invariant. Nous considérons sur $\overset{\circ}{\Omega}_1$ la fonction de Lyapunov définie par

$$V(S, I) = (S - \bar{S}) - \frac{\mu_3 + \gamma}{\beta} \log \frac{-\mu_2 + \mu_3 + \beta S}{-\mu_2 + \mu_3 + \beta \bar{S}} + (I - \bar{I}) - \bar{I} \log \frac{I}{\bar{I}}$$

Il est facile de vérifier que V est définite positive, c'est-à-dire $V(S, I) \geq 0$ and $V(\bar{S}, \bar{I}) = 0$ si et

seulement si $(S, I) = (\bar{S}, \bar{I})$. Sa dérivée le long des trajectoires de (1.3) est donnée par :

$$\begin{aligned}
 \dot{V}(S, I) &= \dot{S} - (\mu_3 + \gamma) \frac{\mu_3 + (\mu_2 - \mu_3)I - \mu_3 S - \beta SI}{-\mu_2 + \mu_3 + \beta S} + \\
 &\quad \beta SI - (\mu_2 + \gamma)I - \bar{I}(\beta S - (\mu_2 + \gamma)) \\
 &= \dot{S} - (\mu_3 + \gamma) \frac{(\mu_3 - \mu_3 S)}{-\mu_2 + \mu_3 + \beta S} + (\mu_3 + \gamma)I + \\
 &\quad \beta SI - (\mu_2 + \gamma)I - \bar{I}(\beta S - (\mu_2 + \gamma)) \\
 &= \mu_3(1 - S) - (\mu_3 + \gamma) \frac{(\mu_3 - \mu_3 S)}{-\mu_2 + \mu_3 + \beta S} - \bar{I}(\beta S - (\mu_2 + \gamma)) \\
 &= \mu_3(1 - S) \left[1 - \frac{\mu_3 + \gamma}{-\mu_2 + \mu_3 + \beta S} \right] - \bar{I}(\beta S - (\mu_2 + \gamma)) \\
 &= \mu_3(1 - S) \left(\frac{-\beta \bar{S} + \beta S}{-\mu_2 + \mu_3 + \beta S} \right) - \frac{\mu_3}{\mu_3 + \gamma} (1 - \bar{S})(\beta S - \beta \bar{S}) \\
 &= -\mu_3 \beta (\bar{S} - S) \left[\frac{1 - S}{-\mu_2 + \mu_3 + \beta \bar{S}} - \frac{1 - \bar{S}}{\mu_3 + \gamma} \right] \\
 &= -\mu_3 \beta (\bar{S} - S) \left[\frac{1 - S}{-\mu_2 + \mu_3 + \beta S} - \frac{1 - \bar{S}}{-\mu_2 + \mu_3 + \beta \bar{S}} \right] \\
 &= -\frac{\beta \mu_3}{\mu_3 + \gamma} \left[\frac{-\mu_2 + \beta + \mu_3}{-\mu_2 + \beta + \beta S} \right] (S - \bar{S})^2 \\
 &\leq 0
 \end{aligned}$$

Ainsi, on conclut que \dot{V} est semi-définie positive. L'équilibre endémique est donc stable par les théorèmes de Lyapunov. Nous prouvons l'attractivité de l'équilibre endémique en utilisant le principe de Lasalle.

L'ensemble sur lequel $\dot{V} = 0$ est donné par $E = \left\{ (S, I) \in \overset{\circ}{\Omega}_1 / S = \bar{S} \right\}$. Sur cet ensemble, nous avons

$\dot{S} = \mu_3 + (\mu_2 - \mu_3)I - \mu_3 \bar{S} - \beta \bar{S}I = 0$, d'où $I = \frac{\mu_3 - \mu_3 \bar{S}}{\beta \bar{S} - \mu_2 + \mu_3} = \bar{I}$. De plus, le plus grand ensemble

invariant contenu dans $\left\{ (S, I) \in \overset{\circ}{\Omega}_1 / \dot{V}(S, I) = 0 \right\}$ est réduit à l'équilibre endémique. Donc (\bar{S}, \bar{I}) est

attractif. Donc l'EE est GAS sur $\overset{\circ}{\Omega}_1$.

Si $S \leq \frac{\mu_2 - \mu_3}{\beta}$, nous avons :

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \mu_3 + (\mu_2 - \mu_3)I - \mu_3 S - \beta SI \\
 &= \mu_3(1 - S) + (\mu_2 - \mu_3 - \beta S)I \\
 &> 0
 \end{aligned}$$

Par ailleurs toutes les trajectoires dans $\overset{\circ}{\Omega} \setminus \overset{\circ}{\Omega}_1$ entrent dans $\overset{\circ}{\Omega}_1$, i.e l'ensemble $\overset{\circ}{\Omega}_1$ est absorbant. Ainsi l'EE est GAS sur $\overset{\circ}{\Omega}$.

Sur la frontière $S = 0$ et $S + I = 1$, le champ de vecteurs pointe strictement vers l'intérieur de Ω . Seul l'axe S est invariant. L'équilibre endémique est GAS sur $\Omega \setminus \{(S, I) : I = 0; 0 \leq S \leq 1\}$. \square

1.3 Modèle SIRS

Dans cette section, nous considérons un modèle SIRS avec différentes mortalités. Avec la même notation que ci-dessus, nous avons le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \beta \frac{SI}{N} - \mu_1 S + \nu R \\ \dot{I} = \beta \frac{SI}{N} - \mu_2 I - \gamma I \\ \dot{R} = \gamma I - (\mu_3 + \nu) R \end{cases} \quad (1.4)$$

qui se réduit à

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta \frac{SI}{N} + \mu_2 I + (\mu_3 + \nu) R \\ \dot{I} = \beta \frac{SI}{N} - (\mu_2 + \gamma) I \\ \dot{R} = \gamma I - (\mu_3 + \nu) R \end{cases} \quad (1.5)$$

Le système (1.5) est exactement système (1.2) où μ_3 est remplacé par $\mu_3 + \nu$.

1.4 Conclusion

Dans cette contribution, nous avons prouvé la stabilité globale des modèles *SIR* et *SIRS* avec mortalité différentes par les méthodes de Lyapunov. Nous complétons et améliorons les résultats de Korobeinikov et Wake [72].

Les avancées de la biologie ont mis en lumière l'évolution des agents pathogènes responsables de certaines maladies. Plusieurs agents pathogènes se développent en plusieurs souches. Les agents pathogènes des maladies comme la gonorrhée, la dengue, la grippe ou l'*influenza* entre autres sont connus pour avoir plusieurs souches. Comprendre le mécanisme qui conduit à la coexistence ou à l'exclusion est d'une grande importance pour une bonne stratégie de lutte. On verra dans le chapitre qui suit ce qui se passe pour des modèles *SIS* et *SIRS* sous certaines hypothèses.

Les résultats de ce chapitre ont fait l'objet d'une publication [3] parue dans l'International Journal of Pure and Applied Mathematics. Il est disponible au <http://www.ijpam.eu/contents/2012-80-3/14/index.html>.

**Stabilité globale des modèles épidémiques
SIS et SIRS multi-souches**

Trouver une fonction de Lyapunov requiert une ingéniosité considérable, une intuition et peut-être de la chance.

— H. SMITH ET P. WALMAN, *La théorie du chémostat*

Sommaire

Introduction	12
2.1 Modèle SIS avec transmission verticale	14
2.1.1 Le modèle	14
2.1.2 Équilibres et nombre de reproduction de base	15
2.2 Analyse de la stabilité globale	17
2.2.1 Stabilité globale du DFE	17
2.2.2 Stabilité globale et compétition exclusive	19
2.3 Modèle SIR	23
2.4 Simulations numériques	23
2.5 Conclusion	24

Introduction

Un des principes les plus connus de l'écologie théorique est le principe de compétition exclusive, parfois appelé loi de Gause, qui stipule : "*deux espèces en compétition pour la même ressource ne peuvent pas coexister indéfiniment sur la même niche écologique*" [42, 82, 93, 96]. Cependant,

selon Armstrong et McGehee [6], Volterra [132] a été le premier à utiliser un modèle mathématique pour suggérer que la coexistence indéfinie de deux ou plusieurs espèces limitées par la même ressource est impossible. Une littérature abondante a été dédiée sur la validation de ce principe pour des modèles épidémiologiques et/ou hôte-parasite [1, 2, 6, 10, 22, 25, 26, 33, 42, 60, 61, 81, 82, 93, 94, 95, 96] et les références qui y sont.

En épidémiologie mathématique, le papier classique [22] prouve une compétition exclusive d'une infection avec différentes souches dans une seule population hôte. Quand une seule souche est présente, un nombre de reproduction de base peut être calculé [36, 129]. Donc chaque souche est associée avec un tel nombre. Les auteurs montrent que le principe de compétition exclusive est génériquement vérifié et que la souche qui l'emporte est celle dont le nombre de reproduction de base est le plus grand. Plus précisément, il est prouvé que toutes les souches, sauf une, vont disparaître et que la souche victorieuse va persister. Le modèle [22], considéré par Bremermann et Thieme, est un modèle SIS avec n souches.

Dans [1] Ackeh et Allen considèrent un modèle SIR avec n souches et une transmission verticale. Ils généralisent celui avec deux pathogènes étudié par Andreasen et Pugliese [11]. Ils supposent pour la dynamique de la population un taux de natalité constant et un taux de mortalité nonlinéaire. En tout, la dynamique de la population, sans maladie, est de type logistique généralisé. Ils suppose aussi une transmission verticale. L'analyse est faite avec la loi de l'action de masse comme incidence. Dans [2], les auteurs considèrent les modèles SIS and SIR avec l'incidence standard. Dans les deux cas, ils obtiennent des conditions pour une compétition exclusive entre les n souches. Une de ces conditions implique la maximisation du taux de reproduction de base pour la souche victorieuse. Comme dans le papier de Bremermann et Thieme, c'est un résultat de persistance .

Dans [62], un système analogue a été considéré avec une fonction de recrutement générale $f(N)$, mais sans transmission verticale. Des résultats de compétition exclusive ont été obtenus (Theorem 3.3) sous des hypothèses additionnelles. La stabilité de l'équilibre endémique a été obtenue mais malheureusement, comme indiqué par les auteurs, les hypothèses considérées sont généralement difficiles à vérifier. L'étude du système réduit est encore en cours.

Récemment l'attention a été focalisée sur la compréhension des facteurs qui conduisent à la coexistence ou à la compétition exclusive [34, 127]. En l'absence d'infections multiples et sous l'hypothèse d'une complète immunité croisée, seule la souche du parasite qui a le taux de reproduction de base maximal persiste (Voir [127]). Ce résultat a été prouvé avec peu de restrictions. Cependant la validité d'un tel principe a été un défi. Par exemple quand l'infection est transmise à la fois verticalement et horizontalement, les simulations ont suggérées que les souches avec un faible virulence peuvent l'emporter sur les souches avec un taux de reproduction de base plus élevé [85].

Pour continuer à explorer ce problème, nous considérons un modèle SIS ou SIR avec une transmission verticale et horizontale et une dynamique de population différente. Dans notre modèle SIR nous supposons, plus généralement, que quand un individu guérit alors seule une fraction est immunisée-croisée. L'autre partie des individus redeviennent susceptibles après la guérison. Nous considérons la loi de l'action de masse bilinéaire pour modéliser le contact. Nous supposons, si nécessaire, une totale immunité croisée et sans superinfection. Nous prouvons sous des conditions génériques que le principe de compétition exclusive s'applique. A la différence des autres résultats, ce n'est pas le taux de reproduction de base qui détermine le destin d'une souche. Nous associons à chaque souche i un

"threshold" ou seuil $\mathcal{T}_{0,i}$. C'est un threshold puisque $\mathcal{T}_{0,i} > 1$ est équivalent à $\mathcal{R}_{0,i} > 1$. La souche qui maximise son threshold emporte la compétition. Ainsi nous pouvons parler d'une maximisation d'un threshold mais pas d'une maximisation du taux de reproduction de base. Nous prouvons qu'un équilibre endémique existe et que cet équilibre est globalement asymptotiquement stable. En fait la souche victorieuse est celle qui minimise le nombre des susceptibles à l'équilibre ; c'est nécessairement la souche qui maximise son taux de reproduction de base. Le même genre de phénomène est observé dans [61]. Ceci peut être vu comme un principe de pessimization [35].

De nombreux auteurs [1, 2, 22] prouvent la compétition exclusive par persistance : sous certaines conditions, toutes les densités des souches infectées, sauf une tendent vers 0. La souche restante reste positive, i.e., est persistente.

Nous considérons dans ce chapitre, des modèles avec des dynamique de population différentes. Nous considérons les modèles SIS ou SIR avec une transmission horizontale et verticale. Nous considérons un recrutement constant (ou immigration des individus susceptibles) et un taux de mortalité constant, qui donne la dynamique sans maladie $\dot{N} = \Lambda - \mu N$.

Notre loi est moins générale mais nous pouvons obtenir des résultats plus précis. Nous avons toujours un unique équilibre sans maladie (DFE) et quand le taux de reproduction de base est supérieur ou égal à un, des équilibres endémiques frontières existent. Sous une condition générique nous prouvons qu'il y a un équilibre sur une face de l'orthant positif, qui correspond à l'extinction de toutes les souches sauf une, qui est globalement asymptotiquement stable dans l'intérieur de l'orthant et de la face correspondante. Nous décrivons aussi la stabilité sur chaque face. L'évolution dans une face de l'orthant correspond biologiquement à la non-existence de certaines souches.

Dans ce chapitre nous prouvons ce résultat par l'utilisation de fonctions de Lyapunov. En fait, la fonction que nous utilisons est un du type "Volterra". Ce genre de fonction est maintenant utilisées avec succès pour établir des résultats de global stabilité pour les modèles épidémiologique. Voir par exemple les références dans [40, 128].

Ce chapitre est organisé comme suit :

Dans la première section, nous introduisons un modèle SIS spécial, avec une transmission verticale. Dans cette section nous calculons les équilibres et le taux de reproduction de base. Nous définissons aussi un seuil équivalent.

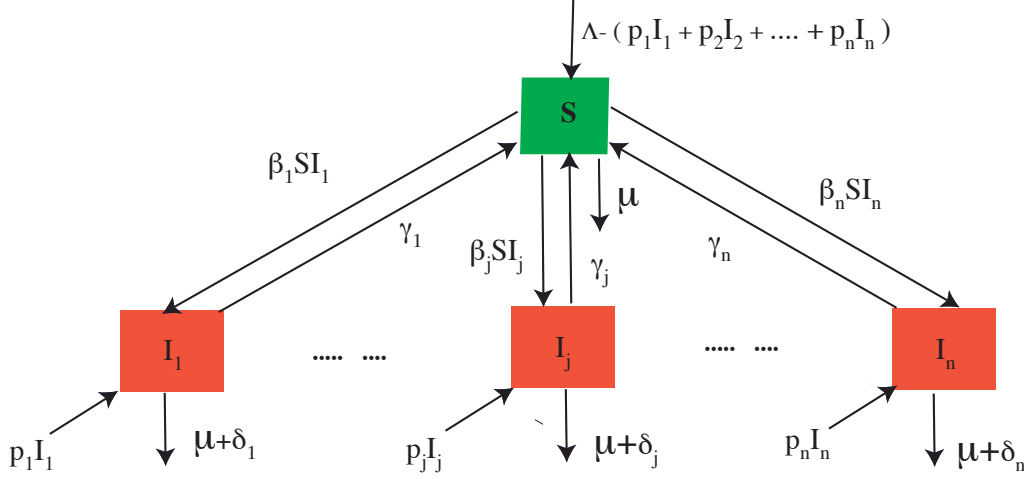
La section 2 est dédiée à l'étude de la stabilité, avec des hypothèses générique non restrictives. Nous obtenons des résultats de stabilité globale sur le domaine biologique. La dernière section examine le cas d'un modèle SIR avec une transmission verticale.

2.1 Modèle SIS avec transmission verticale

2.1.1 Le modèle

Nous supposons qu'il existe n souches de pathogènes. La population hôte est divisée en individus susceptibles et infectés. Le nombre des individus susceptibles sera noté par S , et le nombre des individus infectés par la souche i sera noté par I_i . On considère ici la loi de l'action de masse et une transmission horizontale. Nous supposons qu'une fraction des nouveaux-nés, issus d'individus infectés, est infectée et infectieuse. En d'autres termes, il y a une transmission verticale. Une fraction

p_i des nouveaux-nés de la classe infectée I_i est infectée à la naissance. Donc, $p_i I_i$ individus entrent dans la classe infectée I_i et la même quantité est soustraite du recrutement dans le compartiment des susceptibles. Quand les individus guérissent, ils redeviennent susceptibles de contracter la maladie. Le modèle est représenté dans la Figure 2.1.1.


 FIGURE 2.1 – Un modèle SIS avec n souches

Ce modèle peut être décrit par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \sum_{i=1}^n \beta_i S I_i + \sum_{i=1}^n (\gamma_i - p_i) I_i - \mu S, \\ \dot{I}_i = \beta_i S I_i - (\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i) I_i, \text{ for } i = 1, \dots, n. \end{cases} \quad (2.1)$$

Les différents paramètres de notre modèle sont définis comme suit :

Λ : Recrutement des individus susceptibles (naissance, ...);

β_i : coefficient de transmission par la i -ème souche;

μ : taux de mortalité naturelle;

δ_i : mortalité additionnelle causée par la i -ème souche;

γ_i : taux de guérison de la i -ème souche;

p_i : taux auquel un infectieux (par la i -ème souche) donne naissance a un nouveau infecté.

Nous supposons que

$$(H) : \quad \gamma_i \geq p_i \text{ pour } i = 1, \dots, n \quad (2.2)$$

Cette hypothèse assure que le recrutement $\Lambda + \sum_{i=1}^n (\gamma_i - p_i) I_i$ dans le compartiment des susceptibles est toujours positif.

2.1.2 Équilibres et nombre de reproduction de base

Notons par $N = S + \sum_{i=1}^n I_i$ la population hôte totale. La dynamique de N est donnée par :

$$\dot{N} = \Lambda - \mu N - \sum_{i=1}^n \delta_i I_i \leq \Lambda - \mu N.$$

La région définie par :

$$\Omega = \left\{ (S, I) \in \mathbb{R}_+^{n+1} \mid S + \sum_{i=1}^n I_i \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}$$

est donc un ensemble compact positivement invariant et attractif pour le système (5.4).

L'équilibre sans maladie (DFE) est donné par $(S^*, 0, \dots, 0)$ avec $S^* = \frac{\Lambda}{\mu}$. Cet équilibre est inclus dans Ω .

En présence de la seule souche i le modèle est le système bidimensionnel (avec S et I_i). Le nombre de reproduction ratio [36, 129] de ce modèle, se calcule en utilisant la décomposition :

$$\mathcal{F}(S, I_i) = \begin{bmatrix} 0 \\ \beta_i S I_i + p_i I_i \end{bmatrix}, \quad \text{and} \quad \mathcal{V}(S, I_i) = \begin{bmatrix} \Lambda - \beta_i S I_i + (\gamma_i - p_i) I_i - \mu S \\ -(\mu + \delta_i + \gamma_i) I_i \end{bmatrix}.$$

Les Jacobiennes de ces matrices sont

$$D\mathcal{F}(S, I_i) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ \beta_i I_i & \beta_i S + p_i \end{bmatrix},$$

$$D\mathcal{V}(S, I) = \begin{bmatrix} -\beta_i I_i - \mu & -\beta_i S + (\gamma_i - p_i) \\ 0 & (\mu + \delta_i + \gamma_i) \end{bmatrix},$$

Et donc,

$$\mathbb{F} = \beta_i S^* + p_i \quad \text{et} \quad \mathbb{V} = -(\mu + \delta_i + \gamma_i)$$

Ainsi la "next generation matrix" est $-\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1} = \frac{\Lambda + \mu p_i}{\mu(\mu + \lambda_i + \delta_i)}$.

Le nombre de reproduction de base en présence d'une seule souche avec transmission verticale, est donné par

$$\mathcal{R}_{0,i} = \frac{\beta_i \frac{\Lambda}{\mu} + p_i}{(\mu + \delta_i + \gamma_i)}.$$

Le nombre de reproduction de base du modèle (5.4), en présence de n souche est donc :

$$\mathcal{R}_0 = \max_{i=1, \dots, n} \mathcal{R}_{0,i}$$

Le système (5.4) a n équilibres endémiques, localisés sur la frontière de l'orthant positif.

Soient $(\bar{S}_1, \bar{I}_1, 0, \dots, 0)$, $(\bar{S}_2, 0, \bar{I}_2, 0, \dots, 0)$, \dots , $(\bar{S}_n, 0, \dots, 0, \bar{I}_n)$, où

$$\bar{S}_i = \frac{\mu + \gamma_i + \delta_i - p_i}{\beta_i}, \quad \text{et} \quad \bar{I}_i = \frac{\Lambda}{\mu + \delta_i} \left(1 - \frac{\mu(\mu + \gamma_i + \delta_i - p_i)}{\beta_i \Lambda} \right).$$

L'équilibre frontière $(\bar{S}_i, 0, \dots, \bar{I}_i, \dots, 0)$ est dans Ω si et seulement si

$$\mathcal{T}_{0,i} = \frac{\beta_i \Lambda}{\mu(\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i)} > 1.$$

Il est clair, qu'avec l'hypothèse (2.2), on a :

$$\mathcal{T}_{0,i} > 1 \iff \mathcal{R}_{0,i} > 1.$$

Par conséquent $\mathcal{T}_{0,i}$ est un seuil, dans le sens de [64], et nous avons

$$\bar{S}_i = \frac{S^*}{\mathcal{T}_{0,i}}, \text{ and } \bar{I}_i = \frac{\Lambda}{\mu + \delta_i} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{T}_{0,i}}\right). \quad (2.3)$$

Quand $\mathcal{T}_{0,i} = 1$ alors $\bar{S}_i = S^*$ et $\bar{I}_i = 0$.

Une condition de coexistence des souches i et j sera

$$\frac{\mu + \gamma_i + \delta_i - p_i}{\beta_i} = \frac{\mu + \gamma_j + \delta_j - p_j}{\beta_j}.$$

ou, de manière équivalente

$$\mathcal{T}_{0,i} = \mathcal{T}_{0,j} > 1$$

Avoir une coexistence à l'intérieur de l'orthant positif nécessite les n égalités précédentes. Cette condition est clairement non générique.

La coexistence peut se produire si le taux de mortalité est densité dépendent [1, 11] ou même la loi de l'action de masse standard et une croissance exponentielle de la population hôte [84].

2.2 Analyse de la stabilité globale

Rappelons que nous supposons, sans perte de généralité, notre hypothèse permanente (2.2). On définit

$$\mathcal{R}_0 = \max_{i=1, \dots, n} \mathcal{R}_{0,i}, \text{ and } \mathcal{T}_0 = \max_{i=1, \dots, n} \mathcal{T}_{0,i}.$$

On a vu que

$$\mathcal{T}_0 > 1 \iff \mathcal{R}_0 > 1.$$

2.2.1 Stabilité globale du DFE

Théorème 2.1.

Si $\mathcal{T}_0 \leq 1$, le DFE est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif. Si $\mathcal{T}_0 > 1$, le DFE est instable.

Preuve.

On considère la fonction de Lyapunov

$$V = \sum_{i=1}^n I_i.$$

Nous utiliserons le principe d'invariance de LaSalle sur les ensembles compacts [51, 79, 77] pour prouver la stabilité asymptotique. Par hypothèse chaque $\mathcal{T}_{0,i}$ satisfait $\mathcal{T}_{0,i} \leq 1$.

Les calculs de dérivées de V le long des trajectoires donnent

$$\begin{aligned}\dot{V} &= \sum_{i=1}^n (\beta_i S - (\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i)) I_i, \\ &\leq \sum_{i=1}^n \left(\beta_i \frac{\Lambda}{\mu} - (\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i) \right) I_i, \\ &\leq \sum_{i=1}^n (\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i) (\mathcal{T}_{0,i} - 1), \\ &\leq 0.\end{aligned}$$

Maintenant, considérons l'ensemble contenu dans Ω où $\dot{V} = 0$.

L'égalité $\dot{V} = 0$ dans Ω implique que pour chaque indice i

$$I_i = 0 \text{ ou } S = \bar{S}_i$$

Nous associons à chaque sous-ensemble \mathcal{I} d'indices, un point défini par si $j \notin \mathcal{I}$ alors $I_j = 0$ et si $i \in \mathcal{I}$ alors $S = \bar{S}_i$ et pour chaque couple (i, k) dans \mathcal{I}^2 nous supposons $\bar{S}_i = \bar{S}_k$. Pour chaque type de sous-ensemble et condition nous avons une solution de $\dot{V} = 0$. Toutes ces solutions constituent un ensemble \mathcal{E} . Nous affirmons, à partir de la relation (2.3), que notre condition implique $\mathcal{T}_{0,i} = \mathcal{T}_{0,k}$. Nous considérons donc seulement les sous-ensemble d'indices \mathcal{I} tels que pour chaque couple $(j, k) \in \mathcal{I}^2$, $\mathcal{T}_{0,j} = \mathcal{T}_{0,k}$. Tout sous-ensemble de ce type donne une solution dans \mathcal{E} .

Considérons maintenant le plus grand ensemble invariant contenu dans Ω et dans \mathcal{E} .

Une trajectoire issue d'un de ces points est donnée par

$$\dot{S} = \Lambda - \bar{S}_i \sum_{i \in \mathcal{I}} \beta_i I_i + \sum_{i \in \mathcal{I}} (\gamma_i - p_i) I_i - \mu \bar{S}_i.$$

Nous affirmons que pour toute solution dans \mathcal{E} , nous avons $\dot{I}_i = 0$.

Par invariance $\dot{S} = 0$, donc

$$\Lambda - \mu \frac{S^*}{\mathcal{T}_{0,i}} = \sum_{i \in \mathcal{I}} \left(\beta_i \frac{S^*}{\mathcal{T}_{0,i}} - (\gamma_i - p_i) \right) I_i = \sum_{i \in \mathcal{I}} (\mu + \delta_i) I_i.$$

Rappelons que $\mathcal{T}_0 \leq 1$, d'où chaque $\mathcal{T}_{0,i} \leq 1$, ce qui implique $\Lambda - \mu \frac{S^*}{\mathcal{T}_{0,i}} \leq 0$.

Si $\mathcal{T}_{0,i} < 1$, l'inégalité précédente ne peut être satisfaite dans l'orthant positif. Finalement, nous voyons que notre ensemble d'indices \mathcal{I} est tel que $\mathcal{T}_{0,i} = 1$ pour tout indice dans \mathcal{I} . Mais ceci implique encore $I_i = 0$ par invariance. Ainsi, le seul ensemble invariant contenu dans Ω , tel que $\dot{V} = 0$, est le DFE. Ceci prouve, par les résultats de [79, 77], que le DFE est globalement asymptotiquement stable sur Ω . Enfin, puisque Ω est un ensemble attractif, la stabilité est globale dans l'orthant positif.

Supposons maintenant que $\mathcal{T}_0 > 1$ (ou de façon équivalente $\mathcal{R}_0 > 1$). La matrice jacobienne du

système (5.4) au DFE est :

$$J_0 = \begin{pmatrix} -\mu & -\beta_1 S^* + (\gamma_1 - p_1) & -\beta_2 S^* + (\gamma_2 - p_2) & \cdots & -\beta_n S^* + (\gamma_n - p_n) \\ 0 & \beta_1 S^* - \alpha_1 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \ddots & \ddots & \beta_i S^* - \alpha_i & \vdots \\ \vdots & \cdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & \cdots & 0 & \beta_n S^* - \alpha_n \end{pmatrix}$$

avec $\alpha_i = \mu + \delta_i + \gamma_i - p_i$. Les valeurs propres de J_0 sont $-\mu$ et $\alpha_i (\mathcal{T}_{0,i} - 1)$. Donc si $\mathcal{T}_0 > 1$, alors la matrice jacobienne J_0 a au moins une valeur propre positive et par conséquent le DFE est instable. \square

Remarque 2.1.

Nous avons prouvé le résultat sans aucune hypothèse additionnelle sur les relations entre les $\mathcal{T}_{0,i}$.

2.2.2 Stabilité globale et compétition exclusive

Ici on suppose que $\mathcal{R}_0 > 1$ ou de façon équivalente $\mathcal{T}_0 > 1$. Nous supposons dans la suite qu'une souche maximise son seuil. En d'autres termes, il existe une souche (on peut supposer que c'est celle d'indice 1) telle que pour tout $i > 1$ nous avons

$$\mathcal{T}_{0,1} > \mathcal{T}_{0,i}.$$

Avec $\mathcal{T}_0 > 1$, soit i_0 le dernier indice pour lequel $\mathcal{T}_{0,i} > 1$. Alors

$$\mathcal{T}_{0,1} > \mathcal{T}_{0,2} \geq \cdots \mathcal{T}_{0,i_0} > 1 \geq \mathcal{T}_{0,i_0+1} \geq \cdots \mathcal{T}_{0,n}.$$

Théorème 2.2.

Sous l'hypothèse $\mathcal{T}_{0,1} > \mathcal{T}_{0,i}$ pour $i = 2, \dots, n$, l'équilibre endémique

$$\left(\frac{S^*}{\mathcal{T}_{0,1}}, \frac{\Lambda}{\mu + \delta_1} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{T}_{0,1}} \right), 0, \dots, 0 \right),$$

est globalement asymptotiquement stable sur l'intersection de l'orthant positif avec les deux demi-espaces ouverts définis par les inégalités $S > 0$ et $I_1 > 0$.

Preuve.

Notons par (\bar{S}, \bar{I}) , avec $\bar{I} = \left(\frac{\Lambda}{\mu + \delta_1} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{T}_{0,1}} \right), 0, \dots, 0 \right) \in \mathbb{R}_+^n$ l'équilibre endémique.

Considérons la fonction de Lyapunov suivante, définie sur l'intersection de l'orthant positif avec les demi hyperplans ouverts donnés par les inégalités $S > 0$ and $I_1 > 0$:

$$V(S, I) = S - \bar{S} \log S + \frac{\mu + \delta_1}{\mu + \delta_1 + \gamma_1 - p_1} (I_1 - \bar{I}_1 \log I_1) + \sum_{i=2}^n \left(1 - \frac{\gamma_i - p_i}{\beta_i \bar{S}} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2 \right) I_i + K. \quad (2.4)$$

Où K est choisi tel que $V(\bar{S}, \bar{I}) = 0$.

$$K = -\bar{S} + \bar{S} \log \bar{S} - \frac{\mu + \delta_1}{\mu + \delta_1 + \gamma_1 - p_1} (\bar{I}_1 - \bar{I}_1 \log \bar{I}_1).$$

En effet cette fonction, considérée sur le domaine, est une fonction définie positive. Pour affirmer cela, nous devons prouver que les coefficients de I_i sont positifs. Pour cela, nous utiliserons la relation suivante :

$$\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} = \frac{\frac{\beta_i \Lambda}{\mu(\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i)}}{\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + \delta_1 + \gamma_1 - p_1)}} = \frac{\beta_i \bar{S}}{\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i}.$$

De cette relation, nous déduisons l'inégalité

$$\frac{\gamma_i - p_i}{\beta_i \bar{S}} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2 = \frac{\gamma_i - p_i}{\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i} \frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} < 1. \quad (2.5)$$

En utilisant la relation endémique $\Lambda = \beta_1 \bar{S} \bar{I}_1 - (\gamma_1 - p_1) \bar{I}_1 + \mu \bar{S}$, la dérivée de V le long des trajectoires du système (5.4) est

$$\begin{aligned} \dot{V} = & \left(1 - \frac{\bar{S}}{S} \right) \dot{S} + \frac{\mu + \delta_1}{\mu + \delta_1 + \gamma_1 - p_1} \left(1 - \frac{\bar{I}_1}{I_1} \right) \dot{I}_1 \\ & + \underbrace{\sum_{i=2}^n \left(1 - \frac{\gamma_i - p_i}{\beta_i \bar{S}} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2 \right)}_C (\beta_i S I_i - (\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i) I_i). \end{aligned}$$

qui peut aussi être écrite sous le forme

$$\begin{aligned} \dot{V} = & \beta_1 \bar{S} \bar{I}_1 - (\gamma_1 - p_1) \bar{I}_1 + \mu \bar{S} - \beta_1 S I_1 - \sum_{i=2}^n \beta_i S I_i + (\gamma_1 - p_1) I_1 + \sum_{i=2}^n (\gamma_i - p_i) I_i - \mu S \\ & - \frac{\bar{S}}{S} \left(\beta_1 \bar{S} \bar{I}_1 - (\gamma_1 - p_1) \bar{I}_1 + \mu \bar{S} - \beta_1 S I_1 - \sum_{i=2}^n \beta_i S I_i + (\gamma_1 - p_1) I_1 + \sum_{i=2}^n (\gamma_i - p_i) I_i - \mu S \right) \\ & + \frac{\mu + \delta_1}{\mu + \delta_1 + \gamma_1 - p_1} \left[\beta_1 S I_1 - (\mu + \delta_1 + \gamma_1 - p_1) I_1 - \beta_1 S \bar{I}_1 + (\mu + \delta_1 + \gamma_1 - p_1) \bar{I}_1 \right] + C. \\ = & \left[\mu \bar{S} + (\mu + \delta_1) \bar{I}_1 + (\gamma_1 - p_1) I_1 \right] \left(2 - \frac{S}{\bar{S}} - \frac{\bar{S}}{S} \right) \\ & + \sum_{i=2}^n \left(\gamma_i - p_i - \beta_i S - \frac{\bar{S}}{S} (\gamma_i - p_i - \beta_i S) \right) I_i + C. \end{aligned} \quad (2.6)$$

Finalement nous décomposons \dot{V} en somme de trois expressions :

$$\dot{V} = \left[\mu \bar{S} + (\mu + \delta_1) \bar{I}_1 + (\gamma_1 - p_1) I_1 \right] \left(2 - \frac{S}{\bar{S}} - \frac{\bar{S}}{S} \right) + \sum_{i=2}^n \left(\gamma_i - p_i - \beta_i S - \frac{\bar{S}}{S} (\gamma_i - p_i - \beta_i S) \right) I_i + C.$$

En utilisant la relation

$$\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} = \frac{\frac{\beta_i \Lambda}{\mu(\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i)}}{\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + \delta_1 + \gamma_1 - p_1)}} = \frac{\beta_i \bar{S}}{\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i}.$$

Nous avons :

$$C = \sum_{i=2}^n \left(1 - \frac{\gamma_i - p_i}{\beta_i \bar{S}} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2 \right) [\beta_i S I_i - (\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i) I_i].$$

qui peut être écrite comme

$$C = \sum_{i=2}^n \left(\beta_i S - \beta_i \bar{S} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,1}}{\mathcal{T}_{0,i}} \right) - (\gamma_i - p_i) \frac{S}{\bar{S}} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2 + (\gamma_i - p_i) \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right) \right) I_i. \quad (2.7)$$

Notons B la somme des deux derniers termes dans \dot{V} , i.e.,

$$B = \sum_{i=2}^n \left(\gamma_i - p_i - \beta_i S - \frac{\bar{S}}{S} (\gamma_i - p_i - \beta_i S) \right) I_i + C.$$

Alors, en utilisant la relation (2.7)

$$\begin{aligned} B &= \sum_{i=2}^n \left[\gamma_i - p_i - \beta_i S - \frac{\bar{S}}{S} (\gamma_i - p_i) + \beta_i \bar{S} \right] I_i \\ &+ \sum_{i=2}^n \left[\beta_i S - \beta_i \bar{S} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,1}}{\mathcal{T}_{0,i}} \right) - (\gamma_i - p_i) \frac{S}{\bar{S}} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2 + (\gamma_i - p_i) \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right) \right] I_i. \end{aligned}$$

Donc,

$$B = \sum_{i=2}^n \left[(\gamma_i - p_i) + \beta_i \bar{S} - \frac{\bar{S}}{S} (\gamma_i - p_i) - \beta_i \bar{S} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,1}}{\mathcal{T}_{0,i}} \right) - (\gamma_i - p_i) \frac{S}{\bar{S}} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2 + (\gamma_i - p_i) \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right) \right] I_i$$

D'après l'inégalité entre les moyennes arithmétique et géométrique, nous avons

$$-\frac{\bar{S}}{S} (\gamma_i - p_i) - (\gamma_i - p_i) \frac{S}{\bar{S}} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2 \leq -2 \sqrt{(\gamma_i - p_i)^2 \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2}$$

Par conséquent, avec l'hypothèse $\gamma_i \geq p_i$, nous déduisons des inégalités précédentes

$$\begin{aligned} B &\leq \sum_{i=2}^n \left[-2(\gamma_i - p_i) \frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} + \gamma_i - p_i + \beta_i \bar{S} - \beta_i \bar{S} \frac{\mathcal{T}_{0,1}}{\mathcal{T}_{0,i}} + (\gamma_i - p_i) \frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right] I_i \\ &\leq \sum_{i=2}^n \left[(\gamma_i - p_i) \left(1 - \frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right) + \beta_i \bar{S} \left(1 - \frac{\mathcal{T}_{0,1}}{\mathcal{T}_{0,i}} \right) \right] I_i. \end{aligned}$$

Puisque $\gamma_i - p_i \leq \mu + \gamma_i + \delta_i - p_i = \beta_i \bar{S} \frac{\mathcal{T}_{0,1}}{\mathcal{T}_{0,i}}$, avec $\frac{\mathcal{T}_{0,1}}{\mathcal{T}_{0,i}} > 1$, pour chaque indice $i = 2, \dots, n$, les inégalités suivantes

$$\left[(\gamma_i - p_i) \left(1 - \frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right) + \beta_i \bar{S} \left(1 - \frac{\mathcal{T}_{0,1}}{\mathcal{T}_{0,i}} \right) \right] I_i \leq \left(\beta_i \bar{S} \frac{\mathcal{T}_{0,1}}{\mathcal{T}_{0,i}} \left(1 - \frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right) + \beta_i \bar{S} \left(1 - \frac{\mathcal{T}_{0,1}}{\mathcal{T}_{0,i}} \right) \right) I_i = 0.$$

Cette relation prouve que $B \leq 0$. Ainsi \dot{V} est majorée par la première expression

$$\dot{V} \leq [\mu\bar{S} + (\mu + \delta_1)\bar{I}_1 + (\gamma_1 - p_1)I_1] \left(2 - \frac{S}{\bar{S}} - \frac{\bar{S}}{S} \right).$$

Puisque $\gamma_1 \geq p_1$, utilisant encore les inégalités entre les moyennes arithmétique et géométrique, nous obtenons $\dot{V} \leq 0$.

Par le théorème de Lyapunov ceci prouve la stabilité de l'équilibre endémique.

Pour prouver la stabilité asymptotique, nous allons utiliser le principe d'invariance de LaSalle [77, 79, 51]. Rappelons l'expression de \dot{V} :

$$\dot{V} = (\mu\bar{S} + (\mu + \delta_1)\bar{I}_1 + (\gamma_1 - p_1)I_1) \left(2 - \frac{S}{\bar{S}} - \frac{\bar{S}}{S} \right) + \sum_{i=2}^n \left(\gamma_i - p_i - \beta_i S - \frac{\bar{S}}{S} (\gamma_i - p_i - \beta_i S) \right) I_i + C. \quad (2.8)$$

Nous devons trouver les points (S, I_1, \dots, I_n) pour lesquels $\dot{V} = 0$

Nous avons vu que V est la somme de trois quantités positives ou nulles. Le premier terme, une fonction définie-positive de S , est nulle si et seulement si $S = \bar{S}$.

Le second terme, avec $S = \bar{S}$, est égal à zéro puisque

$$\sum_{i=2}^n \left(\gamma_i - p_i - \beta_i \bar{S} - \frac{\bar{S}}{\bar{S}} (\gamma_i - p_i - \beta_i \bar{S}) \right) I_i \Big|_{S=\bar{S}} = 0.$$

Finalement,

$$\begin{aligned} C &= \sum_{i=2}^n \left(1 - \frac{\gamma_i - p_i}{\beta_i \bar{S}} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2 \right) (\beta_i S I_i - (\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i) I_i) \\ &= \sum_{i=2}^n \left(1 - \frac{\gamma_i - p_i}{\beta_i \bar{S}} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2 \right) (\beta_i \bar{S} - (\mu + \delta_i + \gamma_i - p_i)) I_i \\ &= \sum_{i=2}^n \left(1 - \frac{\gamma_i - p_i}{\beta_i \bar{S}} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2 \right) \left(\beta_i \bar{S} - \beta_i \bar{S} \frac{\mathcal{T}_{0,1}}{\mathcal{T}_{0,i}} \right) I_i \\ &= \sum_{i=2}^n \underbrace{\left(1 - \frac{\gamma_i - p_i}{\beta_i \bar{S}} \left(\frac{\mathcal{T}_{0,i}}{\mathcal{T}_{0,1}} \right)^2 \right)}_{>0} \beta_i \bar{S} \underbrace{\left(1 - \frac{\mathcal{T}_{0,1}}{\mathcal{T}_{0,i}} \right)}_{<0} I_i. \end{aligned}$$

Ainsi $C = 0$ si et seulement si chaque $I_i = 0$ pour $i = 2, \dots, n$.

Nous avons trouvé que $\dot{V} = 0$ implique $S = \bar{S}$ et $I_i = 0$ pour $i = 2, \dots, n$. On conclut par le principe de Lasalle, que le plus grand ensemble invariant est réduit à l'équilibre endémique. Ceci termine la preuve du théorème. \square

Pour chaque souche, nous avons défini $\mathcal{T}_{0,i} = \frac{\beta_i \Lambda}{\mu(\mu + \gamma_i + \delta_i - p_i)} = \frac{\Lambda}{\mu \bar{S}_i}$.

Nous avons montré, que la souche qui l'emporte est celle maximise le seuil $\mathcal{T}_{0,i}$, donc minimise \bar{S}_i . Ce résultat est analogue à ceux obtenu dans [61]. Ceci peut être interprété comme un principe de pessimization [35].

2.3 Modèle SIR

Dans cette section, nous considérons un modèle *SIR* où une proportion des infectés peut guérir et avoir une totale immunité pour toute les souches. Pour ce modèle nous avons le système suivant :

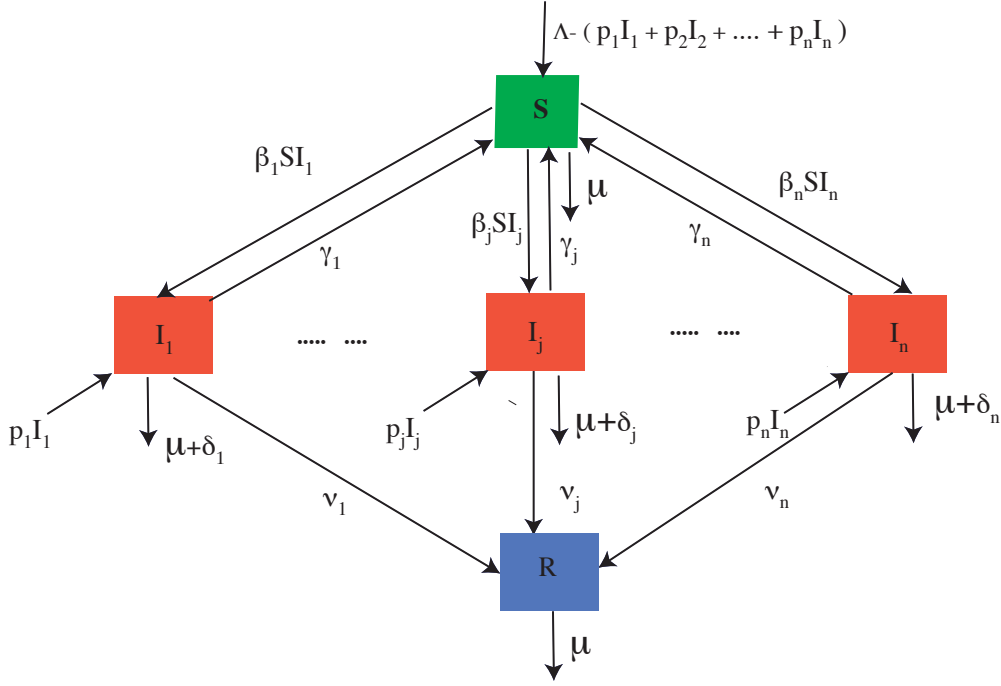


FIGURE 2.2 – Un modèle SIR avec n souches

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \Lambda - \sum_{i=1}^n \beta_i S I_i + \sum_{i=1}^n (\gamma_i - p_i) I_i - \mu S, \\ \dot{I}_i = \beta_i S I_i - (\mu + \delta_i + \nu_i + \gamma_i - p_i) I_i \quad i = 1, \dots, n \\ \dot{R} = \sum_{i=1}^n \nu_i I_i - \mu R \end{array} \right. \quad (2.9)$$

Puisque R n'est pas présent dans les $n+1$ premières équations, nous avons un système triangulaire. Nous sommes dans un domaine compact. Par le théorème de Vidyasagar [131], pour étudier la stabilité, il est suffisant d'étudier le système composé par les $n+1$ premières équations. Ainsi, les résultats ci-dessus pour le système SIS multi-souches (5.4) sont valides pour le système SIR (2.9) avec la même fonction de Lyapunov en remplaçant δ_i par $\delta'_i = \delta_i + \nu_i$.

2.4 Simulations numériques

Une image vaut mieux qu'un long discours dit-on. Dans cette section, on illustre les résultats des sections précédentes par des simulations numériques.

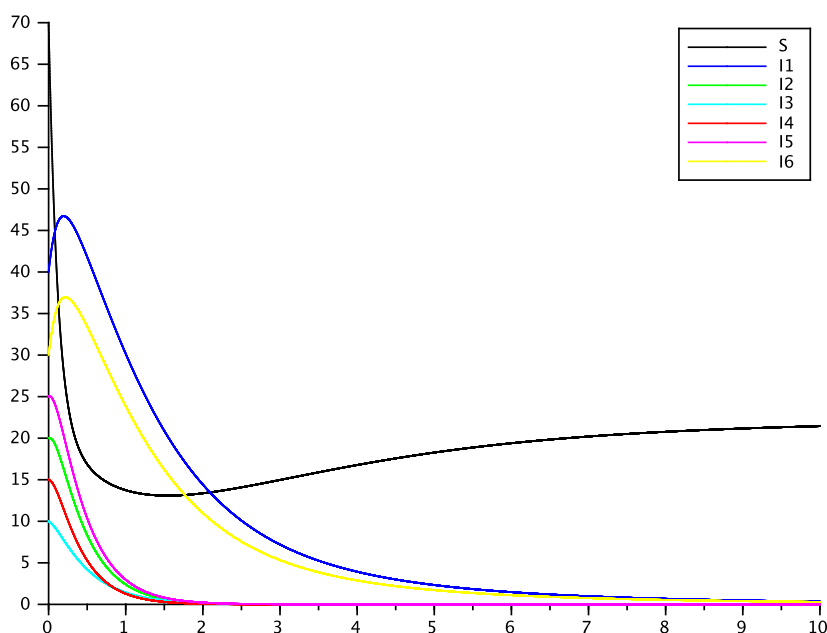


FIGURE 2.3 – Cas du DFE où toutes les souches disparaissent : Avec les paramètres $\Lambda = 20$, $\beta_1 = 0.05$, $\beta_2 = 0.05$, $\beta_3 = 0.03$, $\beta_4 = 0.05$, $\beta_5 = 0.05$, $\beta_6 = 0.06$, $\mu = 0.9$; $\gamma_1 = 0.6$, $\gamma_3 = 0.9$, $\gamma_5 = 1.4$, $\gamma_2 = 1.5$, $\gamma_4 = 1.9$, $\gamma_6 = 0.7$, $p_1 = 0.3$, $p_2 = 0.01$, $p_3 = 0.03$, $p_4 = 0.025$, $p_5 = 0.03$, $p_6 = 0.08$, $\delta_1 = 0.2$, $\delta_3 = 0.85$, $\delta_5 = 0.98$, $\delta_2 = 0.85$, $\delta_4 = 0.8$, $\delta_6 = 0.05$., on a les inégalités : $\mathcal{T}_i < 1 \forall i \in \{1, \dots, 6\}$. Comme on le voit dans la figure, toutes les souches disparaissent.

Dans le cas non générique, où $\mathcal{T}_i = \mathcal{T}_j > 1$, on vu qu'il y a coexistence. C'est ce que illustre la figure 2.4.

2.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons considéré un modèle *SIS* et un modèle *SIR* avec la loi d'action de masse et une population non constante, avec n différentes souches d'une maladie infectieuse. Nous avons aussi considéré le même modèle avec transmission verticale. On a prouvé que sous des conditions génériques le principe de compétition exclusive est vérifié. Pour chaque souche un nombre de reproduction de base a été défini, qui correspond au cas où cette souche est la seule à exister. Le nombre de reproduction de base pour le système complet est le maximum de tout les nombres de reproduction de base pris individuellement.

En fait nous avons défini un seuil équivalent pour chaque souche. La souche qui emporte la compétition est celle qui maximise ce seuil. Il se trouve que c'est la souche la plus virulente, c'est à dire la souche qui pour l'équilibre endémique donne le maximum de population infectieuse pour cette souche. Ceci peut-être interprété comme un principe de pessimisation (O. Diekmann).

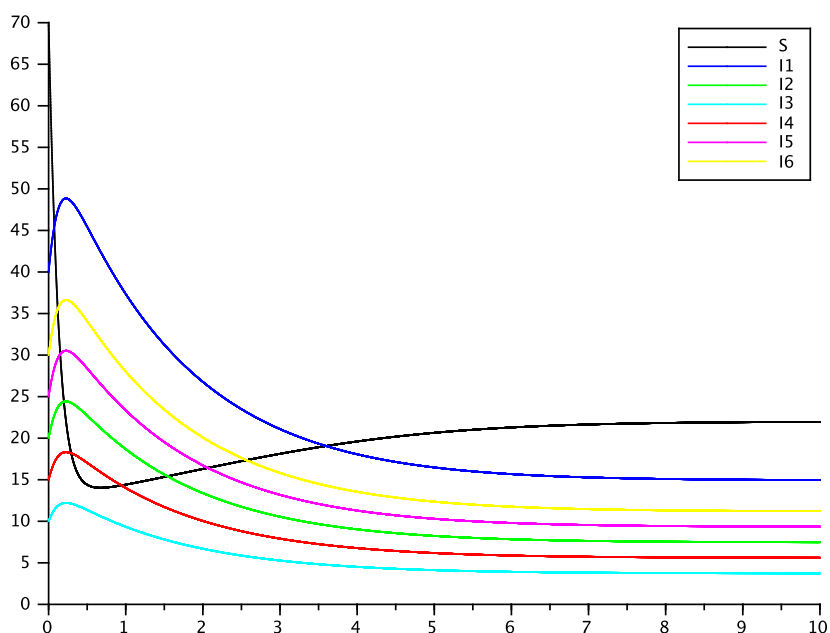


FIGURE 2.4 – Un modèle SIS avec 6 souches coexistantes. Avec les paramètres $\Lambda = 20$, $\beta_i = 0.05 \forall i = 1, \dots, 6$, $\mu = 0.3$; $\gamma_i = 0.9, \forall i = 1, \dots, 6$, $p_1 = 0.3$, $p_2 = 0.2$, $p_3 = 0.3$, $p_4 = 0.2$, $p_5 = 0.3$, $p_6 = 0.2$, $\delta_1 = \delta_3 = \delta_5 = 0.2$, $\delta_2 = \delta_4 = \delta_6 = 0.5$., on a les inégalités : $\mathcal{T}_i = \mathcal{T}_j > 1, \forall (i, j) \in \{1, \dots, 6\}$. Toutes les souches coexistent.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, nous avons modélisé le contact d'un susceptible avec un infectieux par la loi d'action de masse standard (bilinéaire) pour une population à dynamique non constante. Ceci est un peu simplificateur pour certaines maladies ou la transmission des pathogènes [31, 97]. On modélisera, dans le chapitre suivant, le contact avec la loi de l'action de masse (*frequency-dependent transmission*) $\frac{\beta SI}{N}$ où N est la population totale. On verra si avec ce changement, les mêmes résultats tiendront.

Les résultats de ce chapitre [21] sont soumis pour publication au *Applied Mathematics and Computation*. Il est disponible en préprint au <http://hal.inria.fr/hal-00677609>.

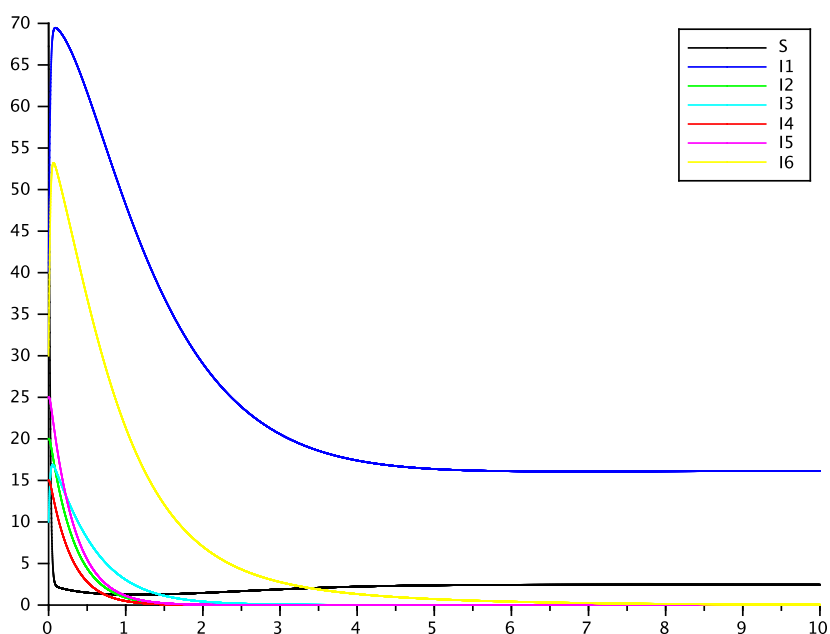


FIGURE 2.5 – Cas où il y a une compétition exclusive : Avec les paramètres $\Lambda = 20$, $\beta_1 = 0.45$, $\beta_2 = 0.05$, $\beta_3 = 0.5$, $\beta_4 = 0.05$, $\beta_5 = 0.05$, $\beta_6 = 0.5$, $\mu = 0.9$; $\gamma_1 = 0.3$, $\gamma_3 = 0.9$, $\gamma_5 = 1.4$, $\gamma_2 = 1.5$, $\gamma_4 = 1.9$, $\gamma_6 = 0.9$, $p_1 = 0.3$, $p_2 = 0.01$, $p_3 = 0.03$, $p_4 = 0.025$, $p_5 = 0.03$, $p_6 = 0.08$, $\delta_1 = 0.2$, $\delta_3 = 0.85$, $\delta_5 = 0.98$, $\delta_2 = 0.85$, $\delta_4 = 0.8$, $\delta_6 = 0.05$., on a les inégalités : $\mathcal{T}_1 > \mathcal{T}_6 > \mathcal{T}_3 > 1 > \mathcal{T}_2 > \mathcal{T}_4 > \mathcal{T}_5$. Comme on le voit dans la figure, la souche 1 remporte la compétition tant dis que les autres souches disparaissent.

**Stabilité globale des modèles épidémiques
SIS et SIRS avec la loi de l'action de masse**

Vous avez essayé le mieux que vous pouviez et vous avez
échoué misérablement. La leçon : ne jamais essayer !

— HOMER SIMPSONS, *Les Simpsons*

Sommaire

Introduction	27
3.1 Mise en équation et stabilité du DFE	28
3.2 Non existence des orbites fermées	29
3.3 Stabilité globale de l'équilibre intérieur	34
3.4 Stabilité des équilibres frontières	38
3.5 Conclusion	45

Introduction

Jusqu'ici nous avons modélisé le contact par la loi de l'action de masse bilinéaire βSI , c'est-à-dire dans le cas où le nombre de rencontres des individus susceptibles avec les autres membres de la population hôte dépend de la taille de la population. Cette hypothèse s'avère assez simplificatrice pour les maladies humaines. Une bonne illustration est donnée par Keeling et Rohani [66], où un individu à New York (8 millions d'habitants) ne transmet pas nécessairement 50 fois plus qu'un individus habitant de Cambridge (130 000 habitants) en Angleterre. L'autre alternative, mais pas la seule, est de supposer que le nombre de rencontre d'un individu susceptible dans une population donnée est

constante. Dans ce cas le contact est modélisé par $\frac{SI}{N}$ où N désigne la population totale. C'est la loi de l'action de masse standard. Notons cependant que toute la nomenclature et la pertinence liées à la modélisation du contact dans les maladies infectieuses sont liées à des controverses et même des confusions [97]. Considérons le modèle suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} = bN - \beta_1 \frac{SI_1}{N} - \beta_2 \frac{SI_2}{N} - \mu S + \gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2 \\ \dot{I}_1 = \beta_1 \frac{SI_1}{N} - (\mu + \gamma_1 + \delta_1) I_1 \\ \dot{I}_2 = \beta_2 \frac{SI_2}{N} - (\mu + \gamma_2 + \delta_2) I_2 \end{cases} \quad (3.1)$$

où S est la population des susceptibles, I_j , ($j = 1, 2$), les infectieux de la souche j . b est le taux de naissance et μ la mortalité naturelle et δ_i la mortalité dû à la maladie. La maladie considérée ne confère pas une immunité permanente et les guéris de la souche i redeviennent susceptibles avec une vitesse γ_i . Si $\gamma_1 = \gamma_2 = 0$, ce modèle deviens un $SI_1 I_2$ et a été étudié par Allen et *al.* [5]. Ces auteurs disent à la fin de leur papier que leur résultat peut être étendu pour un modèle $SI_1 I_2 S$ sans aller plus loin. Leur étude de la stabilité se base sur le théorème de Poincaré-Bendixson et un résultat de Busenberg et van den Driessche [23]. Ici, nous utiliserons essentiellement les méthodes de Lyapunov pour établir les résultats de stabilité de ce modèle. De plus, comme les auteurs le remarquent, les conditions de stabilité des équilibres données dans [5] n'ont pas toutes des interprétations biologiques. Ceci n'est pas le cas dans ce travail.

3.1 Mise en équation et stabilité du DFE

Dans le modèle (3.1), la dynamique de la population totale est donné par : $\dot{N} = (b - \mu)N - \delta_1 I_1 - \delta_2 I_2$.

En passant aux proportions, on pose $s = \frac{S}{N}$, $i_1 = \frac{I_1}{N}$ et $i_2 = \frac{I_2}{N}$. Sachant que $\frac{\dot{N}}{N} = (b - \mu) - \delta_1 i_1 - \delta_2 i_2$, on obtient le système :

$$\begin{cases} \dot{s} = b - \mu s - \beta_1 s i_1 - \beta_2 s i_2 + \gamma_1 i_1 + \gamma_2 i_2 - [(b - \mu) - \delta_1 i_1 - \delta_2 i_2] s, \\ \dot{i}_1 = i_1 [\beta_1 s - \gamma_1 - \delta_1 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2] \\ \dot{i}_2 = i_2 [\beta_2 s - \gamma_2 - \delta_2 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2] \end{cases} \quad (3.2)$$

Comme $s + i_1 + i_2 = 1$, on peut réduire le système (3.2) au système de dimension 2, suivant :

$$\begin{cases} \dot{i}_1 = i_1 [\beta_1 - \gamma_1 - \delta_1 - b - (\beta_1 - \delta_1) i_1 - (\beta_1 - \delta_2) i_2] \\ \dot{i}_2 = i_2 [\beta_2 - \gamma_2 - \delta_2 - b - (\beta_2 - \delta_1) i_1 - (\beta_2 - \delta_2) i_2] \end{cases} \quad (3.3)$$

dont sa matrice jacobienne est :

$$J = \begin{pmatrix} \beta_1 - \delta_1 - \gamma_1 - b - 2\beta_1 i_1 - \beta_1 i_2 + 2\delta_1 i_1 + \delta_2 i_2 & -\beta_1 i_1 + \delta_2 i_1 \\ -\beta_2 i_2 + \delta_1 i_2 & \beta_2 - \gamma_2 - \delta_2 - b - \beta_2 i_1 - 2\beta_2 i_2 + \delta_1 i_1 + 2\delta_2 i_2 \end{pmatrix}$$

Le système (3.3) admet 4 équilibres : Le DFE $(0, 0)$, deux équilibres frontières $(\bar{i}_1, 0)$ et $(0, \bar{i}_2)$ et enfin un équilibre intérieur (i_1^*, i_2^*) .

L'ensemble

$$\mathcal{S} = \left\{ (i_1, i_2) \in \mathbb{R}_+^2 \mid i_1 + i_2 \leq 1 \right\}$$

est un ensemble compact positivement invariant et attractif pour le système (3.3).

L'équilibre sans maladies est donné par $(s^*, 0, 0) = (1, 0, 0)$. La matrice jacobienne du système (3.3), au DFE, est :

$$J = \begin{pmatrix} \beta_1 - \gamma_1 - \delta_1 - b & 0 \\ 0 & \beta_2 - \gamma_2 - \delta_2 - b \end{pmatrix}$$

Ainsi le DFE est localement stable si et seulement si $\frac{\beta_2}{\gamma_2 + \delta_2 + b} < 1$ et $\frac{\beta_1}{\gamma_1 + \delta_1 + b} < 1$. Il existe donc un seuil $\mathcal{T}_0 = \max\{\mathcal{T}_1, \mathcal{T}_2\}$ avec $\mathcal{T}_1 = \frac{\beta_1}{\gamma_1 + \delta_1 + b}$ et $\mathcal{T}_2 = \frac{\beta_2}{\gamma_2 + \delta_2 + b} < 1$.

3.2 Non existence des orbites fermées

Dans cette section, on montre en utilisant les techniques de Busenberg et van den Driessche [23] qu'il n'existe pas de solutions périodiques. L'utilisation de ce critère nous permettra de montrer qu'il n'existe pas des orbites fermées et donc les ensembles ω -limites sont réduits aux points d'équilibres. Rappelons le résultat Busenberg et van den Driessche :

Théorème 3.1 (Corollaire 4.2 [23]).

Soit $S \in \mathbb{R}^3$ une surface régulière, orientable telle que toute courbe $\gamma(t) \in S$, fermée, continue par morceaux soit la frontière de la surface $S' \subset S$. Si $\gamma : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ est régulière, $f : \gamma(t) \rightarrow \mathbb{R}^3$ est Lipschitz, et f et g satisfont

$$g(\gamma(t)) \cdot f(\gamma(t)) = 0 \quad (3.4)$$

et

$$\overrightarrow{\text{rot}} \vec{g} \cdot \vec{n} > 0 \quad \text{sur } S \quad (< 0 \quad \text{sur } S) \quad (3.5)$$

où \vec{n} est la normale unité de S , alors $\gamma(t)$ n'est pas une phase polygone ou une solution périodique de l'équation différentielle $\dot{x}(t) = f(x(t))$.

Selon [23], une phase polygone est une courbe fermé qui connecte plusieurs points d'équilibres dont les segments entre des équilibres successives sont solutions d'un système d'équations différentielles. Une bonne illustration pour appliquer cet résultat est donnée par les même auteurs dans la même source [23]. On va appliquer cette méthode pour notre système pour montrer que ce système n'a pas de phase polygones.

Pour cela, on considère le système en (s, i_1, i_2) :

$$\begin{cases} \dot{s} = b - \beta_1 s i_1 - \beta_2 s i_2 + \gamma_1 i_1 + \gamma_2 i_2 - [b - \delta_1 i_1 - \delta_2 i_2] s = f_1(s, i_1, i_2), \\ \dot{i}_1 = i_1 [\beta_1 s - \gamma_1 - \delta_1 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2] = f_2(s, i_1, i_2) \\ \dot{i}_2 = i_2 [\beta_2 s - \gamma_2 - \delta_2 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2] = f_3(s, i_1, i_2) \end{cases} \quad (3.6)$$

Comme $s + i_1 + i_2 = 1$, on peut écrire f_1 , f_2 et f_3 sous les formes équivalentes :

$$f_1(s, i_1) = b - \beta_1 s i_1 - \beta_2 s(1 - s - i_1) + \gamma_1 i_1 + \gamma_2(1 - s - i_1) - [b - \delta_1 i_1 - \delta_2(1 - s - i_1)] s$$

$$f_1(s, i_2) = b - \beta_1 s(1 - s - i_2) - \beta_2 s i_2 + \gamma_1(1 - s - i_2) + \gamma_2 i_2 - [b - \delta_1(1 - s - i_2) - \delta_2 i_2] s$$

$$f_2(s, i_1) = i_1 [\beta_1 s - \gamma_1 - \delta_1 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2(1 - s - i_1)]$$

$$f_2(i_1, i_2) = i_1 [\beta_1(1 - i_1 - i_2) - \gamma_1 - \delta_1 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2]$$

$$f_3(s, i_2) = i_2 [\beta_2 s - \gamma_2 - \delta_2 - b + \delta_1(1 - s - i_2) + \delta_2 i_2]$$

$$f_3(i_1, i_2) = i_2 [\beta_2(1 - i_1 - i_2) - \gamma_2 - \delta_2 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2]$$

Soit $g = g^1 + g^2 + g^3$ avec

$$g^1(i_1, i_2) = \left[0, -\frac{f_3(i_1, i_2)}{i_1 i_2}, \frac{f_2(i_1, i_2)}{i_1 i_2} \right], \quad g^2(s, i_2) = \left[\frac{f_3(s, i_2)}{s i_2}, 0, -\frac{f_1(s, i_2)}{s i_2} \right],$$

$$g^3(s, i_1) = \left[-\frac{f_2(s, i_1)}{s i_1}, \frac{f_1(s, i_1)}{s i_1}, 0 \right] \quad (3.7)$$

Donc $g = [X, Y, Z]$ avec :

$$\begin{aligned} X &= \frac{f_3(s, i_2)}{s i_2} - \frac{f_2(s, i_1)}{s i_1} \\ &= \frac{1}{s} [\beta_2 s - \delta_2 - \gamma_2 - b + \delta_1(1 - i_2 - s) + \delta_2 i_2] - \frac{1}{s} [\beta_1 s - \delta_1 - \gamma_1 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2(1 - i_1 - s)] \\ &= \frac{1}{s} [\beta_2 s - \delta_2 - \gamma_2 - b + \delta_1(1 - i_2 - s) + \delta_2 i_2 - \beta_1 s + \delta_1 + \gamma_1 + b - \delta_1 i_1 - \delta_2(1 - i_1 - s)] \\ &= \frac{1}{s} [\beta_2 s - \delta_2 - \gamma_2 - \beta_1 s + \delta_1 + \gamma_1] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Y &= \frac{f_1(s, i_1)}{s i_1} - \frac{f_3(i_1, i_2)}{i_1 i_2} \\ &= \frac{1}{s i_1} \left[b - \beta_1 s i_1 - \beta_2 s(1 - i_1 - s) + \gamma_1 i_1 + \gamma_2(1 - s - i_1) - [b - \delta_1 i_1 - \delta_2(1 - i_1 - s)] s \right] \\ &\quad - \frac{1}{i_1} [\beta_2(1 - i_1 - i_2) - \delta_2 - \gamma_2 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2] \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} Z &= \frac{f_2(i_1, i_2)}{i_1 i_2} - \frac{f_1(s, i_2)}{s i_2} \\ &= \frac{1}{i_2} \left[\beta_1(1 - i_1 - i_2) - \delta_1 - \gamma_1 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2 \right] \\ &\quad - \frac{1}{s i_2} \left[b - \beta_1 s(1 - s - i_2) - \beta_2 s i_2 + \gamma_1(1 - s - i_2) + \gamma_2 i_2 - [b - \delta_1(1 - s - i_2) - \delta_2 i_2] s \right] \end{aligned}$$

On a

$$X f_1 = \frac{1}{s} [\beta_2 s - \delta_2 - \gamma_2 - \beta_1 s + \delta_1 + \gamma_1] [b - \beta_1 s i_1 - \beta_2 s i_2 + \gamma_1 i_1 + \gamma_2 i_2 - [b - \delta_1 i_1 - \delta_2 i_2] s] \quad (3.8)$$

et

$$\begin{aligned}
 Y f_2 + Z f_3 &= \left(\frac{1}{s} \left[b - \beta_1 s i_1 - \beta_2 s (1 - i_1 - s) + \gamma_1 i_1 + \gamma_2 (1 - s - i_1) - [b - \delta_1 i_1 - \delta_2 (1 - i_1 - s)] s \right] \right. \\
 &\quad \left. - [\beta_2 (1 - i_1 - i_2) - \delta_2 - \gamma_2 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2] \right) \left(\beta_1 s - \delta_1 - \gamma_1 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2 \right) \\
 &\quad + \left(\left[\beta_1 (1 - i_1 - i_2) - \delta_1 - \gamma_1 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2 \right] \right. \\
 &\quad \left. - \frac{1}{s} \left[b - \beta_1 s (1 - s - i_2) - \beta_2 s i_2 + \gamma_1 (1 - s - i_2) + \gamma_2 i_2 - [b - \delta_1 (1 - s - i_2) - \delta_2 i_2] s \right] \right) \\
 &\quad \cdot \left(\beta_2 s - \delta_2 - \gamma_2 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2 \right) \\
 &= \left(\frac{1}{s} \left[\underbrace{b - \beta_1 s i_1 - \beta_2 s (1 - i_1 - s) + \gamma_1 i_1 + \gamma_2 (1 - s - i_1) - [b - \delta_1 i_1 - \delta_2 (1 - i_1 - s)] s}_{\diamond} \right] \right) \\
 &\quad \cdot \left(\beta_1 s - \delta_1 - \gamma_1 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2 \right) \\
 &\quad + \left(- \frac{1}{s} \left[\underbrace{b - \beta_1 s (1 - s - i_2) - \beta_2 s i_2 + \gamma_1 (1 - s - i_2) + \gamma_2 i_2 - [b - \delta_1 (1 - s - i_2) - \delta_2 i_2] s}_{\diamond} \right] \right) \\
 &\quad \cdot \left(\beta_2 s - \delta_2 - \gamma_2 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2 \right)
 \end{aligned}$$

Puisque $\diamond = \diamond$, avec $s + i_1 + i_2 = 1$, on a donc

$$Y f_2 + Z f_3 = \frac{1}{s} \left(\left[b - \beta_1 s i_1 - \beta_2 s i_2 + \gamma_1 i_1 + \gamma_2 i_2 - [b - \delta_1 i_1 - \delta_2 i_2] s \right] \right) \cdot \left(\beta_1 s - \beta_2 s - \delta_1 + \delta_2 - \gamma_1 + \gamma_2 \right) \quad (3.9)$$

Ainsi, de (3.8) et (3.9), on a :

$$g \cdot f = X f_1 + Y f_2 + Z f_3 = 0 \quad (3.10)$$

On a $g = [X, Y, Z]$. Cherchons l'expression du vecteur $\nabla \wedge g$. On a :

$$\nabla \wedge g = \begin{vmatrix} i & j & k \\ \frac{\partial}{\partial s} & \frac{\partial}{\partial i_1} & \frac{\partial}{\partial i_2} \\ X & Y & Z \end{vmatrix} = \begin{pmatrix} \clubsuit \\ \spadesuit \\ \diamond \end{pmatrix}$$

On a :

$$\begin{aligned}
 \clubsuit &= \frac{\partial Z}{\partial i_1} - \frac{\partial Y}{\partial i_2} \\
 &= \frac{1}{i_2} (-\beta_1 + \delta_1) + \frac{1}{i_1} (-\beta_2 + \delta_2)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \clubsuit &= \frac{\partial X}{\partial i_2} - \frac{\partial Z}{\partial s} \\
 &= \frac{1}{s}(-\delta_1 + \delta_2) - \frac{1}{s^2 i_2} [b - \beta_1 s(1 - i_2 - s) - \beta_2 s i_2 + \gamma_1(1 - s - i_2) + \gamma_2 i_2 - [b - \delta_1(1 - i_2 - s) - \delta_2 i_2] s] \\
 &\quad + \frac{1}{s i_2} [-\beta_1(1 - i_2 - s) + \beta_1 s - \beta_2 i_2 - \gamma_1 - [b - \delta_1(1 - i_2 - s) - \delta_2 i_2] - \delta_1 s] \\
 &= \frac{1}{s}(-\delta_1 + \delta_2) - \frac{b}{s^2 i_2} - \frac{1}{s i_2} [-\beta_1(1 - i_2 - s) - \beta_2 i_2 - \gamma_1 - [b - \delta_1(1 - i_2 - s) - \delta_2 i_2]] \\
 &\quad - \frac{1}{s^2 i_2} [\gamma_1(1 - i_2) + \gamma_2] + \frac{1}{s i_2} [-\beta_1(1 - i_2 - s) - \beta_2 i_2 - \gamma_1 - [b - \delta_1(1 - i_2 - s) - \delta_2 i_2]] + \frac{1}{s i_2} [\beta_1 s - \delta_1 s] \\
 &= \frac{1}{s}(-\delta_1 + \delta_2) - \frac{b}{s^2 i_2} - \frac{1}{s^2 i_2} [\gamma_1(1 - i_2) + \gamma_2 i_2] + \frac{1}{i_2} [\beta_1 - \delta_1]
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \diamond &= \frac{\partial Y}{\partial s} - \frac{\partial X}{\partial i_1} \\
 &= -\frac{1}{s^2 i_1} [b - \beta_1 s i_1 - \beta_2 s(1 - i_1 - s) + \gamma_1 i_1 + \gamma_2(1 - s - i_1) - [b - \delta_1 i_1 - \delta_2(1 - i_1 - s)] s] \\
 &\quad + \frac{1}{s i_1} [-\beta_1 i_1 - \beta_2(1 - i_1 - s) + \beta_2 s - \gamma_2 - [b - \delta_1 i_1 - \delta_2(1 - i_1 - s)] - \delta_2 s] - \frac{1}{s}(-\delta_1 + \delta_2) \\
 &= -\frac{b}{s^2 i_1} - \frac{1}{s^2 i_1} [\gamma_1 i_1 + \gamma_2(1 - i_1)] - \frac{1}{s i_1} [-\beta_1 i_1 - \beta_2(1 - i_1 - s) - \gamma_2 - [b - \delta_1 i_1 - \delta_2(1 - i_1 - s)]] \\
 &\quad + \frac{1}{s i_1} [-\beta_1 i_1 - \beta_2(1 - i_1 - s) - \gamma_2 - [b - \delta_1 i_1 - \delta_2(1 - i_1 - s)]] + \frac{1}{s i_1} [\beta_2 s - \delta_2 s] - \frac{1}{s}(-\delta_1 + \delta_2) \\
 &= -\frac{1}{s^2 i_1} (b + \gamma_1 i_1 + \gamma_2(1 - i_1)) + \frac{1}{i_1} [\beta_2 - \delta_2] + \frac{1}{s}(\delta_1 - \delta_2)
 \end{aligned}$$

Un vecteur normal de l'ensemble $\{s \geq 0, i_1 \geq 0, i_2 \geq 0, s + i_1 + i_2 = 1\}$ est $\vec{n} = (1, 1, 1)$. Cherche donc le signe de $\nabla \wedge g \cdot (1, 1, 1)$. On a :

$$\begin{aligned}
 \nabla \wedge g \cdot (1, 1, 1) &= \clubsuit + \spadesuit + \diamond \\
 &= \frac{1}{i_2}(-\beta_1 + \delta_1) + \frac{1}{i_1}(-\beta_2 + \delta_2) \\
 &\quad + \frac{1}{s}(-\delta_1 + \delta_2) - \frac{b}{s^2 i_2} - \frac{1}{s^2 i_2} [\gamma_1(1 - i_2) + \gamma_2 i_2] + \frac{1}{i_2} [\beta_1 - \delta_1] \\
 &\quad - \frac{1}{s^2 i_1} (b + \gamma_1 i_1 + \gamma_2(1 - i_1)) + \frac{1}{i_1} [\beta_2 - \delta_2] + \frac{1}{s}(\delta_1 - \delta_2) \\
 &= -\frac{b}{s^2} \left[\frac{1}{i_1} + \frac{1}{i_2} \right] - \frac{b}{s^2 i_2} (\gamma_1(1 - i_2) + \gamma_2 i_2) - \frac{b}{s^2 i_1} (\gamma_1 i_1 + \gamma_2(1 - i_1)) \\
 &< 0 \quad \text{car } i_1, i_2 \in \mathcal{S}
 \end{aligned}$$

Ainsi, notre système (3.2) n'a pas de phase polygones ou des solutions périodiques. Maintenant, on étudiera la stabilité des équilibres de ce système en utilisant les techniques de Lyapunov.

Dans toute la suite on considérera le système plan (3.3), en i_1 et i_2 .

Théorème 3.2.

Si $\mathcal{T}_0 < 1$, alors le DFE est globalement asymptotiquement stable. Si $\mathcal{T}_0 > 1$, le DFE est instable.

Preuve.

On considère la fonction de Lyapunov Lasalle : $V = i_1 + i_2$. En dérivant le long des trajectoires de (3.3), on obtient :

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &= \beta_1(1 - i_1 - i_2)i_1 - (\gamma_1 + \delta_1)i_1 - [b - \delta_1i_1 - \delta_2i_2]i_1 \\
 &\quad + \beta_2(1 - i_1 - i_2)i_2 - (\gamma_2 + \delta_2)i_2 - [b - \delta_1i_1 - \delta_2i_2]i_2 \\
 &= (1 - i_1 - i_2)(\beta_1i_1 + \beta_2i_2) - i_1(\gamma_1 + \delta_1 + b) + (\delta_1i_1 + \delta_2i_2)(i_1 + i_2) - i_2(\gamma_2 + \delta_2 + b) \\
 &= (1 - i_1 - i_2)(\beta_1i_1 + \beta_2i_2) + (\delta_1i_1 + \delta_2i_2)(-1 + i_1 + i_2) - i_1(\gamma_1 + b) - i_2(\gamma_2 + b) \\
 &= (1 - i_1 - i_2)((\beta_1 - \delta_1)i_1 + (\beta_2 - \delta_2)i_2) - i_1(\gamma_1 + b) - i_2(\gamma_2 + b) \\
 &= (1 - i_1 - i_2)((\gamma_1 + \delta_1 + b)\mathcal{T}^1 - \delta_1)i_1 + ((\gamma_2 + \delta_2 + b)\mathcal{T}^2 - \delta_2)i_2 - i_1(\gamma_1 + b) - i_2(\gamma_2 + b) \\
 &= \delta_1(\mathcal{T}^1 - 1)si_1 + \delta_2(\mathcal{T}^2 - 1)si_2 + (\gamma_1 + b)(\mathcal{T}^1s - 1)i_1 + (\gamma_2 + b)(\mathcal{T}^2s - 1)i_2 \\
 &\leq 0 \quad \text{car } s \geq 0 \quad \text{et } \mathcal{T}^1 < 1, \mathcal{T}^2 < 1
 \end{aligned}$$

□

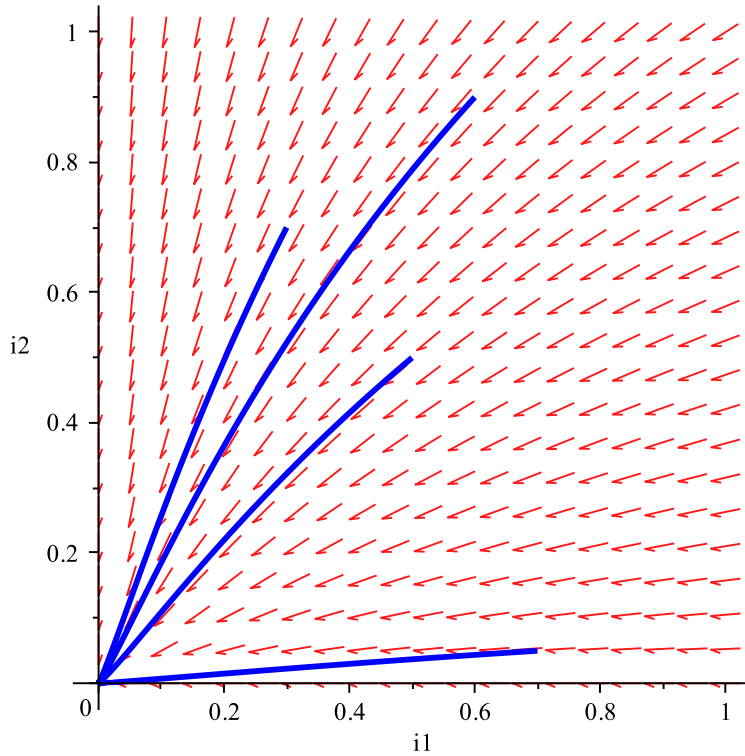


FIGURE 3.1 – Portrait de phase dans le cas du DFE où toutes les souches disparaissent : Avec les paramètres $b = 0.5$, $\beta_1 = 0.6$, $\beta_2 = 0.3$, $\gamma_1 = 0.5$, $\gamma_2 = 0.2$, $\delta_1 = 0.4$, $\delta_3 = 0.3$, on a les inégalités : $\mathcal{T}_i < 1 \forall i \in \{1, 2\}$. Les deux courbes représentant i_1 et i_2 tendent vers 0, ce qui correspond au DFE.

3.3 Stabilité globale de l'équilibre intérieur

Dans cette partie on suppose sans perte de généralité que

$$\beta_1 > \beta_2 \quad (3.11)$$

Par ailleurs comme mentionné dans [5], la virulence δ est généralement est une fonction croissante de β [7, 11, 12, 22]. Ainsi (3.11) implique

$$\delta_1 > \delta_2 \quad (3.12)$$

L'équilibre intérieur endémique est la solution positive du système :

$$\begin{cases} \beta_1 - \gamma_1 - \delta_1 - b - (\beta_1 - \delta_1)i_1^* - (\beta_1 - \delta_2)i_2^* = 0 \\ \beta_2 - \gamma_2 - \delta_2 - b - (\beta_2 - \delta_1)i_1^* - (\beta_2 - \delta_2)i_2^* = 0 \end{cases}$$

De la première équation de ce système on tire

$$i_1^* = \frac{\beta_1 - \gamma_1 - \delta_1 - b - (\beta_1 - \delta_2)i_2^*}{\beta_1 - \delta_1}$$

La deuxième équation donne

$$\begin{aligned} 0 &= \beta_2 - \gamma_2 - \delta_2 - b - (\beta_2 - \delta_1) \frac{\beta_1 - \gamma_1 - \delta_1 - b - (\beta_1 - \delta_2)i_2^*}{\beta_1 - \delta_1} - (\beta_2 - \delta_2)i_2^* = 0 \\ 0 &= \beta_2 - \gamma_2 - \delta_2 - b - \frac{\beta_2 - \delta_2}{\beta_1 - \delta_1} (\beta_1 - \gamma_1 - \delta_1 - b) + \frac{i_2^*}{\beta_1 - \delta_1} ((\beta_2 - \delta_1)(\beta_1 - \delta_2) - (\beta_1 - \delta_1)(\beta_2 - \delta_2)) \\ 0 &= \beta_2 - \gamma_2 - \delta_2 - b - (\beta_2 - \delta_1) \left(1 - \frac{\gamma_1 + b}{\beta_1 - \delta_1} \right) + \frac{i_2^*}{\beta_1 - \delta_1} (\delta_2 - \delta_1)(\beta_1 - \beta_2) \\ 0 &= \delta_1 - \gamma_2 - \delta_2 - b + (\beta_2 - \delta_1) \frac{\gamma_1 + b}{\beta_1 - \delta_1} + \frac{i_2^*}{\beta_1 - \delta_1} (\delta_2 - \delta_1)(\beta_1 - \beta_2) \\ 0 &= \frac{(\delta_1 - \gamma_2 - \delta_2 - b)(\beta_1 - \delta_1) + (\beta_2 - \delta_1)(\gamma_1 + b)}{\beta_1 - \delta_1} + \frac{i_2^*}{\beta_1 - \delta_1} (\delta_2 - \delta_1)(\beta_1 - \beta_2) \\ 0 &= \frac{(\delta_1 - \gamma_2 - \delta_2 + \gamma_1 - \gamma_1 - b)(\beta_1 - \delta_1) + (\beta_2 - \delta_1)(\gamma_1 + b)}{\beta_1 - \delta_1} + \frac{i_2^*}{\beta_1 - \delta_1} (\delta_2 - \delta_1)(\beta_1 - \beta_2) \\ 0 &= \frac{(\delta_1 - \gamma_2 - \delta_2 + \gamma_1)(\beta_1 - \delta_1) - (\gamma_1 + b)(\beta_1 - \delta_1) + (\beta_2 - \delta_1)(\gamma_1 + b)}{\beta_1 - \delta_1} + \frac{i_2^*}{\beta_1 - \delta_1} (\delta_2 - \delta_1)(\beta_1 - \beta_2) \\ 0 &= \frac{(\delta_1 - \gamma_2 - \delta_2 + \gamma_1)(\beta_1 - \delta_1) - (\gamma_1 + b)(\beta_1 - \beta_2)}{\beta_1 - \delta_1} + \frac{i_2^*}{\beta_1 - \delta_1} (\delta_2 - \delta_1)(\beta_1 - \beta_2) \end{aligned}$$

Ainsi,

$$i_2^* = \frac{(\delta_1 - \delta_2 + \gamma_1 - \gamma_2)(\beta_1 - \delta_1) - (\gamma_1 + b)(\beta_1 - \beta_2)}{(\delta_2 - \delta_1)(\beta_2 - \beta_1)}$$

De même, on a :

$$i_1^* = \frac{(\delta_2 - \delta_1 - \gamma_1 + \gamma_2)(\beta_2 - \delta_2) - (\gamma_2 + b)(\beta_2 - \beta_1)}{(\delta_2 - \delta_1)(\beta_2 - \beta_1)}$$

On obtient aussi

$$s^* = \frac{\delta_2 - \delta_1 - \gamma_1 + \gamma_2}{\beta_2 - \beta_1}$$

Théorème 3.3. Si $\beta_1 > \delta_1$, $\mathcal{T}_1 > 1$, et $\beta_2 > \delta_2$, et \mathcal{T}_2 et $\beta_1 > \delta_2$ alors l'équilibre endémique (i_1^*, i_2^*) est GAS.

Preuve.

Si $\beta_1 < \delta_2$, alors avec (3.11) et (3.12), on aura l'inégalité

$$\beta_2 < \beta_1 < \delta_2 < \delta_1$$

Or cette inégalité implique que $\mathcal{T}_1 < 1$ et $\mathcal{T}_2 < 1$. C'est donc la condition de la stabilité globale du DFE. Ainsi l'équilibre l'intérieur n'est soit pas dans \mathcal{S} soit est instable.

Ainsi on va supposer dans toute la suite de la preuve que

$$\beta_1 > \delta_2$$

☞ Supposons que $\beta_2 < \delta_1$ et considérons la fonction de Lyapunov :

$$V(i_1, i_2) = \frac{1}{\beta_1 - \delta_2} \left(i_1 - i_1^* - i_1^* \log \frac{i_1}{i_1^*} \right) + \frac{1}{-\beta_2 + \delta_1} \left(i_2 - i_2^* - i_2^* \log \frac{i_2}{i_2^*} \right)$$

Si $\delta_2 < \beta_1$ et $\beta_2 < \delta_1$, il est clair que V est définie positive. La dérivée de V le long des trajectoires est donnée par :

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \frac{1}{\beta_1 - \delta_2} \left[\dot{i}_1 - i_1^* \frac{\dot{i}_1}{i_1} \right] + \frac{1}{-\beta_2 + \delta_1} \left[\dot{i}_2 - i_2^* \frac{\dot{i}_2}{i_2} \right] \\ &= \frac{1}{\beta_1 - \delta_2} \left[1 - \frac{i_1^*}{i_1} \right] \dot{i}_1 + \frac{1}{-\beta_2 + \delta_1} \left[1 - \frac{i_2^*}{i_2} \right] \dot{i}_2 \\ &= \frac{1}{\beta_1 - \delta_2} [i_1 - i_1^*] \frac{\dot{i}_1}{i_1} + \frac{1}{-\beta_2 + \delta_1} [i_2 - i_2^*] \frac{\dot{i}_2}{i_2} \\ &= \frac{1}{\beta_1 - \delta_2} [i_1 - i_1^*] [\beta_1(1 - i_1 - i_2) - \delta_1 - \gamma_1 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2] \\ &\quad + \frac{1}{-\beta_2 + \delta_1} [i_2 - i_2^*] [\beta_2(1 - i_1 - i_2) - \delta_2 - \gamma_2 - b + \delta_1 i_1 + \delta_2 i_2] \\ &= \frac{1}{\beta_1 - \delta_2} [i_1 - i_1^*] [(-\beta_1 + \delta_1)i_1 + \beta_1 - \delta_1 - \gamma_1 - b + (-\beta_1 - \delta_2)i_2] \\ &\quad + \frac{[i_2 - i_2^*]}{-\beta_2 + \delta_1} [(-\beta_2 + \delta_1)i_1 + \beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b + (-\beta_2 + \delta_2)i_2] \end{aligned}$$

Par les relations endémiques :

$$\begin{cases} 0 = \beta_1(1 - i_1^* - i_2^*) - \delta_1 - \gamma_1 - b + \delta_1 i_1^* + \delta_2 i_2^* \\ 0 = \beta_2(1 - i_1^* - i_2^*) - \delta_2 - \gamma_2 - b + \delta_1 i_1^* + \delta_2 i_2^* \end{cases}$$

nous avons :

$$\beta_1 - \delta_1 - \gamma_1 - b = (\beta_1 - \delta_1)i_1^* + (\beta_1 - \delta_2)i_2^* \quad \text{et} \quad \beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b = (\beta_2 - \delta_1)i_1^* + (\beta_2 - \delta_1)i_2^*$$

Ainsi, nous avons

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &= \frac{[i_1 - i_1^*]}{\beta_1 - \delta_2} [(-\beta_1 + \delta_1)i_1 + (\beta_1 - \delta_1)i_1^* + (\beta_1 - \delta_2)i_2^* + (-\beta_1 - \delta_2)i_2] + \\
 &\quad \frac{[i_2 - i_2^*]}{-\beta_2 + \delta_1} [(-\beta_2 + \delta_1)i_1 + (\beta_2 - \delta_1)i_1^* + (\beta_2 - \delta_2)i_2^* + (-\beta_2 + \delta_2)i_2] \\
 &= \frac{[i_1 - i_1^*]}{\beta_1 - \delta_2} [(-\beta_1 + \delta_1)(i_1 - i_1^*) + (\beta_1 - \delta_2)(i_2^* - i_2)] + \frac{[i_2 - i_2^*]}{-\beta_2 + \delta_1} [(-\beta_2 + \delta_1)(i_1 - i_1^*) + (\beta_2 - \delta_2)(i_2^* - i_2)] \\
 &= \frac{(-\beta_1 + \delta_1)}{\beta_1 - \delta_2} (i_1 - i_1^*)^2 + (i_1 - i_1^*)(i_2^* - i_2) + \frac{(\beta_2 - \delta_2)}{\beta_2 - \delta_1} (i_2^* - i_2)^2 + (i_2 - i_2^*)(i_1 - i_1^*) \\
 &= \frac{\beta_1 - \delta_1}{-\beta_1 + \delta_2} (i_1 - i_1^*)^2 + \frac{\beta_2 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_1} (i_2 - i_2^*)^2 \\
 &\leq 0 \text{ parceque } \delta_2 < \beta_1, \beta_2 < \delta_1 \text{ and } \mathcal{T}^1 > 1, \mathcal{T}^2 > 1
 \end{aligned}$$

Ainsi \dot{V} est définie négative. Ainsi l'équilibre interieur (i_1^*, i_2^*) est GAS.

☞ Supposons maintenant que $\beta_2 > \delta_1$ et considerons la fonction de Lyapunov

$$V(i_1, i_2) = \left(i_1 - i_1^* - i_1^* \log \frac{i_1}{i_1^*} \right) + \frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_1} \left(i_2 - i_2^* - i_2^* \log \frac{i_2}{i_2^*} \right)$$

Comme $\beta_1 > \delta_2$ et $\beta_2 > \delta_1$, V est définie positive. La derivée de V le long des trajectoires est,

$$\dot{V} = [i_1 - i_1^*] \frac{\dot{i}_1}{i_1} + \frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_1} [i_2 - i_2^*] \frac{\dot{i}_2}{i_2}$$

Comme précédemment, en utilisant les relations endémiques, nous avons

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &= [i_1 - i_1^*] [(-\beta_1 + \delta_1)i_1 + (\beta_1 - \delta_1)i_1^* + (\beta_1 - \delta_2)i_2^* + (-\beta_1 + \delta_2)i_2] + \\
 &\quad \frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_1} [i_2 - i_2^*] [(-\beta_2 + \delta_1)i_1 + (\beta_2 - \delta_1)i_1^* + (\beta_2 - \delta_2)i_2^* + (-\beta_2 + \delta_2)i_2] \\
 &= [i_1 - i_1^*] [(-\beta_1 + \delta_1)(i_1 - i_1^*) + (-\beta_1 + \delta_2)(i_2 - i_2^*)] \\
 &\quad + \frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_1} [i_2 - i_2^*] [(-\beta_2 + \delta_1)(i_1 - i_1^*) + (-\beta_2 + \delta_2)(i_2 - i_2^*)] \\
 &= -(\beta_1 - \delta_1)(i_1 - i_1^*)^2 + (-\beta_1 + \delta_2)(i_1 - i_1^*)(i_2 - i_2^*) + (-\beta_1 + \delta_2)(i_2^* - i_2)(i_1 - i_1^*) \\
 &\quad + \frac{(\beta_1 - \delta_2)}{\beta_2 - \delta_1} (-\beta_2 + \delta_2)(i_2^* - i_2)^2 \\
 &= -(\beta_1 - \delta_1)(i_1 - i_1^*)^2 + 2(-\beta_1 + \delta_2)(i_1 - i_1^*)(i_2 - i_2^*) + \frac{(\beta_1 - \delta_2)}{\beta_2 - \delta_1} (-\beta_2 + \delta_2)(i_2^* - i_2)^2
 \end{aligned}$$

Posons $X = i_1 - i_1^*$ et $Y = i_2 - i_2^*$. Ainsi \dot{V} donne :

$$\dot{V} = -(\beta_1 - \delta_1)X^2 + 2(-\beta_1 + \delta_2)XY + \frac{(\beta_1 - \delta_2)}{\beta_2 - \delta_1} (-\beta_2 + \delta_2)Y^2$$

qui est une forme quadratique dont la matrice associée est :

$$A = \begin{pmatrix} -(\beta_1 - \delta_1) & (-\beta_1 + \delta_2) \\ (-\beta_1 + \delta_2) & \frac{(\beta_1 - \delta_2)}{\beta_2 - \delta_1} (-\beta_2 + \delta_2) \end{pmatrix}$$

\dot{V} est définie négative si la matrice A est définie négative. Nous avons

$$\begin{aligned} \text{Tr}(A) &= -\underbrace{(\beta_1 - \delta_1)}_{>0} - \underbrace{\frac{(\beta_1 - \delta_2)}{\beta_2 - \delta_1}}_{\substack{>0 \\ >0}} \underbrace{(\beta_2 - \delta_2)}_{>0} \\ &< 0 \end{aligned} \tag{3.13}$$

et

$$\begin{aligned} \det(A) &= (-\beta_1 + \delta_1) \frac{(\beta_1 - \delta_2)}{\beta_2 - \delta_1} (-\beta_2 + \delta_2) - (\beta_1 - \delta_2)^2 \\ &= (\beta_1 - \delta_2) \left[(-\beta_1 + \delta_1)(-\beta_2 + \delta_2) \frac{1}{\beta_2 - \delta_1} - (\beta_1 - \delta_2) \right] \\ &= \frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_1} \left[(\beta_1 - \delta_1)(\beta_2 - \delta_2) - (\beta_1 - \delta_2)(\beta_2 - \delta_1) \right] \end{aligned} \tag{3.14}$$

Notons que $\frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_1} > 0$. Alors $\det(A) > 0$ iff $(\beta_1 - \delta_1)(\beta_2 - \delta_2) - (\beta_1 - \delta_2)(\beta_2 - \delta_1) > 0$.

Nous avons :

$$\begin{aligned} (\beta_1 - \delta_1)(\beta_2 - \delta_2) - (\beta_1 - \delta_2)(\beta_2 - \delta_1) &= (\beta_1 - \delta_1)(\beta_2 - \delta_2) - (\beta_1 - \delta_1 + \delta_1 - \delta_2)(\beta_2 - \delta_1) \\ &= (\beta_1 - \delta_1)(\beta_2 - \delta_2) - (\beta_1 - \delta_1)(\beta_2 - \delta_1) - (\delta_1 - \delta_2)(\beta_2 - \delta_1) \\ &= (\beta_1 - \delta_1)(\beta_2 - \delta_2 - \beta_2 + \delta_1) - (\delta_1 - \delta_2)(\beta_2 - \delta_1) \\ &= (\beta_1 - \delta_1)(\delta_1 - \delta_2) - (\delta_1 - \delta_2)(\beta_2 - \delta_1) \\ &= (\delta_1 - \delta_2)(\beta_1 - \delta_1 - \beta_2 + \delta_1) \\ &= (\delta_1 - \delta_2)(\beta_1 - \beta_2) \\ &> 0 \end{aligned} \tag{3.15}$$

Par (3.14) et (3.15), on conclut que :

$$\det(A) > 0 \tag{3.16}$$

Par (3.13) et (3.16), la matrice A est définie négative et donc \dot{V} est définie négative.

Ceci termine la preuve. □

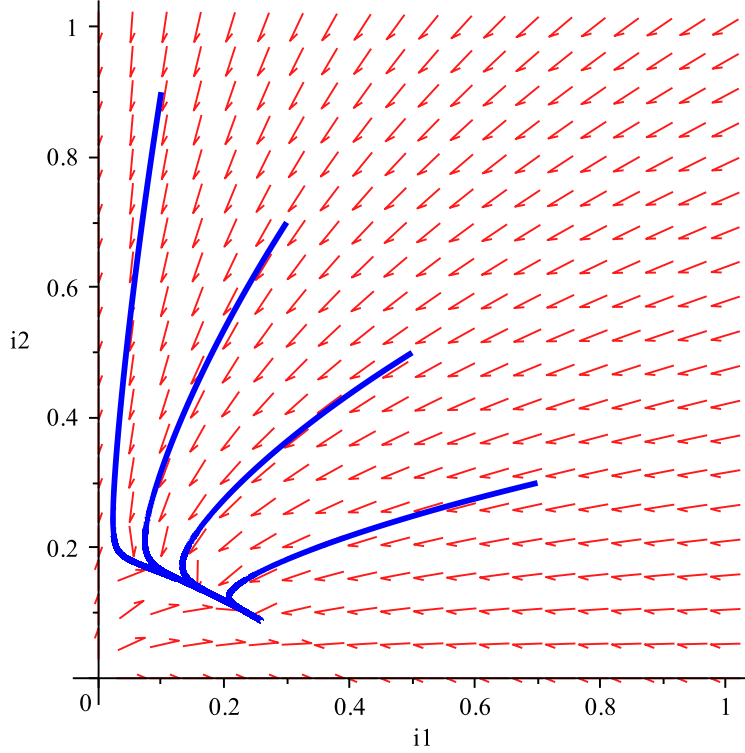


FIGURE 3.2 – Portrait de phase dans le cas où l'équilibre frontière (i_1^*, i_2^*) est stable. Avec les paramètres $b = 0.1$, $\beta_1 = 0.98$, $\beta_2 = 0.78$, $\gamma_1 = 0.115$, $\gamma_2 = 0.19$, $\delta_1 = 0.62$, $\delta_2 = 0.42$, on a les inégalités du théorème 3.3 sont satisfaites. Les courbes tendent vers (i_1^*, i_2^*) .

3.4 Stabilité des équilibres frontières

Il y a deux équilibres frontières pour le système (3.3) qui sont $(\bar{i}_1, 0)$ et $(0, \bar{i}_2)$ telles que

$$\bar{i}_1 = \frac{\beta_1 - \delta_1 - \gamma_1 - b}{\beta_1 - \delta_1} \quad \bar{i}_2 = \frac{\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b}{\beta_2 - \delta_2}$$

On a $\bar{i}_1 \in \mathcal{S} \iff \beta_1 > \delta_1$ et $\mathcal{T}_1 > 1$. En effet :

$$\begin{aligned} \bar{i}_1 &\leq 1 && (3.17) \\ \iff \frac{\beta_1 - \delta_1 - \gamma_1 - b}{\beta_1 - \delta_1} &\leq 1 \\ \iff 1 - \frac{\gamma_1 + b}{\beta_1 - \delta_1} &\leq 1 \\ \iff \frac{\gamma_1 + b}{\beta_1 - \delta_1} &\geq 0 \\ \iff \beta_1 - \delta_1 &> 0 \end{aligned}$$

On vérifie aussi que $\bar{i}_1 \geq 0 \iff \mathcal{T}_1 > 1$. De même, on montre que

$$\bar{i}_2 \in \mathcal{S} \iff \beta_2 > \delta_2 \quad \text{et} \quad \mathcal{T}_2 > 1.$$

Par les théorèmes 3.2 et 3.3, les seuls cas qui restent sont :

$$\mathbf{c1} \quad \beta_1 < \delta_1, \quad \mathcal{T}_1 < 1, \quad \beta_2 > \delta_2, \quad \mathcal{T}_2 > 1 \text{ et } \beta_1 > \delta_2,$$

$$\mathbf{c2} \quad \beta_1 > \delta_1, \quad \mathcal{T}_1 < 1, \quad \beta_2 > \delta_2, \quad \mathcal{T}_2 > 1 \text{ et } \beta_1 > \delta_2,$$

$$\mathbf{c3} \quad \beta_1 > \delta_1, \quad \mathcal{T}_1 > 1, \quad \beta_2 > \delta_2, \quad \mathcal{T}_2 < 1 \text{ et } \beta_1 > \delta_2,$$

$$\mathbf{c4} \quad \beta_1 > \delta_1, \quad \mathcal{T}_1 > 1, \quad \beta_2 < \delta_2, \quad \mathcal{T}_2 < 1 \text{ et } \beta_1 > \delta_2,$$

On peut encore synthétiser ces conditions, par exemple dans **C4**, la condition $\beta_1 > \delta_1$ implique $\beta_1 > \delta_2$ car $\delta_1 > \delta_2$ d'après l'hypothèse (3.12). Les cas qui restent sont de donc :

$$\mathbf{C1} \quad \beta_1 < \delta_1, \quad \beta_2 > \delta_2, \quad \mathcal{T}_2 > 1 \text{ et } \beta_1 > \delta_2,$$

$$\mathbf{C2} \quad \beta_1 > \delta_1, \quad \mathcal{T}_1 < 1, \quad \beta_2 > \delta_2, \quad \mathcal{T}_2 > 1$$

$$\mathbf{C3} \quad \beta_1 > \delta_1, \quad \mathcal{T}_1 > 1, \quad \beta_2 > \delta_2, \quad \mathcal{T}_2 < 1$$

$$\mathbf{C4} \quad \beta_1 > \delta_1, \quad \mathcal{T}_1 > 1, \quad \beta_2 < \delta_2$$

On a le

Théorème 3.4. *Si C1 ou C2 est vraie, alors l'équilibre frontière $(0, \bar{i}_2)$ est GAS*

Preuve.

Si **C1** est vraie, on considère la fonction de Lyapunov suivante :

$$V_{C1}(i_1, i_2) = \frac{\beta_2 - \delta_1}{-\beta_1 + \delta_2} i_1 + \left(i_2 - \bar{i}_2 - \bar{i}_2 \log \frac{i_2}{\bar{i}_2} \right)$$

Notons que les hypothèses du théorème 3.4 et les inégalités 3.12 impliquent que $\beta_2 < \delta_1$. En effet, on a $\beta_2 \stackrel{(3.12)}{<} \beta_1 < \delta_1$.

Ainsi, le coefficient $\frac{\beta_2 - \delta_1}{-\beta_1 + \delta_2}$ est positif.

Ainsi la fonction $V(i_1, i_2)$ considérée si haut est définie positive. Sa dérivée le long des trajectoires de (3.3) est :

$$\begin{aligned}
 \dot{V}_{C1} &= [i_2 - \bar{i}_2] \frac{\dot{i}_2}{i_2} + \frac{\beta_2 - \delta_1}{-\beta_1 + \delta_2} \dot{i}_1 \\
 &= [i_2 - \bar{i}_2] [\beta_2 - \gamma_2 - \delta_2 - b - (\beta_2 - \delta_1)i_1 - (\beta_2 - \delta_2)i_2] \\
 &\quad + \frac{\beta_2 - \delta_1}{-\beta_1 + \delta_2} i_1 [\beta_1 - \gamma_1 - \delta_1 - b - (\beta_1 - \delta_1)i_1 - (\beta_1 - \delta_2)i_2] \\
 &= [i_2 - \bar{i}_2] [(\beta_2 - \delta_2)\bar{i}_2 - (\beta_2 - \delta_1)i_1 - (\beta_2 - \delta_2)i_2] \\
 &\quad + \frac{\beta_2 - \delta_1}{-\beta_1 + \delta_2} i_1 [\beta_1 - \gamma_1 - \delta_1 - b - (\beta_1 - \delta_1)i_1 - (\beta_1 - \delta_2)i_2] \\
 &= [i_2 - \bar{i}_2] [-(\beta_2 - \delta_2)(i_2 - \bar{i}_2) - (\beta_2 - \delta_1)i_1] \\
 &\quad + \frac{\beta_2 - \delta_1}{-\beta_1 + \delta_2} i_1 [\beta_1 - \gamma_1 - \delta_1 - b - (\beta_1 - \delta_1)i_1 - (\beta_1 - \delta_2)i_2] \\
 &= -(\beta_2 - \delta_2)(i_2 - \bar{i}_2)^2 + (\beta_2 - \delta_1)i_1\bar{i}_2 + \frac{\beta_2 - \delta_1}{-\beta_1 + \delta_2} i_1 [\beta_1 - \delta_1 - \gamma_1 - b - (\beta_1 - \delta_1)i_1] \\
 &= -(\beta_2 - \delta_2)(i_2 - \bar{i}_2)^2 + (\beta_2 - \delta_1)i_1\bar{i}_2 + \frac{\beta_2 - \delta_1}{-\beta_1 + \delta_2} i_1 \left[\underbrace{(\beta_1 - \delta_1)}_{<0} \underbrace{(1 - i_1)}_{>0} - \gamma_1 - b \right] \\
 &\leq 0
 \end{aligned}$$

De plus $\dot{V}(i_1, i_2) = 0 \iff i_2 = \bar{i}_2$ et $i_1 = 0$. Par le théorème de Lyapunov, l'équilibre frontière $(0, \bar{i}_2)$ est globalement asymptotiquement stable.

Si **C2** est vraie. Il y a deux possibilités : $\beta_2 < \delta_1$ ou $\beta_2 > \delta_1$

☞ Si $\beta_2 < \delta_1$, alors la même fonction de Lyapunov que le cas **C1** est valide. On arrangera la dernière ligne de la dérivée de V le long des trajectoires comme suit :

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &= -(\beta_2 - \delta_2)(i_2 - \bar{i}_2)^2 + (\beta_2 - \delta_1)i_1\bar{i}_2 + \frac{\beta_2 - \delta_1}{-\beta_1 + \delta_2} i_1 \left[\underbrace{(\beta_1 - \delta_1)}_{<\gamma_1+b \text{ parce que } \mathcal{T}_1 < 1} \underbrace{(1 - i_1)}_{>0} - \gamma_1 - b \right] \\
 &\leq -(\beta_2 - \delta_2)(i_2 - \bar{i}_2)^2 + (\beta_2 - \delta_1)i_1\bar{i}_2 - \frac{\beta_2 - \delta_1}{-\beta_1 + \delta_2} (\gamma_1 + b)i_1^2 \\
 &\leq 0
 \end{aligned}$$

☞ Si $\beta_2 > \delta_1$, on considère la fonction de Lyapunov :

$$V_{C2}(i_1, i_2) = -\frac{\beta_2 - \delta_1}{\beta_1 - \delta_1 - \gamma_1 - b} \bar{i}_2 i_1 + \left(i_2 - \bar{i}_2 - \bar{i}_2 \log \frac{i_2}{\bar{i}_2} \right)$$

Dans les conditions de **C2**, on a évidemment $\bar{i}_2 \geq 0$ et $\mathcal{T}_1 < 1$ ($\beta_1 - \delta_1 - \gamma_1 - b < 0$) et donc le coefficient $-\frac{\beta_2 - \delta_1}{\beta_1 - \delta_1 - \gamma_1 - b} \bar{i}_2$ est positif. Et donc, la fonction \dot{V}_{C2} est définie-positive. Sa dérivée le long des

trajectoires est :

$$\begin{aligned}
 \dot{V}_{C2} &= -(\beta_2 - \delta_2)(i_2 - \bar{i}_2)^2 - (\beta_2 - \delta_1)i_1i_2 + (\beta_2 - \delta_1)i_1\bar{i}_2 - \frac{\beta_2 - \delta_1}{\beta_1 - \delta_1 - \gamma_1 - b} \bar{i}_2 i_1 [\beta_1 - \delta_1 - \gamma_1 - b \\
 &\quad - (\beta_1 - \delta_1)i_1 - (\beta_1 - \delta_2)i_2] \\
 &= -(\beta_2 - \delta_2)(i_2 - \bar{i}_2)^2 - \underbrace{(\beta_2 - \delta_1)}_{>0} i_1 i_2 - \frac{\beta_2 - \delta_1}{\beta_1 - \delta_1 - \gamma_1 - b} \bar{i}_2 i_1 \left[\underbrace{-(\beta_1 - \delta_1)}_{>0} i_1 - \underbrace{(\beta_1 - \delta_2)}_{>0} i_2 \right] \\
 &\leq 0
 \end{aligned}$$

□

La figure qui suit donne une illustration dans ce cas.

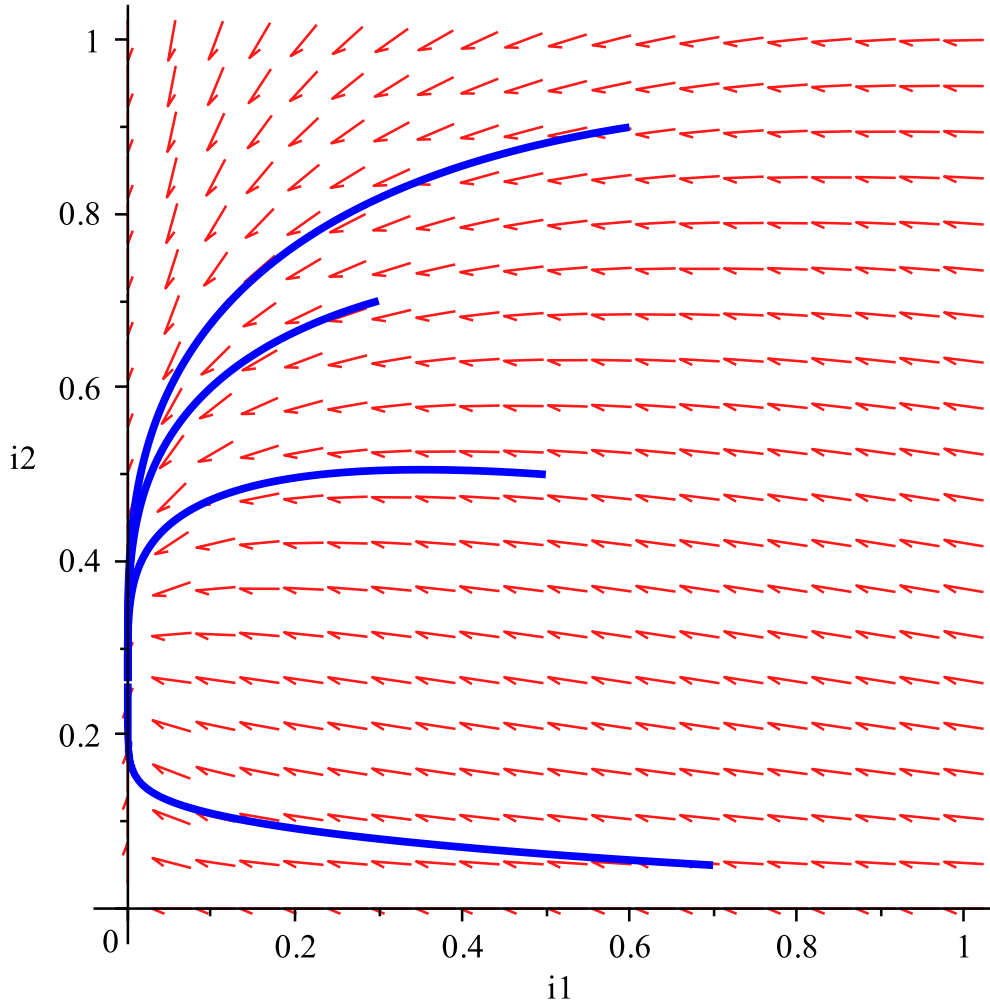


FIGURE 3.3 – Portrait de phase dans le cas où l'équilibre $(0, \bar{i}_2)$ est GAS : Avec les paramètres $b = 0.15$, $\beta_1 = 0.87$, $\beta_2 = 0.62$, $\gamma_1 = 0.2$, $\gamma_2 = 0.19$, $\delta_1 = 0.94$, $\delta_2 = 0.16$, on a les inégalités : $\mathcal{T}_1 < 1$ et $\mathcal{T}_2 > 1$ et les conditions du théorème 3.4 sont satisfaites. Les trajectoires tendent vers $(0, \bar{i}_2)$.

Pour les deux cas qui restent, les théorèmes suivants donnent le comportement asymptotique du système (3.3).

Théorème 3.5.

Si C3 est vraie, alors l'équilibre frontière $(\bar{i}_1, 0)$ est globalement asymptotiquement stable.

Preuve.

Si C3 est vraie, on a encore deux sous-cas :

☞ Si $\beta_2 > \delta_1$ on considère la fonction de Lyapunov suivante :

$$V_{C_3}(i_1, i_2) = \left(i_1 - \bar{i}_1 - \bar{i}_1 \log \frac{i_1}{\bar{i}_1} \right) - \frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b} \bar{i}_1 i_2$$

Les conditions de C3 impliquent que le coefficient $-\frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b}$ est positif. On a :

$$\begin{aligned} \dot{V}_{C_3} &= [i_1 - \bar{i}_1] \frac{\dot{i}_1}{i_1} - \frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b} \bar{i}_1 \dot{i}_2 \\ &= [i_1 - \bar{i}_1] [\beta_1 - \gamma_1 - \delta_1 - b - (\beta_1 - \delta_1)i_1 - (\beta_1 - \delta_2)i_2] \\ &\quad - \frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b} \bar{i}_1 i_2 [\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b - (\beta_2 - \delta_1)i_1 - (\beta_2 - \delta_2)i_2] \\ &= [i_1 - \bar{i}_1] [(-\beta_1 + \delta_1)(i_1 - \bar{i}_1) - (\beta_1 - \delta_2)i_2] + \\ &\quad - \frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b} \bar{i}_1 i_2 [\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b - (\beta_2 - \delta_1)i_1 - (\beta_2 - \delta_2)i_2] \\ &= -(\beta_1 - \delta_1)(i_1 - \bar{i}_1)^2 - (\beta_1 - \delta_2)i_2(i_1 - \bar{i}_1) \\ &\quad - \frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b} \bar{i}_1 i_2 [\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b - (\beta_2 - \delta_1)i_1 - (\beta_2 - \delta_2)i_2] \\ &= -(\beta_1 - \delta_1)(i_1 - \bar{i}_1)^2 - (\beta_1 - \delta_2)i_2 i_1 - \frac{\beta_1 - \delta_2}{\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b} \bar{i}_1 i_2 [-(\beta_2 - \delta_1)i_1 - (\beta_2 - \delta_2)i_2] \\ &\leq 0 \quad \text{car } \beta_2 > \delta_1. \end{aligned} \tag{3.18}$$

De plus, en développant la dernière expression de \dot{V} , (3.19), peut écrire sous la forme :

$$\dot{V}_{C_3} = -(\beta_1 - \delta_1)(i_1 - \bar{i}_1)^2 - (\beta_1 - \delta_2)i_2 i_1 + \frac{(\beta_1 - \delta_2)(\beta_2 - \delta_1)}{\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b} \bar{i}_1 i_1 i_2 + \frac{(\beta_1 - \delta_2)(\beta_2 - \delta_2)}{\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b} \bar{i}_1 i_2^2$$

C'est une somme de quatre quantités négatives. Elle est nulle, si et seulement si les quatre quantités sont nulles, c'est à dire si et seulement si $i_1 = \bar{i}_1$ et $i_2 = 0$. Ainsi, \dot{V}_{C_3} est définie négative. C'est à dire que l'équilibre est GAS.

☞ Si $\beta_2 < \delta_1$ on considère la fonction de Lyapunov suivante :

$$V_{C_3}(i_1, i_2) = \left(i_1 - \bar{i}_1 - \bar{i}_1 \log \frac{i_1}{\bar{i}_1} \right) + \frac{\beta_1 - \delta_2}{-\beta_2 + \delta_1} i_2$$

On a :

$$\begin{aligned}
 \dot{V}_{C_3}' &= [i_1 - \bar{i}_1] \frac{\dot{i}_1}{i_1} + \frac{\beta_1 - \delta_2}{-\beta_2 + \delta_1} \dot{i}_2 \\
 &= [i_1 - \bar{i}_1] [\beta_1 - \gamma_1 - \delta_1 - b - (\beta_1 - \delta_1)i_1 - (\beta_1 - \delta_2)i_2] \\
 &\quad + \frac{\beta_1 - \delta_2}{-\beta_2 + \delta_1} i_2 [\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b - (\beta_2 - \delta_1)i_1 - (\beta_2 - \delta_2)i_2] \\
 &= [i_1 - \bar{i}_1] [(-\beta_1 + \delta_1)(i_1 - \bar{i}_1) - (\beta_1 - \delta_2)i_2] + \\
 &\quad + \frac{\beta_1 - \delta_2}{-\beta_2 + \delta_1} i_2 [\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b - (\beta_2 - \delta_1)i_1 - (\beta_2 - \delta_2)i_2] \\
 &= -(\beta_1 - \delta_1)(i_1 - \bar{i}_1)^2 - (\beta_1 - \delta_2)i_2(i_1 - \bar{i}_1) \\
 &\quad + \frac{\beta_1 - \delta_2}{-\beta_2 + \delta_1} i_2 [\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b - (\beta_2 - \delta_1)i_1 - (\beta_2 - \delta_2)i_2] \\
 &= -(\beta_1 - \delta_1)(i_1 - \bar{i}_1)^2 + (\beta_1 - \delta_2)\bar{i}_1 i_2 + \frac{\beta_1 - \delta_2}{-\beta_2 + \delta_1} i_2 [\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b - (\beta_2 - \delta_2)i_2] \\
 &= -(\beta_1 - \delta_1)(i_1 - \bar{i}_1)^2 - \frac{\beta_1 - \delta_2}{-\beta_2 + \delta_1} (\beta_2 - \delta_2)i_2^2 + \frac{\beta_1 - \delta_2}{-\beta_2 + \delta_1} i_2 [\beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b - (\beta_2 - \delta_1)\bar{i}_1] \\
 &= -(\beta_1 - \delta_1)(i_1 - \bar{i}_1)^2 - \frac{\beta_1 - \delta_2}{-\beta_2 + \delta_1} (\beta_2 - \delta_2)i_2^2 + \frac{\beta_1 - \delta_2}{-\beta_2 + \delta_1} \lambda i_2
 \end{aligned}$$

où $\lambda = \beta_2 - \delta_2 - \gamma_2 - b - (\beta_2 - \delta_1)\bar{i}_1$ est une des valeurs propres de la matrice jacobienne au point $(\bar{i}_1, 0)$.

En effet, on a :

$$J(\bar{i}_1, 0) = \begin{pmatrix} -\beta_1 + \delta_1 + \gamma_1 + b & -(\beta_1 - \delta_2)\bar{i}_1 \\ 0 & \beta_2 - \gamma_2 - \delta_2 - b - (\beta_2 - \delta_1)\bar{i}_1 \end{pmatrix}$$

Ainsi si $\lambda < 0$, alors on a : $\dot{V}_{C_3}' \leq 0$ et $\dot{V}_{C_3}' = 0$ si, et seulement si $i_1 = \bar{i}_1$ et $i_2 = 0$.

Si $\lambda > 0$, certaines solutions vont vers $(\bar{i}_1, 0)$ et d'autres vers (i_1^*, i_2^*) . Ainsi, dans le cas **C3** et $\lambda < 0$, l'équilibre $(\bar{i}_1, 0)$ est GAS. \square

Dans le cas **C4**, on doit avoir seulement $\beta_2 < \delta_1$ à étudier, car $\beta_2 < \delta_2 \stackrel{(3.12)}{\leq} \delta_1$.

3.4 Stabilité des équilibres frontières

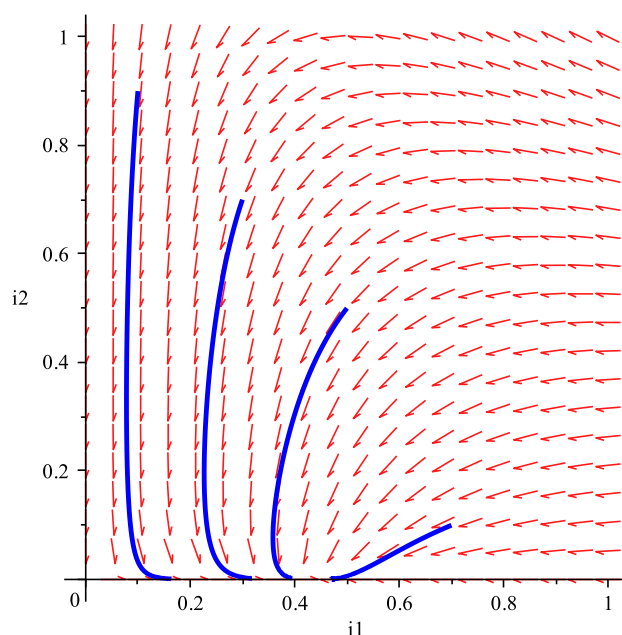


FIGURE 3.4 – Portrait de phase dans le cas où l'équilibre frontière $(\bar{i}_1, 0)$ est stable. Avec les paramètres $b = 0.1$, $\beta_1 = 0.98$, $\beta_2 = 0.047$, $\gamma_1 = 0.1$, $\gamma_2 = 0.19$, $\delta_1 = 0.62$, $\delta_2 = 0.58$, on a les inégalités du théorème 3.5 (i.e : C3) sont satisfaites. Les courbes tendent vers $(\bar{i}_1, 0)$.

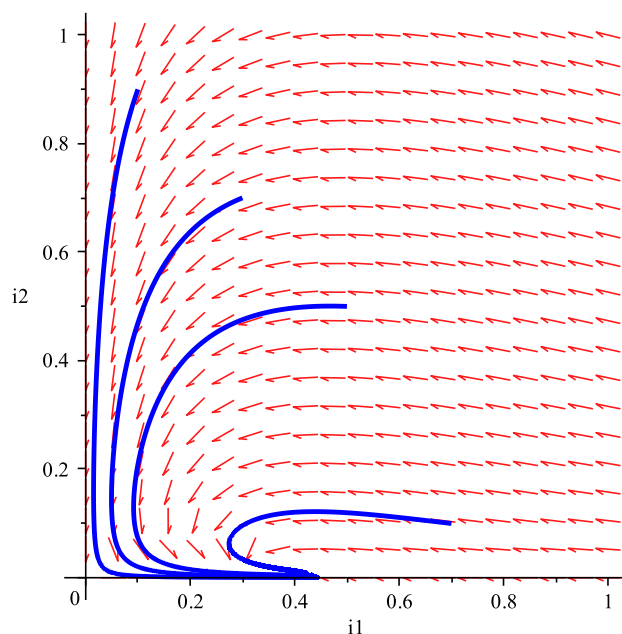


FIGURE 3.5 – Portrait de phases dans le cas où l'équilibre frontière $(\bar{i}_1, 0)$ est stable. Avec les paramètres $b = 0.1$, $\beta_1 = 0.98$, $\beta_2 = 0.047$, $\gamma_1 = 0.1$, $\gamma_2 = 0.19$, $\delta_1 = 0.62$, $\delta_2 = 0.003$, on a les inégalités de C4. Les courbes tendent vers $(\bar{i}_1, 0)$.

3.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons considéré un modèle épidémique du type SIS avec deux souches et la loi de l'action de masse. On a étudié le comportement asymptotique des solutions et donné des conditions de globale stabilité de l'équilibre de coexistence et du DFE. La stabilité globale des équilibres frontières a été prouvée.

Si l'étude de la stabilité dans les modèles épidémiologiques, un concept cher à Jacquez et d'autres, a des mérites indéniables, elle n'est pas souvent la priorité de certain décideurs de santé public. Ils aimeraient plus savoir les estimations de certains paramètres des modèles épidémiologiques et d'autres quantités dont ils sont plus familier. C'est l'objet des deux chapitres suivants. Le chapitre qui suit donne un aperçu sur le paludisme et ses modèles.

**Épidémiologie du paludisme et historique de ses
modèles intra-hôtes**

Sommaire

Introduction	46
4.1 Origines du paludisme	47
4.2 Les causes du paludisme	47
4.3 Transmission et cycle du parasite	48
4.3.1 Cycle du parasite chez l'homme ou la schizogonie	48
4.3.2 Cycle du parasite chez le vecteur ou la sporogonie	50
4.4 Modèles mathématiques	51
4.4.1 Modèle vecteur-hôte de Ross	52
4.4.2 Modèles Intra-hôte	54

Introduction

Une bonne modélisation passe nécessairement par une bonne compréhension de ce que l'on veut modéliser. La modélisation en épidémiologie dépend donc des connaissances en biologie. L'objectif de ce chapitre est de situer le paludisme dans son contexte biologique et ensuite décrire les modèles qui en découlent et leurs historiques. Dans la première section, on s'intéressera à l'origine du paludisme. Dans la seconde section, on s'intéressa aux causes du paludisme. La troisième section est consacrée au mode de transmission et surtout au cycle du parasite dans l'hôte humain. Dans la dernière, on mettra l'accent sur les modèles mathématiques du paludisme.

4.1 Origines du paludisme

Le paludisme a été présent depuis les temps anciens. Les premiers écrits sur les symptômes du paludisme ont été trouvés dans la Chine antique. Les premiers égyptiens ont écrit à ce propos sur papyrus. Le célèbre médecin grec Hippocrate en a fait une description détaillée. Les romains ont trouvé une corrélation entre les fièvres intermittentes et la proximité de marécages. Ainsi le nom *malaria* vient de l'italien *mal aria* qui signifie mauvais air et le terme paludisme vient du latin *palus* qui signifie marécage. En 1880, le français Alphonse Leveran qui découvrait la cause réelle du paludisme, le parasite *Plasmodium*. Vingt ans après, Sir Ronald Ross découvrait que ce sont les moustiques du type anophèle qui sont responsables de la transmission du paludisme. Une très jolie histoire du paludisme a été faite par Moss et al. dans [105].

Si le paludisme a une histoire, il a aussi fait l'histoire. En effet, Alexandre le Grand l'avait contracté à Babylonne en 323 avant J-C et mort suite du paludisme. C'est aussi le paludisme qui empêcha les Gaulois de Brennus de pénétrer dans la Capitole, Le paludisme a aussi été la cause du déménagement de la papauté à Avignon, etc.

L'origine du parasite *Plasmodium* lui-même ou quand est ce parasite a infecté pour la première fois l'être humain n'est pas connu et est sujet à des controverses. Voir [105] pour une lecture détaillée.

4.2 Les causes du paludisme

Le paludisme est causé par un parasite unicellulaire de type *Plasmodium*. Il existe plus 100 différents types d'espèces de *Plasmodium*. Ils transmettent le paludisme à plusieurs types d'animaux, d'oiseaux et bien sûr aux humains. Seules quatre espèces de *Plasmodium* infectent les humains. Chacune des quatre espèces est différentes sous microscope et chacune produit des symptômes différents. Deux ou plusieurs espèces peuvent être présentes dans la même zone et infecter une même personne en même temps. Les espèces du *Plasmodium* sont :

Plasmodium falciparum : C'est la souche la plus virulente, la plus mortifère du paludisme. Elle est essentiellement présente en Afrique. Elle s'attaque aux globules rouges, jeunes ou matures. Ceci conduit aussi à un anémie sévère. Elle est aussi la seule souche qui se séquestre dans les organes vitaux rendant inaccessible toute mesure de parasitémie.

Plasmodium vivax : C'est la souche géographiquement la plus répandue. Cependant, elle est particulièrement présente en Asie. Elle provoque des symptômes moins sévères que le *Plasmodium falciparum*. Elle s'attaque aux globules rouges jeunes et peut coexister avec le *Plasmodium falciparum*.

Plasmodium malariae : C'est une souche dont l'infection ne produit pas des symptômes typiques du paludisme mais reste dans le sang pour une très longue période, probablement des décennies. Une personne asymptomatique du *Plasmodium malariae* peut infecter des moustiques. Elle s'attaque aux globules rouges matures.

Plasmodium ovale : C'est une souche principalement présente en Afrique de l'ouest mais elle ne tue pas. Elle s'attaque surtout aux globules rouges jeunes.

4.3 Transmission et cycle du parasite

Le paludisme est transmis à l'homme par piqûre d'un moustique femelle d'une espèce particulière : les anophèles. Ces anophèles ont besoin d'un repas sanguin pour pondre leurs oeufs isolement sur des surfaces liquides.

La parasite est un protozoaire appartenant au genre *plasmodium*. Cet agent causal *plasmodium* a été découvert par Alphonse Leveran et c'est Sir Ronald Ross qui établit en 1907 le fait que le moustique était le vecteur du paludisme.

Le cycle parasitaire du *plasmodium* se passe chez l'hôte humain (phase asexuée) et le vecteur, un anophèle femelle (phase sexuée). La figure 4.1 donne une bonne illustration.

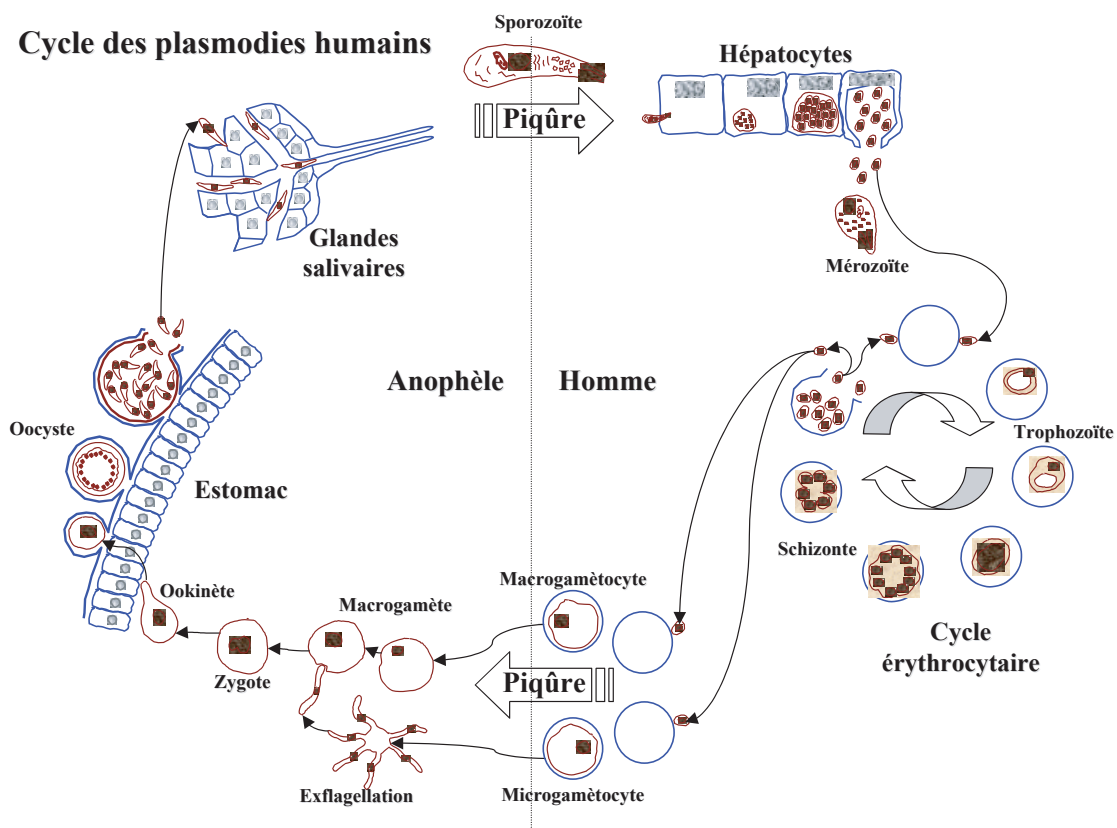


FIGURE 4.1 – Transmission et cycle du Plasmodium falciparum

4.3.1 Cycle du parasite chez l'homme ou la schizogonie

Le cycle du parasite dans l'hôte se fait en deux étapes : l'un dans le foie dit *exo-érythrocytaire* et l'autre dans le sang dit *érythrocytaire* ou *endo-érythrocytaire*. Le cycle *exo-érythrocytaire* corres-

pond à la phase d'incubation et est cliniquement asymptomatique. C'est la phase érythrocytaire qui correspond à la phase clinique du paludisme.

Cycle exo-érythrocytaire : Les parasites du paludisme (sporozoïtes) sont inoculés dans l'hôte humain par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin. Ces sporozoïtes restent pendant un trentaine de minutes dans le sang. Pendant ce temps beaucoup sont détruits par le système immunitaire en particulier par les macrophages, mais certains parviennent à atteindre les cellules du foie (hépatocytes). C'est là que commence le cycle *exo-érythrocytaire*. Dans le foie commence alors un cycle de reproduction asexuée des sporozoïtes où ils mûrissent et deviennent des schizontes. Après 7 à 15 jours de maturation, ces schizontes éclatent les hépatocytes et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang. Ce sont ces mérozoïtes libérés qui vont cibler les globules rouges sains de l'hôte ou érythrocytes. C'est le début du cycle *érythrocytaire*.

Cycle érythrocytaire : les mérozoïtes envahissent et pénètrent les globules rouges sains ou érythrocytes en quelques secondes. A partir de cela, ils se développent et se reproduisent (de manière asexuée) sur une période de 48 heures après laquelle l'érythrocyte éclate et libère en moyenne 16 mérozoïtes dans le flux sanguin qui envahissent de nouveau les érythrocytes pour le renouvellement du cycle. Le cycle de croissance du parasite dans l'érythrocyte est illustré dans les figures 4.2 et 4.3. Dans la figure 4.4 on voit les érythrocytes dont certains sont envahis par des parasites qui ont l'aspect d'un bague avec chaton.

Ce cycle peut se répéter plusieurs fois, au cours desquelles certains mérozoïtes développent une forme sexuée de reproduction du parasite : les gamétocytes mâles (microgamétocytes) et femelles (macrogamétocytes) . Les gamétocytes sont bénins pour l'homme et constituent un réservoir de parasites pour le moustique. On verra dans la sous-section suivante, le cycle chez le moustique.

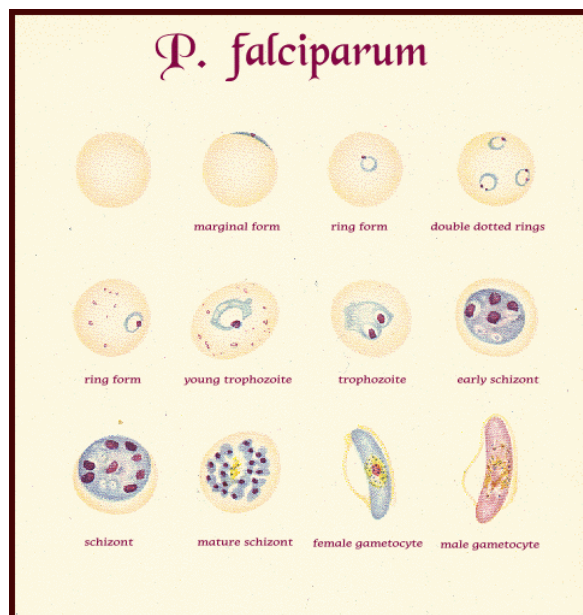


FIGURE 4.2 – Cycle du développement du Plasmodium falciparum dans un érythrocyte.

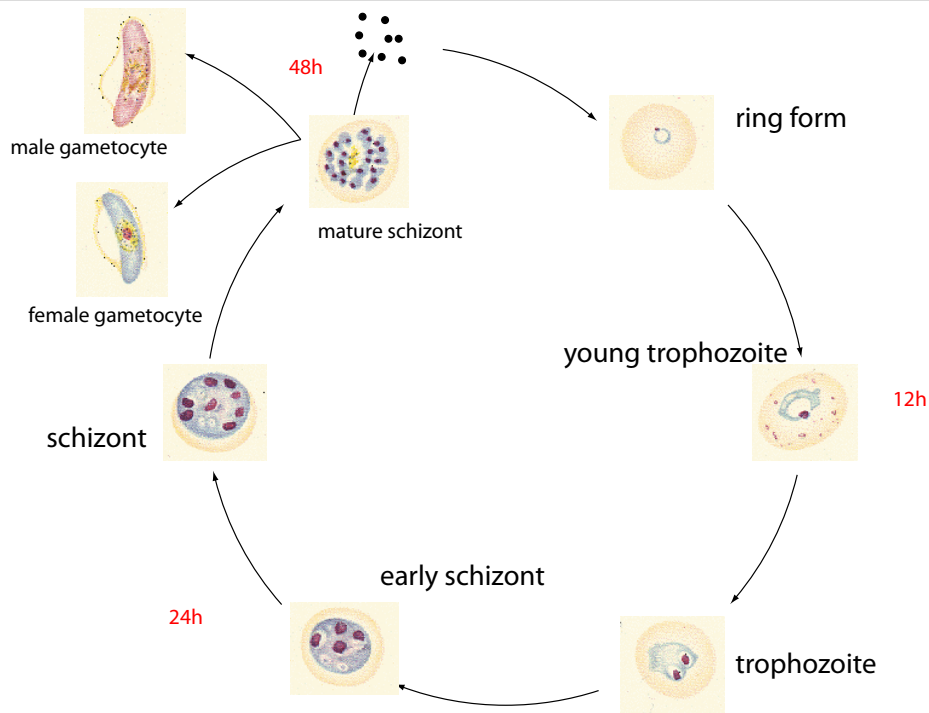


FIGURE 4.3 – Cycle du développement du Plasmodium falciparum dans un érythrocyte.

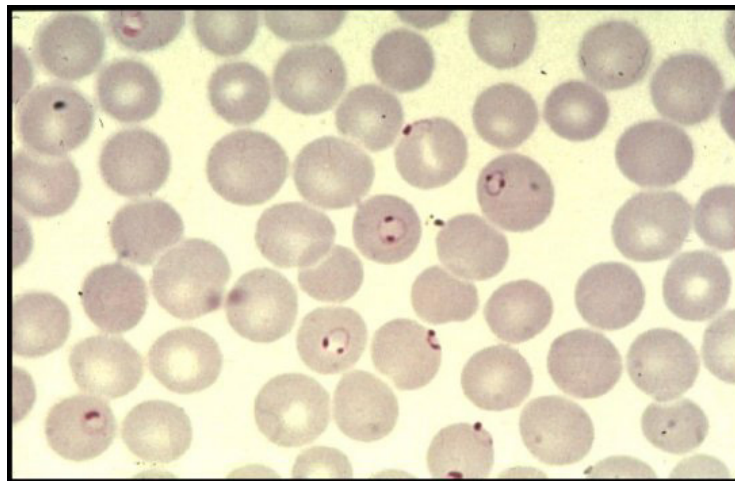


FIGURE 4.4 – Erythrocytes envahis par Plasmodium falciparum

4.3.2 Cycle du parasite chez le vecteur ou la sporogonie

Si la moustique femelle pique un individu infecté elle ingère les gamétocytes dans son intestin. Ces gamètes vont augmenter en volumes et vont quitter leurs enveloppes en 10 minutes. Le gamète mâle (microgamétocytes) va produire 8 microgamètes flagellés mobile (figure 4.1). Ce phénomène, la formation d'un vigoureux gamète mâle mobile à partir d'un gamète auparavant tranquille, s'appelle l'exflagellation. La fertilisation du gamétocyte femelle par le gamétocyte mâle va produire un oeuf libre

et mobile dit *ookinète*. Cet ookinète va s'établir comme *oocyste* sur la face interne du tube digestif (figures 4.1 et 4.5). Les cellules parasites se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes. L'oocyste est sphérique et sa taille passe d'environ 8 μm à 60-80 μm pendant sa maturation. La rupture de l'oocyste mature provoque la libération des sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. La maturation de l'oocyste (ou sporogonie) dure de 4 à 21 jours suivant les conditions climatiques. Pour le *Plasmodium falciparum* :

- température optimale qui permet le développement le plus rapide : 30°C
- température minimale qui permet le développement le plus rapide : 18°C
- température optimale qui permet le développement le plus rapide : 33°C

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

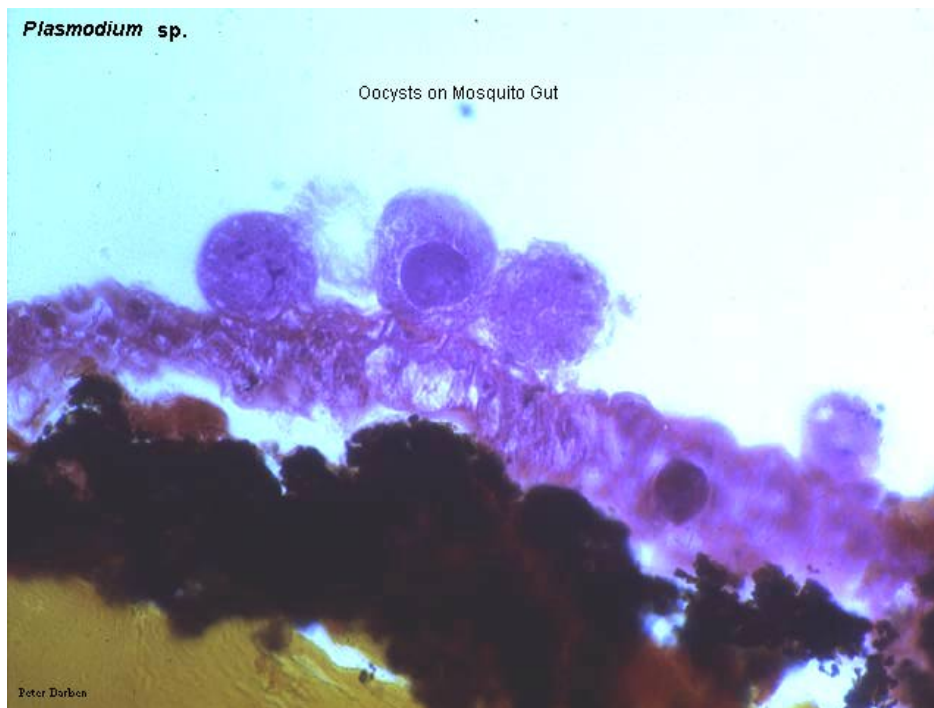


FIGURE 4.5 – Coupe transversale du moustique montrant des oocystes.

4.4 Modèles mathématiques

Les modèles mathématiques du paludisme ont été cruciaux dans la compréhension de celui-ci et apporter des stratégies de contrôle de cette maladie infectieuse. Il existe une littérature très vaste sur les modèles du paludisme. Cependant il existe de grand type de modèles dans lesquels la quasi-totalité des modèles se retrouvent. Ce sont les modèles dits *vecteur-hôte* qui prennent en compte les interactions entre le vecteur, qui est l'anophèle, et l'hôte qui est l'homme ; et ceux dits *intra-hôtes* qui prennent en compte les interactions entre le parasite causant le paludisme, qui est le *plasmodium*, et les globules rouges sains dans le corps humain. On présentera, par souci d'élégance, le modèle vecteur-hôte de Ross avant de mettre un accent sur le développement des modèles intra-hôtes.

4.4.1 Modèle vecteur-hôte de Ross

Sir Ronald Ross propose en 1911 [118] un modèle qui prend en compte les populations anophélienne et humaine. Ce modèle est certainement le point de départ des modèles vecteur-hôte. Ross divise les hôtes (humains) et les vecteurs (anophèles) en deux classes de susceptibles et infectés respectivement. Soit S_h la population des humains susceptibles et I_h la population des humains infectés. Ross suppose qu'il n'y a pas une période de latence et donc un infecté est automatiquement un infectieux. De même soit S_m la population des anophèles susceptibles et I_m la population des anophèles infectées. Dans son modèle, Ross suppose que la population des humains ainsi que celle des anophèles est constante et qu'une moustique pique a humains par unité de temps où a est constante. On a le graphe 4.6.

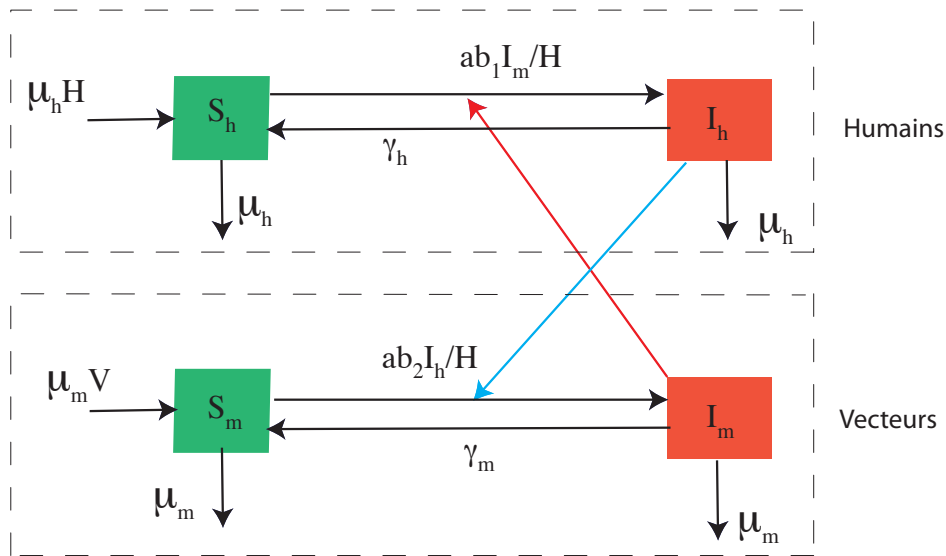


FIGURE 4.6 – Le modèle compartimentale de Ross

On a donc le modèle :

$$\begin{cases} \dot{I}_h = ab_1 \frac{S_h}{H} I_v - (\mu_h + \gamma_h) I_v \\ \dot{I}_v = ab_2 S_v \frac{I_h}{H} - (\mu_v + \gamma_v) I_v \end{cases}$$

Sachant que les deux populations sont constantes,, $S_h = H - I_h$ et $S_v = V - I_h$. Par ailleurs, en notant $x = \frac{I_h}{H}$ et $y = \frac{I_v}{V}$, le modèle précédent devient :

$$\begin{cases} \dot{x} = ab_1 (1 - x) y \frac{V}{H} - (\mu_h + \gamma_h) y \\ \dot{y} = ab_2 (1 - y) x - (\mu_v + \gamma_v) y \end{cases}$$

On a $\gamma_h \gg \mu_h$. En effet si on suppose, par exemple, que l'espérance de vie d'un humain est de 60 ans et que le temps de guérison est de 6 mois alors

$$\mu_h = \frac{1}{60 \times 365} \text{jour}^{-1} = 4.56 \times 10^{-5} \text{jour}^{-1} \quad \text{devant} \quad \gamma_h = \frac{1}{6 \times 30} \text{jour}^{-1} = 0.008 \text{jour}^{-1}$$

De même, on a aussi $\mu_v \gg \gamma_v$. D'ailleurs il est généralement accepté dans la littérature entomologique que la moustique femelle infectée le reste toute sa vie. Ainsi, en posant $m = \frac{V}{H}$ le modèle de Ross sous sa forme finale s'écrit :

$$\begin{cases} \dot{x} = mab_1(1-x)y - \gamma x \\ \dot{y} = ab_2(1-y)x - \mu y \end{cases} \quad (4.1)$$

C'est de ce modèle que Ross a énoncé son célèbre *mosquito theorem*. En effet, le modèle (4.1) possède deux équilibres : l'origine (0,0) et qui est l'équilibre sans infection et (x^*, y^*) où

$$x^* = \frac{\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} - 1}{\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} + \frac{b_2a}{\mu}} \quad \text{et} \quad y^* = \frac{\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} - 1}{\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} + \frac{mb_1a}{\gamma}}$$

On remarque que l'équilibre (x^*, y^*) n'a de sens que lorsque la quantité $\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} > 1$. Par ailleurs la matrice jacobienne du système (4.1) s'écrit

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} -mab_1y - \gamma & amb(1-x) \\ ab_2(1-y) & -ab_2x - \mu \end{pmatrix}$$

A l'origine cette matrice jacobienne s'écrit

$$J(0, 0) = \begin{pmatrix} -\gamma & amb \\ ab_2 & -\mu \end{pmatrix}$$

qui n'est stable (localement) que lorsque $\gamma\mu - ma^2b_1b_2 > 0$ ou de manière équivalente $\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} < 1$. Dans [119], Gauthier Sallet donne une preuve élégante de la stabilité globale de cet équilibre sans maladie en utilisant la théorie de Lyapunov. Il montre aussi que l'équilibre (x^*, y^*) est globalement asymptotiquement stable si $\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} > 1$.

Ainsi cette quantité $\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma}$ détermine l'éradication ou l'endémicité du paludisme. Or remarquons que :

$$\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} < 1 \iff m < \frac{\mu\gamma}{a^2b_1b_2}$$

Rappelons qu'à la base, $m = \frac{V}{H}$ qui représente donc le nombre de moustique par humain. Ainsi pour éradiquer le paludisme, il suffit de ramener m en dessous d'une certaine quantité.

Théorème 4.1 (Original mosquito theorem).

1. *Whatever the original number of malaria cases in the locality may have been, the ultimate endemic malaria ratio will tend to settle down to a fixed figure, dependent on the number of Anophelines and the other factors – that is, if these factors remains constant all the time*
2. *If the number of Anophelines is sufficiently high, the ultimate malaria ratio (m) will become fixed at some figure between 0 and 1 (that is between 0 % and 100%). If the number of Anophelines is sufficiently low (say below 40% per person), the ultimate malaria ratio*

will tend to zero – that is, the disease will tend to die out. (In this calculation a negative malaria ratio, that is, one which is less than nothing, must be interpreted as meaning zero).

3. *A small change in the constants (e.g. the Anopheline factor) may produce a great change in the malaria.*

Ronald Ross répond ainsi à ceux qui sont sceptiques à l'égard de la lutte anti-vectorielle.

Ce modèle de Ross a été le point de départ d'une littérature riche et variée sur les modèles mathématiques vecteur-hôte [8, 13, 14, 88, 98] et les références qui y sont. Un excellent review a été récemment fait par Mandal et *al.* dans [90]. L'analyse mathématique du modèle de Ross (4.1) a été complètement étudié par Lotka [86] en 1923.

Après avoir eu un aperçu d'un modèle clé qui décrit les interactions entre le vecteur et l'hôte, il n'est pas inintelligent de regarder ce qui se passe dans l'hôte. Après tout c'est la vie de l'hôte qui devrait nous préoccuper le plus. c'est l'objet de la sous-section suivante.

4.4.2 Modèles Intra-hôte

Le premier modèle décrivant la dynamique d'un parasite dans l'hôte humain est donné par Anderson, May et Gupta [9] décrivant les interactions du parasite *Plasmodium falciparum* avec les érythrocytes sains. C'est le système tridimensionnel :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (4.2)$$

où x est la concentration érythrocytes sains (RBC : red blood cells) dans le sang, y la concentrations érythrocytes infectés par le *Plasmodium falciparum*, et m la concentration mérozoites libre dans le sang.

Les paramètres μ_x , μ_y and μ_m sont les taux de mortalités des érythrocytes sains, des érythrocytes infectés (PRBCs : parasited red blood cells) et des merozoites libre respectivement. Le paramètre β est le taux de contact entre les RBCs et les merozoites. Les RBCs sont produits à un taux constant Λ de la moelle épinière et ont une espérance de vie naturelle de $1/\mu_x \times$ jours. La mortalité, au dernier stade, d'un érythrocyte infecté aboutit à la libération de r mérozoites. Les mérozoites libres meurent ou envahissent à nouveau les érythrocytes sains.

Les auteurs considèrent aussi le même modèle mais cette fois en tenant compte des effecteurs d'immunité. Ces effecteurs d'immunité (notés b) tuent les érythrocytes parasités à un taux $\kappa_y b$ et les mérozoïdes à un taux $\kappa_m m$. La population des effecteurs d'immunité croit à un taux de $(\rho_y y + \rho_m m)$ et ont un taux de mortalité naturelle de μ_b . Ainsi, leur modèle final avec effecteurs d'immunité est le suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y - \kappa_y b y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - \beta x m - \kappa_m b m \\ \dot{b} = (\rho_y y + \rho_m m) b - \mu_b b \end{cases}$$

Le modèle (4.2) peut aussi être vu comme un modèle intra-hôte du VIH où m représente maintenant les virions. Pratiquement au même moment, les modèles intra-hôte pour le VIH ont connus un réel succès [30, 33, 41, 84, 102, 107, 108, 111, 112, 113, 114]. On s'intéressera dans cette thèse uniquement aux modèles intra-hôtes du paludisme.

Dans le modèle (4.2), la dynamique des érythrocytes infectés est décrite par une seule équation différentielle. Cependant, l'analyse expérimentale a montré que la dynamique du *Plasmodium falciparum* peut changer en fonction de son "âge" comme le montrent les figures (4.2) et (4.3). De plus les médicaments anti-paludiques sont connus pour agir sur les différents stades du parasites. C'est ce qui a poussé plusieurs auteurs à considérer la dynamique des érythrocytes en classes structurées en âges, basées sur la morphologie du parasite dans l'érythrocyte. Gravenor, Kwiatowski et d'autres ont étudiés dans une série des papiers [45, 47, 49] la dynamiques des érythrocytes parasités seuls structurés en âges :

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = r \lambda_n - (\mu_1 + \lambda_1) y_1 \\ \dot{y}_2 = \lambda_1 y_1 - (\mu_2 + \lambda_2) y_2 \\ \vdots \\ \dot{y}_i = \lambda_{i-1} y_{i-1} - (\mu_i + \lambda_i) y_i \\ \dots \\ \dot{y}_n = \lambda_{n-1} y_{n-1} - (\mu_n + \lambda_n) y_n \end{cases} \quad (4.3)$$

où les λ_i sont les taux de transition du stade i au stade $i + 1$. Les μ_i sont les mortalités naturelles des parasites au stade i . Au dernier stade n , l'explosion de la schizonte mûre donnera lieu à la libération de n mérozoïtes, qui, à leur tour, infecteront les érythrocytes sains qui vont donc se retrouver au stade 1 du modèle (4.3). Cependant le modèle (4.3) ne prend pas en compte la dynamique des érythrocytes et des mérozoïtes. Suivant les critiques de Saul[121], Gravenor et Llyod [46], ont considéré le modèle suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \beta x m - \mu_x x \\ \dot{y}_1 = \beta x m - n \alpha y_1 \\ \dots \\ \dot{y}_i = n \alpha (y_{i-1} - y_i) \quad \text{avec } i = 2, 3; \dots, n \\ \dot{m} = r n \alpha y_n - \mu_m - \beta x m \end{cases} \quad (4.4)$$

où les taux de transitions d'un stade à un autre sont constants et sont tous égaux. Il en est de même pour les taux de mortalités. Dans tous les papiers précités, l'étude asymptotique des modèles n'était

pas faite. Dans [61], Iggidr et *al.* ont généralisé, le modèle (4.4) sous la forme

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \beta xm \\ \dot{y}_1 = \beta xm - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{m} = r\alpha y_n - \mu_m - u\beta xm \end{cases} \quad (4.5)$$

où $\alpha_i = \mu_i + \gamma_i$ et f une fonction de classe \mathcal{C}^1 . Les auteurs ont prouvé les résultats de stabilité globale des états d'équilibre de ce système par rapport au nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 . Dans la même source, les auteurs ont aussi considéré le cas de plusieurs souches de parasites et montrent que le principe de compétition exclusive s'applique, i.e seule une souche (celle qui maximise un seuil) survit tandis que les autres disparaissent.

Les modèles intra-hôte du paludisme qui tiennent compte de la réponse immunitaire ont reçu aussi une attention particulière ces dernières années [32, 101, 116, 117].

Une des particularités du parasite *plasmodium falciparum* est la séquestration. En effet à mi-chemin du développement du parasite, l'érythrocyte infecté quitte la circulation sanguine périphérique et s'installe dans la microvasculature des organes comme le cerveau, les poumons ou le placenta où le cycle se complète. Cette séquestration rend impossible toute mesure fiable de la parasitémie (quantité des parasites dans le sang d'un patient) totale par les techniques expérimentales connues à ce jour. Il n'existe pas non plus de méthode analytique pour l'estimation des parasites séquestrés. Et pourtant la mortalité due au paludisme dépend plus des parasites séquestrés que des parasites périphériques [4, 89, 122]. Dans le chapitre qui suit, on donne une méthode mathématique d'estimation de la population des parasites séquestrés à partir de la connaissance des parasites circulants. Pour cela, on considère un modèle intra-hôte plus général que celui proposé ci-haut((4.5) structuré en classes d'âge. Cette généralisation concerne la modélisation de la force d'infection (bilinéaire dans (4.5)). On considère dans cette thèse, pour l'estimation des parasites séquestrés, une force d'infection quelconque $\xi(x(t), m(t), t)$. On estimera aussi le paramètre β , qui est le taux d'invasion des érythrocytes sains par les mérozoïtes, dont la valeur est très mal connue dans le cas où $\xi(x(t), m(t), t) = x(t)m(t)$.

CHAPITRE 5

Observateurs pour l'estimation des paramètres. Application au paludisme

Avec quatre paramètres je peux ajuster un éléphant,
avec cinq, je peux lui faire remuer la trompe

— JOHN VON NEUMANN

Sommaire

Introduction	57
5.1 Estimation dynamique des PRBCs sequestrés	60
5.1.1 Construction d'un observateur	60
5.2 Estimation du taux d'infection β	68
5.3 Applications	70
5.3.1 Application 1	70
5.3.2 Application 2 : Agrégation des variables	94
5.3.3 Méthode de Gravenor et <i>al.</i> [48]	100
5.4 Suite de la preuve du Lemme 1	102
5.5 Conclusion	114

Introduction

Le paludisme est une maladie qui cause au moins un million de décès par an, parmi lesquels 90% sont les enfants africains. Le paludisme le plus mortifère est causé par la souche la plus virulente du parasite *Plasmodium* : le *Plasmodium falciparum*. Les modèles intra-hôte décrivent la dynamique

de l'interaction entre le parasite(virus, espèce, ...) dans l'hôte (l'être humain, environnement, ..). Ces modèles ont été utilisés pour la compréhension de l'évolution du *Plasmodium Falciparum* dans l'hôte. Une littérature abondante a été dédiée aux modèles intra-hôte du paludisme [9, 46, 61, 91, 92] et les références qui s'y trouvent. Voir [103] pour un *review*. La plupart des papiers et/ou modèles, sont plus ou moins reliés au modèle classique d'Anderson, May et Gupta [9] qui est le système tridimensionnel :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (5.1)$$

où x est la concentration érythrocytes sains (RBC : red blood cells) dans le sang, y la concentrations érythrocytes parasités (PRBCs : parasitized red blood cells) par le *Plasmodium falciparum*, et m la concentration merozoites libre dans le sang.

Les paramètres μ_x , μ_y and μ_m sont les taux de mortalité des érythrocytes sains, des érythrocytes infectés (PRBCs : parasited red blood cells) et des mérozoites libres respectivement. Le paramètre β est le taux de contact entre les RBCs et les mérozoites. Les RBCs sont produits à un taux constant Λ de la moelle épinière et ont une esperance de vie naturelle de $1/\mu_x \times$ jours. La mortalité, au dernier stade, d'un PRBC résulte sur la libération de r mérozoites. Les merozoites libres meurent ou envahissent à nouveau les RBCs. Pour l'épidémiologie du paludisme, nous renvoyons au [9, 120].

Comme nous pouvons voir dans (5.1), la dynamique des érythrocytes infectés est décrite par une seule équation différentielle. Cependant, l'analyse expérimentale a montré que la dynamique du *Plasmodium falciparum* peut changer en fonction de son "âge". Dans [46], Gravenor et Lloyd considèrent n classes dans la dynamique des PRBCs. D'autres auteurs [47, 49, 45] ont étudiés seulement la dynamique des PRBCs. Cependant, ils n'ont pas considéré la dynamique des RBCs et des mérozoites.

Ainsi, un modèle intra-hôte du paludisme, où la dynamique des RBCs est couplée avec des classes structurées en âge des PRBCs et la dynamique des éerozoites libres, a été considéré dans [46, 61] :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_n = \gamma_{n-1} y_{n-1} - \alpha_n y_n \\ \dot{m} = r \gamma_n y_n - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (5.2)$$

En pratique, pour connaitre l'état d'un patient infecté, la concentration de la charge parasitaire totale $\sum_{i=1}^n y_i$ dans le flux sanguin est nécessaire.

Cependant, seul les PRBCs périphériques (parasites jeunes), appelés aussi *circulants*, peuvent être observés par la technique de la goutte épaisse(peuvent être vus sur le frottis du sang périphérique). Les autres PRBCs (parasites matures, ...), sont toujours dans l'organisme mais ne peuvent plus être

mesurés par cette technique car "caché" dans certaines organes comme le cerveau ou le coeur. Ces derniers sont appelés les *séquestrés*. Il n'y a pas de méthodes cliniques pour la mesure de ces PRBCs séquestrés. Or il est bien connu que l'efficacité d'un traitement dépend de son dosage en fonction de la charge parasitaire totale $\sum_{i=1}^n y_i$ et non pas d'une partie, disons $\sum_{i=1}^k y_i$. Il est aussi connu que les traitements antipaludiques réagissent de préférence sur les différents stades du développement du parasite [47, 49]. Selon [4, 89, 122], la sévérité du paludisme dépend plus du nombre des schizontes (parasites séquestrés) que des circulants. L'estimation de la charge parasitaire totale a été un défi constant pour les biologistes tout comme les modélisateurs. Plusieurs auteurs se sont attaqués à ce problème [47, 49, 109]. Gravenor et al. [49] ont estimés le niveau des parasites séquestrés à partir de la parasitemie périphérique sur des enfants atteints du paludisme cérébral qui sont sous administration de la quinine et de l'artémether. Dans cette même source, les auteurs considèrent un modèle structuré en âge du PRBCs et ont montré une relation entre la quantité des parasites séquestrés au début du traitement et la sévérité de la maladie. Dans [47], les auteurs considèrent le même modèle que dans [49], mais cette fois ci avec seulement deux *méta-classes* d'âge des parasites : les circulants et les séquestrés. Les auteurs trouvent que si le modèle prédit que la quantité des parasites circulants concorde bien avec les données, la prédiction des parasites séquestrés est assez pauvre. De plus dans ces deux papiers, les auteurs ne considèrent que la dynamique des globules rouges parasités et ne prennent pas en compte la dynamique des globules rouges sains ainsi que les mérozoïtes. Ochala et al. [109] ont utilisés des marqueurs biochimiques pour évaluer la charge des parasites séquestrés. Cependant, les auteurs ont trouvé qu'aucun marqueur ne peut donner une estimation fiable de la charge parasitaire séquestrée d'un patient.

On se propose dans cette partie de thèse d'estimer la charge parasitaire totale $\sum_{i=1}^n y_i$ en utilisant le modèle et les mesures $\sum_{i=1}^k y_i$. Pour cela, nous considérons le modèle (5.2) avec une force d'infection plus générale du type $\xi(x(t), m(t), t)$ et nous construisons un observateur, i.e un système dynamique auxiliaire dont les états tendent exponentiellement vers les états du système original, qui permet, à partir des mesures, de reconstituer $x(t)$, tous les $y_i(t)$, ainsi que $m(t)$.

L'autre objectif est aussi d'estimer le paramètre β . En effet, si certains paramètres de (5.2) peuvent être estimés par des considérations biologiques (par exemple on connaît assez bien la durée de vie d'une RBC), le paramètre β n'est pas connu. De plus il n'existe pas de méthodes expérimentales ou analytiques qui permettent d'estimer ce dernier. En fait, dans [103], les auteurs disent que le paramètre β ne peut pas être estimé directement car ce dernier n'a pas d'*équivalent* naturel et qu'on ne peut estimer une valeur de β que pour rendre plus réaliste d'autres valeurs tels le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 ou les taux de croissances.

Avec des manipulations algébriques supplémentaires, l'observateur construit pour estimer les états du système (5.2) nous permet aussi d'estimer β .

En effet, nous utilisons les techniques relativement nouvelles [27, 29, 59] des observateurs à entrées

inconnus pour estimer les états $x(t)$, $y_i(t)$, $i = 1, \dots, n$ et $m(t)$ sans la connaissance *a priori* de β .

Ce chapitre est organisé comme suit : La première section, on construit un observateur dans le cas général et on présente la méthode d'estimation de la charge parasitaire totale ou séquestrée. Dans la seconde section, on présente la méthode d'estimation de β . La troisième section est réservée aux applications dans le cas où on considère 7 classes d'âges dont deux classes de circulants. On considérera aussi le cas des *méta-classes* où on agrège les variables de la dynamique des PRBCs en deux classes majeures de circulants et séquestrés.

5.1 Estimation dynamique des PRBCs séquestrés

5.1.1 Construction d'un observateur

Nous supposons que la population des PRBCs dans la population hôte est divisée en n phases : y_1, y_2, \dots, y_n . Les k premières phases correspondent à la concentration des érythrocytes infectés circulants ou périphériques tant que les $(n - k)$ dernières phases correspondent à ceux séquestrés. Soit x la concentration des cellules saines et m la concentration des mérozoïtes. Les cellules saines x sont produites selon un taux de recrutement constant Λ depuis la moelle osseuse et deviennent infectées par un contact effectif avec les mérozoïtes m . Au dernier stade des cellules infectées, elles explosent et libèrent r mérozoïtes. Le modèle que nous considérons est le suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta \xi(x, m, t) \\ \dot{y}_1 = \beta \xi(x, m, t) - (\gamma_1 + \mu_1) y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - (\gamma_2 + \mu_2) y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_n = \gamma_{n-1} y_{n-1} - (\gamma_n + \mu_n) y_n \\ \dot{m} = r \gamma_n y_n - \mu_m m - \beta \xi(x, m, t) \end{array} \right. \quad (5.3)$$

Les différents paramètres de ce modèle sont définis comme suit :

- Λ : Recrutement des globules rouges sains (RBCs).
- β : Taux d'infection des RBC par les mérozoïtes.
- $\xi(x, m, t)$: force d'infection des RBCs par les mérozoïtes.
- μ_x : Taux de mortalité naturelle des RBC.
- μ_i : Taux de mortalité naturelle des cellules infectées à la i^e phase.
- γ_i : Taux de transition de la i^e stade aux $(i + 1)^e$ stade des cellules infectés.
- r : Nombre des mérozoïtes libérés par le dernier stade des infectés.
- μ_m : Taux de mortalité naturelles des mérozoïtes.

Nous supposons que nous mesurons la parasitémie des circulants, i.e : $y_1 + y_2 + \dots + y_k$ et nous voulons trouver une estimation de la parasitémie séquestrée, $y_{k+1} + \dots + y_n$. Ici, nous utiliserons quelques notations classiques de la théorie du contrôle. Soit $z(t)$ l'état à l'instant t du système (5.3), i.e., $z(t) = (x(t), y_1(t), \dots, y_n(t), m(t)) \in \mathbb{R}^{n+2}$. La sortie mesurable du système (5.3) sera notée par

\mathcal{Y} . Ici la sortie mesurable correspond à la concentration des érythrocytes infectés circulants, et par conséquent nous avons $\mathcal{Y}(t) = y_1(t) + y_2(t) + \dots + y_k(t)$. Le système (5.3) peut être écrit comme suit :

$$\dot{z} = Az + \beta\xi(x, m, t) E + \Lambda e_1 \quad (5.4a)$$

$$\mathcal{Y} = Cz \quad (5.4b)$$

où $z \in \mathbb{R}^{n+2}$, $\mathcal{Y} \in \mathbb{R}$ sont le vecteur état et la sortie mesurée respectivement. Les matrices A , C , et E sont définies comme suit :

$$A = \begin{pmatrix} -\mu_x & 0 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & -\gamma_1 - \mu_1 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & \gamma_1 & -\gamma_2 - \mu_2 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \gamma_{n-1} & -\gamma_n - \mu_n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & r\gamma_n & -\mu_m \end{pmatrix},$$

$$E = \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix}, \quad e_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \text{and} \quad C = (0, \underbrace{1, \dots, 1}_{k \text{ fois}}, 0, \dots, 0)$$

L'équation (5.4a) décrit la dynamique du système alors que l'équation (5.4b) donne l'information de ce qui est mesuré.

Le problème auquel nous nous sommes intéressés est le suivant : comment utiliser le modèle (5.4a) avec les informations données par les mesures (5.4b) dans le but d'obtenir une estimation des variables d'état qui ne peuvent pas être mesurées ? Une solution à ce problème peut être obtenue par ce qu'on appelle "observateur" dans le jargon de la théorie du contrôle. Un observateur est un système dynamique auxiliaire qui utilise l'information $\mathcal{Y}(t)$ connue a priori et qui donne un estimé $\hat{z}(t)$ de l'état $z(t)$ tel que l'erreur $\hat{z}(t) - z(t)$ tend (exponentiellement) vers zéro quand le temps t tend vers l'infini. Un observateur pour le système (5.4a-5.4b) est donné par :

$$\begin{cases} \dot{\hat{w}} = f(\hat{w}, \mathcal{Y}) \\ \hat{z}(t) = g(w(t)) \end{cases} \quad (5.5)$$

On doit trouver les fonctions f et g de telle façon que les solutions $\hat{z}(t)$ de (5.5) et les solutions $z(t)$ de (5.4a) satisfassent pour toutes les conditions initiales $(\hat{z}(0), z(0))$:

$$\|\hat{z}(t) - z(t)\| \leq \exp(-\lambda t) \|\hat{z}(0) - z(0)\| \text{ pour un nombre réel positif } \lambda.$$

Cependant, la construction de l'observateur requiert la connaissance de tous les paramètres du modèle. Ceci n'étant pas le cas pour notre système puisque le paramètre β est inconnu. Par ailleurs,

la force d'infection ou la fonction qui modélise le contact effectif d'un mérozoites et un érythrocytes saint $\xi(x, m, t)$ n'est pas bien connue. Par conséquent nous allons considérer le terme $\beta\xi(x, m, t)$ qui apparait dans le système (5.4a) comme une entrée inconnue et nous utiliserons la notation : $d(t) = \beta\xi(x(t), m(t), t)$. Avec cela, le système (5.4) peut être considéré comme un système linéaire avec entrée inconnue $d(t)$ et peut être écrit sous la forme :

$$\dot{z} = Az + \Lambda e_1 + d(t) E \quad (5.6a)$$

$$\mathcal{Y} = Cz \quad (5.6b)$$

Considérons premièrement l'équation des mesures (5.6b). Nous avons :

$$\begin{aligned} \dot{\mathcal{Y}} &= C\dot{z} \\ &= CAz + CE d(t) + \Lambda C e_1 \end{aligned}$$

Puisque $CE = 1$ et $Ce_1 = 0$, nous avons donc

$$d(t) = \dot{\mathcal{Y}} - CAz$$

L'équation (5.6a) conduit à :

$$\begin{aligned} \dot{z} &= Az + Ed(t) + \Lambda e_1 \\ &= Az + E(\dot{\mathcal{Y}} - CAz) + \Lambda e_1 \\ &= \underbrace{(I_{n+2} - EC)A}_{\bar{A}} z + E\dot{\mathcal{Y}} + \Lambda e_1 \end{aligned}$$

Nous avons ainsi tout les ingrédients nécessaires pour dériver une méthode pour estimer dynamiquement l'état $z(t)$ de notre système. En utilisant les idées introduites dans [59], nous allons construire un estimateur (observateur) pour le système (5.6) donné par le théorème suivant :

Théorème 5.1. *Si la paire (\bar{A}, C) est détectable, un observateur asymptotique du système (5.6) est donné par*

$$\dot{w} = (\bar{A} - LC)w + \{(L + (\bar{A} - LC)E)\mathcal{Y} + \Lambda e_1 \quad (5.7a)$$

$$\hat{z} = w + E\mathcal{Y} \quad (5.7b)$$

Ce observateur est inspiré de [59]. La théorie des observateurs à entrées inconnues est rappelée en annexe A.7.4. La matrice L est choisit telle que $\bar{A} - LC$ soit Hurwitz. L'existence d'une telle matrice est assurée par l'hypothèse de détectabilité du couple $(\bar{A} - LC)$. On peut remarquer que le calcul des estimés $\hat{z}(t)$ ne dépend pas du paramètre β .

Preuve. Nous allons prouver que l'erreur de l'estimation $e(t) = \hat{z}(t) - z(t)$ converge exponentiellement

vers zéro. En effet, nous avons

$$\begin{aligned}
 \dot{e} &= \dot{\hat{z}} - \dot{z} \\
 &= \dot{w} + E\dot{\mathcal{Y}} - \bar{A}z - E\dot{\mathcal{Y}} - \Lambda e_1 \\
 &= (\bar{A} - LC)w + \{(L + (\bar{A} - LC)E)\mathcal{Y} + \Lambda e_1 + E\dot{\mathcal{Y}} - \bar{A}z - E\dot{\mathcal{Y}} - \Lambda e_1\} \\
 &= (\bar{A} - LC)w + \{(L + (\bar{A} - LC)E)\mathcal{Y} - \bar{A}z\} \\
 &= (\bar{A} - LC)(\hat{z} - E\mathcal{Y}) + \{(L + (\bar{A} - LC)E)\mathcal{Y} - \bar{A}z\} \\
 &= (\bar{A} - LC)\hat{z} - (\bar{A} - LC)E\mathcal{Y} + L\mathcal{Y} + (\bar{A} - LC)E\mathcal{Y} - \bar{A}z \\
 &= (\bar{A} - LC)\hat{z} + LCz - \bar{A}z \\
 &= (\bar{A} - LC)(\hat{z} - z) \\
 &= (\bar{A} - LC)e
 \end{aligned}$$

Si (\bar{A}, C) est détectable (voir le lemme ci-dessous), il existe une matrice colonne $L = (l_1, l_2, \dots, l_{n+2})^t \in \mathbb{R}^{n+2}$ telle que la matrice $\bar{A} - LC$ est Hurwitz, i.e., tous ses valeurs propres ont une partie réelle négative. Ceci prouve que $\|e(t)\| \rightarrow 0$ avec un taux de convergence exponentiel (puisque toutes les valeurs propres de la matrice $\bar{A} - LC$ sont de partie réelle négative). \square

Montrons maintenant le lemme suivant :

Lemme 1. *Le couple (\bar{A}, C) est détectable.*

Preuve. Par souci de lisibilité, notons par $\alpha_i = \gamma_i + \mu_i$. Rappelons que $\bar{A} = (I_{n+2} - EC)A$. On a donc successivement :

$$EC = \begin{pmatrix} 0 & -1 & -1 & \cdots & -1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & 1 & \cdots & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -1 & -1 & \cdots & -1 & 0 & \cdots & 0 \end{pmatrix}$$

Et donc

$$ECA = \begin{pmatrix} 0 & \alpha_1 - \gamma_1 & \alpha_2 - \gamma_2 & \cdots & \alpha_{k-1} - \gamma_{k-1} & \alpha_k & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -\alpha_1 + \gamma_1 & -\alpha_2 + \gamma_2 & \cdots & -\alpha_{k-1} + \gamma_{k-1} & -\alpha_k & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \alpha_1 - \gamma_1 & \alpha_2 - \gamma_2 & \cdots & \alpha_{k-1} - \gamma_{k-1} & \alpha_k & 0 & \cdots & 0 \end{pmatrix}$$

Enfin, on a :

$$\bar{A} = \begin{pmatrix} -\mu_x & -\alpha_1 + \gamma_1 & -\alpha_2 + \gamma_2 & -\alpha_3 + \gamma_3 & \cdots & -\alpha_{k-1} + \gamma_{k-1} & -\alpha_k & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & -\gamma_1 & \alpha_2 + \gamma_2 & \alpha_3 - \gamma_3 & \cdots & \alpha_{k-1} - \gamma_{k-1} & \alpha_k & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma_{k-2} & -\alpha_{k-1} & 0 & 0 & \vdots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma_{k-1} & -\alpha_k & 0 & \vdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \vdots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & \gamma_{n-1} & -\alpha_n & 0 \\ 0 & -\alpha_1 + \gamma_1 & -\alpha_2 + \gamma_2 & -\alpha_3 + \gamma_3 & \cdots & -\alpha_{k-1} + \gamma_{k-1} & -\alpha_k & 0 & \cdots & r\gamma_n & -\mu_m \end{pmatrix}$$

Remarquons d'abord que le couple (\bar{A}, C) n'est pas observable. En effet, on vérifie facilement que $C\bar{A} = \vec{0}_{\mathbb{R}^{n+2}}$. Ainsi $C\bar{A}^i = \vec{0}_{\mathbb{R}^{n+2}} \quad \forall i = 1, \dots, n+1$. D'où

$$\text{rang } \mathcal{O} = \text{rang} \begin{pmatrix} C \\ C\bar{A} \\ C\bar{A}^2 \\ \vdots \\ C\bar{A}^{n+1} \end{pmatrix} = 1 < n+2$$

Ainsi le critère d'observabilité de Kalman n'est pas satisfait et donc le couple (\bar{A}, C) n'est pas observable. Voyons voir si le couple (\bar{A}, C) est détectable. Soit le système générique :

$$\begin{cases} \dot{z} = \bar{A}z \\ \mathcal{Y} = Cz \end{cases} \quad (*)$$

On peut mettre $(*)$ sous la forme canonique afin de séparer la partie observable et la partie non observable.

Puisque $\text{rang } \mathcal{O} = 1$, trouvons une matrice Q et T telles que

$$\mathcal{O} = [Q, \mathbf{0}]T$$

où $\text{rank } Q = 1$ et T une matrice inversible. Effectuons maintenant le changement de coordonnées

$$\tilde{z} = Tz \quad (5.8)$$

Ainsi, on a :

$$\dot{\tilde{z}} = \underbrace{T\bar{A}T^{-1}}_{\tilde{A}} \tilde{z} \quad \text{et} \quad \mathcal{Y} = \underbrace{CT^{-1}}_{\tilde{C}} \tilde{z}$$

Malgré la forme, un peu particulière, prouver que cette matrice a toutes ses valeurs propres à parties réelles négatives est très difficile si k est grand. C'est une matrice carrée de dimension $k-1$. Cependant pour $k \leq 6$, on montre (voir la section 5.4 à la fin de ce chapitre) par le critère de Routh-Hurwitz que \tilde{A}_{22}^\sharp a toutes ses valeurs propres dans le demi-plan gauche du plan complexe. Pour cela, on a utilisé le logiciel de calcul formel Maple pour vérifier les conditions de Routh-Hurwitz. Ceci termine la preuve. \square

Le lemme 1 est aussi vrai dans certains cas pour k quelconque. En effet, si $\alpha_k < \min_{i=2,\dots,k-1} \mu_i$, la matrice \tilde{A}_{22}^\sharp est de Metzler, i.e tous les termes non-diagonaux sont positifs.

La somme des valeurs absolues des termes hors diagonaux, ajoutée au terme diagonal donne le vecteur ligne

$$\left[-\alpha_k, -\alpha_k, -\alpha_k, \dots, -\alpha_k, -\gamma_{k-1} - \alpha_k \right]$$

Ce vecteur est négatif et non nul, alors par le théorème de Gerschgorin (voir A.6 en annexe), toutes les valeurs propres de \tilde{A}_{22}^\sharp sont dans le demi plan gauche du plan complexe.

Remarque 5.1. *La méthode d'estimation proposée dans le théorème 5.1 est valide pour un nombre quelconque n de classes d'âges.*

Evaluons maintenant les différents termes de l'observateur du théorème 5.1. D'après le changement de variable (5.8), il suffit de choisir la composante $l_1 > 0$ de L pour que $\tilde{A} - L\tilde{C}$ soit Hurwitz ou de manière équivalente de choisir L telle que $l_2 + l_3 + \dots + l_{k+1} > 0$ pour que $\bar{A} - LC$ soit Hurwitz car :

$$TL = \begin{pmatrix} l_2 + l_3 + \dots + l_{k+1} \\ l_2 \\ \vdots \\ l_k \\ l_1 \\ l_{k+2} \\ \vdots \\ l_{n+2} \end{pmatrix}$$

Ainsi, comme les valeurs propres de $\bar{A} - LC$ ne dépendent que de l_i avec $i = 2, \dots, k+1$, on pourra prendre $l_1 = 0$ et $l_i = 0$ pour $i = k+2, \dots, n+2$. Ainsi,

$$LC = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & l_2 & l_2 & \dots & l_2 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & l_{k+1} & l_{k+1} & \dots & l_{k+1} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \dots & 0 \end{pmatrix}$$

Ainsi l'expression de $\bar{A} - LC$ s'en déduit. Par ailleurs puisque $CE = 1$, alors

$$L + (\bar{A} - LC)E = \bar{A}E = \{-C_1 + C_2 - C_{n+2}\}$$

où C_1 , C_2 et C_{n+2} sont respectivement la première, la deuxième et la dernière colonne de \bar{A} . Ainsi :

$$L + (\bar{A} - LC)E = \begin{pmatrix} \mu_x - \mu_1 \\ -\gamma_1 \\ \gamma_1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ -\mu_1 - \mu_m \end{pmatrix}$$

On a donc tous les éléments de l'observateur (5.7a) et (5.7a). Grâce à cet observateur, on peut estimer facilement w et donc \hat{z} qui tend exponentiellement vers z . Par conséquent, nous estimons la charge parasitaire totale $\sum_{i=1}^n y_i$.

5.2 Estimation du taux d'infection β

Le taux d'infection β dans (5.3) est un paramètre clé dans la compréhension de la dynamique intra-hôte du *plasmodium falciparum*, la souche la plus virulente du paludisme. Cependant la valeur de β est très peu connue. Dans la section précédente, nous avons estimé les différents états de notre système sans utiliser β . Après cela est-il possible d'en déduire une valeur de β à partir de ces états estimés ? C'est ce à quoi nous essayerons de faire dans ce qui suit.

Supposons que le contact est modélisé par la loi action de masse bilinéaire, i.e $\xi(x, m, t) = x(t)m(t)$. Ce choix est vraisemblable car les variables considérées ici sont des concentrations. Ainsi le modèle

(5.3) s'écrit

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - (\gamma_1 + \mu_1) y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - (\gamma_2 + \mu_2) y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_n = \gamma_{n-1} y_{n-1} - (\gamma_n + \mu_n) y_n \\ \dot{m} = r \gamma_n y_n - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (5.9)$$

Considérons la dynamique de y_1 dans (5.9). Nous avons

$$\dot{y}_1 = \beta x m - (\mu_1 + \gamma_1) y_1$$

Par la méthode de variation de la constante, nous avons :

$$y_1(t) = y_1(t_0) e^{-(\mu_1 + \gamma_1)(t-t_0)} + \beta \int_{t_0}^t x(s) m(s) e^{(\mu_1 + \gamma_1)(s-t)} ds \quad (5.10)$$

Sachant que l'état $\hat{z} = (\hat{x}, \hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_n, \hat{m})$ converge exponentiellement vers $z = (x, y_1, y_2, \dots, y_n, m)$, on peut remplacer $x(t)$, $y_1(t)$ et $m(t)$ par leur estimés \hat{x} , \hat{y}_1 et $\hat{m}(t)$ respectivement dans (5.10). Nous avons donc :

$$\hat{y}_1(t) = \hat{y}_1(t_0) e^{-(\mu_1 + \gamma_1)(t-t_0)} + \tilde{\beta} \int_{t_0}^t \hat{x}(s) \hat{m}(s) e^{(\mu_1 + \gamma_1)(s-t)} ds$$

Ainsi,

$$\hat{y}_1(t) e^{(\mu_1 + \gamma_1)t} - \hat{y}_1(t_0) e^{(\mu_1 + \gamma_1)t_0} = \tilde{\beta} \int_{t_0}^t \hat{x}(s) \hat{m}(s) e^{(\mu_1 + \gamma_1)s} ds \quad (5.11)$$

L'équation (5.11) est valide pour tout t . En particulier, si on discrétise le segment $[t_0, t_f]$ en segments $[t_{i+1}, t_i]$ où $t_0 = 0$, on obtient :

$$\hat{y}_1(t_{i+1}) e^{(\mu_1 + \gamma_1)t_{i+1}} - \hat{y}_1(t_i) e^{(\mu_1 + \gamma_1)t_i} = \tilde{\beta} \int_{t_i}^{t_{i+1}} \hat{x}(s) \hat{m}(s) e^{(\mu_1 + \gamma_1)s} ds \quad (5.12)$$

Pour chaque i , soit $U_i = \hat{y}_1(t_{i+1}) e^{\alpha_1 t_{i+1}} - \hat{y}_1(t_i) e^{(\mu_1 + \gamma_1)t_i}$ et $V_i = \int_{t_i}^{t_{i+1}} \hat{x}(s) \hat{m}(s) e^{(\mu_1 + \gamma_1)s} ds$.

On peut donc calculer, pour chaque i , U_i et V_i . Par conséquent, (5.12) peut s'écrire comme :

$$U = \tilde{\beta} V$$

où U et V sont des vecteurs colonnes de dimension appropriées, dont on note avec U_i et V_i les composantes de U et V respectives.

Ainsi, par une régression linéaire on obtient $\tilde{\beta}$ qui est un estimé de β . Nous verrons dans la section qui suit des applications qui vont nous permettre d'estimer une valeur numérique de $\tilde{\beta}$.

5.3 Applications

Dans cette section nous allons montrer comment notre méthode d'estimation de la parasitémie totale (ou séquestrée) à partir de la parasitémie périphérique (données) peut s'appliquer. Nous désignons par parasitémie, la densité des parasites dans le sang. Les données que nous utilisons pour les mesures de la parasitémie périphériques $\mathcal{Y}(t)$ ont été collectées quand le paludisme est utilisé comme une thérapie pour la neurosyphilis par le US Public Health Service au National Institutes of Health laboratories à Columbia en Caroline du Sud et à Milledgeville dans l'Etat de Georgie [28]. Le parasite a été inoculé aux patients à travers soit une piqûre anophelienne ou par injection du sang infecté [28, 38]. Ces données ont été utilisées avec succès par beaucoup d'auteurs [28, 38, 48, 104] dans différentes directions pour l'étude intra-hôte du parasite *Plasmodium falciparum*. Nous considérons ici les données de quatre patients, notés par S1204, S1050, G221 et G52, qui ont été étudiés dans [38] pour les même raisons.

Ces raisons sont le fait que ces patients n'ont pas les caractéristiques suivantes :

- (i) Le traitement avec les médicaments connus pour avoir des effets sur les gamétocytes (chlorguanide, pyri- methamine, primaquine) ou des médicaments inconnus ;
- (ii) super- inoculation avec aucun autre parasite du malaria au cours de l'infection ;
- (iii) statut parasitologique sur le jour avant le début du traitement curatif positif ou incertitudes ;
- (iv) La quantité des gamétocytes ne dépasse jamais 100 μL (sinon une bonne estimation des paramètres serait impossible) ;
- (v) inoculation d'une souche rarement utilisée.

Les données de ces patients particuliers sont appropriées pour notre étude parce que une des raisons de ce choix est que ces patients ne prennent pas de traitements connus pour affecter les gamétocytes (chlorguanide, pyri- methamine, primaquine) ou d'autre médicaments inconnus [38] et donc correspond avec les taux mortalités faibles des globules rouges parasités prises ici et dans [45].

5.3.1 Application 1

Le nombre exact de différents stades d'une cellule de l'infection à la maturation d'un globule rouge sain n'est pas connu. Cependant selon [45], il y a 5 principaux stades : anneau jeune, anneau mûr, trophozoite, schizonte jeune et enfin schizonte mûre. La même source indique que l'on ne mesure que les deux premiers stades (anneau jeune et anneau mûr). Ces deux stades donnent l'essentiel de la parasitémie mesurée à partir du sang périphérique et que les 3 autres représentent la masse parasitaire séquestrée cachée dans les microvasculatures. Ainsi, dans notre modèle (5.3), $n = 5$ et $k = 2$ et naturellement $\mathcal{Y}(t) = y_1(t) + y_2(t)$ représente les mesures de parasitémie disponibles. Les hypothèses

du théorème 5.1 sont satisfaites car le couple (\bar{A}, C) est détectable avec

$$\bar{A} = \begin{pmatrix} -\mu_x & -\alpha_1 + \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\gamma_1 & \alpha_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma_3 & -\alpha_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma_4 & -\alpha_5 & 0 \\ 0 & -\alpha_1 + \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & 0 & r\gamma_5 & -\mu_m \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad C = (0, 1, 1, 0, 0, 0, 0)$$

Plus précisément les valeurs propres de $\bar{A} - LC$ sont :

$$\text{Sp}(\bar{A} - LC) = \{-l_2 - l_3; -\mu_x; -\mu_m; -\mu_5 - \gamma_5; -\mu_4 - \gamma_4; -\mu_3 - \gamma_3; -\gamma_1 - \mu_2 - \gamma_2; \}$$

Comme on a vu dans le cas général, il suffit de prendre les composantes de L telles que $l_2 + l_3 > 0$ pour garantir que les valeurs propres de $\bar{A} - LC$ soient strictement négatives.

Plus précisément, pour $n = 5$ et $k = 2$, l'observateur 5.7 s'écrit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{w}_1 = -\mu_x w_1 - \mu_1 w_2 - (\mu_2 + \gamma_2) w_3 \\ \dot{w}_2 = -(\gamma_1 + l_2) w_2 + (\mu_2 + \gamma_2 - l_2) w_3 \\ \dot{w}_3 = (\gamma_1 - l_3) w_2 - (\mu_2 + \gamma_2 + l_3) w_3 \\ \dot{w}_4 = \gamma_2 w_3 - (\mu_3 + \gamma_3) w_4 \\ \dot{w}_5 = \gamma_3 w_4 - (\mu_4 + \gamma_4) w_5 \\ \dot{w}_6 = \gamma_4 w_5 - (\mu_5 + \gamma_5) w_6 \\ \dot{w}_7 = -\mu_1 w_2 - (\mu_2 + \gamma_2) w_3 + r\gamma_5 w_6 - \mu_m w_7 \\ \hat{z}_1 = w_1 - \mathcal{Y} \\ \hat{z}_2 = w_2 + \mathcal{Y} \\ \hat{z}_3 = w_3 \\ \hat{z}_4 = w_4 \\ \hat{z}_5 = w_5 \\ \hat{z}_6 = w_6 \\ \hat{z}_7 = w_7 - \mathcal{Y} \end{array} \right. \quad (5.13)$$

Après avoir découplé notre observateur (5.13) du paramètre non connu β , voyons quelles sont les valeurs des autres paramètres de (5.13) qui sont connues ou au moins largement acceptées. Avec plusieurs classes d'âges, comment choisir les taux de transition est une tâche difficile [45, 47] sachant que la durée de vie d'une globule rouge parasité est de 2 jours. Dans cette thèse, nous utilisons les

taux de transitions et de mortalités utilisés dans [45] pour les patients sans fièvre, i.e : à 37°C. Nous avons donc :

i	Transition γ_i	Death rate μ_i
1	1.96	0
2	3.78	1.86
3	2.85	0
4	1.76	0.1
5	3.26	0

Avec ces paramètres, nous obtenons $\sum_{i=1}^5 \frac{1}{\gamma_i + \mu_i} = 1.9101065$ jours, qui est relativement proche de 2 jours.

L'unité de concentration de parasitémie est le microlitre (μL) et celle du temps est le jour. La durée de vie d'un érythrocyte sain est de 120 jours [9, 48], donc $\mu_x = \frac{1}{120}\text{jour}^{-1}$.

Pour le recrutement constant, nous procédons comme dans [56, 99] où on fixe le taux constant de la production des érythrocytes à $\frac{5 \times 10^6}{120}$ cells $\mu\text{L}^{-1}\text{jour}^{-1}$. Cette quantité est obtenue à partir de l'équilibre sans parasite $0 = \Lambda - \mu_x x_0$ où x_0 est la concentration fixe de globule rouge dans le sang (d'un adulte mâle, par exemple) qui est d'environ 5×10^6 RBCs par μL .

La durée de vie d'un mérozoite ($\frac{1}{\mu_m}$) est, selon [9], d'environ 20 minutes, soit $\mu_m = 72 \text{ jours}^{-1}$.

Le nombre des mérozoites libérés dans le flux sanguin est entre 8 et 32. Nous prenons donc ici $r = 16$. Nous prenons $l_2 = l_3 = 5$.

Avec ces valeurs, toutes les valeurs propres de $\bar{A} - LC$ sont négatives, l'estimation de l'erreur tendra exponentiellement vers zéro.

Avant de tester l'observateur sur des données réelles, on se propose d'effectuer une confrontation de l'observateur avec des données simulées pour le modèle, afin de tester vitesse de convergence et robustesse aux bruits de mesures et incertitudes de modèle. Cette précaution paraît d'autant plus importante que le système n'est pas observable, et que par conséquent l'innovation ne renseigne de la convergence que pour les composantes observables du modèle. On obtient les courbes suivantes :

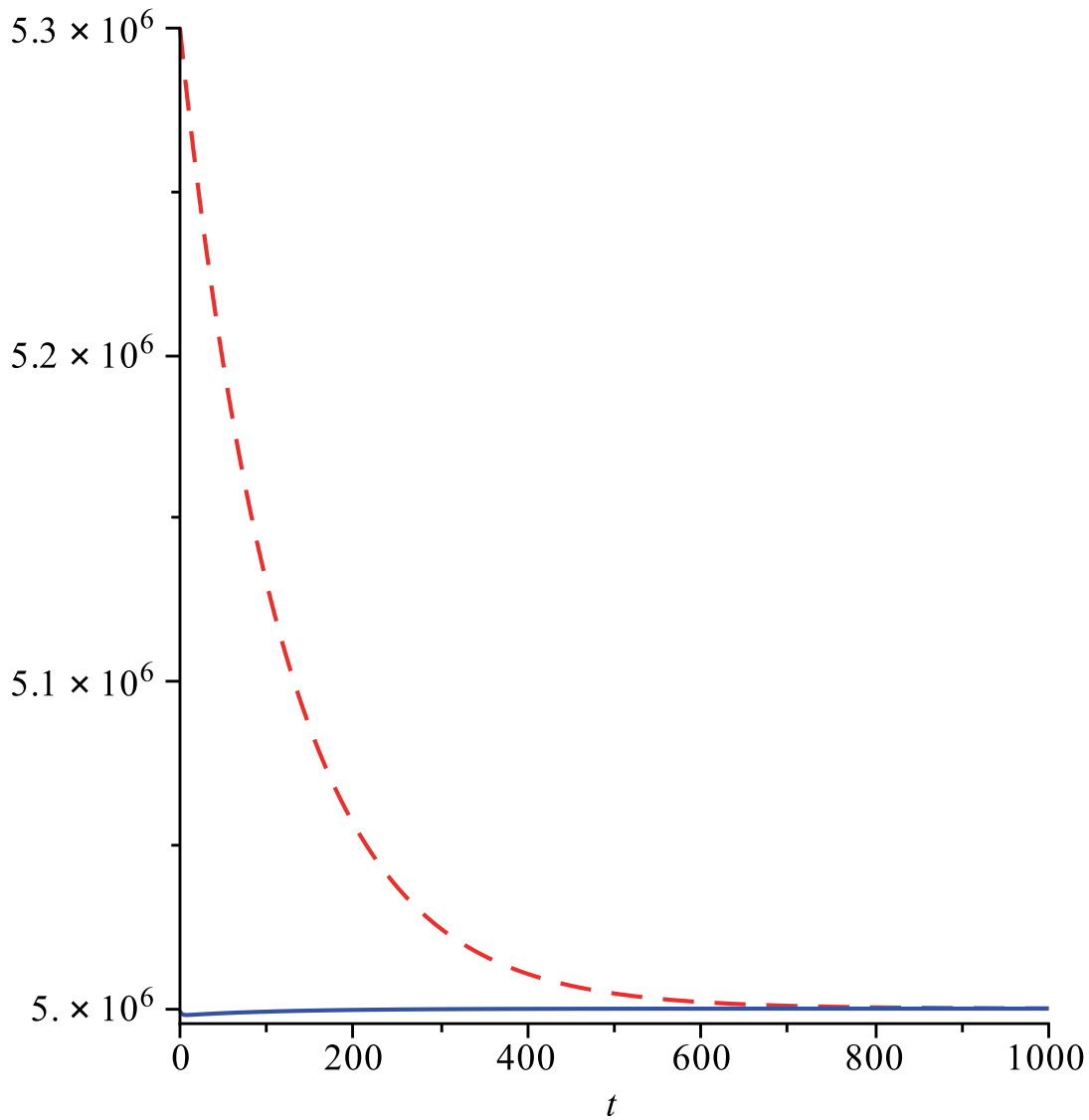


FIGURE 5.1 – Courbes de x (rouge) et son estimé \hat{x} (bleu)

Remarque 5.2.

La convergence de la variable x est assez lente. C'est par ce que la valeur propre correspondante de $\bar{A} - LC$ est μ_x est très faible. Cependant notons l'estimation de la charge parasitaire totale ne dépend pas de x mais des y_i dont les convergences sont rapides comme on le verra dans les figures qui suivent.

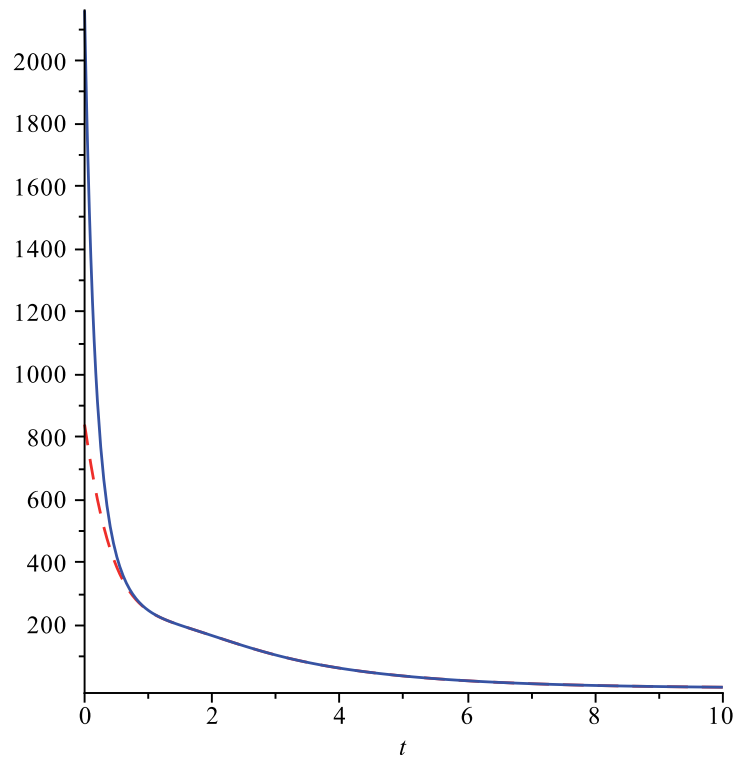


FIGURE 5.2 – Courbes de y_1 (tirets) et son estimé \hat{y}_1 (continu)

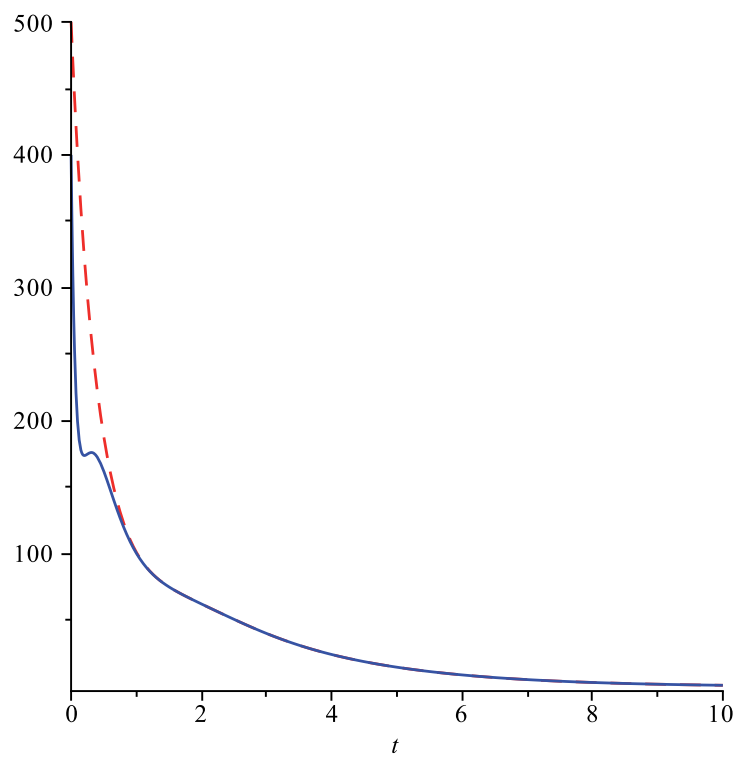


FIGURE 5.3 – Courbes de y_2 (tirets) et son estimé \hat{y}_2 (continu)

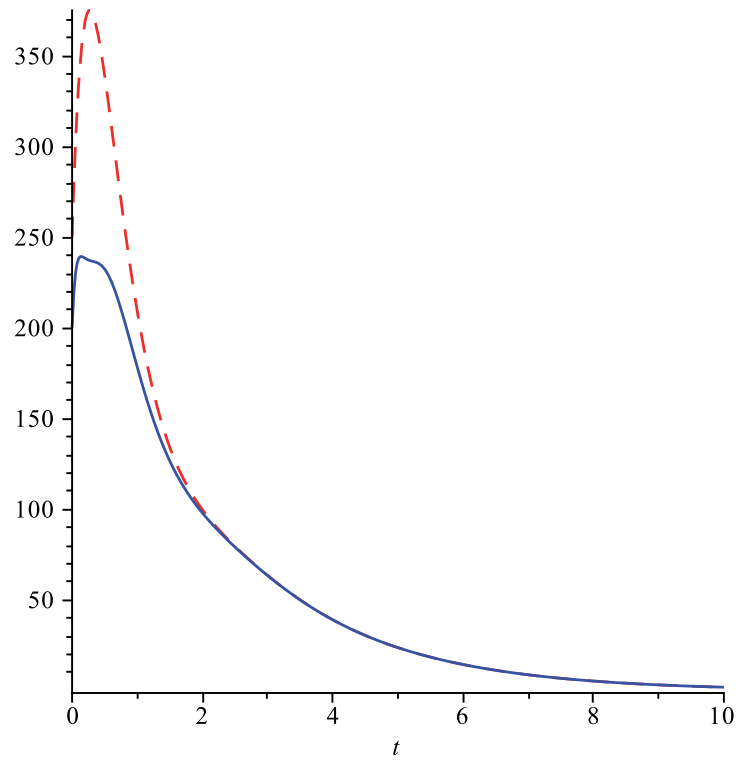


FIGURE 5.4 – Courbes de y_3 (tiret) et son estimé \hat{y}_3 (continu)

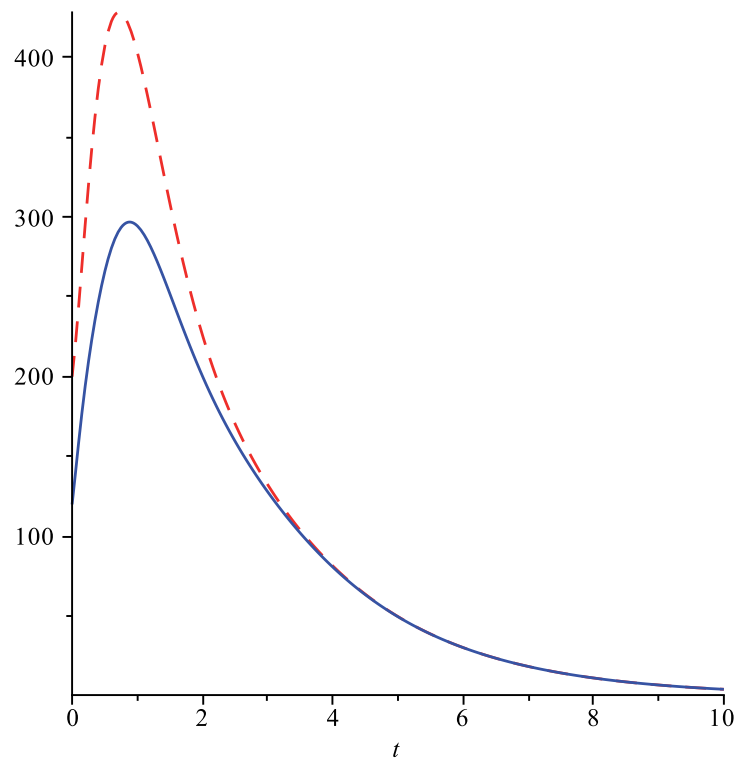


FIGURE 5.5 – Courbes de y_4 (tirets) et son estimé \hat{y}_4 (continu)

5.3 Applications

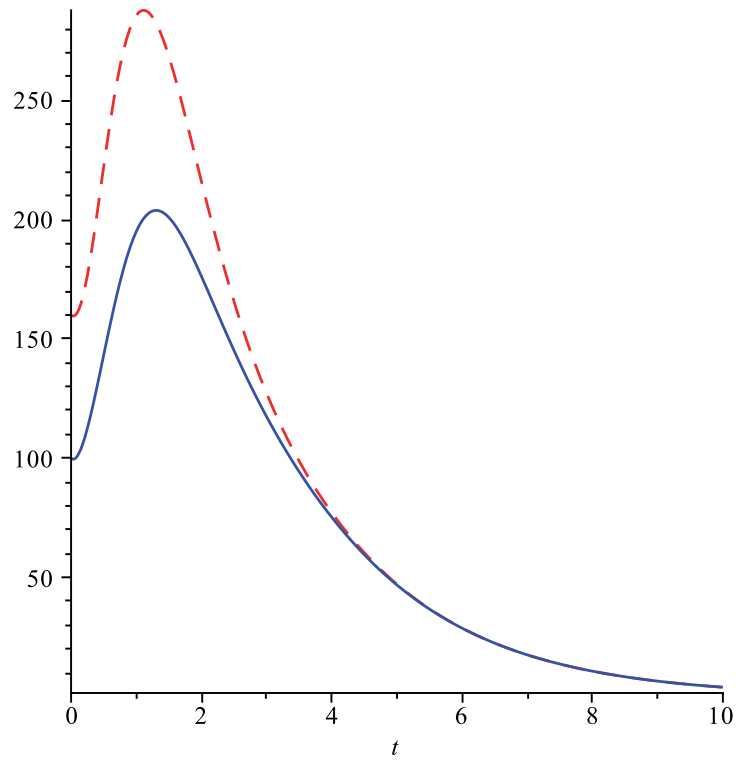


FIGURE 5.6 – Courbes de y_5 (tirets) et son estimé \hat{y}_5 (continu)

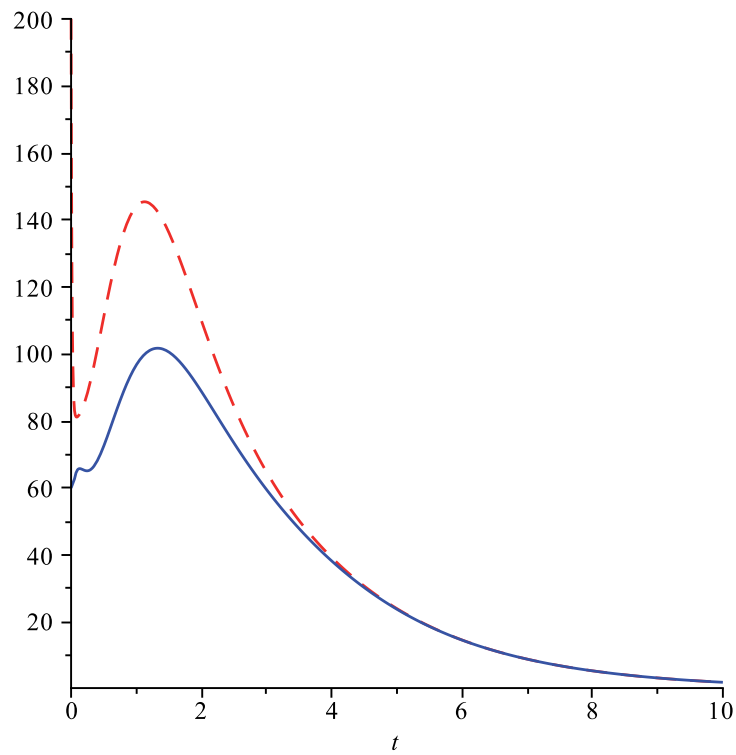


FIGURE 5.7 – Courbes de m (tirets) et son estimé \hat{m} (continu)

Pour une précision donnée $\epsilon > 0$, il est possible de calculer le temps minimal t_ϵ à partir duquel $|\hat{y}_i(t) - y_i(t)| < \epsilon \|\hat{z}(0) - z(0)\|$ pour tout $t > t_\epsilon$.

Il y a une méthode graphique pour déterminer t_ϵ , il suffit de compiler l'observateur (5.13) avec des conditions initiales différentes et donc les estimés deviennent fiables à partir du temps où les différentes courbes se confondent. Une illustration pour la charge parasitaire totale est donnée dans la figure 5.8. Pour le patient S1204, $t_\epsilon \approx 5$ jours.

total parasitaemia/ μl

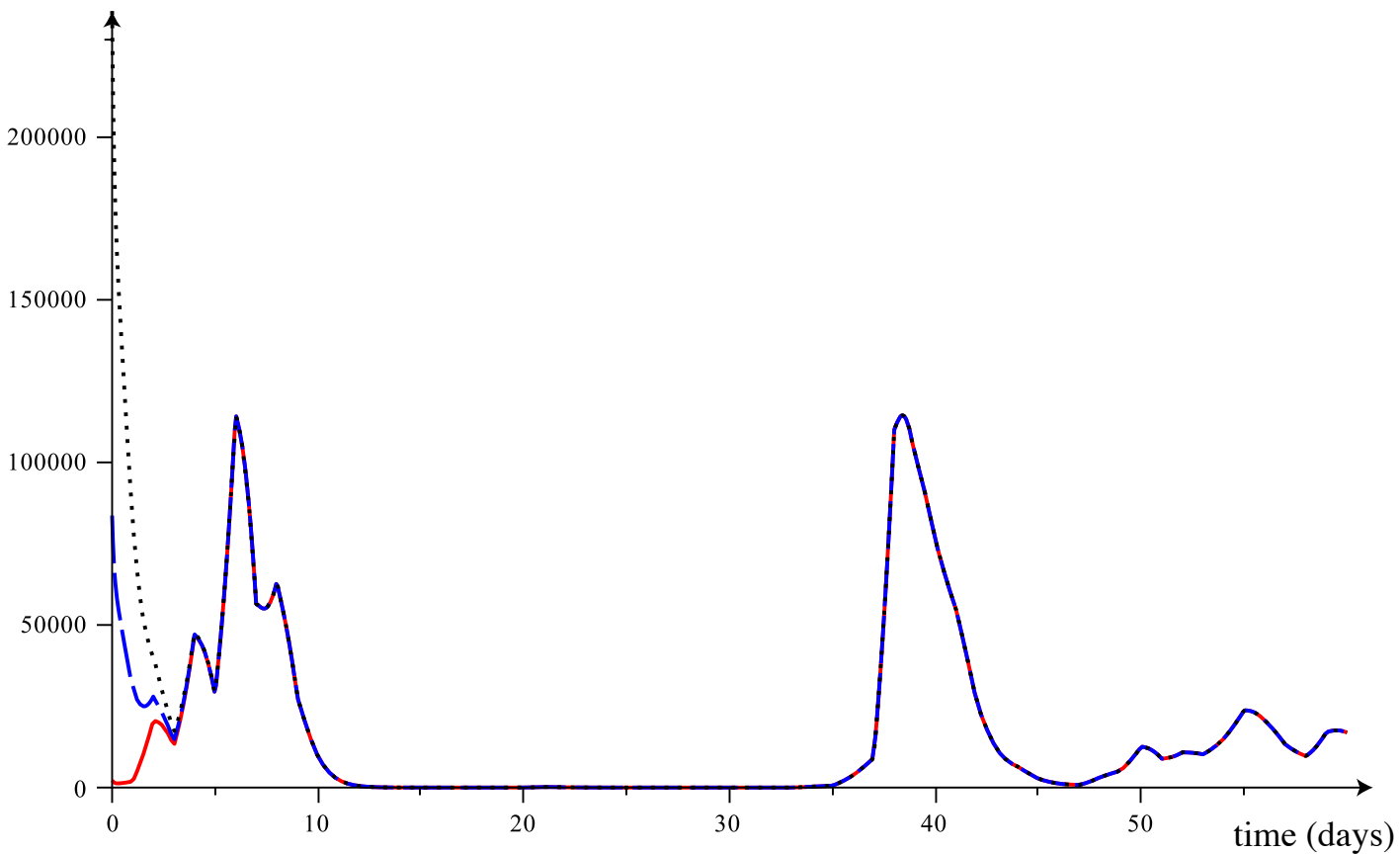


FIGURE 5.8 – Patient S1204 : Estimation de la charge parasitaire totale avec des conditions initiales pour l'observateur (5.13) : Les estimations deviennent précises pour un temps $t > 5$ jours.

5.3 Applications

parasitaemia per micro-liter

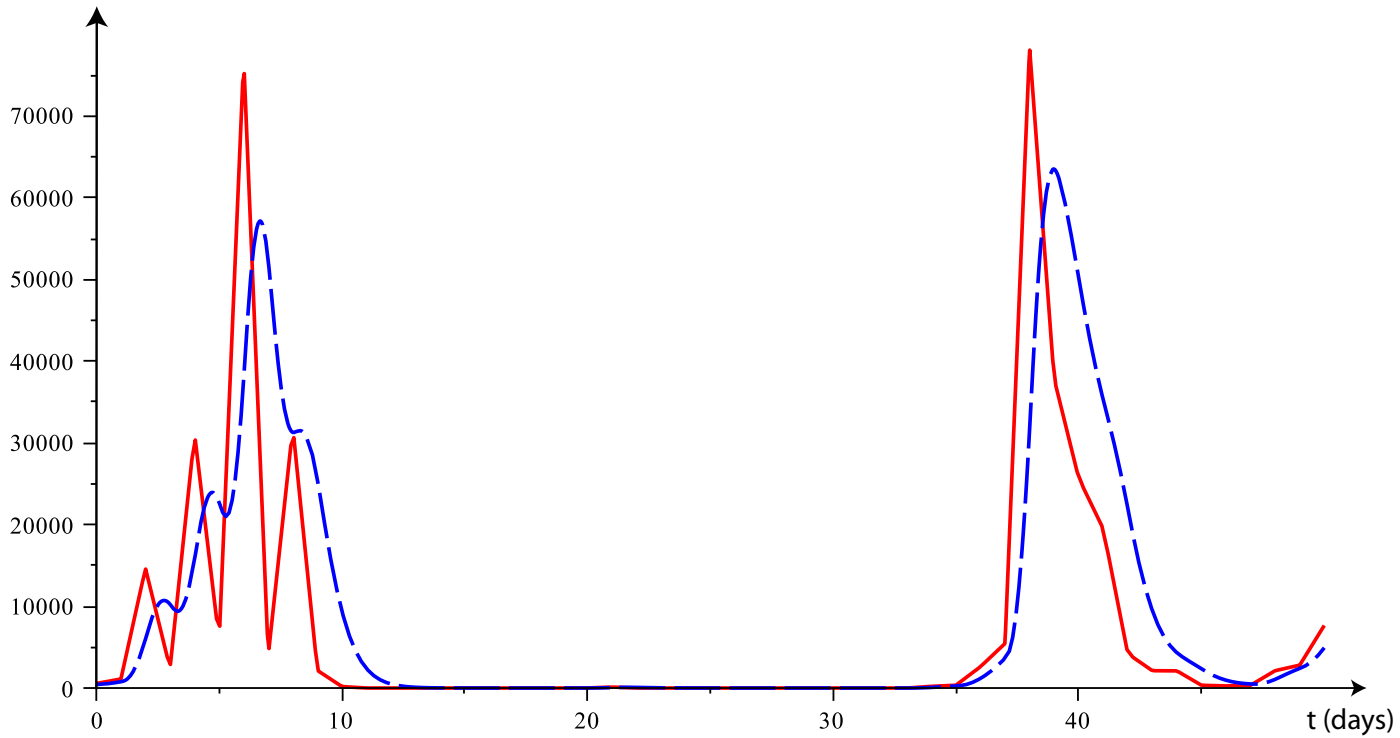


FIGURE 5.9 – Patient S1204 : Mesures(données) de parasitémie périphérique (en continue) et de la parasitémie séquestrée (tirets).

Les estimations des parasitémies séquestrées et de la parasitémie totale par microlitre pour le patient S1204 sont données dans la Table 5.1.

Temps en jours	Parasitémie périphérique/ μl (data)	Parasitémie séquestrée estimée / μl	Parasitémie totale estimée/ μl
5	5811	22727	28538
10	180	9419	9599
15	0	3	3
20	9	3	12
25	0	1	1
30	0	1	1
35	340	248	588
40	25696	50217	75913
45	336	2359	2695
50	7660	4931	12591
55	12900	10809	23709
60	7100	9792	16892
65	1420	5123	6543
70	180	841	1021
75	7830	6547	14377
80	20	104	124
85	580	2173	2753
90	560	322	882
95	3130	5232	8362
100	950	1571	2521

TABLE 5.1 – Estimations donnée par l'observateur (5.13)

On présente maintenant quelques figures obtenues à partir de l'observateur (5.13). Commençons par présenter l'allure des variables générées par l'observateur qui convergent exponentiellement vers les variables d'origine. On présentera, ces variables pour un seul patient, disons G221 par exemple.

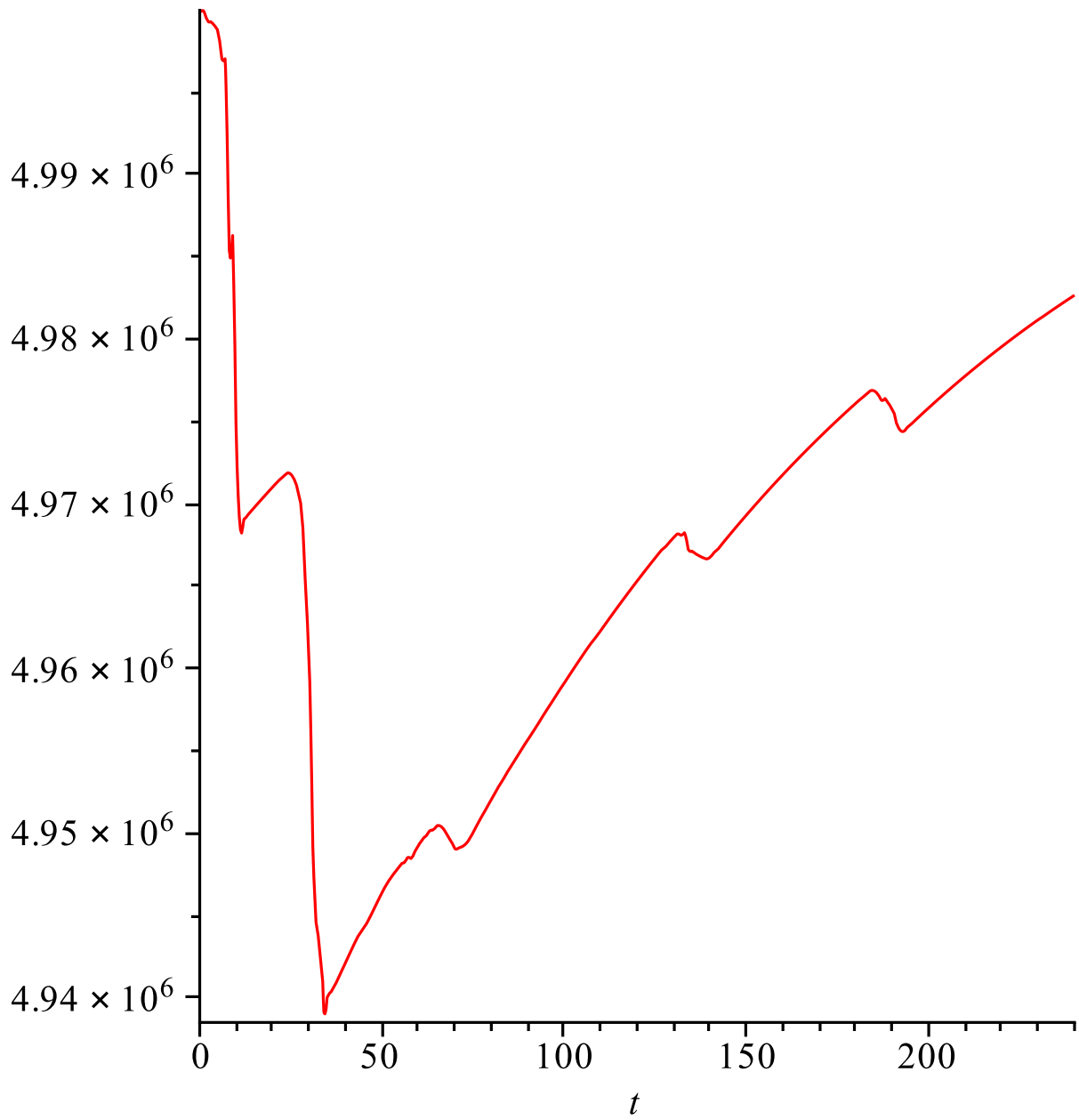


FIGURE 5.10 – Dynamique des érythrocytes sains estimés $\hat{x}(t)$.

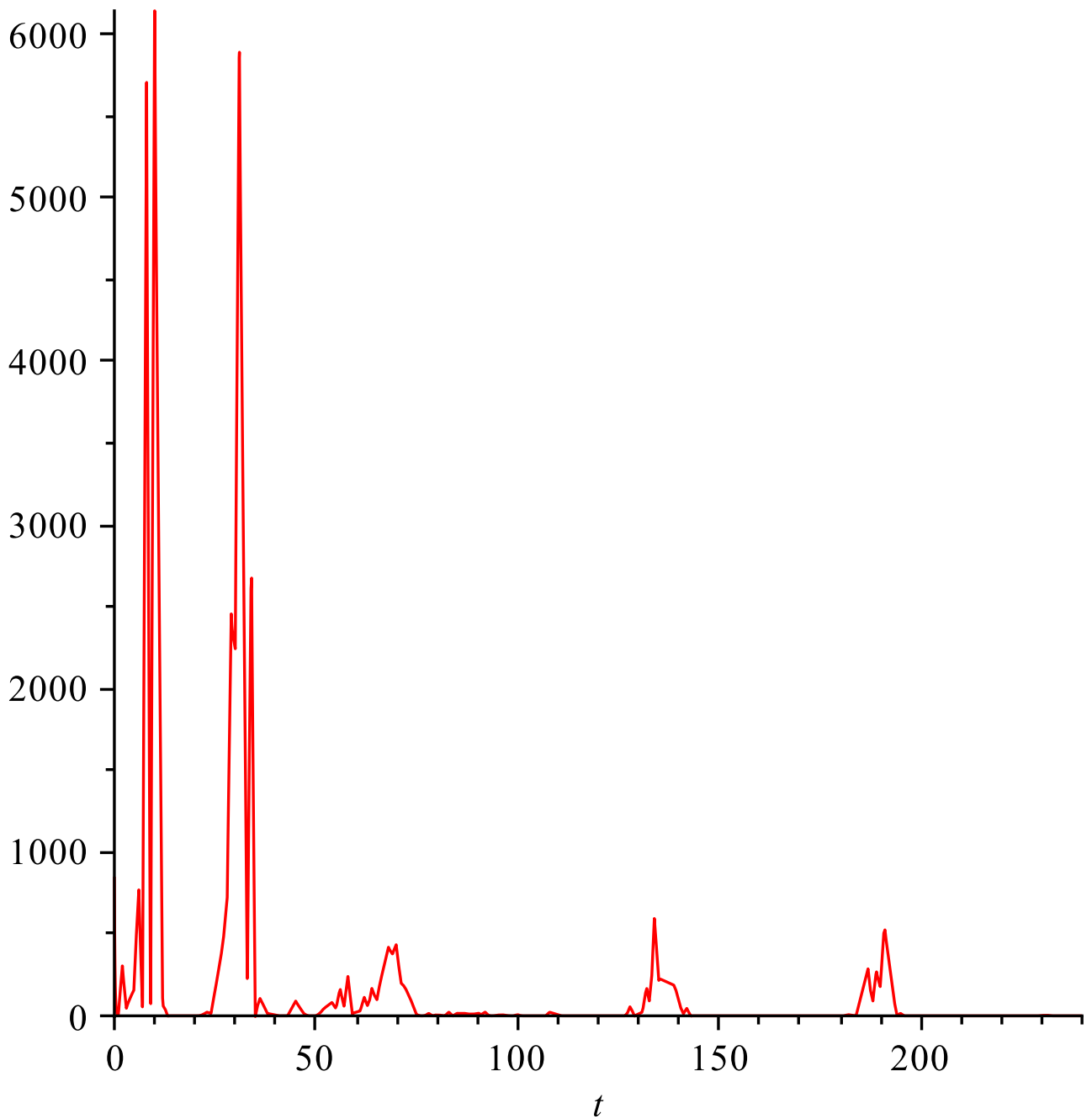


FIGURE 5.11 – Dynamique des anneaux jeunes estimés $\hat{y}_1(t)$.

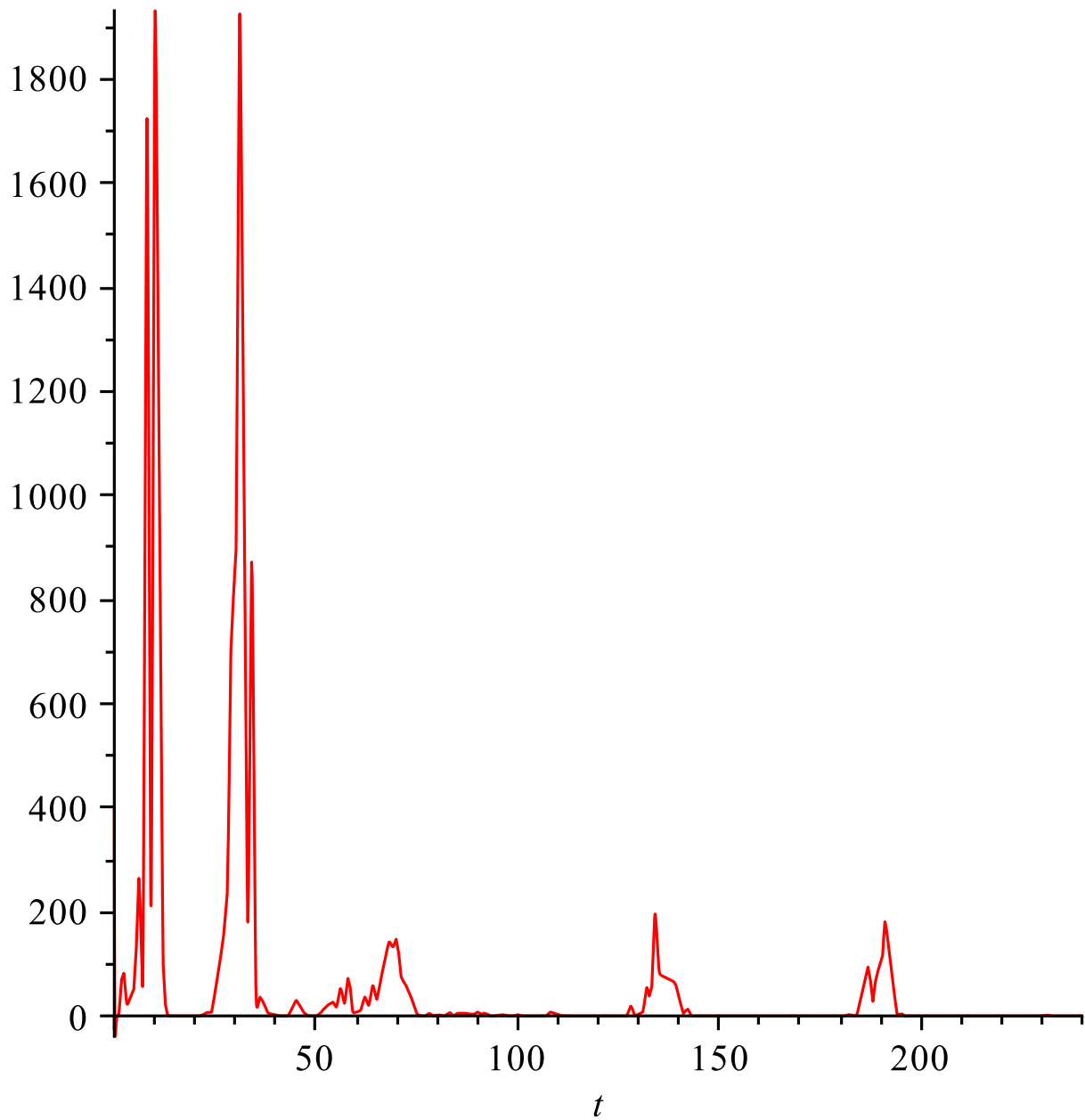


FIGURE 5.12 – Dynamique des anneaux mûrs estimés $\hat{y}_2(t)$.

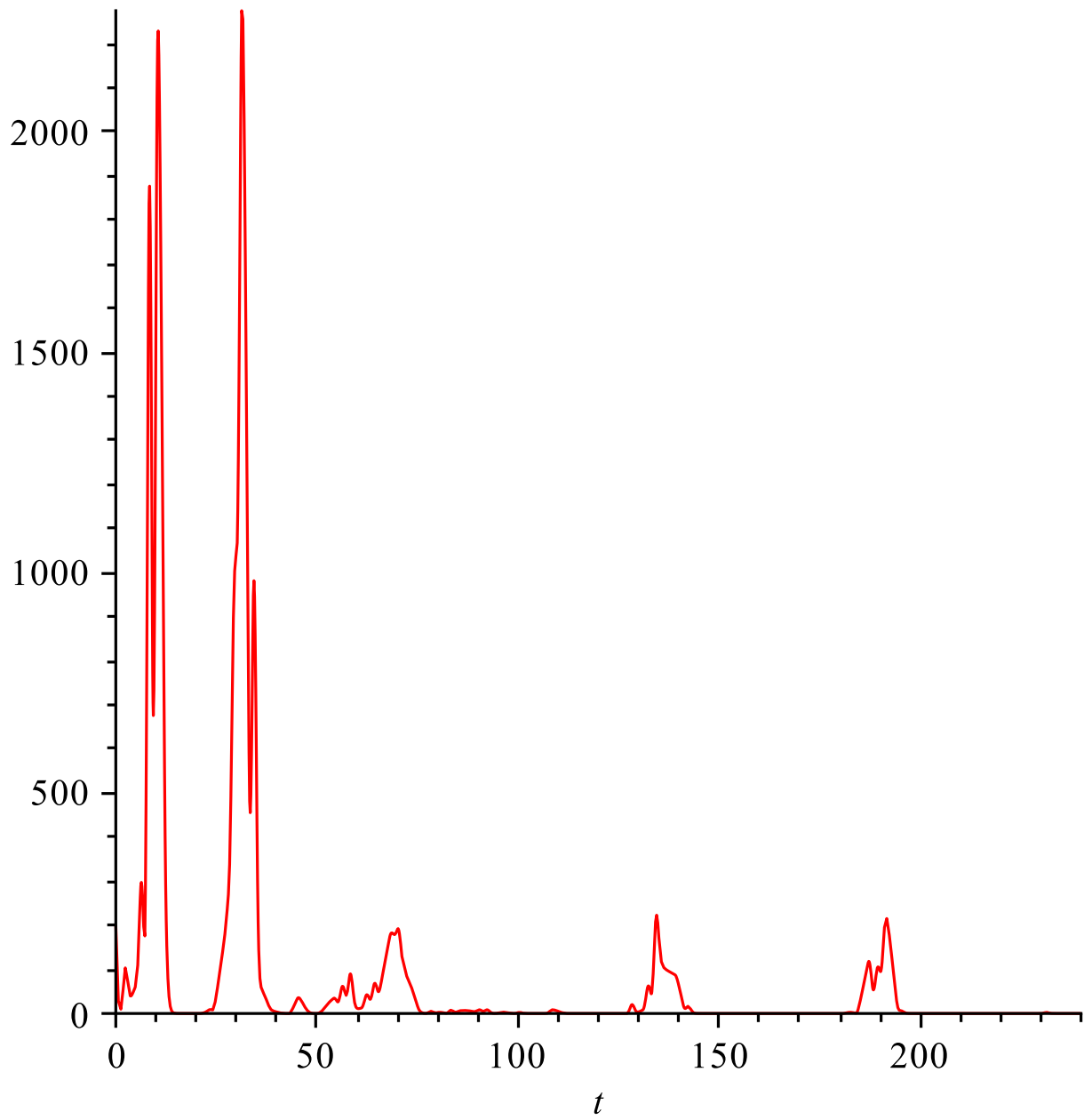


FIGURE 5.13 – Dynamique des trophozoites estimés $\hat{y}_3(t)$.

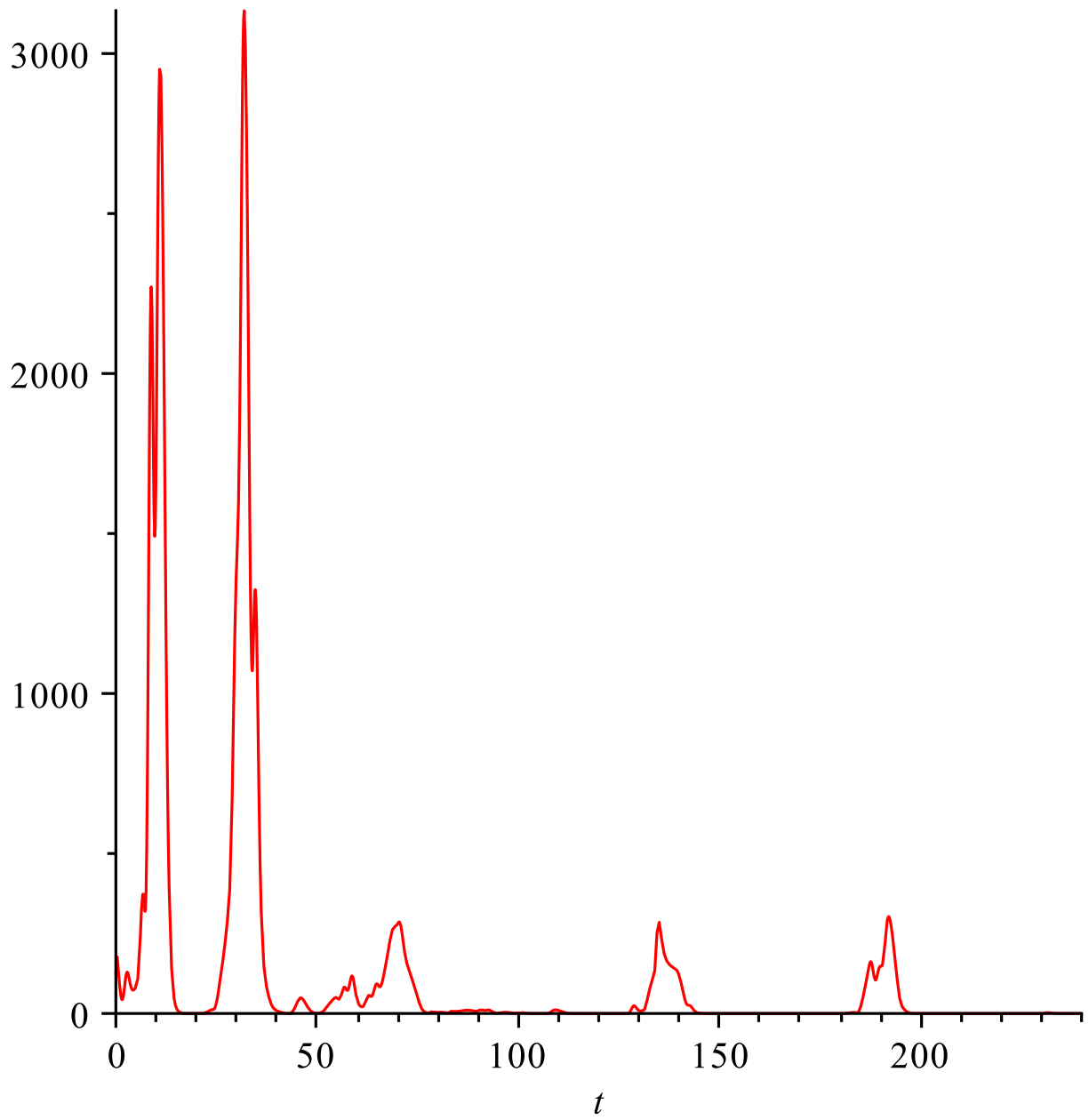


FIGURE 5.14 – Dynamique des schizontes jeunes estimés $y_4(t)$.

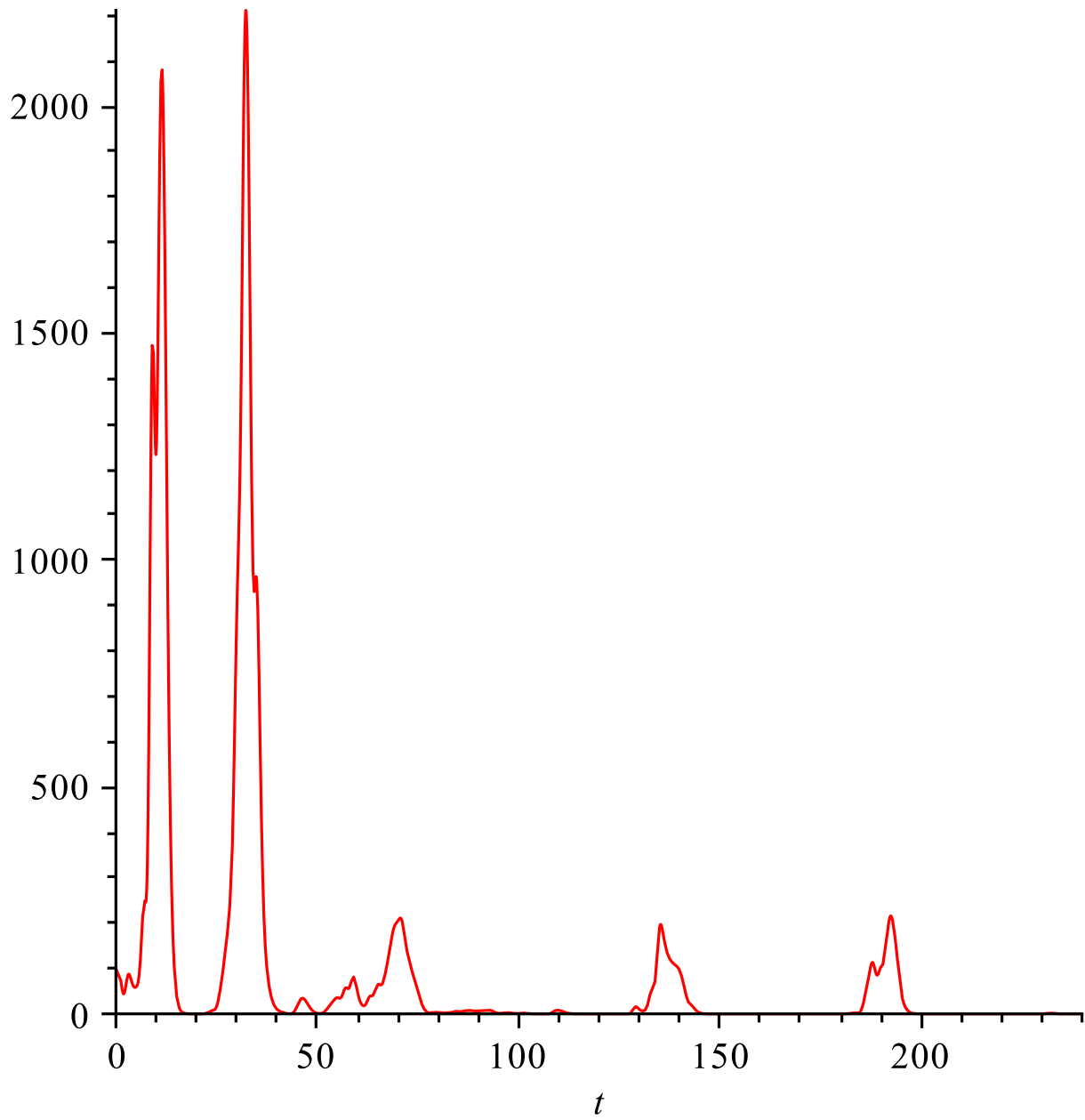


FIGURE 5.15 – Dynamique des schizontes mûrs estimés $y_5(t)$.

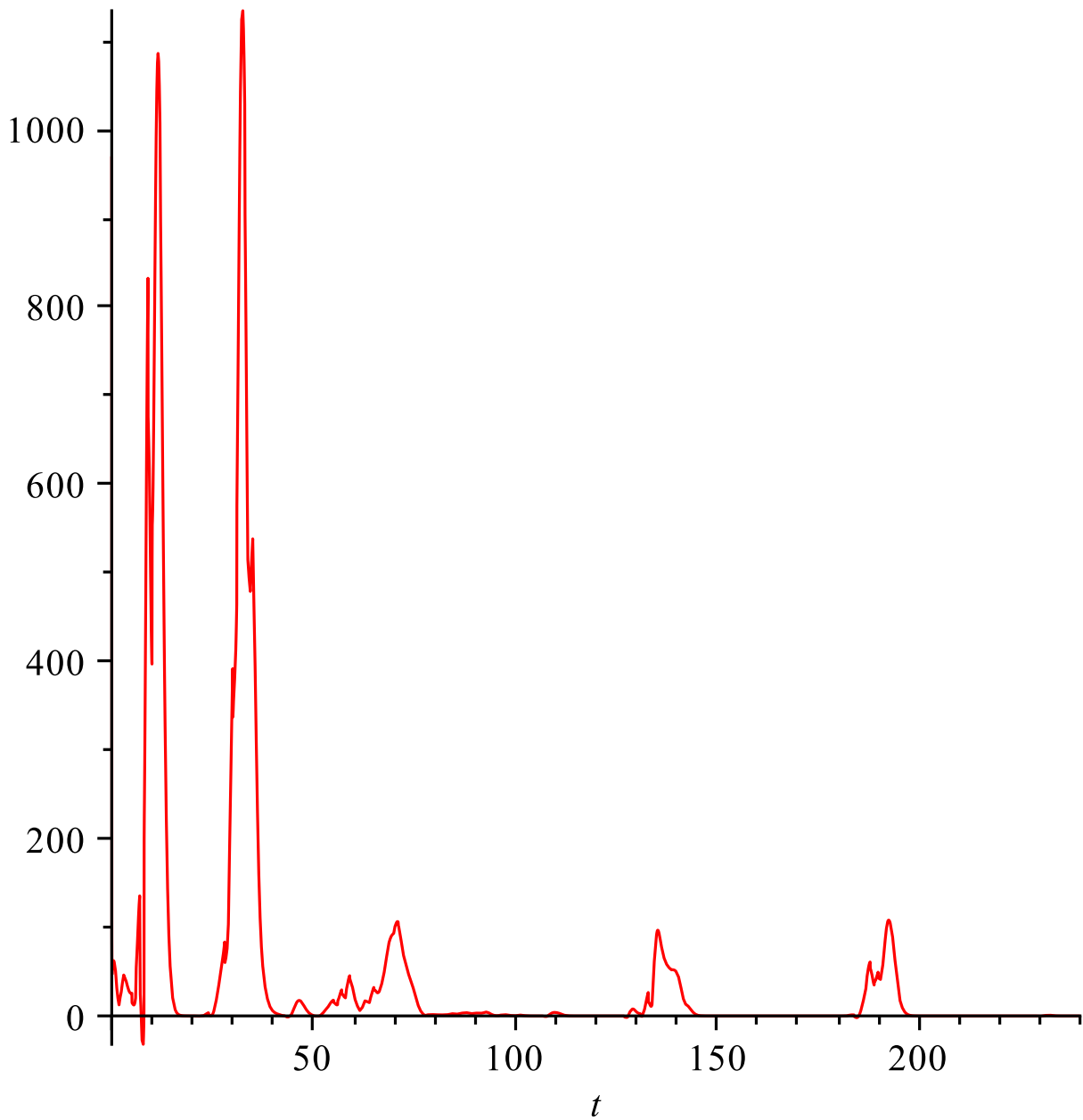


FIGURE 5.16 – La dynamique des mérozoites libres estimés $\hat{m}(t)$

On remarque que lorsque le temps approche les 200 jours, les mérozoites et les cellules rouges parasités tendent vers zéro et que les globules rouges sains tendent vers une valeur fixe.

5.3 Applications

Application au paludisme

On présentera maintenant les courbes de la parasitémie périphérique et la parasitémie totale des différents patients considérés.

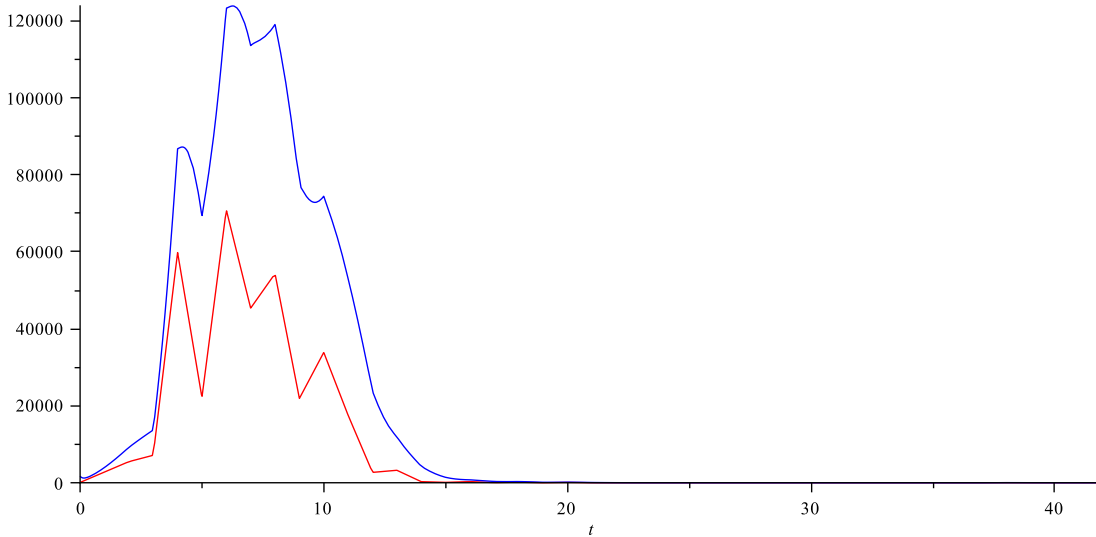


FIGURE 5.17 – Patient G54 : Estimation de la parasitemie totale (bleu) et de la parasitemie périphérique estimée(rouge)

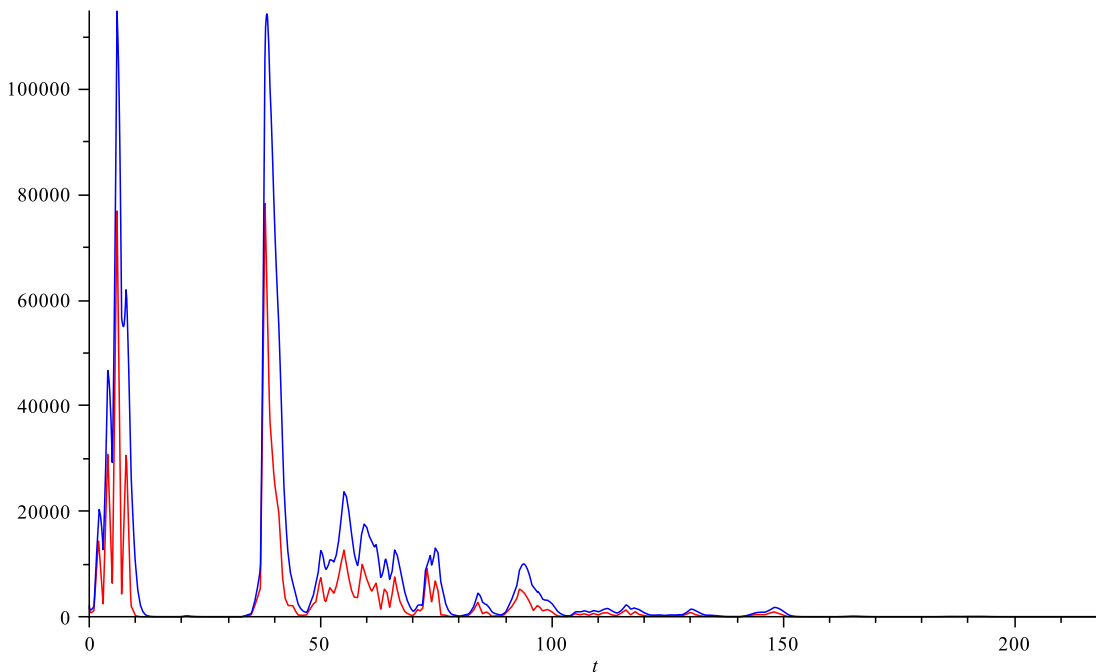


FIGURE 5.18 – Patient S1204 : Estimation de la parasitemie totale (bleue) et de la parasitemie périphérique estimée(rouge)

5.3 Applications

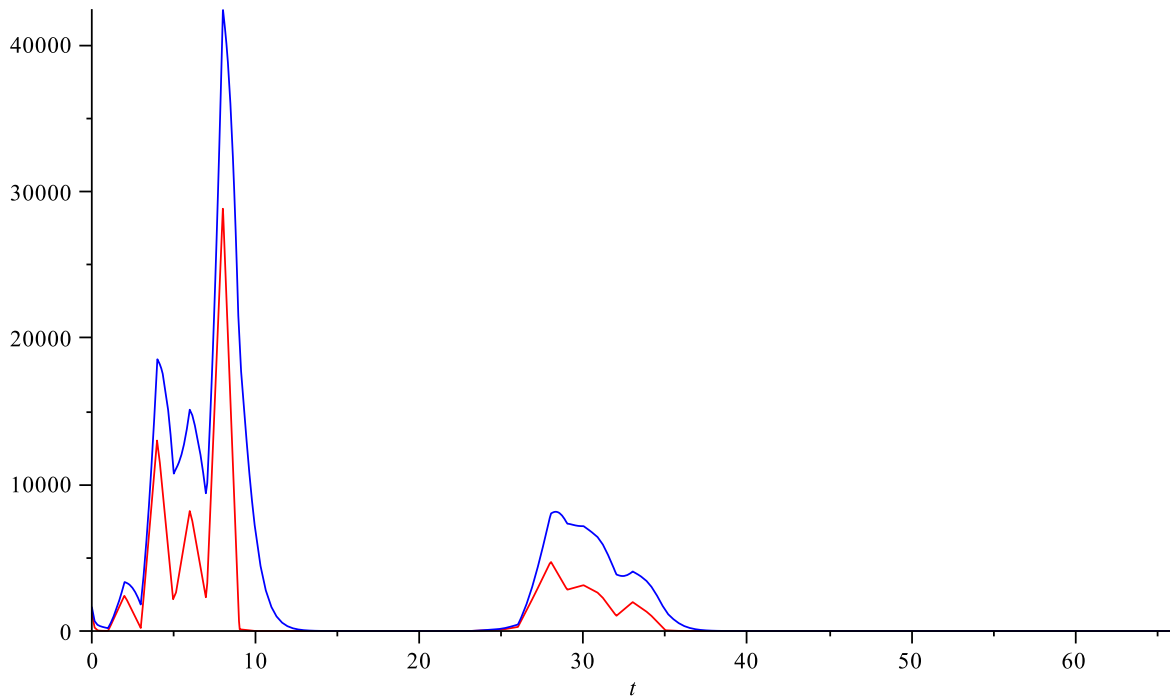


FIGURE 5.19 – Patient S1050 : Estimation de la parasitémie totale (bleue) et de la parasitémie périphérique estimée(rouge)

Dans les figures ci-dessus, on remarque une différence notable (50000 μ L pour le patient G54 par exemple) entre les pics de la charge parasitaire totale et ceux de la parasitémie mesurée.

Dans les figures ci dessous, nous comparons les données avec la parasitémie périphériques estimée $\hat{y}_1(t) + \hat{y}_2(t)$.

Ainsi, au vu des figures (5.21, 5.22), (5.23, 5.24), (5.25, 5.26), et (5.27, 5.28) , on voit que la convergence de la charge périphérique estimées est très rapide et qu'elle est confondue avec les données de la charge périphérique.

5.3 Applications

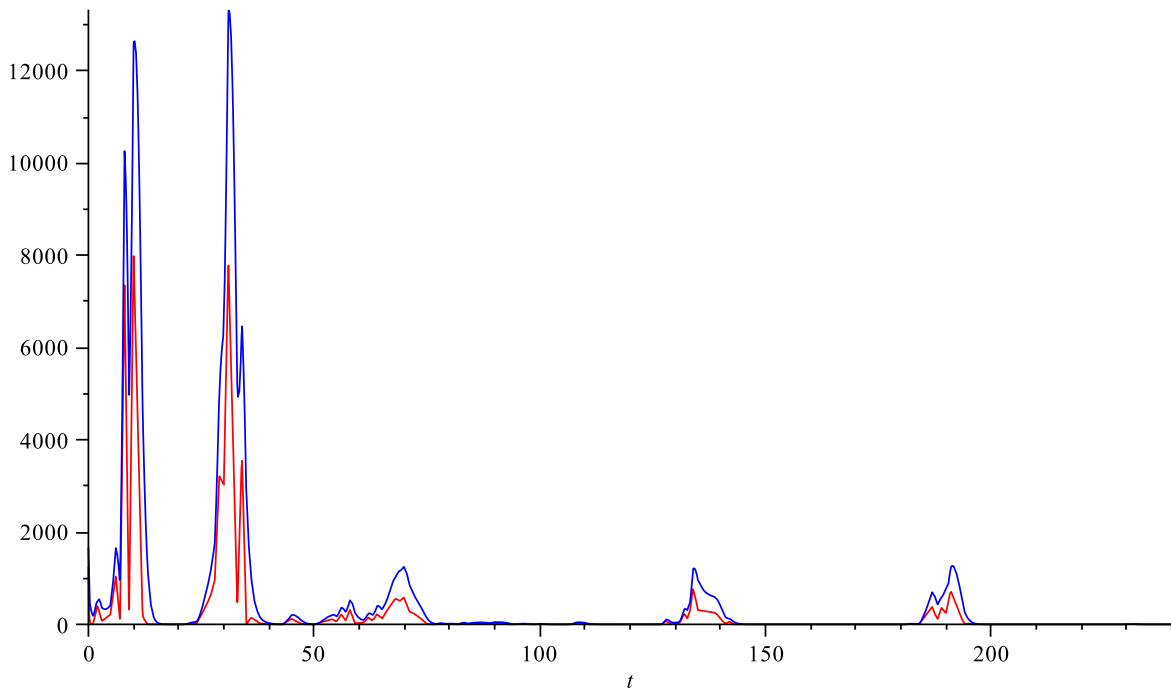


FIGURE 5.20 – Patient G221 : Estimation de la parasitémie totale (bleue) et de la parasitémie périphérique estimée(rouge)

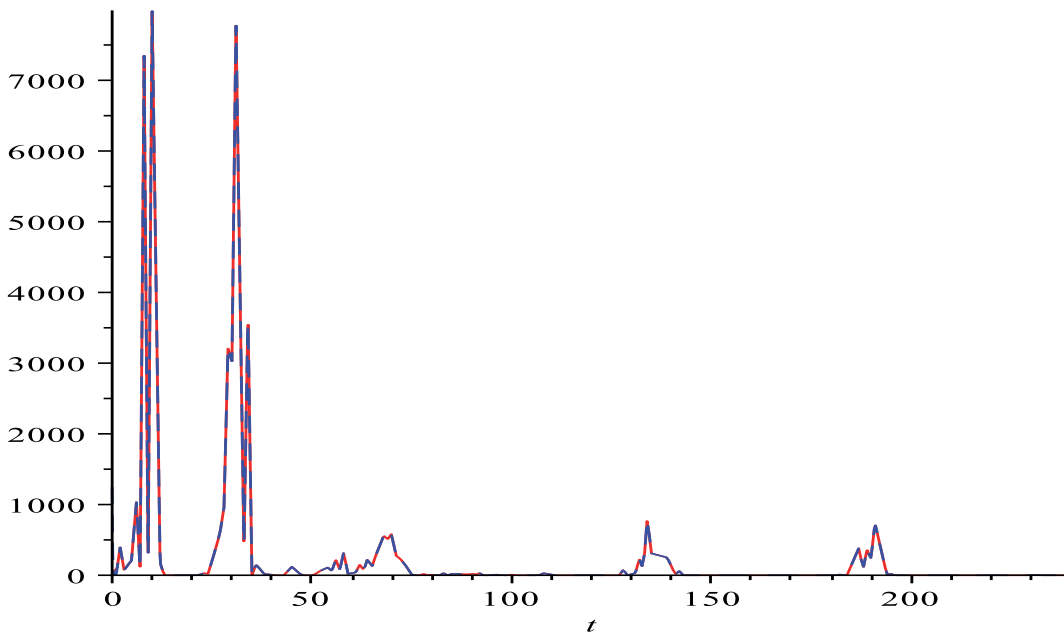


FIGURE 5.21 – Patient G221 : Données de la parasitémie périphérique (continue) et de la parasitémie périphérique estimée(tirets)

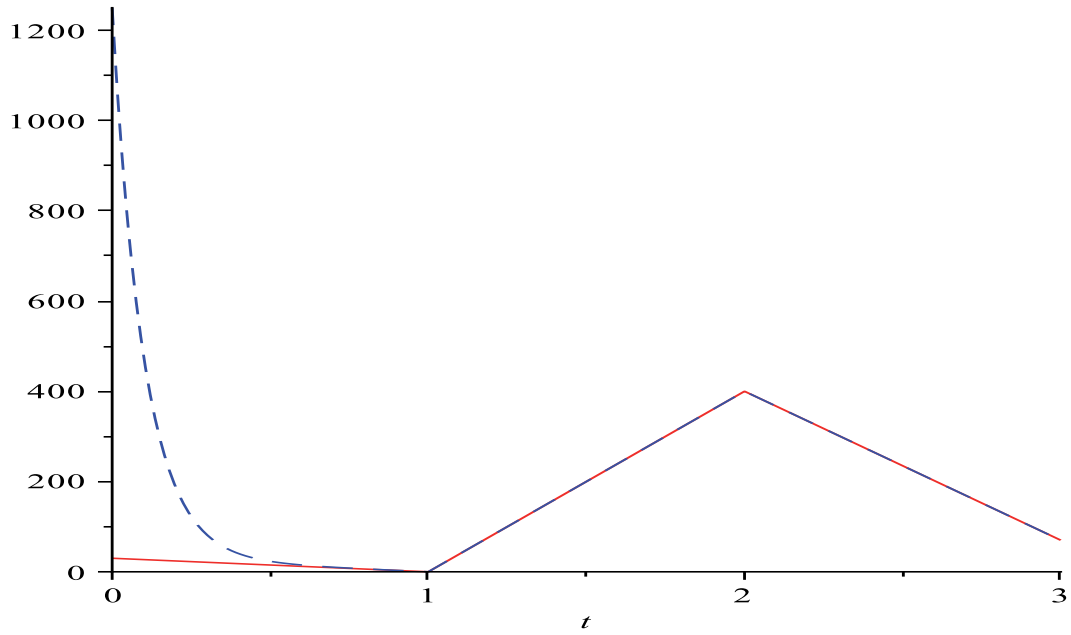


FIGURE 5.22 – Patient G221 : Comparaison au début du temps de l'estimation

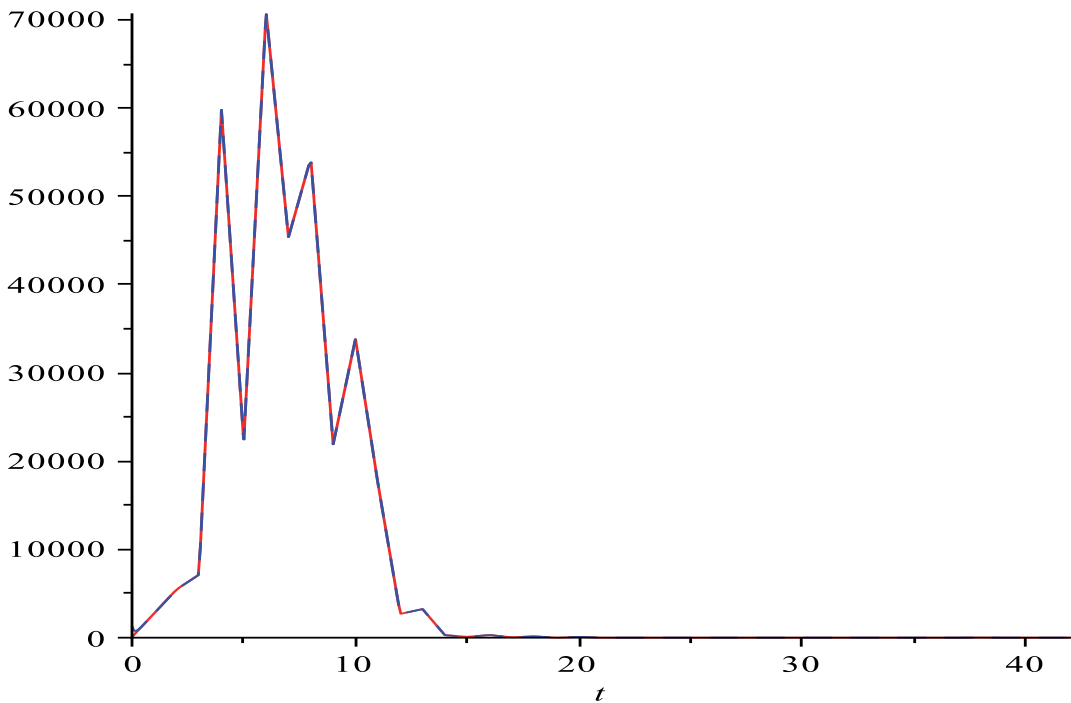


FIGURE 5.23 – Patient G54 : Données de la parasitémie périphérique (continue) et de la parasitémie périphérique estimée(tirets)

5.3 Applications

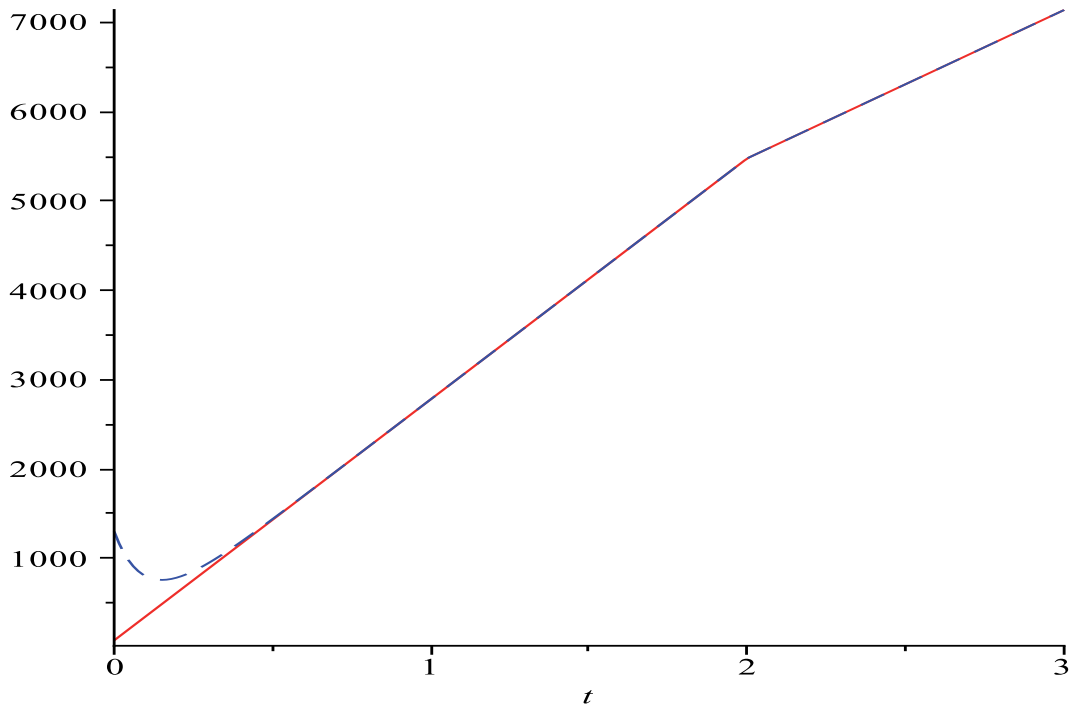


FIGURE 5.24 – Patient G54 : Comparaison au début du temps de l'estimation

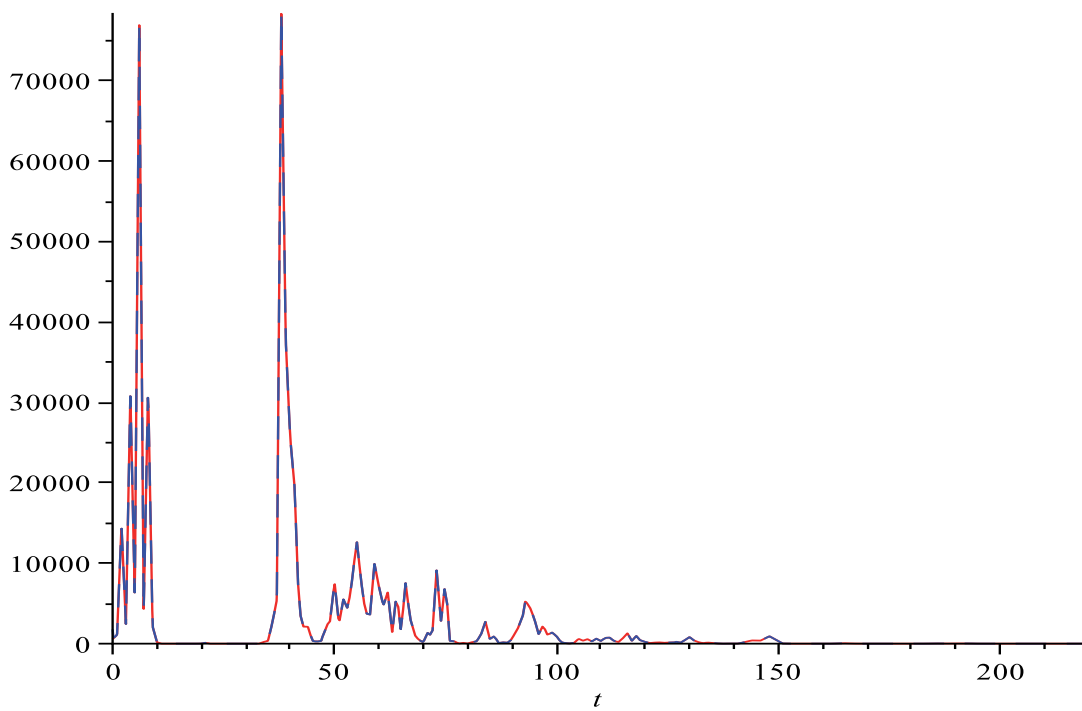


FIGURE 5.25 – Patient S1204 : Données de la parasitémie périphérique (continue) et de la parasitemie périphérique estimée(tirets)

5.3 Applications

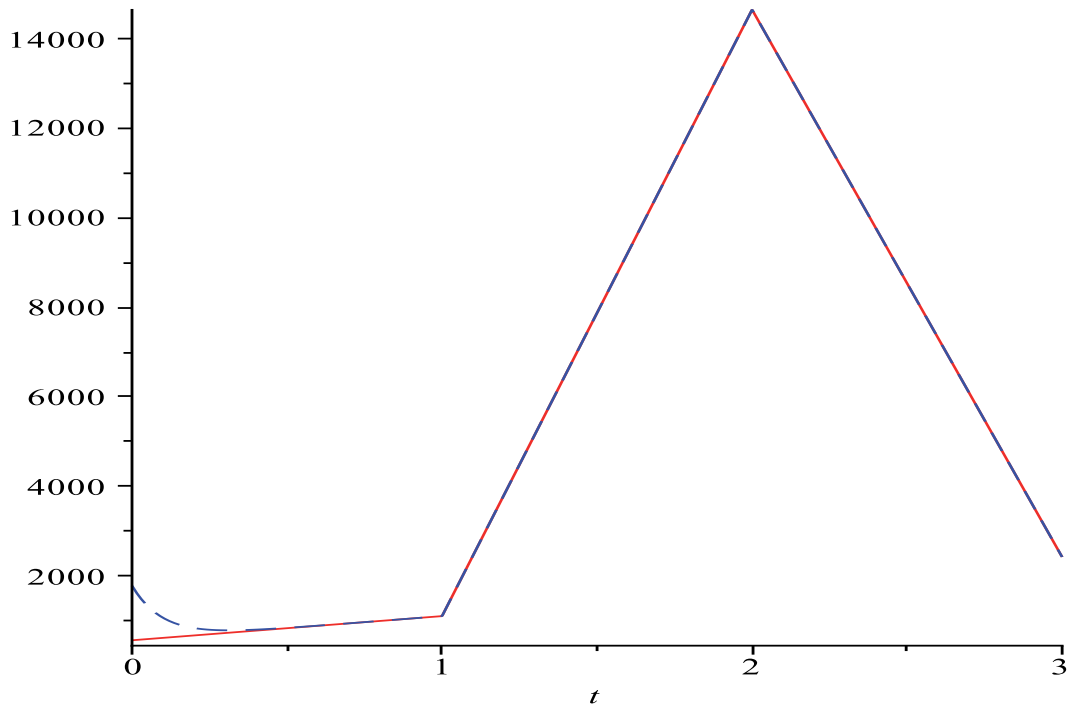


FIGURE 5.26 – Patient S1204 : Comparaison au début du temps de l'estimation

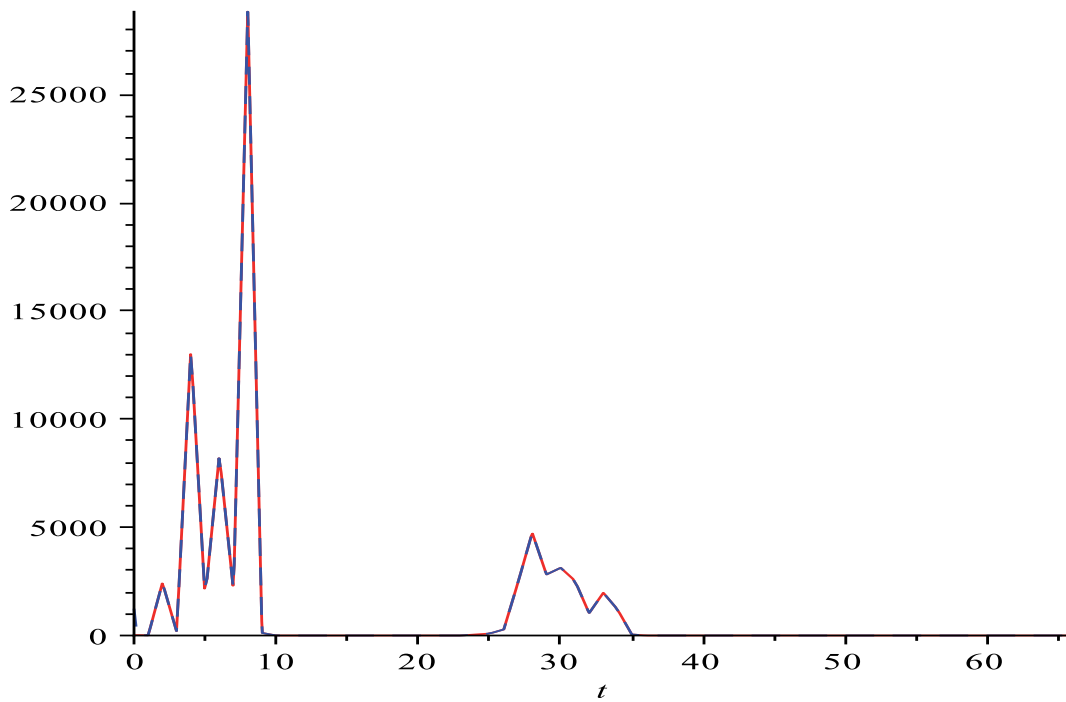


FIGURE 5.27 – Patient S1050 : Données de la parasitémie périphérique (continue) et de la parasitemie périphérique estimée(tirets)

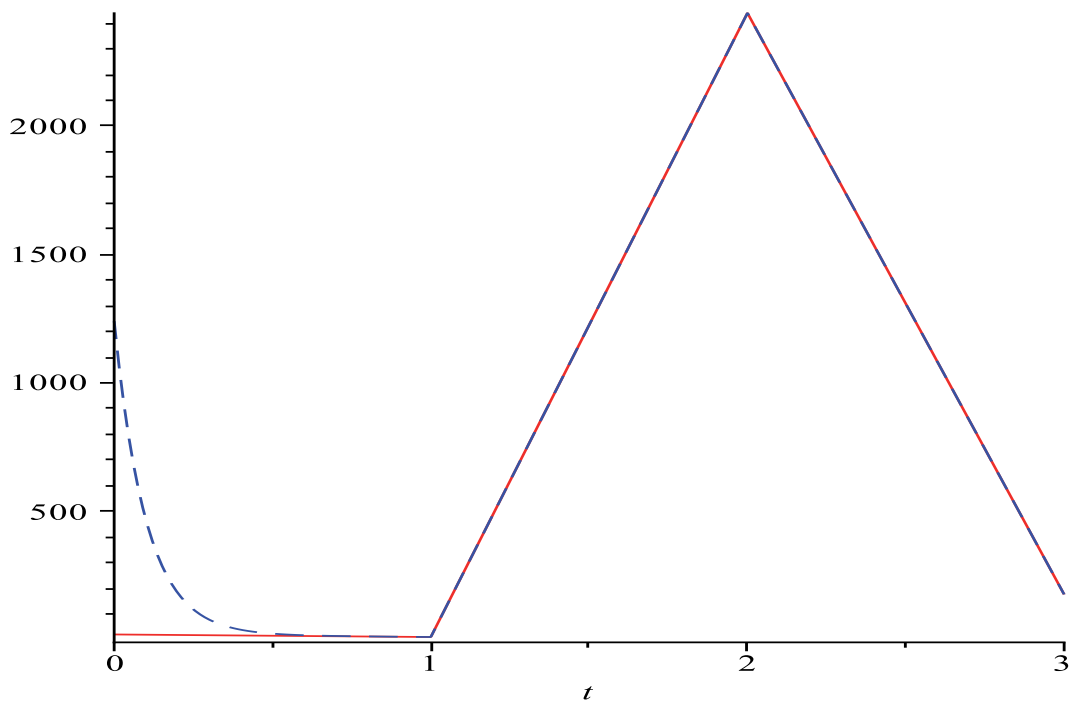


FIGURE 5.28 – Patient S1050 : Comparaison au début du temps de l'estimation

Suivant la section 5.2, et en implémentant l'équation (5.11) sur Maple, nous obtenons les valeurs estimées de β pour les différents patients :

# <i>Patient</i>	$\beta (\times 10^{-6})$
S1204	0.44905
S1050	0.72557
G221	2.29484
G54	1.18315

Si on considère d'autres patients, on a les valeurs de β suivantes :

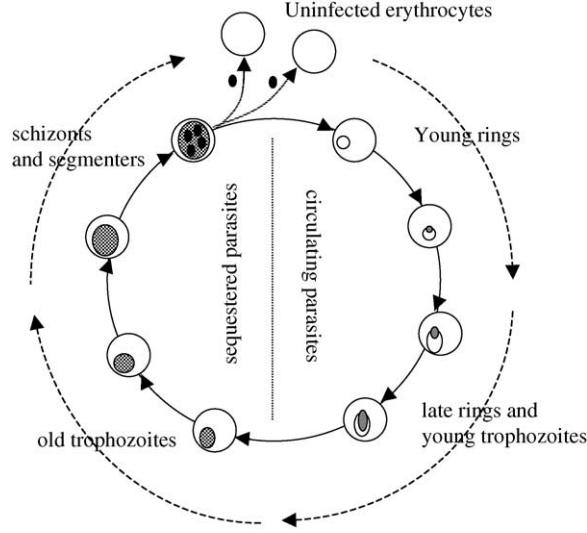
# <i>Patient</i>	$\beta (\times 10^{-6})$
S1288	1.15498
S1205	2.05088
S1114	1.94612
S627	2.18374
S607	1.44119
S606	0.15547
S556	1.30511
S404	0.20384
S224	0.81392
G242	0.86612
G452	1.15468

On remarque que les valeurs de β sont tous de l'ordre de 10^{-6} . Le fait qu'il y a une variabilité de la valeur de β selon les patients est difficile à expliquer avec certitude. Cependant, d'un côté c'est normal puisque chaque organisme ne réagit pas exactement de la même manière durant une infection. D'un autre côté, on pourrait penser par exemple que β est une fonction du temps. Cette dernière hypothèse est à développer dans un travail futur.

5.3.2 Application 2 : Agrégation des variables

Le nombre exact de classes dans la dynamique des globules rouges parasités n'est pas bien connu. Un point de départ est bien sûr la forme morphologique du parasite dans la cellule. Cependant le nombre de classe allant de 5 à 48 ont été utilisé dans [45, 47, 48, 49]. C'est encore plus difficile de savoir le nombre de classes dans la phase des parasites séquestrés ou circulants. Par exemple dans [45], les auteurs affirment qu'il y a 2 classes de parasites circulantes et 3 classes pour les parasites séquestrés. Par ailleurs, selon [47], il existe 4 compartiments de parasites circulants et de même pour les parasites séquestrés. La figure 5.29 en donne une illustration. Cette dernière concorde avec le fait

que la séquestration des parasites commence généralement à mi-chemin de leur durée de vie. C'est ce qui nous conduit à agréger les variables représentant la dynamique des PRBCs, i.e. à diviser le cycle des érythrocytes infectés en deux classes majeures que sont les séquestrés et les circulants. Nous appellerons ces classes majeures *méta-classes*. Gravenor et al. [47] ont aussi considéré cette décomposition mais ne considèrent pas la dynamique des érythrocytes sains et des mérozoïtes libres.


 FIGURE 5.29 – Décomposition du cycle du *Plasmodium falciparum* en *méta-classes*

Ainsi, les deux variables y_1 et y_2 représentent les érythrocytes parasités circulants qui sont mesurés et les érythrocytes parasités séquestrés respectivement. Nous obtenons alors le modèle :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta\xi(x, m, t) \\ \dot{y}_1 = \beta\xi(x, m, t) - (\mu_1 + \gamma_1)y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - (\mu_2 + \gamma_2)y_2 \\ \dot{m} = r\gamma_2 y_2 - \mu_m m - \beta\xi(x, m, t) \end{cases} \quad (5.14)$$

Sachant que l'on mesure $\mathcal{Y}(t) = y_1(t)$, et en notant $\beta\xi(x(t), m(t), t) = d(t)$, le système (5.14) s'écrit dans le paradigme de la théorie du contrôle comme :

$$\dot{z} = Az + Ed(t) + \Lambda e_1 \quad (5.15a)$$

$$\mathcal{Y} = Cz \quad (5.15b)$$

où $z = (x, y_1, y_2, m) \in \mathbb{R}^4$ et

$$A = \begin{pmatrix} -\mu_x & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_1 - \gamma_1 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_1 & -\mu_2 - \gamma_2 & 0 \\ 0 & 0 & r\gamma_2 & -\mu_m \end{pmatrix}, E = \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad C = (0, 1, 0, 0).$$

Le même observateur (5.7a) et (5.7b) est valide. Pour les paramètres, en se basant sur les valeurs de la section précédente, on prend $\gamma_1 = 1.03$, $\gamma_2 = 0.74$, $\mu_1 = 0.42$ et $\mu_2 = 0.08$. De même on a $\sum_{i=1}^2 \frac{1}{\lambda_i + \mu_i} = 1.909167367$ jours. Les autres paramètres sont standards et sont les même que la sous-section précédente. Avec le choix $L = (0, 5, 0, 0)^T$, nous avons successivement :

$$\bar{A} = \begin{pmatrix} -\mu_x & -\gamma_1 - \mu_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_1 & -\gamma_2 - \mu_2 & 0 \\ 0 & -\gamma_1 - \mu_1 & r\gamma_2 & -\mu_m \end{pmatrix} \quad \bar{A} - LC = \begin{pmatrix} -\mu_x & -\gamma_1 - \mu_1 & 0 & 0 \\ 0 & -5 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_1 & -\gamma_2 - \mu_2 & 0 \\ 0 & -\gamma_1 - \mu_1 & r\gamma_2 & -\mu_m \end{pmatrix}$$

On a donc successivement :

$$(\bar{A} - LC)E = \begin{pmatrix} -\mu_x & -\gamma_1 - \mu_1 & 0 & 0 \\ 0 & -5 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_1 & -\gamma_2 - \mu_2 & 0 \\ 0 & -\gamma_1 - \mu_1 & r\gamma_2 & -\mu_m \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_x - \gamma_1 - \mu_1 \\ -5 \\ \gamma_1 \\ -\gamma_1 - \mu_1 + \mu_m \end{pmatrix}$$

Et

$$L + (\bar{A} - LC)E = \begin{pmatrix} \mu_x - \gamma_1 - \mu_1 \\ 0 \\ \gamma_1 \\ -\gamma_1 - \mu_1 + \mu_m \end{pmatrix}$$

Ainsi, pour ce modèle (5.15) un observateur est donné par :

$$\dot{w} = \begin{pmatrix} -\mu_x & -\gamma_1 - \mu_1 & 0 & 0 \\ 0 & -5 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_1 & -\gamma_2 - \mu_2 & 0 \\ 0 & -\gamma_1 - \mu_1 & r\gamma_2 & -\mu_m \end{pmatrix} w + \begin{pmatrix} \mu_x - \gamma_1 - \mu_1 \\ 0 \\ \gamma_1 \\ -\gamma_1 - \mu_1 + \mu_m \end{pmatrix} y + \Lambda e_1 \quad (5.16a)$$

$$\hat{z} = w + Ey \quad (5.16b)$$

Nous pouvons ainsi estimer tous les états et donc la charge parasitaire totale $y_1(t) + y_2(t)$.

Maintenant qu'on a estimé la charge parasitaire totale en considérant les classes *simples* et les *méta-classes*, il serait intéressant de comparer la charge parasitaire totale dans les deux cas. Pour cela, considérons les quatre patients *S1204*, *S1050*, *G221* et *G54*. On a les figures suivantes :

5.3 Applications

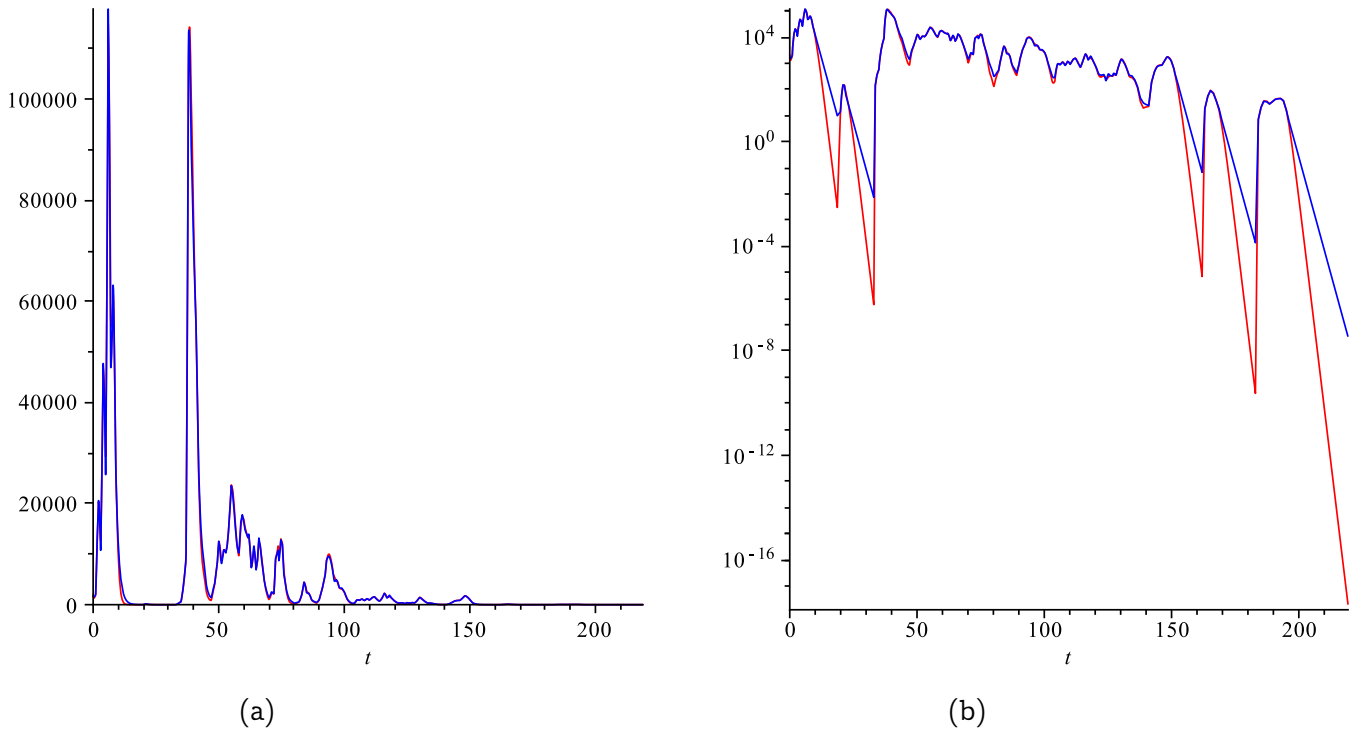


FIGURE 5.30 – Patient S1204. Sur (a), La charge parasitaire totale en considérant les classes (rouge) et charge parasitaire totale en considérant les métaclasses (bleue). (b) Présentation de (a) sur échelle logarithmique

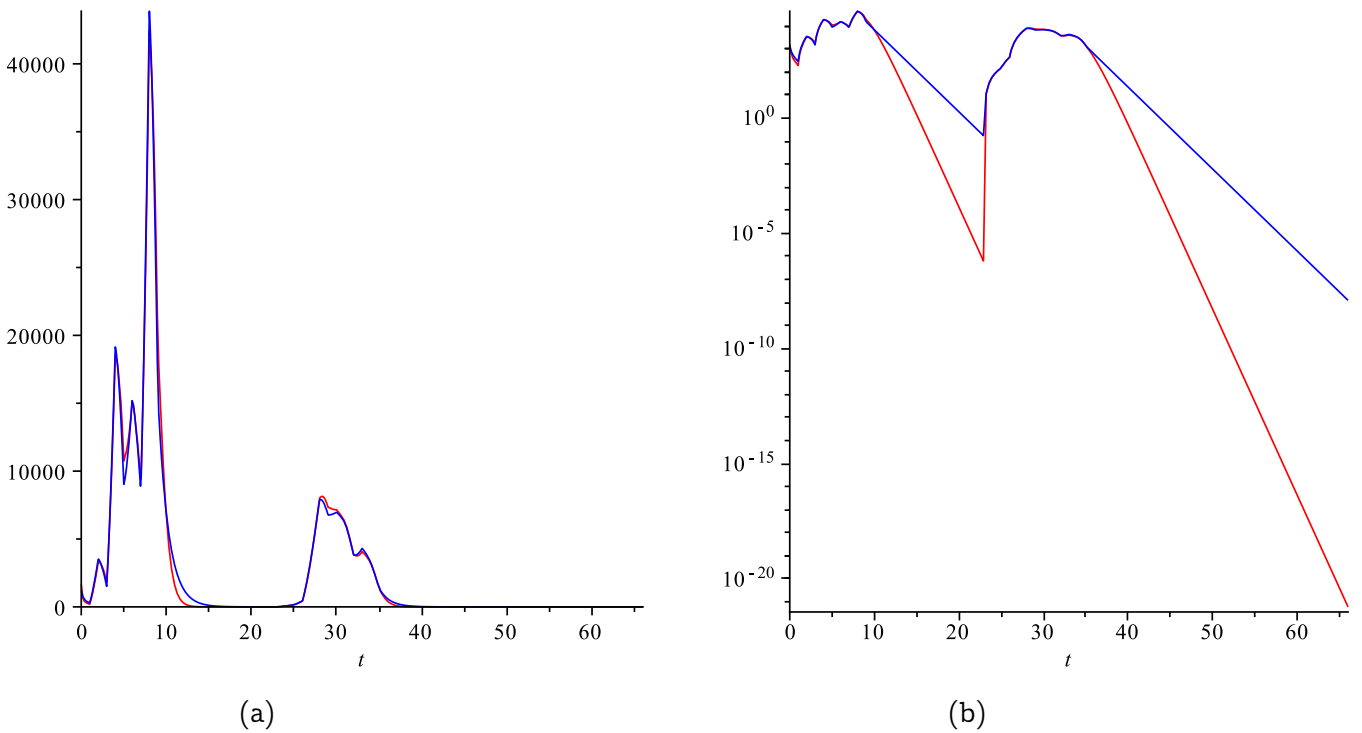


FIGURE 5.31 – Patient S1050. Sur (a), La charge parasitaire totale en considérant les classes (rouge) et charge parasitaire totale en considérant les métaclasses (bleue). (b) Présentation de (a) sur échelle logarithmique

5.3 Applications

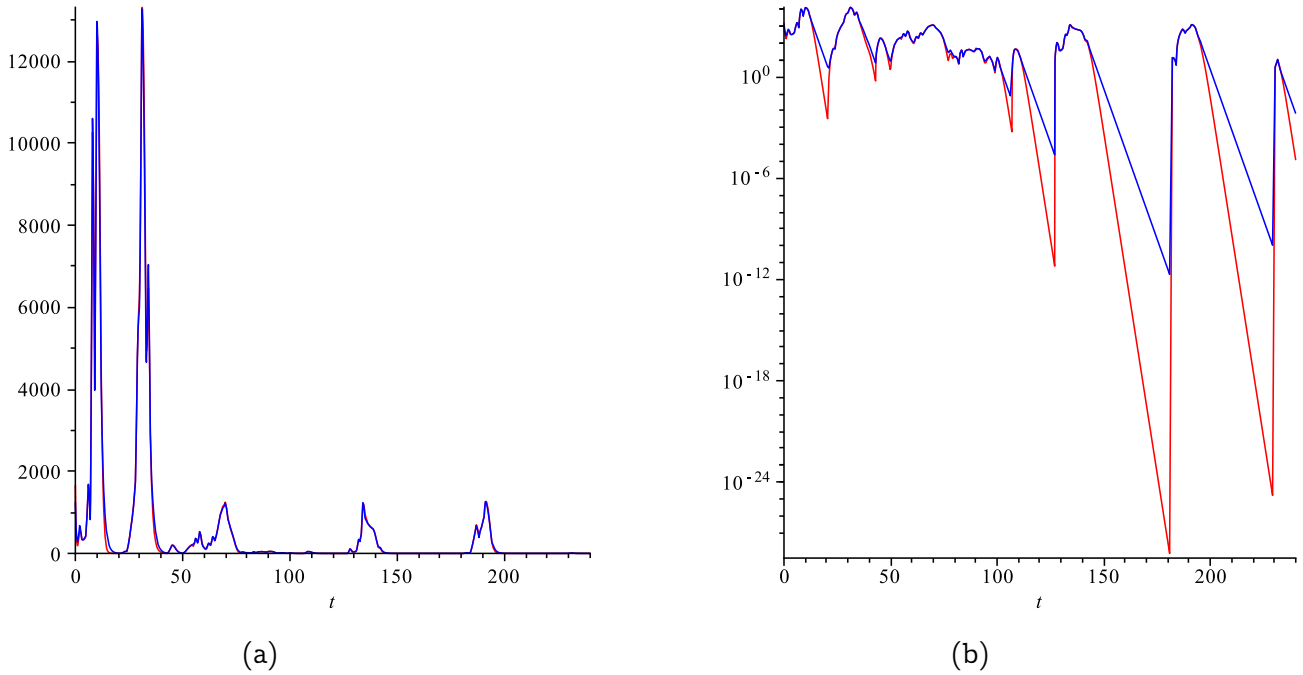


FIGURE 5.32 – Patient G221. Sur (a), La charge parasitaire totale en considérant les classes (rouge) et charge parasitaire totale en considérant les métaclasses (bleue). (b) Présentation de (a) sur échelle logarithmique

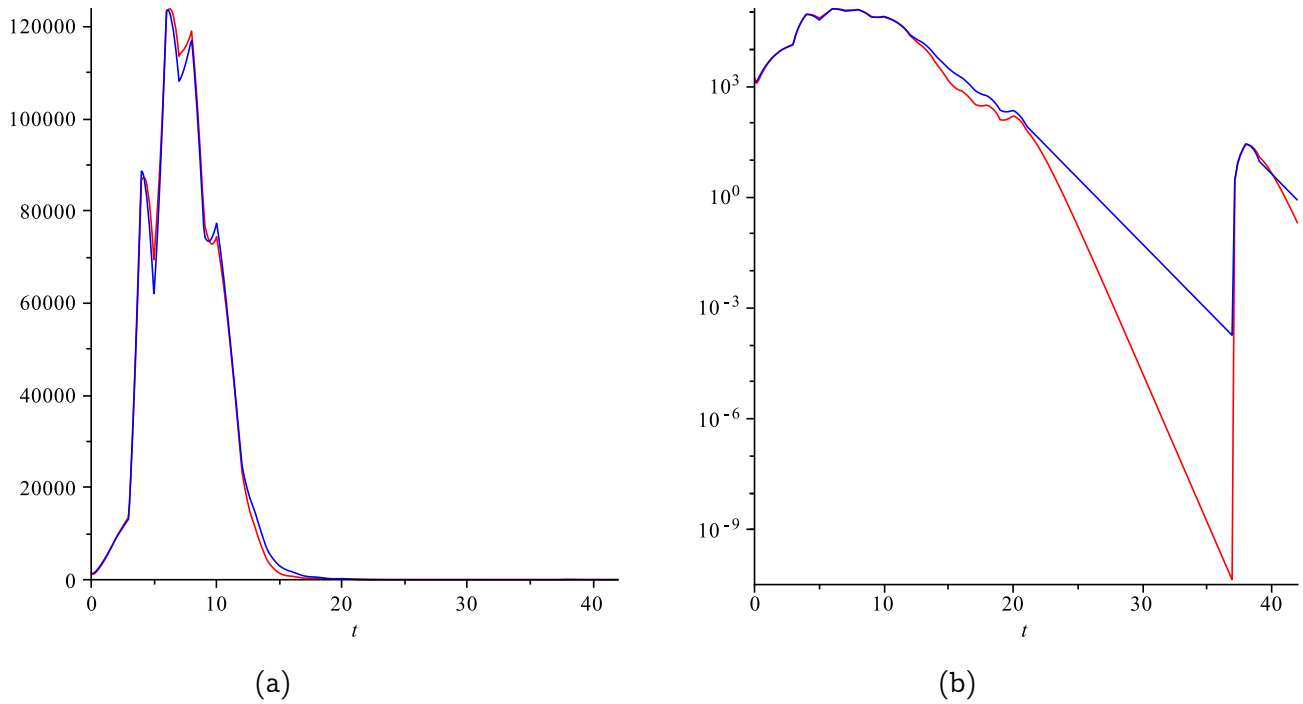


FIGURE 5.33 – Patient G54. Sur (a), La charge parasitaire totale en considérant les classes (rouge) et charge parasitaire totale en considérant les métaclasses (bleue). (b) Présentation de (a) sur échelle logarithmique

Remarque 5.3. Sur les figures (5.30), (5.31), (5.32) et (5.33), on remarque qu'il n'y pas une grande différence pour l'estimation de la charge parasitaire totale en considérant les classes simples ou les méta-classes.

Comme précédemment, nous trouvons les estimations suivantes de β pour différents patients.

De même, on a pour d'autres patients :

# <i>Patient</i>	$\beta (\times 10^{-6})$
S1288	1.15290
S1205	2.40064
S1114	2.25001
S627	1.94321
S607	1.38805
S606	0.13938
S556	1.40710
S404	0.18369
S224	0.77214
G242	0.62010
G452	1.40322

Comme précédemment avec la charge parasitaire totale, comparons les différentes valeurs de β dans le cas des classes *simples* et des *méta-classes*. Dans le tableau suivant, on présente toutes les valeurs de β dans les deux cas.

	Classes	Méta-classes
# <i>Patient</i>	$\beta (\times 10^{-6})$	$\beta (\times 10^{-6})$
S1204	0.49172	0.44905
S1050	0.69842	0.72557
G221	2.36547	2.29484
G54	1.10660	1.18315
S1288	1.15290	1.15498
S1205	2.40064	2.05088
S1114	2.25001	1.94612
S627	1.94321	2.18374
S607	1.38805	1.44119
S606	0.13938	0.15547
S556	1.40710	1.30511
S404	0.18369	0.20384
S224	0.77214	0.81392
G242	0.62010	0.86612
G452	1.40322	1.15468

Il est intéressant de comparer ces résultats avec les autres dans la littérature. Hetzel et Anderson [56] ont trouvé, pour les rongeurs, β entre $1.872 \times 10^{-6} (\text{cells}/\mu\text{L})^{-1} \text{ jour}^{-1}$ et $7.329 \times 10^{-6} (\text{cells}/\mu\text{L})^{-1} \text{ jour}^{-1}$. Gravenor et al. dans [48] ont considéré le modèle (5.1) et avec l'hypothèse de *quasi steady-state* et en utilisant des données cliniques, ont estimé $\beta = 4.8384 \times 10^{-6} (\text{cells}/\mu\text{L})^{-1} \text{ jour}^{-1}$. Cependant comme dit par les auteurs, ces hypothèses sont simplificatrices. En exploitant les même données cliniques de parasitémie utilisées dans [48] avec notre méthode, nous obtenons $\beta = 7.2807 \times 10^{-6} (\text{cells}/\mu\text{L})^{-1} \text{ jour}^{-1}$. Selon [48], pour qu'un modèle puisse prédire une parasitémie clinique standard, β doit être inférieur à $10^{-6} (\text{cells}/\mu\text{L})^{-1} \text{ jour}^{-1}$ (En fait $\beta/\mu_m < 10^{-3}$ dans leurs unités). Nos résultats vérifient leur dire. Dire quelle valeur de β est une meilleure estimation que l'autre est une tâche très difficile. Cependant notre méthode est plus élégante à manipuler et peut être utilisée pour n'importe quel ensemble de données. Notre but ici est aussi de montrer comment les techniques de la théorie de contrôle peuvent être utiles pour l'estimation des paramètres dans les modèles épidémiologiques. On verra dans la sous section qui suit, comment Gravenor et al. ont, dans [48], estimé leur β .

5.3.3 Méthode de Gravenor et al. [48]

Comme on l'a dit dans la sous section précédente, Gravenor et al. [48] ont estimé β à partir des données de parasitémie périphérique. Pour une bonne comparaison des méthodes, on va reprendre ici leur méthode d'estimation. Ils considèrent le modèle (5.1) suivant, avec nos notations :

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

Ils font plusieurs hypothèses.

❶ Puisque les mérozoïdes disparaissent très rapidement par rapport aux érythrocytes sains et aux érythrocytes parasités, les mérozoïtes atteignent leurs équilibres assez rapidement. C'est la *quasi steady-state assumption*. Ceci implique que $\dot{m} = 0$ ou encore

$$m = \frac{r \mu_y y}{\mu_m + \beta x} \quad (5.17)$$

❷ Durant les premiers jours suivant l'infection, la croissance des érythrocytes parasités est exponentielle. C'est à dire

$$\dot{y} = n y \quad (5.18)$$

où n est la pente de $\log y$ obtenue à partir du graphe des données de parasitémie. En remplaçant m dans l'équation des érythrocytes parasités (*), on a :

$$\begin{aligned} \dot{y} &= \beta x m - \mu_y y \\ &= \beta x \frac{r \mu_y y}{\mu_m + \beta x} - \mu_y y \\ &= \left(\beta x \frac{r \mu_y}{\mu_m + \beta x} - \mu_y \right) y \end{aligned}$$

Et donc, par identification avec (5.18), on a :

$$n = \beta x \frac{r \mu_y}{\mu_m + \beta x} - \mu_y \quad (5.19)$$

❸ Si les mesures (données) sont prises assez tôt après l'apparition du parasite, les érythrocytes sains ne vont pas décroître de manière significative et que leur quantité reste constante. c'est à dire :

$$x = \frac{\Lambda}{\mu_x} \quad (5.20)$$

En remplaçant (5.20) dans (5.19), on tire l'expression de β suivant :

$$\beta = \frac{\mu_x \mu_m (n + \mu_y)}{\Lambda (r \mu_y - n - \mu_y)} \quad (5.21)$$

Le paramètre n est estimé à partir du graphe des données par la méthode des moindres carrés. Ils trouvent $n = 1.5334$. Ainsi, ils trouvent

$$\frac{\beta}{\mu_m} = 0.0028 \text{ unités}$$

Dans nos unités, on obtient :

$$\beta = 4.8384 \times 10^{-6} (\text{cells}/\mu\text{L})^{-1} \text{ jour}^{-1}$$

Si notre méthode d'estimation de β , présente aussi quelques imperfections (remplacement des variables par leurs estimés pour des temps non nécessairement assez grand et l'intégration qui agrandira l'erreur d'estimation), elle n'est sujette à aucun hypothèse particulier mais donne des résultats de β de même ordre. Le principe du rasoir d'Occam suggère que notre méthode est meilleure.

5.4 Suite de la preuve du Lemme 1

Pour $k = 6$, on a :

$$\tilde{A}_{22}^{\#} = \begin{pmatrix} -\gamma_1 - \alpha_6 & \mu_2 - \alpha_6 & \mu_3 - \alpha_6 & \mu_4 - \alpha_6 & \mu_5 - \alpha_6 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_3 & -\alpha_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma_4 & -\alpha_5 \end{pmatrix}$$

Sachant que $\alpha_i = \mu_i + \gamma_i$, le polynôme caractéristique de $\tilde{A}_{22}^{\#}$ est :

$$P(\lambda) = \lambda^5 + a_1\lambda^4 + a_2\lambda^3 + a_3\lambda^2 + a_4\lambda + a_5$$

avec :

$$a_1 = \mu_5 + \gamma_5 + \mu_4 + \gamma_4 + \mu_3 + \gamma_3 + \mu_2 + \gamma_2 + \gamma_1 + \alpha_6,$$

$$\begin{aligned} a_2 = & \gamma_1\gamma_2 + \mu_2\mu_3 + \mu_2\gamma_3 + \mu_3\alpha_6 + \alpha_6\gamma_3 + \gamma_3\gamma_4 + \gamma_2\mu_3 + \gamma_2\alpha_6 + \gamma_2\gamma_4 + \mu_4\gamma_1 + \mu_2\alpha_6 + \gamma_2\gamma_3 + \mu_4\mu_3 \\ & + \mu_4\gamma_3 + \gamma_4\gamma_1 + \gamma_4\mu_3 + \mu_5\alpha_6 + \mu_5\mu_2 + \mu_5\gamma_3 + \mu_5\gamma_1 + \mu_5\mu_4 + \mu_5\gamma_4 + \mu_5\mu_3 + \gamma_5\alpha_6 + \gamma_5\mu_2 + \gamma_5\gamma_3 + \gamma_5\gamma_1 \\ & + \gamma_5\mu_4 + \gamma_5\gamma_4 + \gamma_5\mu_3 + \gamma_1\mu_3 + \gamma_1\alpha_6 + \gamma_1\gamma_3 + \alpha_6\mu_4 + \alpha_6\gamma_4 + \gamma_2\mu_5 + \mu_2\mu_4 + \gamma_2\mu_4 + \gamma_4\mu_2 + \gamma_5\gamma_2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} a_3 = & \mu_3\mu_4\gamma_5 + \mu_3\gamma_4\mu_5 + \mu_3\gamma_4\gamma_5 + \mu_3\mu_4\mu_5 + \alpha_6\mu_4\mu_5 + \alpha_6\mu_4\gamma_5 + \alpha_6\gamma_4\mu_5 + \alpha_6\gamma_4\gamma_5 + \gamma_3\gamma_4\mu_5 + \gamma_3\alpha_6\gamma_4 \\ & + \gamma_3\mu_4\mu_5 + \gamma_3\mu_4\gamma_5 + \gamma_3\alpha_6\mu_5 + \gamma_3\alpha_6\gamma_5 + \gamma_1\gamma_2\alpha_6 + \mu_5\mu_2\alpha_6 + \gamma_1\mu_3\alpha_6 + \gamma_1\alpha_6\gamma_3 + \gamma_2\gamma_3\alpha_6 + \mu_2\gamma_3\mu_4 \\ & + \mu_3\alpha_6\gamma_4 + \mu_2\mu_3\mu_4 + \mu_2\mu_3\gamma_4 + \mu_2\gamma_3\gamma_4 + \gamma_5\gamma_4\gamma_3 + \mu_5\gamma_1\gamma_2 + \gamma_2\alpha_6\mu_4 + \mu_2\alpha_6\gamma_3 + \alpha_6\gamma_3\mu_4 + \mu_3\alpha_6\mu_4 \\ & + \mu_5\mu_3\gamma_1 + \gamma_5\gamma_1\gamma_2 + \gamma_4\gamma_1\gamma_2 + \gamma_5\alpha_6\gamma_2 + \gamma_2\mu_3\gamma_4 + \gamma_2\mu_3\mu_4 + \gamma_2\gamma_4\alpha_6 + \gamma_5\gamma_4\mu_2 + \gamma_4\gamma_3\gamma_1 + \gamma_1\gamma_2\gamma_3 \\ & + \alpha_6\gamma_2\mu_3 + \gamma_4\mu_3\gamma_1 + \gamma_5\gamma_3\gamma_1 + \mu_5\alpha_6\gamma_2 + \gamma_2\gamma_3\gamma_4 + \gamma_2\gamma_3\mu_4 + \mu_5\gamma_4\gamma_1 + \mu_2\alpha_6\mu_3 + \mu_4\gamma_1\gamma_2 + \mu_4\mu_3\gamma_1 \\ & + \mu_5\mu_4\mu_2 + \mu_4\gamma_3\gamma_1 + \gamma_5\mu_2\alpha_6 + \mu_5\gamma_4\mu_2 + \mu_5\gamma_3\gamma_1 + \mu_5\gamma_1\alpha_6 + \gamma_5\mu_3\gamma_1 + \gamma_5\mu_4\mu_2 + \gamma_5\gamma_4\gamma_1 + \gamma_5\gamma_1\alpha_6 \\ & + \gamma_1\alpha_6\mu_4 + \mu_4\mu_2\alpha_6 + \gamma_4\gamma_1\alpha_6 + \gamma_4\mu_2\alpha_6 + \mu_5\gamma_2\mu_4 + \mu_5\mu_4\gamma_1 + \mu_5\gamma_2\gamma_4 + \mu_5\mu_2\mu_3 + \mu_5\gamma_2\mu_3 + \mu_5\mu_3\alpha_6 \\ & + \mu_5\mu_2\gamma_3 + \mu_5\gamma_2\gamma_3 + \gamma_5\gamma_2\mu_4 + \gamma_5\mu_4\gamma_1 + \gamma_5\gamma_2\gamma_4 + \gamma_5\mu_2\mu_3 + \gamma_5\gamma_2\mu_3 + \gamma_5\mu_3\alpha_6 + \gamma_5\mu_2\gamma_3 + \gamma_5\gamma_2\gamma_3 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} a_4 = & \mu_2\mu_3\mu_4\mu_5 + \mu_2\mu_3\mu_4\gamma_5 + \mu_2\mu_3\gamma_4\mu_5 + \mu_2\mu_3\gamma_4\gamma_5 + \mu_2\gamma_3\mu_4\mu_5 + \mu_2\gamma_3\mu_4\gamma_5 + \mu_2\gamma_3\gamma_4\mu_5 + \mu_2\gamma_3\gamma_4\gamma_5 \\ & + \alpha_6\mu_3\mu_4\mu_5 + \alpha_6\mu_3\mu_4\gamma_5 + \alpha_6\mu_3\gamma_4\mu_5 + \alpha_6\mu_3\gamma_4\gamma_5 + \alpha_6\gamma_3\mu_4\mu_5 + \alpha_6\gamma_3\mu_4\gamma_5 + \gamma_3\alpha_6\gamma_4\mu_5 + \gamma_3\alpha_6\gamma_4\gamma_5 \\ & + \gamma_2\mu_3\mu_4\mu_5 + \gamma_2\mu_3\mu_4\gamma_5 + \gamma_2\mu_3\gamma_4\mu_5 + \gamma_2\mu_3\gamma_4\gamma_5 + \gamma_2\alpha_6\mu_4\mu_5 + \gamma_2\alpha_6\mu_4\gamma_5 + \gamma_2\alpha_6\gamma_4\mu_5 + \gamma_2\alpha_6\gamma_4\gamma_5 \\ & + \gamma_2\gamma_3\gamma_4\mu_5 + \gamma_2\gamma_3\alpha_6\gamma_4 + \gamma_2\gamma_3\mu_4\mu_5 + \gamma_2\gamma_3\mu_4\gamma_5 + \gamma_2\gamma_3\alpha_6\mu_5 + \gamma_2\gamma_3\alpha_6\gamma_5 + \gamma_1\gamma_2\alpha_6\mu_5 + \alpha_6\gamma_2\mu_3\mu_4 \\ & + \mu_2\alpha_6\mu_3\mu_4 + \mu_2\alpha_6\mu_3\gamma_4 + \mu_2\alpha_6\gamma_3\mu_4 + \mu_2\alpha_6\gamma_3\gamma_4 + \alpha_6\gamma_2\mu_3\gamma_4 + \alpha_6\gamma_2\gamma_3\mu_4 + \mu_4\gamma_1\gamma_2\alpha_6 + \mu_4\mu_3\gamma_1\alpha_6 \\ & + \mu_4\gamma_3\gamma_1\alpha_6 + \gamma_4\gamma_1\gamma_2\alpha_6 + \gamma_4\mu_3\gamma_1\alpha_6 + \gamma_4\gamma_3\gamma_1\alpha_6 + \mu_5\alpha_6\gamma_2\mu_3 + \mu_5\mu_2\alpha_6\gamma_3 + \gamma_1\gamma_2\gamma_3\mu_5 + \mu_5\mu_2\alpha_6\mu_3 \\ & + \mu_5\gamma_3\gamma_1\alpha_6 + \mu_5\gamma_1\gamma_2\mu_4 + \mu_5\mu_4\mu_3\gamma_1 + \mu_5\mu_4\gamma_3\gamma_1 + \mu_5\gamma_4\mu_3\gamma_1 + \mu_5\gamma_4\gamma_3\gamma_1 + \mu_5\gamma_4\gamma_1\alpha_6 + \mu_5\mu_4\mu_2\alpha_6 \\ & + \mu_5\gamma_4\mu_2\alpha_6 + \mu_5\gamma_1\alpha_6\mu_4 + \mu_5\mu_3\gamma_1\alpha_6 + \mu_5\gamma_4\gamma_1\gamma_2 + \gamma_5\alpha_6\gamma_2\mu_3 + \gamma_5\mu_2\alpha_6\gamma_3 + \gamma_5\mu_2\alpha_6\mu_3 + \gamma_5\gamma_3\gamma_1\alpha_6 \\ & + \gamma_5\mu_4\mu_2\alpha_6 + \gamma_5\gamma_1\gamma_2\mu_4 + \gamma_5\mu_4\mu_3\gamma_1 + \gamma_5\mu_4\gamma_3\gamma_1 + \gamma_5\gamma_4\mu_3\gamma_1 + \gamma_5\gamma_4\gamma_3\gamma_1 + \gamma_5\gamma_4\gamma_1\alpha_6 + \gamma_5\gamma_4\gamma_1\gamma_2 \\ & + \gamma_5\gamma_4\mu_2\alpha_6 + \gamma_5\gamma_1\alpha_6\mu_4 + \gamma_5\mu_3\gamma_1\alpha_6 + \gamma_5\gamma_1\gamma_2\gamma_3 + \gamma_5\gamma_1\gamma_2\alpha_6 + \gamma_2\gamma_3\gamma_4\gamma_5 + \gamma_1\gamma_2\gamma_3\gamma_4 + \gamma_1\gamma_2\gamma_3\alpha_6 \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}
 a_5 = & \gamma_1\gamma_2\gamma_3\gamma_4\gamma_5 + \alpha_6\mu_2\mu_3\mu_4\mu_5 + \alpha_6\mu_2\mu_3\mu_4\gamma_5 + \alpha_6\mu_2\mu_3\gamma_4\mu_5 + \alpha_6\mu_2\mu_3\gamma_4\gamma_5 + \alpha_6\mu_2\gamma_3\mu_4\mu_5 + \alpha_6\mu_2\gamma_3\mu_4\gamma_5 \\
 & + \alpha_6\mu_2\gamma_3\gamma_4\mu_5 + \alpha_6\mu_2\gamma_3\gamma_4\gamma_5 + \alpha_6\gamma_2\mu_3\mu_4\mu_5 + \alpha_6\gamma_2\mu_3\mu_4\gamma_5 + \alpha_6\gamma_2\mu_3\gamma_4\mu_5 + \alpha_6\gamma_2\mu_3\gamma_4\gamma_5 + \alpha_6\gamma_2\gamma_3\mu_4\mu_5 \\
 & + \alpha_6\gamma_2\gamma_3\mu_4\gamma_5 + \gamma_2\gamma_3\alpha_6\gamma_4\mu_5 + \gamma_2\gamma_3\alpha_6\gamma_4\gamma_5 + \gamma_1\alpha_6\mu_3\mu_4\mu_5 + \gamma_1\alpha_6\mu_3\mu_4\gamma_5 + \gamma_1\alpha_6\mu_3\gamma_4\mu_5 + \gamma_1\alpha_6\mu_3\gamma_4\gamma_5 \\
 & + \gamma_1\alpha_6\gamma_3\mu_4\mu_5 + \gamma_1\alpha_6\gamma_3\mu_4\gamma_5 + \gamma_1\gamma_3\alpha_6\gamma_4\mu_5 + \gamma_1\gamma_3\alpha_6\gamma_4\gamma_5 + \gamma_1\gamma_2\alpha_6\mu_4\mu_5 + \gamma_1\gamma_2\alpha_6\mu_4\gamma_5 + \gamma_1\gamma_2\alpha_6\gamma_4\mu_5 \\
 & + \gamma_1\gamma_2\alpha_6\gamma_4\gamma_5 + \gamma_1\gamma_2\gamma_3\alpha_6\gamma_4 + \gamma_1\gamma_2\gamma_3\alpha_6\mu_5 + \gamma_1\gamma_2\gamma_3\alpha_6\gamma_5
 \end{aligned}$$

Pour que \tilde{A}_{22}^{\dagger} soit Hurwitz, il faut et il suffit que :

$$\left\{ \begin{array}{l} a_1 > 0 \\ a_5 > 0 \\ a_1 a_2 - a_3 > 0 \\ a_1 a_2 a_3 - a_1^2 a_4 - a_3^2 > 0 \\ (a_1 a_2 - a_3)(a_3 a_4 - a_2 a_5) - (a_1 a_4 - a_5)^2 > 0 \end{array} \right.$$

Les deux premières conditions sont clairement vérifiées. Les autres sont vérifiées grâce au logiciel du calcul formel Maple et sont présentées dans les pages qui suivent. Notons qu'on a remplacé les γ_i par g_i pour $i = 1, \dots, 5$ car variable γ est réservé par Maple. Aussi, comme les expressions de la quatrième et cinquième conditions ci-dessus sont très larges, nous avons choisit de ne pas les afficher. En effet, ces expressions contiennent 3676 termes et 43302 termes respectivement !!

$$\text{Mat1} := \begin{bmatrix} -g_1 - \alpha_6 & \mu_2 - \alpha_6 & \mu_3 - \alpha_6 & \mu_4 - \alpha_6 & \mu_5 - \alpha_6 \\ g_1 & -(\mu_2 + g_2) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & g_2 & -(\mu_3 + g_3) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & g_3 & -(\mu_4 + g_4) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & g_4 & -(\mu_5 + g_5) \end{bmatrix}; \tag{1}$$

assume($\alpha_6 > 0, g_1 > 0, g_2 > 0, g_3 > 0, g_4 > 0, g_5 > 0, \mu_2 > 0, \mu_3 > 0, \mu_4 > 0, \mu_5 > 0$);

with(LinearAlgebra):

Det1 := Determinant(Mat1)

$$\begin{aligned}
 & -g_1 g_2 g_3 g_4 g_5 - \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 - \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 g_5 - \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 \mu_5 \\
 & - \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 g_5 - \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 \mu_5 - \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 g_5 \\
 & - \alpha_6 \mu_2 g_3 g_4 \mu_5 - \alpha_6 \mu_2 g_3 g_4 g_5 - \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & - \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 g_5 - \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 \mu_5 - \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 g_5 \\
 & - \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 \mu_5 - \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 g_5 - g_2 g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 \\
 & - g_2 g_3 \alpha_6 g_4 g_5 - g_1 \alpha_6 \mu_3 \mu_4 \mu_5 - g_1 \alpha_6 \mu_3 \mu_4 g_5 \\
 & - g_1 \alpha_6 \mu_3 g_4 \mu_5 - g_1 \alpha_6 \mu_3 g_4 g_5 - g_1 \alpha_6 g_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & - g_1 \alpha_6 g_3 \mu_4 g_5 - g_1 g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 - g_1 g_3 \alpha_6 g_4 g_5 \\
 & - g_1 g_2 \alpha_6 \mu_4 \mu_5 - g_1 g_2 \alpha_6 \mu_4 g_5 - g_1 g_2 \alpha_6 g_4 \mu_5 \\
 & - g_1 g_2 \alpha_6 g_4 g_5 - g_1 g_2 g_3 \alpha_6 g_4 - g_1 g_2 g_3 \alpha_6 \mu_5 \\
 & - g_1 g_2 g_3 \alpha_6 g_5
 \end{aligned} \tag{2}$$

$$\text{signum}(Det1) \quad -1 \tag{3}$$

$$\text{is}(Det1 :: \text{positive}) \quad \text{false} \tag{4}$$

CharacteristicPolynomial(Mat1, x)

$$\begin{aligned}
 & g_1 g_2 g_3 g_4 g_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 g_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 \mu_5 & (5) \\
 & + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 g_5 + \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 g_5 \\
 & + \alpha_6 \mu_2 g_3 g_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_2 g_3 g_4 g_5 + \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & + \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 g_5 + \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 \mu_5 + \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 g_5 \\
 & + \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 g_5 + g_2 g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 \\
 & + g_2 g_3 \alpha_6 g_4 g_5 + g_1 \alpha_6 \mu_3 \mu_4 \mu_5 + g_1 \alpha_6 \mu_3 \mu_4 g_5 \\
 & + g_1 \alpha_6 \mu_3 g_4 \mu_5 + g_1 \alpha_6 \mu_3 g_4 g_5 + g_1 \alpha_6 g_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & + g_1 \alpha_6 g_3 \mu_4 g_5 + g_1 g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 + g_1 g_3 \alpha_6 g_4 g_5 \\
 & + g_1 g_2 \alpha_6 \mu_4 \mu_5 + g_1 g_2 \alpha_6 \mu_4 g_5 + g_1 g_2 \alpha_6 g_4 \mu_5 \\
 & + g_1 g_2 \alpha_6 g_4 g_5 + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 g_4 + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 \mu_5 \\
 & + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 g_5 - (-\mu_5 - g_5 - \mu_4 - g_4 - \mu_3 - g_3 - \mu_2 - g_2 - g_1 \\
 & - \alpha_6) x^4 - (-g_3 g_4 - g_3 g_5 - g_4 g_5 - g_3 \mu_5 - \mu_3 \mu_4 - \mu_3 g_4 - \alpha_6 \mu_4 \\
 & - \alpha_6 g_4 - g_4 \mu_5 - \mu_4 \mu_5 - \mu_4 g_5 - \alpha_6 \mu_5 - \alpha_6 g_5 - \mu_2 \mu_3 - \mu_2 g_3 \\
 & - \alpha_6 \mu_3 - \alpha_6 g_3 - g_1 g_2 - \alpha_6 \mu_2 - \alpha_6 g_2 - \mu_3 g_5 - \mu_3 \mu_5 - \mu_2 \mu_5 \\
 & - \mu_2 g_5 - \mu_2 \mu_4 - g_1 \alpha_6 - \mu_3 g_2 - \mu_3 g_1 - g_3 g_2 - g_3 g_1 - g_1 \mu_4 \\
 & - g_2 \mu_4 - \mu_4 g_3 - g_4 \mu_2 - g_4 g_2 - g_4 g_1 - g_1 \mu_5 - g_2 \mu_5 - g_5 g_2 \\
 & - g_5 g_1) x^3 - (-\alpha_6 \mu_4 g_5 - \mu_2 \mu_3 g_5 - \mu_2 \mu_3 \mu_5 - \alpha_6 g_4 \mu_5 \\
 & - g_3 g_4 \mu_5 - g_3 \alpha_6 g_5 - g_3 \mu_4 g_5 - \mu_3 g_4 \mu_5 - g_3 \alpha_6 \mu_5 - \mu_3 g_4 g_5 \\
 & - \mu_3 \mu_4 g_5 - g_3 \alpha_6 g_4 - \alpha_6 \mu_4 \mu_5 - g_3 \mu_4 \mu_5 - \mu_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & - \alpha_6 g_4 g_5 - \mu_2 \mu_3 \mu_4 - \mu_2 \mu_3 g_4 - \mu_2 g_3 \mu_4 - \mu_2 g_3 g_4 \\
 & - \alpha_6 \mu_3 \mu_4 - \alpha_6 \mu_3 g_4 - \alpha_6 g_3 \mu_4 - g_1 g_2 g_3 - \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \\
 & - \alpha_6 \mu_2 g_3 - \alpha_6 g_2 \mu_3 - \alpha_6 g_2 g_3 - g_1 \alpha_6 \mu_4 - g_2 g_3 g_4 - g_3 g_4 g_5 \\
 & - g_2 \mu_4 \mu_5 - g_2 \mu_4 g_5 - g_2 g_4 \mu_5 - g_2 g_4 g_5 - g_2 g_3 \mu_5 - g_2 g_3 g_5 \\
 & - \mu_2 \mu_4 \mu_5 - \mu_2 \mu_4 g_5 - \mu_2 g_4 \mu_5 - \mu_2 g_4 g_5 - g_1 g_2 \alpha_6 \\
 & - \mu_3 g_1 \alpha_6 - g_3 g_1 \alpha_6 - g_1 g_2 \mu_4 - \mu_4 \mu_3 g_2 - \mu_4 \mu_3 g_1 - \mu_4 g_3 g_2 \\
 & - \mu_4 g_3 g_1 - \mu_4 \alpha_6 \mu_2 - \mu_4 \alpha_6 g_2 - g_4 \mu_3 g_2 - g_4 \mu_3 g_1 - g_4 g_3 g_1 \\
 & - g_4 g_1 \alpha_6 - g_4 g_1 g_2 - g_4 \alpha_6 \mu_2 - g_4 \alpha_6 g_2 - g_1 \alpha_6 \mu_5 - g_1 g_2 \mu_5 \\
 & - \mu_5 g_1 \mu_4 - \mu_5 g_4 g_1 - \mu_5 \mu_3 g_2 - \mu_5 \mu_3 g_1 - \mu_5 \alpha_6 \mu_3
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & -\mu_5 \mu_2 g_3 - \mu_5 g_3 g_1 - \mu_5 \alpha_6 \mu_2 - \mu_5 \alpha_6 g_2 - g_5 g_1 \mu_4 - g_5 g_4 g_1 \\
 & - g_5 \mu_3 g_2 - g_5 \mu_3 g_1 - g_5 \alpha_6 \mu_3 - g_5 \mu_2 g_3 - g_5 g_3 g_1 - g_5 g_1 \alpha_6 \\
 & - g_5 g_1 g_2 - g_5 \alpha_6 \mu_2 - g_5 \alpha_6 g_2) x^2 - (-\mu_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & - \mu_2 \mu_3 \mu_4 g_5 - \mu_2 \mu_3 g_4 \mu_5 - \mu_2 \mu_3 g_4 g_5 - \mu_2 g_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & - \mu_2 g_3 \mu_4 g_5 - \mu_2 g_3 g_4 \mu_5 - \mu_2 g_3 g_4 g_5 - \alpha_6 \mu_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & - \alpha_6 \mu_3 \mu_4 g_5 - \alpha_6 \mu_3 g_4 \mu_5 - \alpha_6 \mu_3 g_4 g_5 - \alpha_6 g_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & - \alpha_6 g_3 \mu_4 g_5 - g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 - g_3 \alpha_6 g_4 g_5 - g_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & - g_2 \mu_3 \mu_4 g_5 - g_2 \mu_3 g_4 \mu_5 - g_2 \mu_3 g_4 g_5 - g_2 \alpha_6 \mu_4 \mu_5 \\
 & - g_2 \alpha_6 \mu_4 g_5 - g_2 \alpha_6 g_4 \mu_5 - g_2 \alpha_6 g_4 g_5 - g_2 g_3 g_4 \mu_5 \\
 & - g_2 g_3 \alpha_6 g_4 - g_2 g_3 \mu_4 \mu_5 - g_2 g_3 \mu_4 g_5 - g_2 g_3 \alpha_6 \mu_5 \\
 & - g_2 g_3 \alpha_6 g_5 - g_1 g_2 g_3 g_4 - \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 - \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 \\
 & - \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 - \alpha_6 \mu_2 g_3 g_4 - \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 - \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 \\
 & - \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 - g_2 g_3 g_4 g_5 - g_1 \mu_3 \mu_4 \mu_5 - g_1 \mu_3 \mu_4 g_5 \\
 & - g_1 \mu_3 g_4 \mu_5 - g_1 \mu_3 g_4 g_5 - g_1 g_3 \mu_4 \mu_5 - g_1 g_3 \mu_4 g_5 \\
 & - g_1 g_3 g_4 \mu_5 - g_1 g_3 g_4 g_5 - g_1 g_2 \mu_4 \mu_5 - g_1 g_2 \mu_4 g_5 \\
 & - g_1 g_2 g_4 \mu_5 - g_1 g_2 g_4 g_5 - g_1 g_2 g_3 \mu_5 - g_1 g_2 g_3 g_5 \\
 & - g_1 g_2 g_3 \alpha_6 - \mu_4 g_1 g_2 \alpha_6 - \mu_4 \mu_3 g_1 \alpha_6 - \mu_4 g_3 g_1 \alpha_6 \\
 & - g_4 g_1 g_2 \alpha_6 - g_4 \mu_3 g_1 \alpha_6 - g_4 g_3 g_1 \alpha_6 - \alpha_6 g_1 g_2 \mu_5 \\
 & - \mu_5 \alpha_6 \mu_2 \mu_3 - \mu_5 \alpha_6 \mu_2 g_3 - \mu_5 \alpha_6 g_2 \mu_3 - \mu_5 g_1 \alpha_6 \mu_4 \\
 & - \mu_5 \mu_3 g_1 \alpha_6 - \mu_5 g_3 g_1 \alpha_6 - \mu_5 \mu_4 \alpha_6 \mu_2 - \mu_5 g_4 g_1 \alpha_6 \\
 & - \mu_5 g_4 \alpha_6 \mu_2 - g_5 \alpha_6 \mu_2 \mu_3 - g_5 \alpha_6 \mu_2 g_3 - g_5 \alpha_6 g_2 \mu_3 \\
 & - g_5 g_1 \alpha_6 \mu_4 - g_5 g_1 g_2 \alpha_6 - g_5 \mu_3 g_1 \alpha_6 - g_5 g_3 g_1 \alpha_6 \\
 & - g_5 \mu_4 \alpha_6 \mu_2 - g_5 g_4 g_1 \alpha_6 - g_5 g_4 \alpha_6 \mu_2) x + x^5 \\
 al := & -(-\mu_5 - g_5 - \mu_4 - g_4 - \mu_3 - g_3 - \mu_2 - g_2 - g_1 - \alpha_6); \\
 & \mu_5 + g_5 + \mu_4 + g_4 + \mu_3 + g_3 + \mu_2 + g_2 + g_1 + \alpha_6 \tag{6} \\
 \text{signum}(al) & \tag{7} \\
 nops(al) & \tag{8}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 a2 := & - \left(-\mu_3 \mu_4 - \mu_3 g_4 - \alpha_6 \mu_4 - \alpha_6 g_4 - g_4 \mu_5 - \mu_4 \mu_5 - \mu_4 g_5 - \alpha_6 \mu_5 - \alpha_6 g_5 - \mu_2 \mu_3 \right. \\
 & - \mu_2 g_3 - \alpha_6 \mu_3 - \alpha_6 g_3 - g_1 g_2 - \alpha_6 \mu_2 - \alpha_6 g_2 - g_1 \alpha_6 - \mu_3 g_2 - \mu_3 g_1 - g_3 g_2 - g_3 g_1 \\
 & - \mu_2 \mu_4 - g_1 \mu_4 - g_2 \mu_4 - \mu_4 g_3 - g_4 g_3 - g_4 \mu_2 - g_4 g_2 - g_4 g_1 - \mu_2 \mu_5 - g_1 \mu_5 - g_2 \mu_5 \\
 & \left. - \mu_3 \mu_5 - g_3 \mu_5 - g_5 g_4 - g_5 \mu_3 - g_5 g_3 - g_5 \mu_2 - g_5 g_2 - g_5 g_1 \right);
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & g_3 g_4 + g_3 g_5 + g_4 g_5 + g_3 \mu_5 + \mu_3 \mu_4 + \mu_3 g_4 + \alpha_6 \mu_4 + \alpha_6 g_4 \\
 & + g_4 \mu_5 + \mu_4 \mu_5 + \mu_4 g_5 + \alpha_6 \mu_5 + \alpha_6 g_5 + \mu_2 \mu_3 + \mu_2 g_3 + \alpha_6 \mu_3 \\
 & + \alpha_6 g_3 + g_1 g_2 + \alpha_6 \mu_2 + \alpha_6 g_2 + \mu_3 g_5 + \mu_3 \mu_5 + \mu_2 \mu_5 + \mu_2 g_5 \\
 & + \mu_2 \mu_4 + g_1 \alpha_6 + \mu_3 g_2 + \mu_3 g_1 + g_3 g_2 + g_3 g_1 + g_1 \mu_4 + g_2 \mu_4 \\
 & + \mu_4 g_3 + g_4 \mu_2 + g_4 g_2 + g_4 g_1 + g_1 \mu_5 + g_2 \mu_5 + g_5 g_2 + g_5 g_1
 \end{aligned} \tag{9}$$

$$\text{signum}(a2) \tag{10}$$

$$\text{is}(a2 :: \text{positive}) \tag{11}$$

$$\begin{aligned}
 a3 := & - \left(-g_3 \alpha_6 g_5 - \mu_3 \mu_4 g_5 - \alpha_6 \mu_4 \mu_5 - g_3 \mu_4 \mu_5 - \mu_3 g_4 g_5 - g_3 \alpha_6 g_4 - \alpha_6 g_4 \mu_5 - g_3 g_4 \mu_5 \right. \\
 & - g_3 \alpha_6 \mu_5 - \mu_3 g_4 \mu_5 - \alpha_6 \mu_4 g_5 - \alpha_6 g_4 g_5 - \mu_3 \mu_4 \mu_5 - g_3 \mu_4 g_5 - \mu_2 \mu_3 \mu_4 - \mu_2 \mu_3 g_4 \\
 & - \mu_2 g_3 \mu_4 - \mu_2 g_3 g_4 - \alpha_6 \mu_3 \mu_4 - \alpha_6 \mu_3 g_4 - \alpha_6 g_3 \mu_4 - g_1 g_2 g_3 - \alpha_6 \mu_2 \mu_3 - \alpha_6 \mu_2 g_3 \\
 & - \alpha_6 g_2 \mu_3 - \alpha_6 g_2 g_3 - g_1 g_2 \alpha_6 - \mu_3 g_1 \alpha_6 - g_3 g_1 \alpha_6 - g_1 \alpha_6 \mu_4 - g_1 g_2 \mu_4 - \mu_4 \mu_3 g_2 \\
 & - \mu_4 \mu_3 g_1 - \mu_4 g_3 g_2 - \mu_4 g_3 g_1 - \mu_4 \alpha_6 \mu_2 - \mu_4 \alpha_6 g_2 - g_4 \mu_3 g_2 - g_4 \mu_3 g_1 - g_4 g_3 g_2 \\
 & - g_4 g_3 g_1 - g_4 g_1 \alpha_6 - g_4 g_1 g_2 - g_4 \alpha_6 \mu_2 - g_4 \alpha_6 g_2 - g_1 \alpha_6 \mu_5 - g_1 g_2 \mu_5 - \mu_5 \mu_2 \mu_4 \\
 & - \mu_5 g_2 \mu_4 - \mu_5 g_1 \mu_4 - \mu_5 g_4 \mu_2 - \mu_5 g_4 g_2 - \mu_5 g_4 g_1 - \mu_5 \mu_2 \mu_3 - \mu_5 \mu_3 g_2 - \mu_5 \mu_3 g_1 \\
 & - \mu_5 \alpha_6 \mu_3 - \mu_5 \mu_2 g_3 - \mu_5 g_3 g_2 - \mu_5 g_3 g_1 - \mu_5 \alpha_6 \mu_2 - \mu_5 \alpha_6 g_2 - g_5 \mu_2 \mu_4 - g_5 g_2 \mu_4 \\
 & - g_5 g_1 \mu_4 - g_5 g_4 g_3 - g_5 g_4 \mu_2 - g_5 g_4 g_2 - g_5 g_4 g_1 - g_5 \mu_2 \mu_3 - g_5 \mu_3 g_2 - g_5 \mu_3 g_1 \\
 & \left. - g_5 \alpha_6 \mu_3 - g_5 \mu_2 g_3 - g_5 g_3 g_2 - g_5 g_3 g_1 - g_5 g_1 \alpha_6 - g_5 g_1 g_2 - g_5 \alpha_6 \mu_2 - g_5 \alpha_6 g_2 \right);
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \alpha_6 \mu_4 g_5 + \mu_2 \mu_3 g_5 + \mu_2 \mu_3 \mu_5 + \alpha_6 g_4 \mu_5 + g_3 g_4 \mu_5 + g_3 \alpha_6 g_5 \\
 & + g_3 \mu_4 g_5 + \mu_3 g_4 \mu_5 + g_3 \alpha_6 \mu_5 + \mu_3 g_4 g_5 + \mu_3 \mu_4 g_5 + g_3 \alpha_6 g_4 \\
 & + \alpha_6 \mu_4 \mu_5 + g_3 \mu_4 \mu_5 + \mu_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 g_4 g_5 + \mu_2 \mu_3 \mu_4 \\
 & + \mu_2 \mu_3 g_4 + \mu_2 g_3 \mu_4 + \mu_2 g_3 g_4 + \alpha_6 \mu_3 \mu_4 + \alpha_6 \mu_3 g_4 \\
 & + \alpha_6 g_3 \mu_4 + g_1 g_2 g_3 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 + \alpha_6 \mu_2 g_3 + \alpha_6 g_2 \mu_3 \\
 & + \alpha_6 g_2 g_3 + g_1 \alpha_6 \mu_4 + g_2 g_3 g_4 + g_3 g_4 g_5 + g_2 \mu_4 \mu_5 + g_2 \mu_4 g_5 \\
 & + g_2 g_4 \mu_5 + g_2 g_4 g_5 + g_2 g_3 \mu_5 + g_2 g_3 g_5 + \mu_2 \mu_4 \mu_5 + \mu_2 \mu_4 g_5 \\
 & + \mu_2 g_4 \mu_5 + \mu_2 g_4 g_5 + g_1 g_2 \alpha_6 + \mu_3 g_1 \alpha_6 + g_3 g_1 \alpha_6 + g_1 g_2 \mu_4
 \end{aligned} \tag{12}$$

$$\begin{aligned}
 & + \mu_4 \mu_3 g_2 + \mu_4 \mu_3 g_1 + \mu_4 g_3 g_2 + \mu_4 g_3 g_1 + \mu_4 \alpha_6 \mu_2 \\
 & + \mu_4 \alpha_6 g_2 + g_4 \mu_3 g_2 + g_4 \mu_3 g_1 + g_4 g_3 g_1 + g_4 g_1 \alpha_6 + g_4 g_1 g_2 \\
 & + g_4 \alpha_6 \mu_2 + g_4 \alpha_6 g_2 + g_1 \alpha_6 \mu_5 + g_1 g_2 \mu_5 + \mu_5 g_1 \mu_4 + \mu_5 g_4 g_1 \\
 & + \mu_5 \mu_3 g_2 + \mu_5 \mu_3 g_1 + \mu_5 \alpha_6 \mu_3 + \mu_5 \mu_2 g_3 + \mu_5 g_3 g_1 \\
 & + \mu_5 \alpha_6 \mu_2 + \mu_5 \alpha_6 g_2 + g_5 g_1 \mu_4 + g_5 g_4 g_1 + g_5 \mu_3 g_2 + g_5 \mu_3 g_1 \\
 & + g_5 \alpha_6 \mu_3 + g_5 \mu_2 g_3 + g_5 g_3 g_1 + g_5 g_1 \alpha_6 + g_5 g_1 g_2 + g_5 \alpha_6 \mu_2 \\
 & + g_5 \alpha_6 g_2
 \end{aligned}$$

$$\text{signum}(a3) \quad 1 \quad (13)$$

$$\text{is}(a3 :: \text{positive}) \quad \text{true} \quad (14)$$

$$\text{nops}(a3) \quad \text{###This command gives the number of terms in the expression SCI} \quad 80 \quad (15)$$

$$\begin{aligned}
 a4 := & - \left(-\mu_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 - \mu_2 \mu_3 \mu_4 g_5 - \mu_2 g_3 \mu_4 \mu_5 - \mu_2 \mu_3 g_4 \mu_5 - \mu_2 \mu_3 g_4 g_5 - \mu_2 g_3 \mu_4 g_5 \right. \\
 & - \mu_2 g_3 g_4 \mu_5 - \mu_2 g_3 g_4 g_5 - \alpha_6 \mu_3 \mu_4 \mu_5 - \alpha_6 \mu_3 \mu_4 g_5 - \alpha_6 \mu_3 g_4 \mu_5 - \alpha_6 \mu_3 g_4 g_5 \\
 & - \alpha_6 g_3 \mu_4 \mu_5 - \alpha_6 g_3 \mu_4 g_5 - g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 - g_3 \alpha_6 g_4 g_5 - g_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 - g_2 \mu_3 \mu_4 g_5 \\
 & - g_2 \mu_3 g_4 \mu_5 - g_2 \mu_3 g_4 g_5 - g_2 \alpha_6 \mu_4 \mu_5 - g_2 \alpha_6 \mu_4 g_5 - g_2 \alpha_6 g_4 \mu_5 - g_2 \alpha_6 g_4 g_5 \\
 & - g_2 g_3 g_4 \mu_5 - g_2 g_3 \alpha_6 g_4 - g_2 g_3 \mu_4 \mu_5 - g_2 g_3 \mu_4 g_5 - g_2 g_3 \alpha_6 \mu_5 - g_2 g_3 \alpha_6 g_5 \\
 & - g_1 g_2 g_3 g_4 - \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 - \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 - \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 - \alpha_6 \mu_2 g_3 g_4 - \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 \\
 & - \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 - \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 - g_1 g_2 g_3 \alpha_6 - \mu_4 g_1 g_2 \alpha_6 - \mu_4 g_1 g_1 \alpha_6 - \mu_4 g_3 g_1 \alpha_6 \\
 & - g_4 g_1 g_2 \alpha_6 - g_4 \mu_3 g_1 \alpha_6 - g_4 g_3 g_1 \alpha_6 - \alpha_6 g_1 g_2 \mu_5 - g_1 g_2 g_3 \mu_5 - \mu_5 \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \\
 & - \mu_5 \alpha_6 \mu_2 g_3 - \mu_5 \alpha_6 g_2 \mu_3 - \mu_5 \mu_3 g_1 \alpha_6 - \mu_5 g_3 g_1 \alpha_6 - \mu_5 g_1 \alpha_6 \mu_4 - \mu_5 g_1 g_2 \mu_4 \\
 & - \mu_5 \mu_4 \mu_3 g_1 - \mu_5 \mu_4 g_3 g_1 - \mu_5 \mu_4 \alpha_6 \mu_2 - \mu_5 g_4 \mu_3 g_1 - \mu_5 g_4 g_3 g_1 - \mu_5 g_4 g_1 \alpha_6 \\
 & - \mu_5 g_4 g_1 g_2 - \mu_5 g_4 \alpha_6 \mu_2 - g_5 g_1 g_2 g_3 - g_5 \alpha_6 \mu_2 \mu_3 - g_5 \alpha_6 \mu_2 g_3 - g_5 \alpha_6 g_2 \mu_3 \\
 & - g_5 g_1 g_2 \alpha_6 - g_5 \mu_3 g_1 \alpha_6 - g_5 g_3 g_1 \alpha_6 - g_5 g_1 \alpha_6 \mu_4 - g_5 g_1 g_2 \mu_4 - g_5 \mu_4 \mu_3 g_1 \\
 & - g_5 \mu_4 g_3 g_1 - g_5 \mu_4 \alpha_6 \mu_2 - g_5 g_4 \mu_3 g_1 - g_5 g_4 g_3 g_2 - g_5 g_4 g_3 g_1 - g_5 g_4 g_1 \alpha_6 \\
 & \left. - g_5 g_4 g_1 g_2 - g_5 g_4 \alpha_6 \mu_2 \right);
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \mu_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 + \mu_2 \mu_3 \mu_4 g_5 + \mu_2 \mu_3 g_4 \mu_5 + \mu_2 \mu_3 g_4 g_5 + \mu_2 g_3 \mu_4 \mu_5 \quad (16) \\
 & + \mu_2 g_3 \mu_4 g_5 + \mu_2 g_3 g_4 \mu_5 + \mu_2 g_3 g_4 g_5 + \alpha_6 \mu_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & + \alpha_6 \mu_3 \mu_4 g_5 + \alpha_6 \mu_3 g_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_3 g_4 g_5 + \alpha_6 g_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & + \alpha_6 g_3 \mu_4 g_5 + g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 + g_3 \alpha_6 g_4 g_5 + g_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & + g_2 \mu_3 \mu_4 g_5 + g_2 \mu_3 g_4 \mu_5 + g_2 \mu_3 g_4 g_5 + g_2 \alpha_6 \mu_4 \mu_5
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & + g_2 \alpha_6 \mu_4 g_5 + g_2 \alpha_6 g_4 \mu_5 + g_2 \alpha_6 g_4 g_5 + g_2 g_3 g_4 \mu_5 \\
 & + g_2 g_3 \alpha_6 g_4 + g_2 g_3 \mu_4 \mu_5 + g_2 g_3 \mu_4 g_5 + g_2 g_3 \alpha_6 \mu_5 \\
 & + g_2 g_3 \alpha_6 g_5 + g_1 g_2 g_3 g_4 + \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 \\
 & + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 + \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 + \alpha_6 \mu_2 g_3 g_4 + \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 \\
 & + \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 + \mu_4 g_1 g_2 \alpha_6 + \mu_4 \mu_3 g_1 \alpha_6 \\
 & + \mu_4 g_3 g_1 \alpha_6 + g_4 g_1 g_2 \alpha_6 + g_4 \mu_3 g_1 \alpha_6 + g_4 g_3 g_1 \alpha_6 \\
 & + \alpha_6 g_1 g_2 \mu_5 + g_1 g_2 g_3 \mu_5 + \mu_5 \alpha_6 \mu_2 \mu_3 + \mu_5 g_1 \alpha_6 \mu_4 \\
 & + \mu_5 \alpha_6 \mu_2 g_3 + \mu_5 \alpha_6 g_2 \mu_3 + \mu_5 \mu_3 g_1 \alpha_6 + \mu_5 g_3 g_1 \alpha_6 \\
 & + \mu_5 \mu_4 g_3 g_1 + \mu_5 \mu_4 \alpha_6 \mu_2 + \mu_5 g_1 g_2 \mu_4 + \mu_5 \mu_4 \mu_3 g_1 \\
 & + \mu_5 g_4 g_3 g_1 + \mu_5 g_4 g_1 \alpha_6 + \mu_5 g_4 g_1 g_2 + \mu_5 g_4 \mu_3 g_1 \\
 & + \mu_5 g_4 \alpha_6 \mu_2 + g_5 g_1 g_2 g_3 + g_5 \alpha_6 \mu_2 \mu_3 + g_5 \alpha_6 \mu_2 g_3 \\
 & + g_5 \alpha_6 g_2 \mu_3 + g_5 g_1 g_2 \alpha_6 + g_5 \mu_3 g_1 \alpha_6 + g_5 g_3 g_1 \alpha_6 \\
 & + g_5 g_1 \alpha_6 \mu_4 + g_5 g_1 g_2 \mu_4 + g_5 \mu_4 \mu_3 g_1 + g_5 \mu_4 g_3 g_1 \\
 & + g_5 \mu_4 \alpha_6 \mu_2 + g_5 g_4 \mu_3 g_1 + g_5 g_4 g_3 g_2 + g_5 g_4 g_3 g_1 \\
 & + g_5 g_4 g_1 \alpha_6 + g_5 g_4 g_1 g_2 + g_5 g_4 \alpha_6 \mu_2
 \end{aligned}$$

signum($a4$)

1

(17)

is($a4 :: \text{positive}$)

true

(18)

nops($a4$)

80

(19)

$$\begin{aligned}
 a5 := & g_1 g_2 g_3 g_4 g_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 g_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 g_5 \\
 & + \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 g_5 + \alpha_6 \mu_2 g_3 g_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_2 g_3 g_4 g_5 + \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & + \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 g_5 + \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 \mu_5 + \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 g_5 + \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 g_5 \\
 & + g_2 g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 + g_2 g_3 \alpha_6 g_4 g_5 + g_1 \alpha_6 \mu_3 \mu_4 \mu_5 + g_1 \alpha_6 \mu_3 \mu_4 g_5 + g_1 \alpha_6 \mu_3 g_4 \mu_5 \\
 & + g_1 \alpha_6 \mu_3 g_4 g_5 + g_1 \alpha_6 g_3 \mu_4 \mu_5 + g_1 \alpha_6 g_3 \mu_4 g_5 + g_1 g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 + g_1 g_3 \alpha_6 g_4 g_5 \\
 & + g_1 g_2 \alpha_6 \mu_4 \mu_5 + g_1 g_2 \alpha_6 \mu_4 g_5 + g_1 g_2 \alpha_6 g_4 \mu_5 + g_1 g_2 \alpha_6 g_4 g_5 + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 g_4 \\
 & + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 \mu_5 + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 g_5;
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & g_1 g_2 g_3 g_4 g_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 g_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 \mu_5 \\
 & + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 g_5 + \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 g_5 \\
 & + \alpha_6 \mu_2 g_3 g_4 \mu_5 + \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & + \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 g_5 + \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 \mu_5 + \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 g_5 \\
 & + \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 g_5 + g_2 g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 \\
 & + g_2 g_3 \alpha_6 g_4 g_5 + g_1 \alpha_6 \mu_3 \mu_4 \mu_5 + g_1 \alpha_6 \mu_3 \mu_4 g_5 \\
 & + g_1 \alpha_6 \mu_3 g_4 \mu_5 + g_1 \alpha_6 \mu_3 g_4 g_5 + g_1 \alpha_6 g_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & + g_1 \alpha_6 g_3 \mu_4 g_5 + g_1 g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 + g_1 g_3 \alpha_6 g_4 g_5 \\
 & + g_1 g_2 \alpha_6 \mu_4 \mu_5 + g_1 g_2 \alpha_6 \mu_4 g_5 + g_1 g_2 \alpha_6 g_4 \mu_5 \\
 & + g_1 g_2 \alpha_6 g_4 g_5 + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 g_4 + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 \mu_5 \\
 & + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 g_5
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & g_1 g_2 g_3 g_4 g_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 \mu_4 g_5 + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 \mu_5 \\
 & + \alpha_6 \mu_2 \mu_3 g_4 g_5 + \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_2 g_3 \mu_4 g_5 \\
 & + \alpha_6 \mu_2 g_3 g_4 \mu_5 + \alpha_6 \mu_2 g_3 g_4 g_5 + \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & + \alpha_6 g_2 \mu_3 \mu_4 g_5 + \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 \mu_5 + \alpha_6 g_2 \mu_3 g_4 g_5 \\
 & + \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 \mu_5 + \alpha_6 g_2 g_3 \mu_4 g_5 + g_2 g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 \\
 & + g_2 g_3 \alpha_6 g_4 g_5 + g_1 \alpha_6 \mu_3 \mu_4 \mu_5 + g_1 \alpha_6 \mu_3 \mu_4 g_5 \\
 & + g_1 \alpha_6 \mu_3 g_4 \mu_5 + g_1 \alpha_6 \mu_3 g_4 g_5 + g_1 \alpha_6 g_3 \mu_4 \mu_5 \\
 & + g_1 \alpha_6 g_3 \mu_4 g_5 + g_1 g_3 \alpha_6 g_4 \mu_5 + g_1 g_3 \alpha_6 g_4 g_5 \\
 & + g_1 g_2 \alpha_6 \mu_4 \mu_5 + g_1 g_2 \alpha_6 \mu_4 g_5 + g_1 g_2 \alpha_6 g_4 \mu_5 \\
 & + g_1 g_2 \alpha_6 g_4 g_5 + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 g_4 + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 \mu_5 \\
 & + g_1 g_2 g_3 \alpha_6 g_5
 \end{aligned} \tag{21}$$

$$\text{signum}(a5) \tag{22}$$

$$\text{is}(a5 :: \text{positive}) \tag{23}$$

$$\text{nops}(a5) \tag{24}$$

$$\begin{aligned}
 & Cl := a1 \cdot a2 - a3 \text{#####first condition} \\
 & -\alpha_6 \mu_4 g_5 - \mu_2 \mu_3 g_5 - \mu_2 \mu_3 \mu_5 - \alpha_6 g_4 \mu_5 - g_3 g_4 \mu_5 - g_3 \alpha_6 g_5 \\
 & - g_3 \mu_4 g_5 - \mu_3 g_4 \mu_5 - g_3 \alpha_6 \mu_5 - \mu_3 g_4 g_5 - \mu_3 \mu_4 g_5 - g_3 \alpha_6 g_4 \\
 & - \alpha_6 \mu_4 \mu_5 - g_3 \mu_4 \mu_5 - \mu_3 \mu_4 \mu_5 - \alpha_6 g_4 g_5 - \mu_2 \mu_3 \mu_4 \\
 & - \mu_2 \mu_3 g_4 - \mu_2 g_3 \mu_4 - \mu_2 g_3 g_4 - \alpha_6 \mu_3 \mu_4 - \alpha_6 \mu_3 g_4
 \end{aligned} \tag{25}$$

$$\begin{aligned}
 & -\alpha_6 g_3 \mu_4 - g_1 g_2 g_3 - \alpha_6 \mu_2 \mu_3 - \alpha_6 \mu_2 g_3 - \alpha_6 g_2 \mu_3 \\
 & -\alpha_6 g_2 g_3 - g_1 \alpha_6 \mu_4 - g_2 g_3 g_4 - g_3 g_4 g_5 - g_2 \mu_4 \mu_5 - g_2 \mu_4 g_5 \\
 & -g_2 g_4 \mu_5 - g_2 g_4 g_5 - g_2 g_3 \mu_5 - g_2 g_3 g_5 - \mu_2 \mu_4 \mu_5 - \mu_2 \mu_4 g_5 \\
 & -\mu_2 g_4 \mu_5 - \mu_2 g_4 g_5 - g_1 g_2 \alpha_6 - \mu_3 g_1 \alpha_6 - g_3 g_1 \alpha_6 - g_1 g_2 \mu_4 \\
 & -\mu_4 \mu_3 g_2 - \mu_4 \mu_3 g_1 - \mu_4 g_3 g_2 - \mu_4 g_3 g_1 - \mu_4 \alpha_6 \mu_2 \\
 & -\mu_4 \alpha_6 g_2 - g_4 \mu_3 g_2 - g_4 \mu_3 g_1 - g_4 g_3 g_1 - g_4 g_1 \alpha_6 - g_4 g_1 g_2 \\
 & -g_4 \alpha_6 \mu_2 - g_4 \alpha_6 g_2 - g_1 \alpha_6 \mu_5 - g_1 g_2 \mu_5 - \mu_5 g_1 \mu_4 - \mu_5 g_4 g_1 \\
 & -\mu_5 \mu_3 g_2 - \mu_5 \mu_3 g_1 - \mu_5 \alpha_6 \mu_3 - \mu_5 \mu_2 g_3 - \mu_5 g_3 g_1 \\
 & -\mu_5 \alpha_6 \mu_2 - \mu_5 \alpha_6 g_2 - g_5 g_1 \mu_4 - g_5 g_4 g_1 - g_5 \mu_3 g_2 - g_5 \mu_3 g_1 \\
 & -g_5 \alpha_6 \mu_3 - g_5 \mu_2 g_3 - g_5 g_3 g_1 - g_5 g_1 \alpha_6 - g_5 g_1 g_2 - g_5 \alpha_6 \mu_2 \\
 & -g_5 \alpha_6 g_2 + (\mu_5 + g_5 + \mu_4 + g_4 + \mu_3 + g_3 + \mu_2 + g_2 + g_1 \\
 & + \alpha_6) (g_3 g_4 + g_3 g_5 + g_4 g_5 + g_3 \mu_5 + \mu_3 \mu_4 + \mu_3 g_4 + \alpha_6 \mu_4 \\
 & + \alpha_6 g_4 + g_4 \mu_5 + \mu_4 \mu_5 + \mu_4 g_5 + \alpha_6 \mu_5 + \alpha_6 g_5 + \mu_2 \mu_3 + \mu_2 g_3 \\
 & + \alpha_6 \mu_3 + \alpha_6 g_3 + g_1 g_2 + \alpha_6 \mu_2 + \alpha_6 g_2 + \mu_3 g_5 + \mu_3 \mu_5 + \mu_2 \mu_5 \\
 & + \mu_2 g_5 + \mu_2 \mu_4 + g_1 \alpha_6 + \mu_3 g_2 + \mu_3 g_1 + g_3 g_2 + g_3 g_1 + g_1 \mu_4 \\
 & + g_2 \mu_4 + \mu_4 g_3 + g_4 \mu_2 + g_4 g_2 + g_4 g_1 + g_1 \mu_5 + g_2 \mu_5 + g_5 g_2 \\
 & + g_5 g_1)
 \end{aligned}$$

$SCI := \text{expand}(CI)### \text{expanded form of } CI$

$$\begin{aligned}
 & 2\alpha_6 \mu_4 g_5 + 2\mu_2 \mu_3 g_5 + 2\mu_5 g_5 g_1 + 2\mu_5 g_3 g_5 + 2\mu_5 g_4 g_5 \quad (26) \\
 & + 2\mu_5 \alpha_6 g_5 + 2\mu_4 g_3 g_4 + 2\mu_4 g_4 g_5 + 2\mu_4 \mu_3 g_4 + 2\mu_4 \alpha_6 g_4 \\
 & + 2\mu_4 g_4 \mu_5 + 2\mu_4 g_4 \mu_2 + 2\mu_4 g_4 g_2 + 2\mu_4 g_4 g_1 + 2\mu_2 \mu_3 \mu_5 \\
 & + 2\alpha_6 g_4 \mu_5 + 2g_3 g_4 \mu_5 + 2g_3 \alpha_6 g_5 + 2g_3 \mu_4 g_5 + 2\mu_3 g_4 \mu_5 \\
 & + 2g_3 \alpha_6 \mu_5 + 2\mu_3 g_4 g_5 + 2\mu_3 \mu_4 g_5 + 2g_3 \alpha_6 g_4 + 2\alpha_6 \mu_4 \mu_5 \\
 & + 2g_3 \mu_4 \mu_5 + 2\mu_3 \mu_4 \mu_5 + 2\alpha_6 g_4 g_5 + 2\mu_2 \mu_3 \mu_4 + 2\mu_2 \mu_3 g_4 \\
 & + 2\mu_2 g_3 \mu_4 + 2\mu_2 g_3 g_4 + 2\alpha_6 \mu_3 \mu_4 + 2\alpha_6 \mu_3 g_4 + 2\alpha_6 g_3 \mu_4 \\
 & + 2g_1 g_2 g_3 + 2\alpha_6 \mu_2 \mu_3 + 2\alpha_6 \mu_2 g_3 + 2\alpha_6 g_2 \mu_3 + 2\alpha_6 g_2 g_3 \\
 & + 2g_1 \alpha_6 \mu_4 + 2g_2 g_3 g_4 + 2g_3 g_4 g_5 + 2g_2 \mu_4 \mu_5 + 2g_2 \mu_4 g_5 \\
 & + 2g_2 g_4 \mu_5 + 2g_2 g_4 g_5 + 2g_2 g_3 \mu_5 + 2g_2 g_3 g_5 + 2\mu_2 \mu_4 \mu_5
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & + 2\mu_2\mu_4g_5 + 2\mu_2g_4\mu_5 + 2\mu_2g_4g_5 + 2g_1g_2\alpha_6 + 2\mu_3g_1\alpha_6 \\
 & + 2g_3g_1\alpha_6 + 2g_1g_2\mu_4 + 2\mu_4\mu_3g_2 + 2\mu_4\mu_3g_1 + 2\mu_4g_3g_2 \\
 & + 2\mu_4g_3g_1 + 2\mu_4\alpha_6\mu_2 + 2\mu_4\alpha_6g_2 + 2g_4\mu_3g_2 + 2g_4\mu_3g_1 \\
 & + 2g_4g_3g_1 + 2g_4g_1\alpha_6 + 2g_4g_1g_2 + 2g_4\alpha_6\mu_2 + 2g_4\alpha_6g_2 \\
 & + 2g_1\alpha_6\mu_5 + 2g_1g_2\mu_5 + 2\mu_5g_1\mu_4 + 2\mu_5g_4g_1 + 2\mu_5\mu_3g_2 \\
 & + 2\mu_5\mu_3g_1 + 2\mu_5\alpha_6\mu_3 + 2\mu_5\mu_2g_3 + 2\mu_5g_3g_1 + 2\mu_5\alpha_6\mu_2 \\
 & + 2\mu_5\alpha_6g_2 + 2g_5g_1\mu_4 + 2g_5g_4g_1 + 2g_5\mu_3g_2 + 2g_5\mu_3g_1 \\
 & + 2g_5\alpha_6\mu_3 + 2g_5\mu_2g_3 + 2g_5g_3g_1 + 2g_5g_1\alpha_6 + 2g_5g_1g_2 \\
 & + 2g_5\alpha_6\mu_2 + 2g_5\alpha_6g_2 + 2\mu_5\mu_4g_5 + 2\mu_5g_5g_2 + 2\mu_5\mu_3g_5 \\
 & + 2\mu_5\mu_2g_5 + g_3\mu_5^2 + g_4\mu_5^2 + \mu_4\mu_5^2 + \alpha_6\mu_5^2 + \mu_3\mu_5^2 + \mu_2\mu_5^2 + g_1 \\
 & \mu_5^2 + g_2\mu_5^2 + g_3g_5^2 + g_4g_5^2 + \mu_4g_5^2 + \alpha_6g_5^2 + \mu_3g_5^2 + \mu_2g_5^2 + \\
 & g_5^2g_2 + g_5^2g_1 + \mu_3\mu_4^2 + \alpha_6\mu_4^2 + \mu_4^2\mu_5 + \mu_4^2g_5 + \mu_2\mu_4^2 + g_1\mu_4^2 \\
 & + g_2\mu_4^2 + \mu_4^2g_3 + g_3g_4^2 + g_4^2g_5 + \mu_3g_4^2 + \alpha_6g_4^2 + g_4^2\mu_5 + g_4^2\mu_2 \\
 & + g_4^2g_2 + g_4^2g_1 + \mu_3^2\mu_4 + \mu_3^2g_4 + \mu_2\mu_3^2 + \alpha_6\mu_3^2 + \mu_3^2g_5 + \mu_3^2\mu_5 \\
 & + \mu_3^2g_2 + \mu_3^2g_1 + g_3^2g_4 + g_3^2g_5 + g_3^2\mu_5 + \mu_2g_3^2 + \alpha_6g_3^2 + g_3^2g_2 \\
 & + g_3^2g_1 + \mu_4g_3^2 + \mu_2^2\mu_3 + \mu_2^2g_3 + \alpha_6\mu_2^2 + \mu_2^2\mu_5 + \mu_2^2g_5 + \mu_2^2\mu_4 \\
 & + g_4\mu_2^2 + g_1g_2^2 + \alpha_6g_2^2 + \mu_3g_2^2 + g_3g_2^2 + g_2^2\mu_4 + g_4g_2^2 + g_2^2\mu_5 \\
 & + g_5g_2^2 + g_1^2g_2 + g_1^2\alpha_6 + \mu_3g_1^2 + g_3g_1^2 + g_1^2\mu_4 + g_4g_1^2 + g_1^2\mu_5 \\
 & + g_5g_1^2 + \alpha_6^2\mu_4 + \alpha_6^2g_4 + \alpha_6^2\mu_5 + \alpha_6^2g_5 + \alpha_6^2\mu_3 + \alpha_6^2g_3 + \alpha_6^2\mu_2 \\
 & + \alpha_6^2g_2 + g_1\alpha_6^2 + \mu_2g_1g_2 + 2\mu_2\alpha_6g_2 + 2\mu_2g_1\alpha_6 + 2\mu_2\mu_3g_2 \\
 & + 2\mu_2\mu_3g_1 + 2\mu_2g_3g_2 + 2\mu_2g_3g_1 + 2\mu_2g_1\mu_4 + 2\mu_2g_2\mu_4 \\
 & + 2\mu_2g_4g_2 + 2\mu_2g_4g_1 + 2\mu_2g_1\mu_5 + 2\mu_2g_2\mu_5 + 2\mu_2g_5g_2 \\
 & + 2\mu_2g_5g_1 + 2\mu_3g_3g_4 + 2\mu_3g_3g_5 + 2\mu_3g_3\mu_5 + 2\mu_3\mu_2g_3 \\
 & + 2\mu_3\alpha_6g_3 + 3\mu_3g_1g_2 + 2\mu_3g_3g_2 + 2\mu_3g_3g_1 + 2\mu_3\mu_4g_3
 \end{aligned}$$

signum(SCI)

1

(27)

is(SCI :: positive)

true

(28)

$$\text{nops}(a5) \qquad \qquad \qquad 32 \qquad \qquad \qquad (29)$$

$$\begin{aligned} C2 &:= (a1 \cdot a2 - a3) \cdot a3 - a1^2 \cdot a4 \text{ :##### Second condition} \\ SC2 &:= \text{simplify}(C2) : \\ &\text{##### expand form of the second condition. It's a long expression and we avoided to display it} \\ &\text{signum}(SC2) \text{ ##### gives the sign of SC2} \end{aligned} \qquad \qquad \qquad 1 \qquad \qquad \qquad (30)$$

$$\begin{aligned} \text{is}(SC2 :: \text{positive}) \text{ ## This command is the same as signum.} \\ \text{true} \end{aligned} \qquad \qquad \qquad (31)$$

$$\begin{aligned} \text{nops}(SC2) \\ 3676 \end{aligned} \qquad \qquad \qquad (32)$$

$$\begin{aligned} C3 &:= (a1 \cdot a2 - a3) \cdot (a3 \cdot a4 - a2 \cdot a5) - (a1 \cdot a4 - a5)^2 \text{ :##### Third condition} \\ SC3 &:= \text{expand}(C3) : \\ &\text{##### Expanded form of C3. Do not try it without the colon. Otherwise you will wait for a long} \\ &\text{time without any results:-} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{signum}(SC3) \\ 1 \end{aligned} \qquad \qquad \qquad (33)$$

$$\begin{aligned} \text{is}(SC3 :: \text{positive}) \\ \text{true} \end{aligned} \qquad \qquad \qquad (34)$$

$$\begin{aligned} \text{nops}(SC3) \\ 43302 \end{aligned} \qquad \qquad \qquad (35)$$

Ainsi la matrice \tilde{A}_{22}^\sharp est Hurwitz. Ceci prouve que le couple (\bar{A}, \bar{C}) est détectable.

5.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons considéré un modèle général intra-hôte du paludisme. On a donné une méthode d'estimation de la charge parasitaire totale d'un patient, à partir de sa charge périphérique, sans la connaissance à priori des certains paramètres non connus de la littérature. De cette méthode, on a aussi dérivé une méthode d'estimation du paramètre clé β , qui est le taux de contact effectif entre un merezoite et un érythrocyte sain. On a aussi montré que l'utilisation des *méta-classes* donnent des résultats comparables à ceux des classes simples. La considération des *méta-classes* permet de gagner beaucoup en terme de temps de calcul.

Les résultats de ce chapitre [20] sont en cours de rédaction et sont disponible en préprint au <http://hal.inria.fr/hal-00764375>

Conclusion et perspectives

Dans cette thèse, on a étudié la stabilité globale de certains modèles épidémiologiques de type *SIR*, *SIRS*, *SIS* et *SIRS*. Nous avons considéré les modèles *SIR* et *SIRS* avec des mortalités différentes dans chaque classe et nous avons étudié la stabilité des équilibres de ces modèles. Nous avons complété et amélioré les résultats de Korobeinikov et Wake [72].

Nous avons aussi considéré les modèle *SIS* et *SIRS* avec plusieurs souches et transmission verticale. Nous montrerons que le principe de compétition exclusion est vérifié. A la différence des autres résultats la souche qui maximise un seuil est celle qui gagne la compétition et les autres vont disparaître. En effet, on a défini pour chaque souche i un seuil \mathcal{T}_i qui est tel que $\mathcal{T}_i > 1 \iff \mathcal{R}_{0,i} > 1$ où $\mathcal{R}_{0,i}$ est le nombre de reproduction de base en présence de la souche i . Le nombre de reproduction de base du système est défini comme $\mathcal{R}_0 = \max_{i=1,\dots,n} \mathcal{R}_{0,i}$.

On aussi considéré un modèle avec deux souches dans le cas où le contact est modélisé par la loi d'action de masse $\beta S \frac{I}{N}$. Contrairement au cas bilinéaire, il y a un équilibre de coexistence et des équilibres frontières. La stabilité globale des équilibres est aussi étudiée dans presque tous les cas. Un seul cas est encore sous investigation.

On s'est intéressé à certains problèmes du paludisme. Après avoir rappelé quelques notions sur la biologie du paludisme, on décrit le développement des modèles intra-hôte qui décrivent la dynamique du parasite dans l'hôte. Une quantité fondamentale dans la lutte et contrôle du paludisme est la charge parasitaire totale dans le sang. Or il n'y a que la quantité de parasites périphériques qui sont disponibles aux mesures par les tests médicaux standards. Nous disposons des données de parasitémie périphérique de plusieurs patients qui proviennent de l'US Public Health Service au National Institutes of Health laboratories à Columbia en Caroline du Sud et à Milledgeville dans l'Etat de Georgie. On a utilisé ces données pour estimer les variables non mesurées. Pour cela nous avons considéré un modèle intra-hôte assez général, où la force d'infection est une fonction quelconque $\xi(x(t), m(t), t)$, pour estimer toutes les variables et partant la charge parasitaire totale. De plus cette estimation est faite sans l'utilisation du paramètre inconnu β qui est le taux d'infection des globules rouges sains par les mérozoites libres. On a utilisé les outils de la théorie du contrôle pour construire un observateur exponentiel pour l'estimation des états. On a aussi utilisé cet observateur pour estimer le paramètre β et on confirme certaines valeurs de celui-ci dans la littérature, obtenues avec des hypothèses largement

simplificatrices.

Les valeurs obtenue pour l'estimation de β , quoique du même ordre de grandeur, que celle de la littérature sont notablement différentes. Par exemple Gravenor et *al.* [48] obtiennent $\beta = 4.8384 \times 10^{-6}(\text{cells}/\mu\text{L})^{-1} \text{ jour}^{-1}$ pour un individu et nous on obtient $7.2807 \times 10^{-6}(\text{cells}/\mu\text{L})^{-1} \text{ jour}^{-1}$.

Les perspectives des travaux dans cette thèse sont nombreuses. Il y a plusieurs possibilités d'étendre ou d'améliorer les résultats dans cette thèse dont les plus naturelles sont les suivantes :

Hétérogénéité

On a prouvé dans cette thèse que le principe de compétition exclusive est vérifié pour un modèle *SIS* et *SIRS* avec plusieurs souches et transmission verticale. Cependant la population était supposé homogène où le contact entre un individu (ou cellules) infecté(e) et un susceptibles est aléatoire. Ceci peut simplificateur. La plupart des populations sont divisées en sous-populations dont les membres ont des caractéristiques similaires basée sur les facteurs sociaux, économiques, culturels ou géographiques. L'hypothèse d'homogénéité dans chaque sous-population sera ainsi plus réaliste. On a donc à étudier la dynamique d'une infection à plusieurs souches dans une population de populations. D'où l'utilisation des techniques de métapopulation.

Observateurs pour les systèmes continus à sortie discrète

Dans la thèse on a construit un observateur pour estimer les états non mesurés de notre système continu en utilisant les informations sur états mesurés (données). Ces données sont sous la forme discrète, on a fait une interpolation pour rendre les mesures continues et on a utilisé les techniques observateurs pour les systèmes continus à sortie continue. Il serait intéressant de construire un observateur d'un système continue à sortie discrète comme :

$$\begin{cases} \dot{z}(t) = f(z(t), u(t)) \\ \mathcal{Y}(t) = h(z_k) \end{cases} \quad (5.22)$$

Il existe quelque résultats [106] dans la littérature mais ne sont pas appliquées aux modèles épidémiologiques.

Estimation des paramètres d'autres modèles

De la construction de l'observateur pour le modèle intra-hôte du paludisme, on a déduit une méthode d'estimation du paramètre β . Cette méthode quoique embryonnaire donne des résultats comparables aux quelques rares valeurs de β de la littérature. Cette méthode nécessite d'être améliorée et surtout une estimation de l'erreur dans le calcul de β s'impose. De plus, par la structure particulière de notre modèle, il possible d'éviter l'intégration (variation de la constante) et le même le remplacement les variables originales par les estimées. Ceci se fait en utilisant mes techniques de la décompositions en valeur singulière de la matrice \bar{A} de l'observateur. Cette piste est en cours d'exploration.

De plus comme nous l'avons fait remarquer les modèles intra-hôte du paludisme ont beaucoup de similarités aux modèles intra-hôtes du VIH. Nous ne disposons pas actuellement des données sur le VIH, mais il est intéressant d'en chercher et estimer certains paramètres de ces modèles pour le VIH. Il serait aussi intéressant de considérer le modèle intra-hôte du paludisme avec immunité comme dans [32] et voir si la réponse immunitaire fera décroître la valeur de β par exemple. Pour le parallélisme avec les modèles du VIH, nous avons considéré dans [19], indépendant de cette thèse et est encore d'amélioration, un modèle intra-hôte du VIH qui prends en compte la réponse immunitaire. L'estimation de β s'impose aussi dans ce cas.

Outils mathématiques

A.1 Généralités sur les systèmes dynamiques

L'analyse mathématique des systèmes dynamiques résultant de la modélisation en épidémiologique fait appel à des matrices d'un type bien particulier. Les systèmes différentielles étudiés dans cette thèse sont non linéaires. Nous allons présenter la plupart des résultats qui ont été utilisés dans ce travail. Ces résultats sont classiques. Ainsi les notions de système dynamique, de stabilité des solutions d'un système dynamique, de matrice de Metzler, de matrice irréductible, de matrice à diagonale dominante, de système dynamique monotone, système triangulaire seront revisités. Enfin nous allons présenter la méthode de van den Driessche et Watmough pour le calcul du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 .

Dans suite nous aurons besoin des définitions et notations suivantes :

Définition A.1.

Soit $x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$, $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$

- On dit que le vecteur x , (respectivement la matrice A) est strictement positif, et on note $x \gg 0$ (respectivement $A \gg 0$), si pour tout i , $1 \leq i \leq n$, $x_i > 0$ (respectivement pour tout i, j , $1 \leq i \leq n$, $1 \leq j \leq n$, $a_{ij} > 0$)
- On dit que le vecteur x , (respectivement la matrice A) est positif, et on note $x > 0$ (respectivement $A > 0$), si pour tout i , $1 \leq i \leq n$, $x_i \geq 0$; et il existe au moins un i tel que $x_i > 0$ (respectivement pour tout i, j , $1 \leq i, j \leq n$, $a_{ij} \geq 0$ et pour au moins un couple (i, j) , $a_{ij} > 0$)
- On dit que le vecteur x , (respectivement la matrice A) est positif (largement) et on note $x \geq 0$ (respectivement $A \geq 0$), si $x > 0$ ou $x = 0$ (respectivement $A > 0$ ou $A = 0$).

Définition A.2. (Système dynamique à temps continu)

On appelle système dynamique à temps continu sur un ensemble Ω , une famille d'applications $\{\phi_t; t \in \mathbb{R}_+\}$, paramétrée soit par l'ensemble \mathbb{R}_+ des réels positifs ou nuls, soit par l'ensemble \mathbb{R} de tous les réels, et vérifiant les propriétés suivantes :

1. chaque application ϕ_t est définie sur une partie U_t de Ω et à valeurs dans Ω ;
2. l'application ϕ_0 définie sur Ω tout entier est l'application identité sur (id_Ω) ;
3. Si $0 \leq t_1 \leq t_2$, alors $U_{t_2} \subset U_{t_1}$;
4. Soient t et s deux éléments de l'ensemble \mathbb{R}_+ (ou \mathbb{R}) qui paramètre la famille des applications considérées. Soit $x \in U_s$; alors $\phi_s(x)$ est un élément de U_t si et seulement si x est un élément de U_{s+t} et , lorsque c'est le cas, on a

$$\phi_t(\phi_s(x)) = \phi_{s+t}(x)$$

L'ensemble Ω est appelé *espace de phases* du système dynamique.

A.1.1 Systèmes autonomes

Soit Ω un sous ensemble de \mathbb{R}^n . Considérons l'équation différentielle autonome définie par :

$$\dot{x} = X(x) \tag{A.1}$$

On suppose que $X : \Omega \subset \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}^n$ est continue et satisfait des conditions telles qu'une solution du système (A.1) existe en tout point, est unique et dépend de manière continue des conditions initiales. Les états stationnaires ou points d'équilibre du système (A.1) sont les points $x_0 \in \Omega$ satisfaisant $X(x_0) = 0$. Pour chaque $x \in \Omega$, nous notons par $X_t(x)$ la solution du système (A.1) satisfaisant $X_0(x) = x$. Nous supposons que X satisfait des conditions telles que $X_t(x)$ est continue en (t, x) .

Définition A.3. (Trajectoire, orbite)

- On appelle *trajectoire* d'un point x de Ω l'application $X_x : t \longmapsto X_t(x)$;
- on appelle *orbite* d'un point x de Ω la partie $\gamma_x = \{X_t(x), t \in \mathbb{R}\}$ de l'espace des phases ;
- l'orbite d'un point x de Ω est dite *périodique* si x n'est pas un point d'équilibre et s'il existe $T \in \mathbb{R}_+$ tel que $X_T(x) = x$. On dit alors que T est une *période* de l'orbite périodique considérée.

Définition A.4. On appelle *orbite positive* $\gamma^+(x_0)$ issue de x_0 l'ensemble

$$\{x(t, x_0); t \geq 0\}$$

Définition A.5. (Ensembles limites)

Les hypothèses et les notations sont celles de la définition précédente, nous supposons que Ω est un espace topologique séparé. soit x un point de Ω ;

soit $I_x = \{X_t(x) \text{ est définie}\}$;

- on suppose que I_x est borné à droite.

On appelle ensemble ω - limite de x et on note $\omega(x)$ l'ensemble des valeurs d'adhérence de la trajectoire $t \longmapsto X_t(x)$ de x , lorsque t tend vers $+\infty$

- on suppose que I_x non borné à gauche. On appelle ensemble α -limite de x et on note $\alpha(x)$ l'ensemble des valeurs d'adhérence de la trajectoire $t \mapsto X_t(x)$ de x , lorsque t tend vers $-\infty$

Définition A.6. (Bassin d'attraction d'un point d'équilibre)

Soit $x_0 \in \Omega$ un point d'équilibre du système (A.1).

- On appelle **bassin d'attraction** du point $x_0 \in \Omega$ l'ensemble des éléments $x \in \Omega$ tels que pour tout $t \in \mathbb{R}_+$, $X_t(x)$ soit défini et que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} X_t(x) = x_0$$

- On appelle **bassin de répulsion** du point $x_0 \in \Omega$; l'ensemble des éléments $x \in \Omega$ tels que pour tout $t \in \mathbb{R}_-$, $X_t(x)$ soit défini et que

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} X_t(x) = x_0$$

Définition A.7. (Ensemble absorbant)

Supposons que le système (A.1) est tel que X est de classe C^1 et que Ω est un ouvert de \mathbb{R}^n . Supposons de plus que cette équation admet des solutions quel que soit $t \geq 0$. Un sous-ensemble D de Ω est dit **absorbant** suivant A.1 si tout sous-ensemble borné K de Ω satisfait $x(t, K) \subset D$ pour tout temps t suffisamment grand. De même, D est dit **absorbant** lorsque pour toute condition initiale x_0 , il existe $t > 0$ tel que $X_t(x_0) \in D$.

Définition A.8. (Ensemble invariant)

Un sous-ensemble K de Ω est dit **positivement** (resp. **négativement**) **invariant** relativement à (A.1) si $x(t, K) \subset K$ pour tout $t \geq 0$ (resp $t \leq 0$), K est dit **invariant** si $x(t, K) = K$ pour tout t .

Les ensembles α -limite et ω -limite sont des exemples d'ensembles invariants et absorbants.

Théorème A.1.

Soit le système défini sur \mathbb{R}^n par

$$\dot{x} = A(x)x \tag{A.2}$$

Si pour tout $x \in \mathbb{R}^n$, $A(x)$ est une matrice de Metzler, alors le système (A.2) laisse positivement invariant l'orthant positif \mathbb{R}_+^n .

Preuve :

Supposons que pour tout $x \in \mathbb{R}^n$, $A(x)$ soit une matrice de Metzler (c'est à dire, $a_{ij}(x) \geq 0$ pour tout i, j tel que $i \neq j$); soit i un indice quelconque tel que $1 \leq i \leq n$; soit l'ensemble

$$H_i = \{x \in \mathbb{R}^n; x_i = 0\} \cap \mathbb{R}_+^n$$

Sur H_i , on a

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \sum_{j=1}^n a_{ij}(x) x_j \\ &= \sum_{j=1, j \neq i}^n a_{ij}(x) x_j \geq 0 \end{aligned}$$

Autrement dit, sur les ensembles H_i qui sont en fait les diverses faces de la frontière de \mathbb{R}_+^n , la restriction du système (A.2) a un champ de vecteurs qui pointe vers l'extérieur de \mathbb{R}_+^n . Donc par continuité du flot, aucune trajectoire de ce système qui commence dans \mathbb{R}_+^n n'en ressort. Ce qui démontre l'invariance positivité de l'orthant positif. Ce qui achève la preuve du théorème.

Théorème A.2. (*Théorème de la barrière*)

On considère une fonction $H : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$. Soit Ω un ouvert de \mathbb{R} . On suppose qu'en tout point $x \in \overline{\Omega}$ tel que $H(x) = 0$, on a

$$\nabla H(x) \neq 0 \quad \text{et} \quad \langle X(x) \mid \nabla H(x) \rangle \leq 0$$

Alors aucune trajectoire de X issue d'un point tel que $H(x) \leq 0$ ne peut sortir par l'ensemble

$$\{x \in \overline{\Omega} \mid \nabla H(x) = 0\}$$

On dit qu'en l'ensemble des points x où $\langle X(x) \mid \nabla H(x) \rangle \leq 0$, le champ de vecteurs est rentrant dans l'ensemble $\{x \mid \nabla H(x) = 0\}$. Ce théorème est évident si le champ est strictement rentrant, le point délicat est quand le champ est tangent. On a alors besoin que le champ soit de Lipschitz pour prouver qu'il ne traverse pas la barrière.

On en déduit le corollaire suivant qui est très utilisé, par exemple pour montrer que l'orthant positif est invariant.

Corollaire 1.

On considère un ensemble G fermé et dont la frontière est constituée de morceaux de surfaces hyperplans. Alors si le champ est rentrant dans G en tout de sa frontière, l'ensemble G est positivement invariant par X .

A.1.2 Notion de stabilité et point d'équilibre

Définition A.9. (*Stabilité d'un point d'équilibre*)

Soit $x_0 \in \Omega$ un point d'équilibre du système (A.1).

On dit que x_0 est un point d'équilibre stable pour (A.1) ou que le système (A.1) est stable en x_0 si pour tout ϵ positif, il existe un nombre réel positif δ tel que pour tout $x \in \Omega$ avec $\|x(0) - x_0\| < \delta$, la solution $X_t(x(0)) = x(t)$

Si de plus il existe δ_0 tel que $0 < \delta_0 < \delta$ et

$$\|x(0) - x_0\| < \delta_0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x_0$$

x_0 est dit asymptotiquement stable.

Le système est dit instable en x_0 s'il n'est pas stable en x_0 .

Définition A.10. (*Point d'équilibre attractif*)

– Le point d'équilibre x_0 est dit attractif (on dira aussi que le système A.1 est attractif en x_0) s'il existe un voisinage $D \subset \Omega$ de x_0 tel que pour toute condition initiale x commençant dans D , la solution correspondante $X_t(x)$ du système (A.1) est définie pour tout $t \geq 0$ et tend vers x_0 lorsque t tend vers l'infini. En d'autres termes,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} X_t(x) = x_0$$

pour toute condition initiale $x \in D$;

- le point x_0 est dit **globalement attractif** si $\lim_{t \rightarrow \infty} X_t(x) = x_0$ pour toute condition initiale $x \in \Omega$

Définition A.11.

x_0 est un point **asymptotiquement stable** pour le système (A.1) s'il est stable et attractif.

Définition A.12. (Equilibre globalement asymptotiquement stable)

Soit $x_0 \in \Omega$ un point d'équilibre du système (A.1).

Ce système est dit **globalement asymptotiquement stable** en x_0 dans Ω si il est à la fois stable, attractif et son bassin d'attraction est Ω tout entier.

A.1.3 Systèmes monotones**Définition A.13. [57]**

Considérons le système (A.1) avec X de classe C^1 et Ω un ouvert de \mathbb{R}^n .

- X est de **type K** dans Ω si pour tout i ; $X_i(a) \leq X_i(b)$ quel que soit a et b dans Ω vérifiant $a_k \leq b_k$ et $a_i = b_i$, ($i \neq k$ et $i, k = 1, 2, \dots, n$);
- on dira que Ω est **p-convexe** si $tx + (1-t)y \in \Omega$, pour tout $t \in [0, 1]$, chaque fois que $x, y \in \Omega$ et $x \leq y$;
- on dira que le système (A.1) est un **système coopératif** si Ω est p-convexe et

$$\frac{\partial X_i(x)}{\partial x_j} \geq 0, i \neq j, x \in \Omega$$

- On dira que le système (A.1) est un **système compétitif** si Ω est p-convexe et

$$\frac{\partial X_i(x)}{\partial x_j} \leq 0, i \neq j, x \in \Omega.$$

Définition A.14. (Système dynamique monotone)

Soit un système dynamique dont le flow est $\phi_t : x \mapsto \phi_t(x)$.

Ce système dynamique est dit **monotone** s'il est défini sur un espace métrique ordonné et s'il possède la propriété suivante :

$$t \geq 0, x \leq y \Rightarrow \phi_t(x) \leq \phi_t(y)$$

Il est dit **fortement monotone** si

$$t \geq 0, x < y \Rightarrow \phi_t(x) \ll \phi_t(y)$$

Il est dit **anti-monotone** si

$$t \geq 0, x \leq y \Rightarrow DX(x) > DX(y)$$

Il est dit **strictement anti-monotone** si

$$t \geq 0, x < y \Rightarrow DX(x) > DX(y)$$

A.2 Système triangulaire

On considère un système triangulaire, plus précisément il s'agit d'un système sur $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m$ ayant la forme

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f_1(x_1) \\ \dot{x}_2 = f_2(x_1, x_2) \end{cases} \quad (\text{A.3})$$

où f_1 est une application de \mathbb{R}^n dans \mathbb{R}^n et f_2 de $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m$ dans \mathbb{R}^m . On supposera que les conditions sont vérifiées pour l'existence et l'unicité des solutions (par exemple, f_1 et f_2 de classe \mathcal{C}^1).

Les trajectoires ont toutes la même projection sur $\mathbb{R}^n \times \{0\}$, ce sont celle du système.

On voit bien pourquoi on a donné le nom de triangulaire. En fait la jacobienne du système est triangulaire inférieure par blocs. Ces systèmes sont aussi appelés systèmes hiérarchiques. Nous allons démontrer un résultat de stabilité du théorème de Vidyasagar [131]. La version que nous présentons ici est dans le cas des systèmes autonomes. Elle est beaucoup plus simple que celle donnée dans le cas général par Vidyasagar.

Théorème A.3.

On considère un système de classe \mathcal{C}^1

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f_1(x_1) \\ \dot{x}_2 = f_2(x_1, x_2) \end{cases} \quad (\text{A.4})$$

tel l'origine de \mathbb{R}^n est globalement asymptotiquement stable (GAS) pour le système $\dot{x}_1 = f_1(x_1)$ sur \mathbb{R}^n et tel que l'origine de \mathbb{R}^m est GAS pour $\dot{x}_2 = f_2(0, x_2)$ sur \mathbb{R}^m ,

alors l'origine de $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m$ est asymptotiquement stable.

Si de plus, toutes les trajectoires sont bornées alors l'origine est GAS sur $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m$.

Preuve

On va prouver la stabilité. Soit le voisinage suivant de l'origine

$$B(0, \varepsilon) = \{(x_1, x_2) \mid \|x_1\| \leq \varepsilon, \|x_2\| \leq \varepsilon\}$$

Puisque les équilibres des systèmes isolés sont GAS, que les systèmes sont de classe \mathcal{C}^1 , on peut appliquer la réciproque du théorème de Lyapunov. Il existe des fonctions de classe \mathcal{C}^1 définies positives $V_1(x_1)$ et $V_2(x_2)$ telles que

$$\dot{V}_1 = \langle \nabla V_1(x_1) \mid f_1(x_1) \rangle \leq 0, \quad \dot{V}_2 = \langle \nabla V_2(x_2) \mid f_2(0, x_2) \rangle \leq 0$$

Les fonctions \dot{V}_1 et \dot{V}_2 sont définies négatives sur $B(0, \varepsilon)$ pour ε pris suffisamment petit. Puisque f_1 et V_1 sont de classe \mathcal{C}^1 , posons

$$L = \max_{(x_1, x_2) \in B(0, \varepsilon)} \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(x_1, x_2)$$

$$M = \max_{(x_1, x_2) \in B(0, \varepsilon)} \nabla V_2(x_2)$$

Comme V_2 est une fonction de Lyapunov, on peut choisir $\delta_1 < \frac{\varepsilon}{2}$ suffisamment petit tel que

$$\max_{\|x_2\| \leq \delta_1} \nabla V_2(x_2) < \min_{\frac{\varepsilon}{2} \leq \|x_2\| \leq \varepsilon} \nabla V_2(x_2)$$

$$\dot{V}_2(x_2) = \langle \nabla V_2(x_2) | f_2(x_1, x_2) \rangle = \langle \nabla V_2(x_2) | f_2(0, x_2) \rangle + \langle \nabla V_2(x_2) | f_2(x_1, x_2) - f_2(0, x_2) \rangle$$

En vertu de la formule de Taylor, on a la relation

$$f_2(x_1, x_2) - f_2(0, x_2) = \int_0^1 \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(x_1, x_2) x_1 dt$$

Ainsi sur $B(0, \varepsilon)$ on a

$$\|f_2(x_1, x_2) - f_2(0, x_2)\| \leq \|x_1\|$$

et l'inégalité de Cauchy Schwarz donne

$$\dot{V}_2(x_2) \leq \langle \nabla V_2(x_2) | f_2(0, x_2) \rangle + LM \|x_1\| \quad (\text{A.5})$$

Comme la fonction $\langle \nabla V_2(x_2) | f_2(0, x_2) \rangle$ est négative, si l'on la fonction φ par

$$\varphi(c) = \min_{c \leq \|x_2\| \leq \varepsilon} (-\langle \nabla V_2(x_2) | f_2(0, x_2) \rangle)$$

Cette fonction φ , définie sur \mathbb{R} , est continue, croissante et tend vers 0 lorsque $c \rightarrow 0$. Elle vérifie en plus $\varphi(c) > 0$ pour tout $c > 0$.

Puisque le système $\dot{x}_1 = f_1(x_1)$ est asymptotiquement stable, on peut choisir $\delta_2 \leq \delta_1$ tel que pour toute condition initiale vérifiant $\|x_1(0)\| \leq \delta_2$, alors pour tout $t \geq 0$, on a l'inégalité $\|x_1(t)\| \leq \frac{\varphi(c)}{LM}$. Par ailleurs, si l'on a $\|x_1\| \leq \delta_2$ et $\|x_2\| \geq \delta_1$, avec l'inégalité (A.5), on en déduit la relation

$$\langle \nabla V_2(x_2) | f_2(0, x_2) \rangle + LM \|x_1\| < 0 \quad (\text{A.6})$$

Soit maintenant $0 < \delta_3 < \delta_2$ tel que

$$\max_{\|x_1\| \leq \delta_3} V_1(x_1) < \min_{\delta_2 \leq \|x_1\| \leq \varepsilon} V_1(x_1)$$

Considérons l'ouvert \mathcal{U} défini par

$$\mathcal{U} = \{(x_1, x_2) \mid \|x_1\| \leq \delta_2, \|x_2\| \leq \delta_3\}$$

Si $x_1(0) \leq \delta_3$, comme V_1 est décroissante, l'inégalité précédente montre que $\|x_1(t)\| \leq \delta_2$ (aucune trajectoire ne peut atteindre la sphère de rayon δ_2 sur \mathbb{R}^n).

Soit $x_2(0) \leq \delta_3$. Comme

$$\max_{\|x_2\| \leq \delta_3} V_2(x_2) \leq \max_{\|x_2\| \leq \delta_1} V_2(x_2) < \min_{\frac{\varepsilon}{2} \leq \|x_2\| \leq \varepsilon} V_2(x_2).$$

La trajectoire issue de $(x_1(0), x_2(0))$ vérifiant $\|x_2(t)\| \leq \delta_1$ entraîne

$$V_2(x_2) \leq \min_{\delta_1 \leq \|x_2\| \leq \varepsilon} V_2(x_2).$$

On a vu ci-dessus que l'on a $\|x_1(t)\| \leq \delta_2$. Ceci entraîne, dès que $\|x_2(t)\| \geq \delta_1$, en vertu de l'inégalité (A.6) $\dot{V}_2 \leq 0$.

Comme V_2 est décroissante sur les trajectoires contenues dans l'anneau $\|x_1\| \leq \delta_2, \|x_2\| \leq \frac{\varepsilon}{2}$, on en déduit qu'une trajectoire ne peut atteindre la sphère de rayon $\frac{\varepsilon}{2}$ dans \mathbb{R}^m . Nous avons prouvé que $\|x_1(t)\| \leq \delta_2 \leq \varepsilon$ et $\|x_2(t)\| \leq \frac{\varepsilon}{2}$. Ce qui achève la démonstration de la stabilité.

On va maintenant, démontrer l'attractivité locale par le principe d'invariance de Lasalle. Puisque l'origine est stable, il existe un voisinage compact \mathcal{U} de cette origine qui est positivement invariant. On va donc se restreindre à cet invariant \mathcal{U} .

On considère la fonction V_1 . C'est une fonction de Lyapunov-Lasalle. Par hypothèse

$$\dot{V}_1 = \langle \nabla V_1(x_1) | f_1(x_1) \rangle \leq 0.$$

Soit

$$E = \{(x_1, x_2) \in \mathcal{U} \mid \dot{V}_1 = 0\}$$

On considère dans l'ensemble E , le plus grand ensemble invariant. C'est évidemment $(\{0\} \times \mathbb{R}^m) \cap \mathcal{U}$. Par hypothèse le système $\dot{x}_2 = f_2(0, x_2)$ est globalement asymptotiquement stable sur $\{0\} \times \mathbb{R}^m$. Ceci implique que toute trajectoire négative du système de $\mathcal{U} \setminus \{0\}$ sort de \mathcal{U} .

En effet, si cela n'est pas le cas, il existe une trajectoire complète γ dans \mathcal{U} . L'ensemble des points α -limites de γ est invariant. Par stabilité asymptotique et invariance, cet ensemble contient l'origine. Cela signifie que la trajectoire part aussi près de l'origine que l'on veut pour y retourner. La fermeture de cette trajectoire étant compacte, cela contredit la stabilité. La propriété énoncée est donc vraie.

Cela signifie que le plus grand invariant contenu dans E est réduit à $\{0\}$. Ceci montre l'attractivité dans \mathcal{U} .

Si une trajectoire est relativement compacte, alors les points ω -limites sont dans $\{0\} \times \mathbb{R}^m$.

En effet, pour $t_n \rightarrow \infty$, on a $x_1(t_n) \rightarrow 0$. Si toutes les trajectoires sont compactes, alors l'ensemble des points ω -limites sont dans $\{0\} \times \mathbb{R}^m$. Par asymptotique stabilité sur $\{0\} \times \mathbb{R}^m$ l'origine est un point ω -limite. Toute trajectoire s'approche aussi près que l'on veut de l'origine. Par stabilité elle est piégée dans l'ouvert \mathcal{U} défini ci-dessus. Elle tend donc vers l'origine par asymptotique stabilité.

A.3 Méthodes de Lyapunov

Les fonctions de Lyapunov jouent un grand rôle dans l'étude de la stabilité des systèmes dynamiques. Cette section est consacrée à quelques résultats dus à Lyapunov. Soit $V : \Omega \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction continue ;

Définition A.15.

- La fonction V est dite *définie positive* si $V(x_0) = 0$ et $V(x) > 0$ dans un voisinage Ω_0 de x_0 pour tout $x \neq x_0$ dans ce voisinage ;
- La fonction V est dite *définie négative* si $-V$ est définie positive ;
- La fonction V est dite *semi-positive* si $V(x_0) = 0$ et $V(x) \geq 0$ dans un voisinage Ω_0 de x_0

Définition A.16. (Fonction de Lyapunov) [79]

Une fonction $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ est une *fonction de Lyapunov* pour le système (A.1) si elle décroissante le long des trajectoires du système. Si V est de classe C^1 , cela revient à dire que sa dérivée \dot{V} par rapport au système (A.1) est négative sur Ω , c-à-d, $\dot{V}(x) \leq 0$ pour tout $x \in \Omega$.

Théorème A.4. (Théorème de Lyapunov)

- Si la fonction V est définie positive et \dot{V} semi-définie négative sur Ω , alors le point d'équilibre x_0 est stable pour le système A.1.

- Si la fonction V est définie positive et \dot{V} définie négative sur Ω , alors x_0 est un point d'équilibre asymptotiquement stable pour le système (A.1).

Ce théorème affirme que pour montrer qu'un point d'équilibre x_0 est stable, il suffit de trouver une fonction de Lyapunov en ce point. Par ailleurs, pour utiliser le théorème original de Lyapunov pour montrer la stabilité asymptotique d'un système donné, nous devons déterminer une fonction V définie positive dont la dérivée \dot{V} est définie négative. Dans le cas général, ceci n'est pas évident. La condition sur la dérivée \dot{V} peut être allégée en utilisant le principe de LaSalle qui sera énoncé dans la section suivante.

A.3.1 Le principe d'invariance de LaSalle

Théorème A.5. (*Principe d'invariance de LaSalle*[78, 79])

Soit Ω un sous-ensemble de \mathbb{R}^n ; supposons que Ω est un ouvert positivement invariant pour le système (A.1) en x_0 . Soit $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction de classe C^1 pour le système (A.1) en x_0 telle que :

1. $\dot{V} \leq 0$ sur Ω ;
2. soient $E = \{x \in \Omega \mid \dot{V}(x) = 0\}$ et L le plus grand ensemble invariant par X et contenu dans E .

Alors, toute solution bornée commençant dans Ω tend vers l'ensemble L lorsque le temps tend vers l'infini.

Ce théorème est un outils très important pour l'analyse des systèmes; à la différence de Lyapunov, il n'exige ni de la fonction V d'être définie positive, ni de sa dérivée \dot{V} d'être négative. Cependant, il fournit seulement des informations sur l'attractivité du système considéré au point d'équilibre x_0 . Par exemple, il ne peut être utilisé pour prouver que les solutions tendent vers un point d'équilibre que lorsque l'ensemble L est réduit à ce point d'équilibre. Il n'indique pas si ce point d'équilibre est stable ou pas. Lorsqu'on veut établir la stabilité asymptotique d'un point d'équilibre x_0 de Ω , on utilise le corollaire suivant qui est une conséquence du principe d'invariance de LaSalle.

Corollaire 2. (*Lasalle* [78])

Supposons $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ est un ouvert connexe tel que $x_0 \in \Omega$.

Soit $V : \mathbb{U} \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction définie positive et de classe C^1 telle que $\dot{V} \leq 0$ sur \mathbb{U} . Soit $E = \{x \in \mathbb{U} \mid \dot{V}(x) = 0\}$; supposons que le plus grand ensemble positivement invariant contenu dans E est réduit au point x_0 .

Alors x_0 est un point d'équilibre asymptotiquement stable pour le système (A.1).

Si ces conditions sont satisfaites pour $\mathbb{U} = \Omega$ si de plus V est propre sur Ω , c'est à dire si $\lim_{\|x\| \rightarrow +\infty} V(x) = +\infty$ lorsque $d(x, \frac{\partial}{\partial x} \Omega) + \|x\| \rightarrow +\infty$, alors toutes les trajectoires sont bornées pour tout $t \geq 0$ et x_0 est un point d'équilibre globalement stable pour le système (A.1).

Corollaire 3.

Sous les hypothèses du théorème précédent, si l'ensemble L est réduit au point $x_0 \in \Omega$, alors x_0 est un point d'équilibre globalement asymptotiquement stable pour le système (A.1) défini sur Ω .

A.4 Quelques matrices particulières

Définition A.17. (*Module de stabilité, rayon spectrale*)

Soit A une matrice carrée, si on désigne par $\text{spec}(A)$ l'ensemble des valeurs propres de A .

On appelle *Module de stabilité* de la matrice A , le nombre défini par :

$$\alpha(A) = \max\{\text{Re}(\lambda); \lambda \in \text{Spec}(A)\}$$

La matrice A est dite *stable* si $\alpha(A) < 0$.

On appelle *rayon spectrale* le nombre réel $\rho(A)$ défini par

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

On dit qu'une matrice A est *stable* si ses valeurs propres ont des parties réelles strictement négatives. On dit aussi que la matrice est de Hurwitz.

Théorème A.6 (Théorème de Gerschgorin).

Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$. Le spectre de A est contenu dans la réunion des disques dont les centres sont les coefficients diagonaux a_{ii} de la matrice A et dont les rayons respectifs sont les sommes des valeurs absolues des coefficients extra-diagonaux des lignes correspondantes.

En d'autres termes, pour tout indice i , $1 \leq i \leq n$, si on pose $r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|$, alors

$$\text{Spec}(A) \subset \cup_{i=1}^n B(a_{ii}, r_i)$$

Lemme 2.

Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice carrée.

Si A est une matrice singulière, alors il existe un indice i_0 tel que

$$|a_{i_0 i_0}| \leq \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{i_0 j}|$$

En d'autres mots, le terme $a_{i_0 i_0}$ est dominé par la colonne i_0 .

Preuve du lemme

Soit n un entier naturel quelconque fixé; on va supposer que A est une matrice singulière. Par abus nous allons noter la matrice A et l'endomorphisme de \mathbb{R}^n correspondant par le même symbole A . Puisque A est singulière, $\text{Ker}(A) \neq \{0\}$; soit $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T \in \text{Ker}(A)$; soit i_0 l'indice de la

composante de x telle que x_{i_0} réalise la norme maximum de x (c'est à dire $|x_{i_0}| = \max_{1 \leq i \leq n} |x_i| = \|x\|_\infty$)

$$\begin{aligned} Ax = 0 &\implies (Ax)_{i_0} = \sum_{j=1}^n a_{i_0 j} x_j = 0 \\ &\implies -a_{i_0 i_0} x_{i_0} = \sum_{j=1, j \neq i_0}^n a_{i_0 j} x_j \\ &\implies |a_{i_0 i_0}| |x_{i_0}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{i_0 j}| |x_j| \\ &\leq |x_{i_0}| \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{i_0 j}| \end{aligned}$$

Puisque $x_{i_0} \neq 0$, il vient que

$$|a_{i_0 i_0}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{i_0 j}|$$

ce qui met fin à la preuve du lemme. La conséquence suivante mieux adaptée au théorème que le lemme précédent est la suivante

Corollaire 4.

Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice carrée.

Si A est une matrice singulière, alors il existe un indice i_0 tel que

$$|a_{i_0 i_0}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{i_0 j}|$$

En d'autres termes, le terme général $a_{i_0 i_0}$ est dominé par la colonne i_0

La preuve de ce corollaire est identique à celle du lemme précédent; cependant on remplace la matrice A par sa transposée A^T qui a les propriétés de régularité identiques que la matrice A .

Preuve du théorème A.6

Soit la $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$; alors pour tout $\lambda \in \text{Spec}(A)$, $A - \lambda I$ est une matrice singulière. Le lemme précédent implique que pour tout $\lambda \in \text{Spec}(A)$, il existe $i_\lambda \in \mathbb{N}$, $1 \leq i_\lambda \leq n$ tel que

$$|a_{i_\lambda i_\lambda}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_\lambda}^n |a_{i_\lambda j}|$$

Si on pose $r_i = \sum_{j=1, j \neq i} |a_{i j}|$; l'inégalité précédente est équivalente à : pour tout $\lambda \in \text{Spec}(A)$, il existe $i_\lambda \in \mathbb{N}$, $1 \leq i_\lambda \leq n$, tel que $\lambda \in B(a_{i_\lambda i_\lambda}, r_{i_\lambda})$. Si on considère les boules $B(a_{ii}, r_i)$ pour tout i , $1 \leq i \leq n$, il vient que tout $\lambda \in \text{Spec}(A)$ est dans l'une d'entre elles; on peut donc dire que $\lambda \in \cup_{i=0}^n B(a_{ii}, r_i)$.

Ce qui met fin à la preuve du théorème.

Corollaire 5.

Soit $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice carrée

Le spectre de la matrice A est contenu dans la réunion des disques dont les centres sont les coefficients diagonaux a_{ii} de la matrice A et dont les rayons respectifs sont les sommes

des valeurs absolues des coefficients extra-diagonaux des colonnes correspondantes. En d'autres termes, pour tout i , $1 \leq i \leq n$, si on pose $r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ji}|$, alors

$$\text{Spec}(A) \subset \cup_{i=1}^n B(a_{ii}, r_i)$$

Preuve

Il s'agit d'une conséquence du théorème A.6 et du corollaire 4.

En effet A est à diagonale dominante stricte, alors pour tout i tel que $1 \leq i \leq n$, on a $|a_{ii}| > r_i$ ($r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ji}|$, si ce sont les colonnes qui sont concernées, ou $r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|$ si ce sont les lignes qui sont concernées). Donc aucune des boules $B(a_{ii}, r_i)$ ne contient l'origine de \mathbb{C} . Par conséquent aucune valeur propre de A ne peut être nulle.

Définition A.18. Matrice à diagonale dominante

- Une matrice $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est à diagonale dominante colonne si pour tout i tel que $1 \leq i \leq n$, on a

$$|a_{ii}| \geq \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ji}|$$

- Une matrice $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est à diagonale dominante ligne si pour tout i tel que $1 \leq i \leq n$, on a

$$|a_{ii}| \geq \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|$$

- On parle de matrice à diagonale dominante stricte colonne (respectivement stricte ligne) lorsque les inégalités dans les relations précédentes sont strictes.

Corollaire 6.

Si une matrice A est à diagonale dominante stricte, alors elle est inversible.

C'est une conséquence immédiate du théorème A.6 (on pourra raisonner par l'absurde).

Définition A.19. (Matrice réductible, matrice irréductible)

Soit $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice carrée.

On dit que la matrice A est réductible, si il existe une matrice de permutation P tel que

$$P^T A P = \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} \\ 0 & A_{22} \end{pmatrix} \quad (\text{A.7})$$

La matrice A est dite irréductible si et seulement si elle n'est pas réductible.

A.5 Les matrices de Metzler

Définition A.20.

On appelle matrice de Metzler, toute matrice $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ dont tous les coefficients extra-diagonaux sont positifs. C'est-à-dire

$$a_{ij} \geq 0 \text{ pour tout les } i \text{ et } j \text{ avec } i \neq j$$

Le théorème suivant dû à Perron-Frobenius sera très utile dans l'étude de la stabilité des modèles que nous allons étudier.

Théorème A.7. (Perron - Frobenius) [15]

Soit $A \in \mathcal{M}_{(\mathbb{R}_n)}$ une matrice positive ;

- alors le rayon spectrale $\rho(A)$ de la matrice A est une valeur propre de A et il existe un vecteur propre $v > 0$ qui lui est associé ;
- si de plus la matrice A est irréductible, alors $\rho(A) > 0$ et $v \gg 0$; de plus, $\rho(A)$ est une valeur propre simple et si $u > 0$ est un autre vecteur propre de A , il existe $s > 0$ tel que $u = s v$;
- si B est une matrice telle que $B > A$, alors $\rho(B) > \rho(A)$
- si $A \gg 0$, alors $|\lambda| < \rho(A)$ pour tout autre valeur propre λ de A

Corollaire 7.

Soit $A \in \mathcal{M}_{(\mathbb{R}_n)}$ une matrice de Metzler.

- Le module de stabilité $\alpha(A)$ est une valeur propre de A et il existe un vecteur $v > 0$ tel que $Av = \alpha(A)v$. De plus $Re(\lambda) < \alpha(A)$ pour tout $\lambda \in Spec(A) - \{\alpha(A)\}$.
- Si de plus A est irréductible, alors

1. $\alpha(A)$ est une valeur propre simple ;
2. $v \gg 0$ et pour tout autre vecteur propre positif de A est un multiple de v ;
3. si $\alpha(A) < 0$, alors $-A^{-1} \gg 0$

Preuve :

Il existe un $C \geq 0$ assez grand tel que $A + CI \geq 0$. par conséquent le théorème précédent de Perron-Frobenius peut s'appliquer à $A + CI$ pour un tel $C \geq 0$. En particulier, le rayon spectral $\rho(A + CI) > 0$. On remarque que $Spec(A + CI) = C + Spec(A)$; ce qui implique

$$\alpha(A + CI) = \rho(A + CI) = C + \alpha(A)$$

et par conséquent, $\alpha(A)$ est une valeur propre de A . Si A est irréductible, $A + CI$ est aussi irréductible. Le théorème de Perron-Frobenius appliqué à $A + CI$ implique les propriétés 1,2,3. Par ailleurs, comme $-A^{-1} = \int_0^\infty e^{tA} dt \gg 0$ (4) est vérifié.

Le théorème suivant est important pour l'étude la stabilité des points d'équilibres et la construction de certaines fonctions de Lyapunov.

Théorème A.8. Matrice de Metzler stable

Si $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est une matrice de Metzler, les assertions suivantes sont équivalentes :

1. La matrice de Metzler A est stable,
2. la matrice A est inversible et $-A^{-1} \geq 0$,
3. Si $b \gg 0$, alors l'équation $Ax + b = 0$ admet une solution $x \gg 0$,
4. il existe un vecteur $c > 0$, tel que $Ac \ll 0$,
5. il existe un vecteur $c \gg 0$, tel que $Ac \ll 0$.

Nous donnons une preuve de ce théorème qui est une adaptation d'une preuve similaire trouvée dans [15].

Preuve :

1) \implies 2)

La matrice A est stable, alors elle est inversible et $\alpha(A) < 0$; il existe un scalaire k tel que pour tout

$$x_0 \in \mathbb{R}^n, \|e^{tA} x_0\| \leq K e^{\alpha(A)t} \|x_0\|$$

On en déduit que l'intégrale $\int_0^\infty e^{tA} x_0 dt$ est normalement convergente pour tout point x_0 . par suite la matrice $\int_0^\infty e^{tA} dt$ est absolument convergente :

En effet la fonction $t \in \mathbb{R}_+ \rightarrow e^{tA} \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est dans $L^1(0, \infty)$ et

$$B = \int_0^\infty e^{tA} dt = -A^{-1}$$

Nous allons déterminer le signe de chacun des coefficients de la matrice $B = (b_{ij})$; pour cela considérons la base canonique (e_i) de \mathbb{R}^n ; nous remarquons que :

$$\begin{aligned} b_{ij} &= \left\langle B e_j, e_i \right\rangle = (B e_j)_i = \left\langle \int_0^\infty e^{tA} dt e_j, e_i \right\rangle \\ &= \int_0^\infty \left\langle e^{tA} e_j, e_i \right\rangle dt \\ &= \int_0^\infty (e^{tA} e_j)_i dt \geq 0 \end{aligned}$$

d'où la matrice $-A^{-1} = B \geq 0$.

2) \implies 3)

Soit b un vecteur tel que $b \gg 0$; soit $x = -A^{-1}b$; alors $x \gg 0$ comme produit de deux matrices strictement positives. D'où $Ax + b = 0$

3) \implies 4)

Soit $b \gg 0$ un vecteur de \mathbb{R}_+^n ; soit $c = -A^{-1}b$; il est clair que $Ac = -b \ll 0$. On peut donc conclure qu'il existe un vecteur $c \gg 0$ tel que $Ac \ll 0$.

4) \implies 5)

Il suffit de perturber un peu la propriété 4. En effet soit $\varepsilon > 0$ et $c_1 = c + \varepsilon \sum_{i=1}^n e_i \gg 0$.

Ainsi $Ac_1 = Ac + \varepsilon \sum_{i=1}^n Ae_i$. Par continuité, on peut choisir $\varepsilon > 0$ suffisamment petit tel que $Ac_1 \ll 0$.

5) \implies 1) Considérons dans l'orthant positif l'équation différentielle $\dot{x} = A^T x$. On choisit la fonction

$$V(x) = \langle c, x \rangle$$

Comme par hypothèse $c \gg 0$, alors V est définie positive sur \mathbb{R}_+^n et on a

$$\dot{V}(x) = \langle c, Ax \rangle = \langle A^T c, x \rangle$$

$\dot{V}(x) = 0$ si et seulement si $x = 0$. Ce qui prouve, en vertu du théorème de Lyapunov que la matrice A^T est asymptotiquement stable et par suite que A est stable puisque A et A^T ont les mêmes valeurs propres.

Ce qui achève la démonstration du théorème.

Théorème A.9.

Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice de Metzler.

1. Le module de stabilité $\alpha(A)$ de A est une valeur propre de A à laquelle est associé un vecteur propre positif; c'est à dire qu'il existe $v \in \mathbb{R}_+^n$ tel que $v \neq 0$ et $Av = \alpha(A)v$
2. Si de plus la matrice A est irréductible, alors $\alpha(A)$ est une valeur propre simple de la matrice A à laquelle est associée un vecteur propre positif; c'est à dire qu'il existe $v \in \mathbb{R}_+^n$ tel que $v \gg 0$ et $Av = \alpha(A)v$.

Preuve

Soit $m = \min\{\min_{1 \leq i \leq n} a_{ii}, 0\}$; alors $A - mI \geq 0$. En appliquant à la matrice $A - mI$ le théorème de Perron-Frobenius, il vient que :

$$\text{il existe } v \in \mathbb{R}_+^n; (A - mI)v = \rho(A - mI)v$$

d'où il existe $v \in \mathbb{R}_+^n$ tel que

$$Av = (\rho(A - mI) + m)v$$

le vecteur v est donc un vecteur propre de la matrice A associé à la valeur propre $\rho(A - mI) + m$.

Il est à remarquer que pour une matrice carrée B donnée,

$$\text{Spec}(B + kI) = k + \text{Spec}(B)$$

Or $\rho(A - mI) = \max_{\lambda \in \text{Spec}(A - mI)} \text{Re}(\lambda)$ d'où

$$\rho(A - mI) + m = \max_{\lambda \in \text{Spec}(A - mI + mI)} \text{Re}(\lambda) = \max_{\lambda \in \text{Spec}(A)} \text{Re}(\lambda) = \alpha(A)$$

Donc v est un vecteur propre de A associé à la valeur propre

$$\alpha(A) = \rho(A - mI) + m \in \mathbb{R}$$

La preuve de cet important théorème peut être trouvée dans [65]. Mais compte tenu son importance dans cette thèse, nous la redonnons intégralement ici.

Théorème A.10. (Caractérisation des matrices Metzler stables)

Soit M une matrice de Metzler se mettant sous la forme

$$M = \begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix}$$

M est stable si et seulement si A et $D - CA^{-1}B$ sont stables.

Preuve

Prouvons d'abord la condition nécessaire. Puisque que toute sous matrice principale d'une matrice de Metzler stable est encore une matrice de Metzler stable (voir Varga [130]), alors A et D sont Metzler stables. Comme M est Metzler stable, il existe un vecteur $c = c_1, c_2 \gg 0$, tel que $Mc \ll 0$ (condition I_{28} du théorème 2.3 de [15]). Ce qui signifie que

$$Ac_1 + Bc_2 \ll 0$$

$$Cc_1 + Dc_2 \ll 0$$

Comme A est Metzler stable, on $-A^{-1} \geq 0$ et C est positive. Multiplions $Ac_1 + Bc_2 \ll 0$ par $-CA^{-1}$, on obtient $-Cc_1 - CA^{-1}Bc_2 \ll 0$ et par suite $(D - CA^{-1}B)c_2 \ll 0$. Ce qui prouve, en vertu de I_{28} que $D - CA^{-1}B$ est Metzler stable. Ceci montre la nécessité.

Montrons enfin que la condition est suffisante.

Puisque A et $D - CA^{-1}B$ sont Metzler stables, il existe un vecteur $c_2 \gg 0$ tel que

$$(D - CA^{-1}B)c_2 \ll 0$$

Soit maintenant $c_3 = -A^{-1}Bc_2$, comme A est Metzler stable, on a $-A^{-1} \geq 0$. Comme B est positive et $c_2 \gg 0$, on en déduit que $c_3 \gg 0$ et les inégalités

$$Cc_3 + Dc_2 \ll 0, \quad Ac_3 + Bc_2 \ll 0$$

A étant Metzler stable, il existe un vecteur $v \gg 0$ tel que $Av \ll 0$ (voir théorème A.8). Maintenant, choisit $c_1 = c_3 + \varepsilon v \gg 0$, pour $\varepsilon > 0$. On a

$$Cc_1 + Dc_2 = Cc_3 + Dc_2 + \varepsilon Cv$$

On peut choisir $\varepsilon > 0$ suffisamment petit pour que $Cc_1 + Dc_2 \ll 0$. A ce moment là,

$$Ac_1 + Bc_2 = Ac_3 + Bc_2 + \varepsilon Av \ll 0$$

On a donc trouvé $c = (c_1, c_2) \gg 0$ tel que $Mc \ll 0$, ce qui prouve que M est Metzler stable (voir théorème A.8). Et la condition suffisante est prouvée.

dans le résultat qui suit nous allons montrer que le module de stabilité est une fonction croissante sur les matrices de Metzler.

Théorème A.11 (Ordre et module de stable). [15]

1. S'il existe $v \gg 0$ tel que $Av \leq \beta v$ alors $\alpha(A) \leq \beta$.
2. Si de plus A est irréductible alors $v > 0$ et $Av < \beta v$ entraînent $\alpha(A) < \beta$. En fait on a obligatoirement $v \gg 0$.
3. S'il existe $v > 0$ tel que $sv \leq Av$ alors $s \leq \alpha(A)$.
4. Si de plus A est irréductible alors $s < Av$ entraîne $s < \alpha(A)$.

A.5.1 Matrices de Metzler irréductibles

On va caractériser par une propriété dynamique l'irréductibilité des matrices de Metzler.

Une matrice de Metzler laisse invariant positivement invariant l'orthant positif.

On va d'abord démontrer un premier résultat sur l'irréductibilité.

La définition de l'irréductibilité, pour les matrices de Metzler est équivalente à la propriété suivante :

Proposition 1 (Matrices de Metzler irréductibles).

La matrice de Metzler A est irréductible si et seulement si, pour tout vecteur $x > 0$ appartenant à une face F de \mathbb{R}_+^n , où F est définie par :

$$F = \{x \geq 0 \mid \exists i \in I, \langle e_i \mid x \rangle = 0\}$$

il existe un indice $i \in I$ tel que $\langle e_i \mid x \rangle = 0$ et $\langle e_i \mid Ax \rangle > 0$.

Preuve

D'après le théorème A.12, l'irréductibilité d'une matrice ne dépend que de ses termes hors diagonaux. On peut toujours remplacer A par $A + \lambda I$ pour λ suffisamment grand. La condition d'irréductibilité est équivalente, comme condition de la proposition. S'il existe i tel que $\langle e_i \mid x \rangle = 0$ et $\langle e_i \mid Ax \rangle > 0$, alors c'est équivalent à $\langle e_i \mid x \rangle = 0$ et $\langle e_i \mid (A + \lambda I)x \rangle > 0$.

On va donc supposer sans nuire à la généralité que $A \geq 0$.

La condition est suffisante.

En effet, supposons que pour tout i tel que $\langle e_i \mid x \rangle = 0$, on ait $\langle e_i \mid Ax \rangle > 0$. Soit $F_x = \mathbb{R}^+[0, x]$ la face engendrée par x . Puisque $A \geq 0$, on a $AF_x = \mathbb{R}^+[0, Ax]$. La face F_x est caractérisée par un ensemble d'indices I . On a $F_x = \{x \geq 0 \mid \langle e_i \mid x \rangle = 0\}$. Pour ces indices on a $\langle e_i \mid Ax \rangle = 0$. Par suite $AF_x \subset F_x$ et la matrice A n'est pas irréductible.

La condition est nécessaire.

Si A est réductible, il existe une face, notée par F_x , telle que $AF_x \subset F_x$. Pour tout indice tel que $\langle e_i \mid x \rangle = 0$ on a donc $\langle e_i \mid Ax \rangle = 0$.

Définition A.21.

Un graphe orienté $\mathcal{G} = (X, U)$ est un couple constitué par un ensemble

$X = \{x_1, \dots, x_n\}$ et une partie U de $X \times X$.

Les éléments de X s'appellent les sommets (ou noeuds) du graphe. Un élément $(x, y) \in U$ s'appelle un arc, x est l'origine et y est l'extrémité.

Un graphe orienté (resp. non orienté) est donc un ensemble de sommets avec des arcs orientés (resp. non orientés) liant les sommets.

Définition A.22.

Un chemin est une suite d'arcs (u_1, \dots, u_p) telle que chaque arc u_i ait pour extrémité terminale l'origine de u_{i+1} . On dit que le chemin joint l'origine u_1 à l'extrémité u_p .

Un graphe est dit fortement connexe si tout couple de sommets distincts peut être joint par un chemin.

On peut associer à toute matrice carrée un graphe orienté.

Définition A.23.

On considère une matrice carrée $A = (a_{ij})$. On considère le graphe avec n sommets donnés par l'ensemble $X = \{1, \dots, n\}$.

Un arc joint le sommet i au sommet j si $a_{ji} \neq 0$.

Réciproquement, à tout graphe d'ordre n , on associe une matrice carrée $n \times n$, où $a_{ij} = 1$ s'il existe un arc qui lie i et j et $a_{ij} = 0$ sinon.

On peut caractériser l'irréductibilité d'une matrice de façon élégante, par une propriété de son graphe orienté associé.

Théorème A.12 (Caractérisation d'une matrice irréductible).

La matrice A est irréductible si et seulement si son graphe noté $\mathcal{G}(A)$ est fortement connexe.

Preuve

Condition nécessaire.

Supposons que la matrice A soit irréductible. Soit i un sommet, on définit I l'ensemble des sommets différents de i que l'on peut atteindre à partir du sommet i . C'est à dire l'ensemble des sommets $j \neq i$ tels qu'il existe un chemin joignant i à j .

L'ensemble I est non vide. En effet, si on considère l'ensemble J , le complémentaire du singleton $\{i\}$, comme A est irréductible il existe $k \notin J$ et $j \in J$ tel que $a_{jk} \neq 0$. Mais vu la définition de J , cela veut dire qu'il existe $j \neq i$ tel que $a_{ji} \neq 0$. Autrement dit il existe un arc allant de i à j .

supposons par l'absurde que $I \neq \{1, \dots, n\}$. Par l'irréductibilité de A , il existe $j \in I$ et $k \notin I$ tels que $a_{kj} \neq 0$. Il y a un arc allant de i à k . Mais comme $j \in I$, il est accessible depuis i , donc k est accessible depuis i . C'est une contradiction.

Condition suffisante.

On suppose par l'absurde que le graphe associé est fortement connexe et que A est réductible. Il existe alors un sous ensemble propre d'indices I , tel que si l'on note J son complémentaire, on ait $a_{ji} = 0$ pour tout $i \in I$ et $j \in J$. On choisit un indice $i \in I$ et un indice $j \in J$. C'est toujours possible puisque I est propre. Il existe un chemin joignant i à j . Il existe donc un ensemble d'indices $\{k_1, \dots, k_p\}$ tels que les coefficients suivants soient tous non nuls :

$$a_{j,k_1}; a_{k_1,k_2}; \dots; a_{k_p,i}$$

Avec les hypothèses sur I et sur J , on en déduit que, puisque $a_{k_p,i} \neq 0$, $k_p \notin J$, soit $k_p \in I$. Mais si $k_p \in I$ le même raisonnement appliqué à a_{k_{p-1},k_p} prouve que $k_{p-1} \in I$. Un raisonnement par récurrence finie montre que $j \in I$, ce qui est une contradiction.

Proposition 2.

Si A est une matrice de Metzler irréductible alors aucune trajectoire du système $\dot{x} = Ax$ ne reste peut rester sur une face.

Plus précisément A est une matrice de Metzler irréductible si et seulement si pour tout $t > 0$, on a : $e^{tA} \gg 0$

Preuve

On suppose que cela est faux. Il existe donc $t > 0$ tel que $e^{tA} \in \partial\mathcal{R}_+^{n^2}$. Mais pour tout s , tel que $0 \leq s \leq t$, on a $e^{(t-s)A}e^{sA}$. La matrice $e^{(t-s)A}$ est positive car (A est de Metzler). Elle est inversible. Par conséquent si $e^{sA} \gg 0$ cela entraîne $e^{tA} \gg 0$. On vient de montrer que e^{sA} n'est pas fortement positive pour tout $0 \leq s \leq t$. Il existe un $x > 0$ appartenant à la frontière de l'orthant, tel que $e^{tA}x$ appartienne à la frontière de l'orthant. D'après la proposition précédente, il existe un indice i tel que $\langle e_i | e^{tA}x \rangle = 0$ et $\langle e_i | Ae^{tA}x \rangle > 0$.

La fonction $\varphi(s) = \langle e_i | e^{sA}x \rangle$ est positive pour tout s . Elle s'annule en $t = s$. C'est un minimum, donc sa dérivée s'annule en t . Or

$$\dot{\varphi}(t) = \langle e_i | Ae^{tA}x \rangle > 0.$$

C'est la contradiction cherchée.

Réciproquement, si A est réductible, alors A peut se mettre sous la forme :

$$P^T A P = \begin{bmatrix} A_1 & A_2 \\ 0 & A_4 \end{bmatrix},$$

d'où

$$P^T e^{tA} P = \begin{bmatrix} e^{tA_1} & M(t) \\ 0 & e^{tA_4} \end{bmatrix}.$$

La matrice e^{tA} est réductible et positive, il existe donc un vecteur de la frontière $x > 0$ tel que $e^{tA}x$ soit dans la frontière de l'orthant. e^{tA} ne peut vérifier $e^{tA} \gg 0$.

A.5.2 Décomposition régulière d'une matrice de Metzler

Nous allons démontrer un résultat dû à Varga [130] donc l'utilité est avérée dans la méthode de calcul du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 .

Définition A.24.

Soit une matrice de Metzler A inversible. On appelle décomposition régulière de A , toute décomposition de la forme

$$A = F + V$$

où $F \geq 0$ et V est une matrice de Metzler stable.

On a le théorème suivant démontré par Varga dans [130]. Vu son importance, nous donnerons cette preuve.

Théorème A.13.

Soit une matrice de Metzler A inversible. Pour toute décomposition régulière de A de la forme $A = F + V$, les deux assertions suivantes sont équivalentes.

- 1)- A est une matrice stable.
- 2)- $\rho(-FV^{-1}) < 1$.

Preuve

Supposons que A est une matrice stable, alors d'après le théorème A.8, on a $-A^{-1} \geq 0$.

Les matrices $V = A - F$ et A étant inversibles, on peut écrire

$$-FV^{-1} = -F(A - F)^{-1} = -FA^{-1}(I - FA^{-1})^{-1}$$

On note $G = -FA^{-1}$. C'est une matrice positive. Pour chercher son rayon spectrale, d'après Perron-Frobenius, il suffit de se restreindre aux vecteurs propres positifs. Soit donc $v > 0$ un vecteur propre de G correspondant à une valeur propre $\lambda \geq 0$, soit $Gv = \lambda v$. On a

$$-FV^{-1}v = G(I - G)^{-1}v = \frac{\lambda}{1 + \lambda}v$$

La matrice $-FV^{-1}$ est positive. Réciproquement soit $\mu \geq 0$ une valeur propre relativement à un vecteur propre $v > 0$. Alors $G(I - G)^{-1}v = \mu v$. Les matrices G et $(I + G)^{-1}$ commutent, on en déduit que $Gv = \mu(I + G)v$. Cela entraîne que nécessairement $\mu \neq 1$ et v est un vecteur propre de G relativement à la valeur propre $\frac{\mu}{1 + \mu}$.

La fonction de \mathbb{R}^+ dans $[0, 1[$, définie par $x \mapsto \frac{x}{1 + x}$ est une bijection entre les valeurs propres de $G = -FA^{-1}$ sur celles de $-FV^{-1}$. C'est une fonction monotone. Par conséquent on a

$$\rho(-FV^{-1}) = \frac{\rho(G)}{1 + \rho(G)} < 1.$$

Réciproquement supposons $\rho(-FV^{-1}) < 1$. Alors la matrice $-I - FV^{-1}$ est inversible, c'est en plus une matrice de Metzler. Puisque $\rho(-FV^{-1}) < 1$, on a $\alpha(-I - FV^{-1}) < 1$. C'est donc une matrice de Metzler stable. Son inverse est positive et par conséquent

$$-A^{-1} = (-I - FV^{-1})^{-1}V^{-1} \geq 0$$

Ce qui montre que A est une matrice de Metzler stable d'après le théorème A.8. Cela termine la démonstration.

A.6 Calcul de \mathcal{R}_0 : Méthode de van den Driessche et Watmough

Dans cette technique de calcul, \mathcal{R}_0 est définie comme le rayon spectral de « l'opérateur de la prochaine génération ». La détermination de l'opérateur implique la répartition en deux compartiments; le compartiment des infectés (latents, infectieux...) et le compartiment des individus non infectés.

Cette technique a été élaborée d'abord par Diekmann et Heesterbeek dans [36] et puis reprise par Van den Driessche et Watmough dans [129] pour les systèmes en dimension finie.

On considère un modèle épidémiologique comportant n classes ou compartiments homogènes. Le vecteur x représente l'état du système et x_j est le nombre (ou la concentration) d'individus dans le compartiment j . Les compartiments sont ordonnés de tel sorte que les derniers sont des infectés (latents, infectieux...). Les k premiers compartiments sont les individus libres de l'infection (Susceptibles...).

Soit le vecteur $x = x_j$, $j = 1, \dots, n$, où x_j est le nombre (ou concentration) des individus dans le compartiment j .

Soit $\mathcal{F}_j(x)$ la vitesse d'apparition des infectieux dans le compartiment j . On note par \mathcal{V}_j^+ la vitesse de transfert des individus dans le compartiment j par tout autre moyen et \mathcal{V}_j^- la vitesse de transfert hors du compartiment j . La dynamique définie dans ce compartiment est :

$$\dot{x}_j = \mathcal{F}_j(x) + \mathcal{V}_j^+(x) - \mathcal{V}_j^-(x)$$

On suppose que les fonctions sont au moins C^1 . Si on pose $\mathcal{V}_j(x) = \mathcal{V}_j^+(x) - \mathcal{V}_j^-(x)$ le système précédent devient

$$\dot{x}_j = \mathcal{F}_j(x) + \mathcal{V}_j(x)$$

Un état du système x_0 est sans maladie, si les compartiments des « infectés » sont vides. C'est le « Disease Free Equilibrium » (DFE), c'est à dire pour $j > k$, $(x_0)_j = 0$.

Pour des raisons biologiques on a les propriétés suivantes :

1. $x \geq 0$, $\mathcal{F}_j(x) \geq 0$, $\mathcal{V}_j^+(x) \geq 0$, $\mathcal{V}_j^-(x) \geq 0$ car les flots de matières sont des quantités positives.
Si un compartiment est vide, alors il n'y a pas de transfert d'individus hors du compartiment par la mort, l'infection ou soit par tout autre moyen. Ainsi,
2. si $x_j = 0$ alors $\mathcal{V}_j^- = 0$. En particulier si l'on pose $X_s = \{x \geq 0; x_j = 0, i = 1, \dots, n\}$ et si $x \in X_s$ alors $\mathcal{V}_j^- = 0$. En d'autres termes il ne peut rien sortir d'un compartiment vide.
3. Si $j \leq k$ alors $\mathcal{F}_j(x) = 0$. Cela signifie par définition qu'il ne peut rentrer des infectés dans les compartiments non infectés.
4. Si x_0 est un état sans maladie alors $\mathcal{F}_j(x_0) = 0$ et pour $j > k$, $\mathcal{V}_j^+(x_0) = 0$. Quand il n'y a aucun infecté, il ne peut y avoir de maladie, donc on reste sans infection.

Nous allons maintenant essayer de définir le nombre moyen de ré-infections produites par un individu typique infecté dans un voisinage du DFE.

Considérons la dynamique du système linéarisé au voisinage du point d'équilibre sans maladie, avec une infection bloquée

$$\dot{x} = D\mathcal{V}(x_0)(x - x_0) = DV^+(x_0)(x - x_0) - DV^-(x_0)(x - x_0).$$

Le résultat suivant précise la structure du système linéarisé $DX(x_0)$ au voisinage de l'équilibre sans maladie x_0 .

Lemme 3. *Si x_0 est un DFE, alors les matrices $D\mathcal{F}(x_0)$ et $D\mathcal{V}(x_0)$ se décomposent en blocs*

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

$$D\mathcal{V}(x_0) = \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ 0 & V \end{bmatrix}$$

$F \geq 0$ et V est une matrice de Metzler stable.

La preuve détaillée ce lemme se trouve dans [129].

La matrice $-FV^{-1}$ est appelée la « matrice de seconde génération » (en Anglais « next generation matrix »).

Définition A.25. ([36]) *Le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 est le rayon spectral de la matrice de seconde génération : à savoir*

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

L'interprétation suivante est donnée à la matrice $-FV^{-1}$:

Considérons un individu infecté introduit dans un compartiment $k > m$ d'une population sans maladie. L'entrée (i, k) de la matrice $-V^{-1}$ est le temps moyen que l'individu passera dans le compartiment i au cours de sa vie, en supposant que l'on a bloqué la ré-infection. L'entrée (j, i) de la matrice F est la vitesse à laquelle un infecté dans le compartiment i produit des infections dans le compartiment j . Ainsi l'entrée (j, k) de $-FV^{-1}$ est le nombre espéré de nouvelles infections dans le compartiment j produit par un individu infecté introduit originellement dans le compartiment k . Le rayon spectral de la matrice $-FV^{-1}$ est le nombre de reproduction de base. C'est à dire $\mathcal{R}_0 = \rho(-FV^{-1})$.

A.7 Rappels sur la théorie de contrôle

A.7.1 Observabilité

On considère un système entrée-sortie en dimension finie :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = f(x(t), u(t)) \\ y(t) = h(x(t)) \\ x(t) \in M, \quad u(t) \in U \subset \mathbb{R}^m, \quad y(t) \in \mathcal{Y} \subset \mathbb{R}^q \end{cases} \quad (\text{A.8})$$

où M est un ouvert connexe de \mathbb{R}^n . On suppose que le champ de vecteur f et h sont C^∞ ou analytique (si nécessaire). vecteur $x(t)$ est appelé l'état du système, $u(t)$ est appelé l'entrée ou le contrôle et $y(t)$ est la sortie mesurable du système. Le système (A.8) est appelé un système entrée-sortie où l'entrée

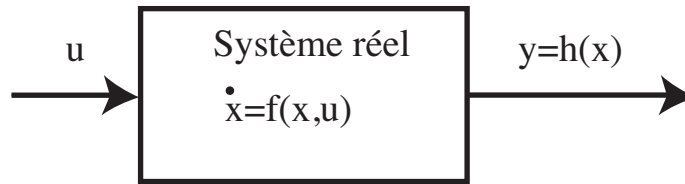


FIGURE A.1 – Système entrée-sortie.

$u(t)$ représente la commande ou le moyen d'action sur le système. La sortie $y(t)$ représente ce que l'on observe du système, généralement sous la forme des mesures. L'introduction de $y(t)$ dans (A.8) est dû au fait que généralement on n'a pas accès à la totalité de l'état : on observe ou mesure une partie de l'état.

La classe des entrées admissibles $\mathcal{U}_{ad} = \{u(\cdot) : t \in \mathbb{R}^+ \mapsto u(t) \in U\}$ est contenu dans l'ensemble des contrôles mesurables à valeurs dans U et qui contient la classe des contrôles constants par morceaux à valeurs dans U .

On note $X_t^{u(\cdot)}(x_0)$ la solution du système (A.8) qui correspond à un contrôle admissible $u(\cdot) \in \mathcal{U}_{ad}$ et avec la condition initiale $x_0 : X_0^{u(\cdot)}(x_0) = x_0$. La sortie correspondante à cette solution est $y(x_0, u(\cdot), t) = h(X_t^{u(\cdot)}(x_0))$.

Etant donnée la connaissance de $y(t)$ et de $u(t)$ pour tout t , peut-on déterminer l'état $x(\cdot)$ pour tout t (ou, ce qui est équivalent, l'état initial $x(0)$) ? C'est l'observabilité du système (A.8).

Définition A.26.

Deux états x_1 et x_2 sont dits indistinguables si $y(x_1, u(\cdot), t) = y(x_2, u(\cdot), t)$ pour toute entrée $u(\cdot) \in \mathcal{U}_{ad}$, et ce pour tout temps t .

En d'autres termes, cela signifie que l'information provenant de la sortie mesurable n'est pas suffisante pour déterminer si l'évolution de ce système est donnée par la solution provenant de x_1 ou de x_2 .

Exemple :

On considère le système suivant

$$\begin{cases} \dot{x} &= u \\ y &= h(x) = (\sin x, \cos x) \end{cases}$$

où $x \in M = \mathbb{R}$, $u \in \mathbb{R}$, $y = (y_1, y_2) \in \mathbb{R}^2$. Nous avons, pour tout réel x , pour tout entier k et pour toute entrée u :

$$y_1(x + 2k\pi, u(\cdot), t) = \sin\left(x + 2k\pi + \int_0^t u(s) ds\right) = \sin\left(x + \int_0^t u(s) ds\right) = y_1(x, u(\cdot), t).$$

$$y_2(x + 2k\pi, u(\cdot), t) = \cos\left(x + 2k\pi + \int_0^t u(s) ds\right) = \cos\left(x + \int_0^t u(s) ds\right) = y_2(x, u(\cdot), t).$$

Ainsi les états x et $x + 2k\pi$ sont indistinguables.

Définition A.27.

Deux états x_1 et x_2 avec $x_1 \neq x_2$ sont dits distinguables s'il existe une entrée $u(\cdot) \in \mathcal{U}_{ad}$ et un temps $t \geq 0$ tels que $y(x_1, u(\cdot), t) \neq y(x_2, u(\cdot), t)$.

Définition A.28.

Le système (A.8) est dit observable si chaque paires distinctes des états initiaux (x_1, x_2) sont distinguables.

Cherchons maintenant les caractérisations d'un système observable. Pour cela, commençons par les systèmes linéaires.

Observabilité des systèmes linéaires

Considérons système linéaire entrée-sortie suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) = Cx(t) \end{cases} \quad (\text{A.9})$$

où $x(t) \in M$, $u(t) \in U \subset \mathbb{R}^m$, $y(t) \in \mathcal{Y} \subset \mathbb{R}^q$, $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$, $B \in \mathcal{M}_{n,m}(\mathbb{R})$ et $C \in \mathcal{M}_{p,n}(\mathbb{R})$. Pour le système (A.9), connaître $x(0)$ et équivalent à connaître $x(t)$. En effet,

$$x(t) = e^{tA}x(0) + \int_0^t e^{(t-s)A}Bu(s)ds$$

De même, si on considère deux états x_1 et x_2 , les sorties correspondantes sont :

$$y(x_1, u(\cdot), t) = Ce^{tA}x_1 + \int_0^t e^{(t-s)A}Bu(s)ds \quad \text{et} \quad y(x_2, u(\cdot), t) = Ce^{tA}x_2 + \int_0^t e^{(t-s)A}Bu(s)ds$$

Ce qui donne :

$$y(x_1, u(\cdot), t) - y(x_2, u(\cdot), t) = Ce^{tA}(x_1 - x_2)$$

Ainsi, x_1 et x_2 sont indistinguables si et seulement si $Ce^{tA}(x_1 - x_2) = 0$ pour tout $t \geq 0$. Comme la fonction exponentielle est analytique, ceci est équivalent à dire que, toutes les dérivées de $t \mapsto Ce^{tA}(x_1 - x_2)$ s'annulent à $t = 0$, i.e,

$$\left. \frac{d^k}{dt^k} Ce^{tA}(x_1 - x_2) \right|_{t=0} = 0, \text{ pour tout } k = 0, 1, 2, \dots,$$

qui peut-être écrit comme :

$$CA^k(x_1 - x_2) = 0, \text{ pour tout } k = 0, 1, 2, \dots \quad (*)$$

Or d'après le théorème de Cayley-Hamilton, il existe des réels a_0, a_1, \dots, a_{n-1} tels que $A^n = a_0I_n + a_1A + \dots + a_{n-1}A^{n-1}$. Ainsi, (*) est équivalent à :

$$C(x_1 - x_2) = CA(x_1 - x_2) = \dots = CA^{n-1}(x_1 - x_2) = 0.$$

Donc x_1 et x_2 sont indistinguables si et seulement si

$$x_1 - x_2 \in \ker C \cap \ker CA \cap \ker CA^2 \cap \dots \cap \ker CA^{n-1}$$

Ainsi le système (A.9) est observable si et seulement si la matrice :

$$\mathbf{O}_{(C,A)} = \begin{pmatrix} C \\ CA \\ CA^2 \\ \vdots \\ CA^{n-1} \end{pmatrix}$$

est de rang n . C'est le critère d'observabilité de Kalman.

Proposition 3 (Critère d'observabilité de Kalman).

Le système linéaire (A.9) est observable si et seulement si

$$\text{rang } \mathbf{O}_{(C,A)} = \text{rang} \begin{pmatrix} C \\ CA \\ CA^2 \\ \vdots \\ CA^{n-1} \end{pmatrix} = n$$

On dit aussi que la paire (C, A) satisfait la condition de rang de Kalman.

Pour une lecture plus détaillée sur l'observabilité, voir [110] ou [124] pour les systèmes non linéaires.

A.7.2 Observateurs

Nous avons vu dans la section précédente que que l'observabilité de (A.8) signifie qu'on peut théoriquement reconstruire l'état $x(t)$ à partir des sorties $y(t)$ et ses dérivées successives. En effet,

$$\begin{pmatrix} C \\ CA \\ CA^2 \\ \vdots \\ CA^{n-1} \end{pmatrix} x(0) = \begin{pmatrix} y(0) \\ y'(0) \\ y''(0) \\ \vdots \\ y^{(n-1)}(0) \end{pmatrix}$$

Cependant en pratique, l'utilisation des dérivé est une méthode très médiocre de la reconstruction de l'état. En effet, les mesures sont souvent perturbées par des bruits, ce qui rends l'erreur de plus en plus grande à chaque l'évaluation des dérivées par différences finies.

Pour éviter l'utilisation des dérivées successives, la notion d'observateur ou capteur logiciel a été développée. Un observateur pour le système (A.8) est un système dynamique dont les entrées sont les entrées et la sortie du système (A.8) qui produit un estimé $\hat{x}(t)$ de $x(t)$ tel que $x(t) - \hat{x}(t) \rightarrow 0$ quand $t \rightarrow +\infty$ et l'erreur d'estimation reste petite si elle commence petite.

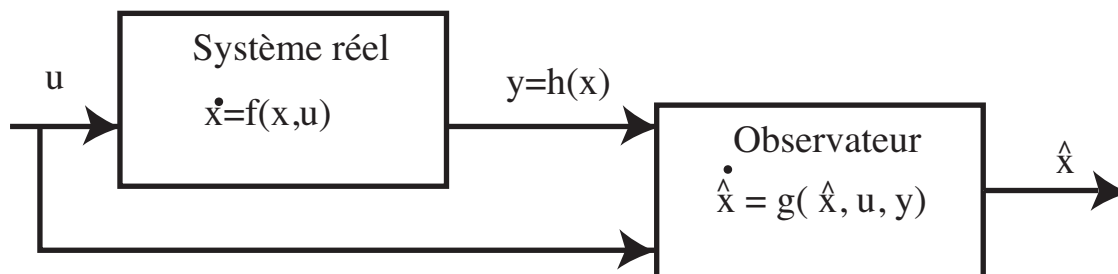


FIGURE A.2 – Un observateur.

Une forme très courante des observateurs est le suivant :

$$\dot{\hat{x}}(t) = g(\hat{x}(t), y(t), u(t)) \tag{A.10}$$

où g est une lisse. On peut choisir un $\hat{x}(0)$ quelconque et résoudre (A.10). Ceci n'est pas possible avec le système (A.8) car sensé représenté un un système réel dont on ne connaît pas $x(0)$.

Si $e(t) = x(t) - \hat{x}(t)$, alors la dynamique de l'erreur est donnée par :

$$\dot{e}(t) = f(x(t), u(t)) - g(\hat{x}(t), y(t), u(t)) \quad (\text{A.11})$$

Pour que le système (A.10) soit un observateur pour le système (A.8), il faut que $e = 0$ soit un équilibre pour le système (A.11). C'est à dire $f(x(t), u(t)) = g(\hat{x}(t), y(t), u(t))$ pour tout x et toutes les entrées admissibles u lorsque t est grand. Par conséquent la solution $e(t) \equiv 0$ de (A.11) est globalement asymptotiquement stable. Si la stabilité est locale alors, alors le système (A.10) est appelé *observateur local* du système (A.8).

Définition A.29.

On appelle *observateur exponentiel* si l'estimation de l'erreur décroît à un taux exponentiel. C'est-à-dire qu'il existe des constantes c et a telles que les solutions $x(t)$ de (A.8) et $\hat{x}(t)$ de (A.10) satisfasse pour toute conditions initiales $x(0)$ et $\hat{x}(0)$,

$$\|x(t) - \hat{x}(t)\| \leq c \|x(0) - \hat{x}(0)\| e^{-at}, \quad \forall t > 0.$$

Pour construire un observateur pour un système donné, on doit trouver une *bonne* fonction g qui satisfait la condition ci-dessus. Pour les systèmes linéaires, ce problème a été résolu par l'observateur de Luenberger. Pour les systèmes non linéaires, il n'y a pas de solution *universelle* mais plusieurs méthodes ont été développées pour certains classes de systèmes [43, 73, 74, 87, 135, 136]. En général, une façon naturelle de construire un observateur pour le système (A.10) est de prendre sa copie et ajouter un terme correctif qui dépend de la différence $h(\hat{x}(t)) - y(t)$, par exemple :

$$g(\hat{x}, y, u) = f(\hat{x}, u) + K(\hat{x})(h(\hat{x}) - y)$$

Observateurs pour les systèmes linéaires

Considérons le système linéaire observable suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t), \\ y(t) = Cx(t), \\ x(t) \in \mathbb{R}^n, \quad u(t) \in U \subset \mathbb{R}^m, \quad y(t) \in \mathbb{R}^q, \\ A, B, \text{ et } C \text{ sont respectivement des matrices } n \times n, \quad n \times m \text{ et } q \times n. \end{array} \right. \quad (\text{A.12})$$

Un observateur (appelé *observateur de Luenberger*) pour ce système est

$$\dot{\hat{x}}(t) = A\hat{x}(t) + Bu(t) + K(y(t) - C\hat{x}(t)) \quad (\text{A.13})$$

où la matrice K , $n \times q$, est à calculer. L'observateur est un système de dimension n de vecteur état $\hat{x}(t)$. Les entrées de l'observateur consiste à une copie des entrées du système original (A.12) et des mesures $y(t)$ disponible à partir du système original (A.12).

L'erreur d'estimation $e(t) = x(t) - \hat{x}(t)$ est gouvernée par l'équation différentielle

$$\begin{aligned}\dot{e}(t) &= Ae(t) - K(y(t) - C\hat{x}(t)) \\ &= Ae(t) - K(Cx(t) - C\hat{x}(t)) \\ &= (A - KC)e(t)\end{aligned}$$

Le système (A.12) a été supposé observable, donc la paire (A, C) est observable et ceci est équivalent à dire que la paire (A^T, C^T) (T = transpose) est contrôlable. Pour une paire de matrices contrôlables, on peut appliquer le théorème de placement de pole (Pole-Shifting Theorem dans la terminologie anglo-saxonne) qui dit que pour tout polynôme d'ordre n ,

$$p(\lambda) = \lambda^n + a_{n-1}\lambda^{n-1} + \dots + a_0$$

il existe une matrice réelle F telle que la matrice $A^T + C^T F$ a $p(\lambda)$ comme polynôme caractéristique. En d'autres termes, pour tout ensemble $\mathcal{S} = \{\alpha_1, \dots, \alpha_n\}$ où les α_i , $i = 1, \dots, n$ sont des nombres complexes qui vérifient $z \in \mathcal{S} \Rightarrow \bar{z} \in \mathcal{S}$, il est possible de trouver une matrice F de telle façon que le spectre de $A^T + C^T F$ soit $\sigma(A^T + C^T F) = \mathcal{S}$.

Puisque le spectre d'une matrice réelle M et celui de sa transposée M^T sont égaux, nous avons :

$$\sigma(A^T + C^T F) = \sigma((A^T + C^T F)^T) = \sigma(A + F^T C)$$

En particulier, il existe une matrice F telle que tous les valeurs propres de $(A + F^T C)$ ont une partie réelle négative. Par conséquent, si nous prenons $K = -F^T$ alors estimation de l'erreur satisfait :

$$\|e(t)\| \leq c e^{-\alpha t}, \text{ où } c > 0, \alpha > 0, \text{ et } \alpha = \max_{\lambda \in \sigma(A-KC)} |\operatorname{Re}(\lambda)|.$$

Il s'en suit que l'observateur de Luenberger (A.13) est un observateur exponentiel pour le système (A.12). De plus le taux de convergence peut être choisi arbitrairement.

Ainsi, si le couple (A, C) est observable, on peut construire un observateur de Luenberger et estimer les états du système (A.12). De plus le taux de convergence de l'observateur vers le système original peut-être choisi arbitrairement. C'est bien beau, mais qu'est ce qui se passe si le couple (A, C) n'est pas observable ?

A.7.3 Changement des coordonnées quand le système n'est pas observable

Si le couple n'est pas observable, alors on peut faire un changement de coordonnées pour isoler les états observables et les états non observable.

Soit le système générique :

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax \\ y = Cx \end{cases} \quad (*)$$

Le couple (A, C) n'est pas observable, donc la matrice d'observabilité de Kalman

$$\mathcal{O}_{(C,A)} = \begin{pmatrix} C \\ CA \\ CA^2 \\ \vdots \\ CA^{n-1} \end{pmatrix}$$

est singulière. Soit $\text{rang}(\mathcal{O}) = r < n$, alors il existe une matrice inversible $n \times n$, T , et une matrice $pn \times r$, $\tilde{\mathcal{O}}_1$, de rang r telle que

$$\mathcal{O} = [\tilde{\mathcal{O}}_1, 0]T$$

$$\tilde{x} = Tx \tag{A.14}$$

Ainsi, on a :

$$\dot{\tilde{x}} = \underbrace{T\bar{A}T^{-1}}_{\tilde{A}} \tilde{x} \quad \text{et} \quad y = \underbrace{CT^{-1}}_{\tilde{C}} \tilde{x}$$

On a le théorème suivant

Théorème A.14.

Dans ces coordonnées, si on partitionne l'état $\tilde{x} = \begin{pmatrix} \tilde{x}_1 \\ \tilde{x}_2 \end{pmatrix}$, avec \tilde{x}_1 de dimension r et une partition compatible :

$$\tilde{A} = \begin{pmatrix} \tilde{A}_{11} & \tilde{A}_{12} \\ \tilde{A}_{21} & \tilde{A}_{22} \end{pmatrix} \quad \tilde{C} = (\tilde{C}_1, \tilde{C}_2)$$

Alors $\tilde{A}_{12} = 0$ et $\tilde{C}_2 = 0$ et le couple $(\tilde{A}_{11}, \tilde{C}_1)$ est observable.

Preuve.

On a :

$$\begin{aligned} CA^k T^{-1} &= CT^{-1} T A^k T^{-1} \\ &= \tilde{C} \tilde{A}^k \end{aligned}$$

Donc

$$[\tilde{\mathcal{O}}_1, 0] = \mathcal{O}T^{-1} = \begin{bmatrix} \tilde{C} \\ \tilde{C}\tilde{A} \\ \vdots \\ \tilde{C}\tilde{A}^{\tilde{n}-1} \end{bmatrix}$$

et

$$\tilde{C}\tilde{A}^k = \begin{bmatrix} 0 \\ I_{n-r} \end{bmatrix} = 0 \text{ pour tout } k.$$

Ainsi $\tilde{C}_2 = 0$. Par conséquent

$$\begin{aligned} \tilde{\mathcal{O}}_1 \tilde{A}_{12} &= [\tilde{\mathcal{O}}_1, 0] \begin{bmatrix} \tilde{A}_{11} & \tilde{A}_{12} \\ \tilde{A}_{21} & \tilde{A}_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ I_{n-r} \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \tilde{C}\tilde{A} \\ \vdots \\ \tilde{C}\tilde{A}^n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ I_{n-r} \end{bmatrix} \\ &= 0 \end{aligned} \tag{A.15}$$

ce qui implique que $\tilde{A}_{12} = 0$ puisque $\tilde{\mathcal{O}}_1$ est de plein rang en colonne. \square

Ainsi, si $\tilde{x} = \begin{pmatrix} \tilde{x}_1 \\ \tilde{x}_2 \end{pmatrix}$ avec \tilde{x}_1 de dimension r , le système (*), sera équivalent à

$$\begin{cases} \dot{\tilde{x}}_1 = \tilde{A}_{11}\tilde{x}_1 \\ \dot{\tilde{x}}_2 = \tilde{A}_{21}\tilde{x}_1 + \tilde{A}_{22}\tilde{x}_2 \\ y = \tilde{C}_1\tilde{x}_1 \end{cases} \quad (**)$$

Les états \tilde{x}_1 sont les états observables du système (*) tandis que les états \tilde{x}_2 sont les états non observable du système.

DéTECTABILITÉ

Définition A.30. Une paire (A, C) est dite détectable s'il existe une matrice L telle que $A - LC$ est stable.

Comme nous l'avons vu, l'équation de l'erreur d'estimation de l'observateur de Luenberger est $\dot{e}(t) = (A - LC)e(t)$. Si (A, C) est détectable, l'erreur de l'estimation converge encore vers 0. Ainsi pour estimer les états de (A.12), l'hypothèse de détectabilité, qui est plus faible que l'observabilité, suffit. Cependant, on ne peut plus assigner un taux de convergence arbitraire, c'est à dire on ne peut plus garantir que l'erreur converge vers 0 à un certain taux. En effet, supposons que (A, C) n'est pas observable et effectuons le changement de coordonnées de la sous-section précédente $\tilde{x} = Tx$. On a :

$$\begin{cases} \begin{pmatrix} \dot{\tilde{x}}_1 \\ \dot{\tilde{x}}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \tilde{A}_{11} & 0 \\ \tilde{A}_{21} & \tilde{A}_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{x}_1 \\ \tilde{x}_2 \end{pmatrix} \\ y = [\tilde{C}_1, 0]\tilde{x} \end{cases}$$

Donc

$$T(A - LC)T^{-1} = \tilde{A} - \tilde{L}\tilde{C} = \begin{pmatrix} \tilde{A}_{11} & 0 \\ \tilde{A}_{21} & \tilde{A}_{22} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \tilde{L}_1 \\ \tilde{L}_2 \end{pmatrix} [\tilde{C}_1, 0] = \begin{pmatrix} \tilde{A}_{11} - \tilde{L}_1\tilde{C}_1 & 0 \\ \tilde{A}_{21} - \tilde{L}_2\tilde{C}_1 & \tilde{A}_{22} \end{pmatrix}$$

Ainsi, les valeurs propres de l'observateur :

$$\text{spec}(A - LC) = \text{spec}(\tilde{A} - \tilde{L}\tilde{C}) = \text{spec}(\tilde{A}_{11} - \tilde{L}_1\tilde{C}_1) \cup \text{spec}(\tilde{A}_{22})$$

C'est à dire, les valeurs propres de \tilde{A}_{22} ne sont pas changé par \tilde{L} .

A.7.4 Observateurs à entrée inconnues

Les observateurs à entrée inconnues sont observateurs d'une classe de système linéaire suivant :

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) + Ed(t) \quad (\text{A.16a})$$

$$y(t) = Cx(t) \quad (\text{A.16b})$$

où le $x(t) \in \mathbb{R}^n$ est vecteur état, $u(t) \in \mathbb{R}^p$ l'entrée connue ou la commande, $d(t) \in \mathbb{R}^q$ l'entrée inconnue et $y(t) \in \mathbb{R}^m$ la sortie mesurée. A , B , E et C sont les matrices connues de dimension appropriées. La matrice E est supposée être de plein rang.

La notion d'entrée inconnue d représente les incertitudes liée au système lors de la modélisation telle que les non-linéarités, la méconnaissance de certains paramètres ou les bruits dans les mesures [59].

La théorie des observateurs à entrées inconnues consiste en la construction d'un observateur de type Luenberger dont l'erreur d'estimation tends vers zéro et que cette erreur est indépendante de l'entrée inconnue $d(t)$. La structure d'un observateur à entrée inconnues (UIO : Unknown Input Observer) est la suivante :

$$\begin{cases} \dot{z}(t) = Fz(t) + Tu(t) + Gy(t) \\ \hat{x}(t) = z(t) + Hy(t) \end{cases} \quad (\text{A.17})$$

où $z(t) \in \mathbb{R}^s$ étant le vecteur état de l'UIO et \hat{x} le vecteur état estimé du système (A.16). F , G , T et H sont des matrices de dimensions appropriées qui stabilisent l'UIO et qui découple l'entrée inconnue. Si $s = n$, l'UIO (A.17) est appelé observateur complet. Si $s_{min} < p < n$ où $s_{min} = n - m$, c'est un observateur réduit et enfin si $s = s_{min}$, c'est un observateur minimal. On suppose dans toute la suite que $s = n$. On s'intéresse aux observateurs complets.

La littérature sur la construction des observateurs à entrées inconnues a connue un succès particulier ces dernières années et diverses méthodes ont été proposées [18, 27, 29, 39, 50, 58, 59, 70, 75, 100, 133, 134].

Wang et al. [133] ont proposé un observateur d'ordre minimal pour le système (A.16) indépendant de l'entrée inconnue. Kuvda et al. [75] ont donné les conditions d'existence d'un tel observateur. A partir de cela, différentes méthodes ont été utilisées pour prouver l'existence de l'UIO. Une approche géométrique a été proposée par Bhattacharyya [18], l'algorithme d'inversion de Silverman par Kobayashi et Nakamizo [70]. Miller et Mukunda [100] ont utilisés la théorie des matrices inverses généralisées

tant disque Fairman et *al.* [39] ont utilisés la technique de décomposition en valeurs singulières. Dans [58], Hou et Muller ont fait une étude complète pour un observateur réduit de (A.16). Yang et Wilde [134] ont construit un observateur d'ordre plein de (A.16). Un plus tard, Hou et Muller dans [59] et Darouach et *al.* dans [29] construisent des UIO pour (A.16) et donnent les conditions de son existence. Nous allons nous basé sur la littérature [27, 29, 59] pour donner les conditions d'existence d'un UIO et sa construction.

La clé de la construction de l'IUO consiste à faire découpler le (A.16) de l'entrée inconnue $d(t)$ et ensuite les choses deviennent plus ou moins classiques. Pour cela, on considère l'équation des mesures $y(t) = Cx$ et par dérivation on obtient :

$$\begin{aligned}\dot{y} &= C\dot{x} \\ &= CAx + CBu + CE d\end{aligned}$$

Et donc

$$CEd = \dot{y} - CBu - CAx \quad (\text{A.18})$$

Par la théorie des matrices inverses généralisées [115], une solution de (A.18) est

$$d = (CE)^-(\dot{y} - CBu - CAx) + (I_q - (CE)^-CE)\tilde{d} \quad (\text{A.19})$$

où \tilde{d} est un vecteur quelconque arbitraire, $(CE)^-$ est l'inverse généralisé de CE et I_d la matrice identité. Notons que \tilde{d} peut être vu comme une nouvelle disturbance.

En substituant (A.19) dans (A.16), on obtient :

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= Ax(t) + Bu(t) + E[(CE)^-(\dot{y} - CBu - CAx) + (I_q - (CE)^-CE)\tilde{d}] \\ &= (A - E(CE)^-CA)x(t) + (B - E(CE)^-CB)u(t) + E(CE)^-\dot{y} + E(I_q - (CE)^-CE)\tilde{d} \\ &= (I_n - E(CE)^-C)Ax(t) + (I_n - E(CE)^-C)Bu(t) + E(CE)^-\dot{y} + (I_n - E(CE)^-C)E\tilde{d}\end{aligned}$$

Ainsi, pour cette expression de $x(t)$ soit découpler de la disturbance, i.e de l'entrée inconnue $d(t)$, il faut que

$$(I_n - E(CE)^-C)E = 0 \quad (\text{A.20})$$

Si $(I_n - E(CE)^-C)E = 0$, qu'on verra que c'est une condition nécessaire pour pour la construction de l'IUO, le système (A.16) deviendra :

$$\dot{x}(t) = (I_n - E(CE)^-C)Ax(t) + (I_n - E(CE)^-C)Bu(t) + E(CE)^-\dot{y} \quad (\text{A.21a})$$

$$y(t) = Cx(t) \quad (\text{A.21b})$$

En prenant $y(t)$ et $\dot{y}(t)$ comme des entrées, et que si le couple $((I - E(CE)^-C)A, C)$ est détectable, on peut construire un observateur de type Luenberger de (A.21).

Regardons maintenant comment choisir les matrices F , G et H dans (A.17) pour que l'erreur $e(t) = x(t) - \hat{x}(t)$ tende asymptotiquement vers 0.

Posons

$$\bar{A} = (I_n - E(CE)^{-1}C)A \quad \text{et} \quad \bar{B} = (I_n - E(CE)^{-1}C)B$$

On a :

$$\begin{aligned} \dot{e}(t) &= \dot{x} - \dot{\hat{x}} \\ &= \bar{A}x + \bar{B}u + E(CE)^{-1}\dot{y} - \dot{z} - H\dot{y} \\ &= \bar{A}x + \bar{B}u - Fz - Tu - Gy + (E(CE)^{-1} - H)\dot{y} \\ &= \bar{A}x - F(\hat{x} - Hy) - Gy + (\bar{B} - T)u + (E(CE)^{-1} - H)\dot{y} \\ &= \bar{A}x - F\hat{x} + FHCx - GCx + (\bar{B} - T)u + (E(CE)^{-1} - H)\dot{y} \\ &= (\bar{A} + FHC - GC)x - F\hat{x} + (\bar{B} - T)u + (E(CE)^{-1} - H)\dot{y} \\ &= (\bar{A} + FHC - GC)(x - \hat{x}) + (\bar{A} + FHC - GC)\hat{x} - F\hat{x} + (\bar{B} - T)u + (E(CE)^{-1} - H)\dot{y} \\ &= \left[\bar{A} - (G - FH)C \right] e + \left[\bar{A} - (G - FH)C - F \right] \hat{x} + (\bar{B} - T)u + (E(CE)^{-1} - H)\dot{y} \quad (\text{A.22}) \end{aligned}$$

Ainsi, pour que la dynamique l'erreur soit homogène, il faut que :

- i) $H = E(CE)^{-1}$
- ii) $F = \bar{A} - (G - FH)C$
- iii) $T = \bar{B}$

Avec ces conditions, la dynamique de l'erreur (A.22), s'écrit

$$\dot{e}(t) = Fe(t)$$

Cependant pour que l'erreur converge asymptotiquement vers 0, la matrice F doit être une matrice de stable. En posant $L = G - FH$, F s'écrit sous la forme

$$F = \bar{A} - LC$$

Il est bien connu que pour choisir arbitrairement les valeurs propres de $F = \bar{A} - LC$ par un choix judicieux de L , il faut et il suffit que la matrice le couple (\bar{A}, C) soit observable.

Si le couple (\bar{A}, C) n'est pas observable, on peut choisir L telle que $F = \bar{A} - LC$ soit asymptotiquement stable si et seulement si le couple (\bar{A}, C) est détectable.

Ainsi, avec les conditions *i*), *ii*) et *iii*) ci-haut, l'observateur IUO (A.17) devient :

$$\begin{cases} \dot{z}(t) = (\bar{A} - LC)z(t) + \bar{B}u(t) + (L + (\bar{A} - LC)E(CE)^{-1})y(t) \\ \hat{x}(t) = z(t) + E(CE)^{-1}y(t) \end{cases} \quad (\text{A.23})$$

La question maintenant c'est quand est ce que cet observateur existe? Comme on a vu un peu plus haut que les conditions d'existence d'un observateur IUO est la condition nécessaire (A.20) et la détectabilité du couple (\bar{A}, C) comme l'illustre le théorème suivant, mais il existe d'autres conditions équivalentes

Théorème A.15.

Pour le système (A.16) une condition nécessaire et suffisante pour l'existence un observateur à entrée inconnue est

$$(I_n - E(CE)^{-1}C)E = 0 \quad \text{et que le couple } (\bar{A}, C) \quad \text{est détectable}$$

Théorème A.16.

Pour le système (A.16) une condition nécessaire et suffisante pour l'existence un observateur à entrée inconnue est

a) $\text{rg}(CE) = E$

b) Le couple (\bar{A}, C) est détectable

Pour prouver l'équivalence de ces deux théorèmes, il suffit de prouver que

$$\text{rg}(CE) = E \iff (I_n - E(CE)^{-1}C)E = 0$$

\implies) Supposons que $\text{rg}(CE) = E$, donc la matrice CE est de plein rang car E l'est. Ainsi une matrice inverse généralisée de CE existe et que

$$(CE)^{-} = [(CE)^T CE]^{-1} (CT)^T$$

Ainsi

$$\begin{aligned} E(CE)^{-}CE &= E[(CE)^T CE]^{-1} (CT)^T CE \\ &= E \end{aligned}$$

D'où le résultat.

\impliedby) Supposons que $(I_n - E(CE)^{-1}C)E = 0$ ou encore $E(CE)^{-1}CE = E$, c'est-à-dire

$$(CE)^T (E(CE)^{-})^T = E^T$$

Ceci prouve que E^T appartient à l'espace rang de $(CE)^T$. Par conséquent $\text{rg}(E^T) \leq \text{rg}((CE)^T)$ ou encore

$$\text{rg}(E) \leq \text{rg}(CE) \tag{A.24}$$

Or

$$\begin{aligned} \text{rg}(CE) &\leq \min\{\text{rg}(E), \text{rg}(CE)\} \\ &\leq \text{rg}(E) \end{aligned} \tag{A.25}$$

Ainsi, avec (A.24) et (A.25), on a :

$$\text{rg}(CE) = \text{rg}(E)$$

On a prouvé ainsi l'équivalence des deux théorèmes.

Bibliographie

- [1] A. S. ACKLEH AND L. J. S. ALLEN, *Competitive exclusion and coexistence for pathogens in an epidemic model with variable population size*, J. Math. Biol., 47 (2003), pp. 153–168.
- [2] A. S. ACKLEH AND L. J. S. ALLEN, *Competitive exclusion in sis and sir epidemic models with total cross immunity and density-dependent host mortality*, Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. B, 5 (2005), pp. 175–188.
- [3] P. ADDA AND D. BICHARA, *Global stability for sir and sirs models with differential mortality*, International Journal of Pure and Applied Mathematics, 80 (2012).
- [4] M. AIKAWA, *Human cerebral malaria*, Am. J. Trop. Med. Hyg., 39 (1988), pp. 3–110.
- [5] L. J. S. ALLEN, M. LANGLAIS, AND C. J. PHILLIPS, *The dynamics of two viral infections in a single host population with applications to hantavirus*, Math. Biosci., 186 (2003), pp. 191–217.
- [6] R. A. AMSTRONG AND R. MCGEHEE, *Competitive exclusion*, The American Naturalist, 115 (1980), pp. 151–170.
- [7] R. M. ANDERSON AND R. MAY, *Coevolution of hosts and parasites*, Parasitology, 85 (1982), pp. 411–426.
- [8] R. M. ANDERSON AND R. M. MAY, *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control*, Oxford science publications, 1991.
- [9] R. M. ANDERSON, R. M. MAY, AND S. GUPTA, *Non-linear phenomena in host-parasite interactions.*, Parasitology, 99 Suppl (1989), pp. S59–79.
- [10] V. ANDREASEN, J. LIN, AND S. A. LEVIN, *The dynamics of cocirculating influenza strains conferring partial cross-immunity*, J. Math. Biol., 35 (1997), pp. 825–842.
- [11] V. ANDREASEN AND A. PUGLIESE, *Pathogen coexistence induced by density-dependent host mortality*, J. Theoret. Biol., (1995), pp. 159–165.
- [12] R. ANTIA, B. LEVIN, AND R. MAY, *Within-host population dynamics and the evolution and maintenance of microparasite virulence*, Amer. Naturalist, 144 (1994), pp. 457–472.

- [13] J. L. ARON AND R. M. MAY, *Population Dynamics of Infectious Diseases, Theory and Applications*, R.M. Anderson (ed.), Population and Community Biology Series, Chapman and Hall, London, New York, 1982, ch. The population dynamics of malaria.
- [14] N. BAILEY, *The Biomathematics of Malaria*, Charles Griffin; London, 1982.
- [15] A. BERMAN AND R. J. PLEMMONS, *Nonnegative matrices in the mathematical sciences*, vol. 9 of Classics in Applied Mathematics, Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), Philadelphia, PA, 1994. Revised reprint of the 1979 original.
- [16] D. BERNOULLI, *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causee par la petite vérole.*, Mem. Math. Phys. Acad. Roy. Sci., Paris, 1 (1766).
- [17] N. P. BHATIA AND G. P. SZEGÖ, *Stability Theory of Dynamical Systems*, Springer-Verlag, 1970.
- [18] S. P. BHATTACHARYYA, *Observer design for linear systems with unknown inputs*, IEEE Trans. Automati. Contr, AC-23 (1978), pp. 483–484.
- [19] D. BICHARA, A. CAICEDO-CASSO, D. TORO-ZAPATA, AND S. LEE, *Analysis and optimal control of an hiv model with immune response*, tech. rep., Arizona State University, <http://mtbi.asu.edu/research/archive/paper/analysis-and-optimal-control-hiv-model-immune-response>, 2011.
- [20] D. BICHARA, N. COZIC, AND A. IGGIDR, *On the estimation of sequestered parasite population in falciparum malaria patients*, tech. rep., INRIA, 2012. Work in progress.
- [21] D. BICHARA, A. IGGIDR, AND G. SALLET, *Competitive exclusion principle for sis and sir models with n strains*, Tech. Rep. 7902, INRIA, <http://hal.inria.fr/hal-00677609>, 2012.
- [22] H. BREMERMAN AND H. R. THIEME, *A competitive exclusion principle for pathogen virulence*, J. Math. Biol., (1989), pp. 179–190.
- [23] S. BUSENBERG AND P. VAN DEN DRIESSCHE, *Analysis of a disease transmission model in a population with varying size*, J Math Biol, 28 (1990), p. 257.
- [24] S. BUSENBERG AND P. VAN DEN DRIESSCHE, *A method for proving the nonexistence of limit cycles.*, J. Math. analysis applic., 172 (1993), pp. 463–479.
- [25] C. CASTILLO-CHAVEZ, W. HUANG, AND J. LI, *Competitive exclusion in gonorrhoea models and other sexually transmitted diseases*, SIAM J. Appl. Math., 56 (1996), pp. 494–508.
- [26] —, *Competitive exclusion and coexistence of multiple strains in an SIS STD model*, SIAM J. Appl. Math., 59 (1999), pp. 1790–1811 (electronic).
- [27] J. CHEN AND R. J. PATTON, *Robust Model-based Fault Diagnosis for Dynamic Systems*, Boston : Kluwer Academic Publishers, 1999.
- [28] W. E. COLLINS AND G. M. JEFFERY, *A retrospective examination of sporozoite- and trophozoite-induced infections with plasmodium falciparum in patients previously infected with heterologous species of plasmodium : effect on development of parasitologic and clinical immunity.*, Am J Trop Med Hyg, (1999).
- [29] M. DAROUACH, M. ZASADZINSKI, AND S. J. XU, *Full order observers desing for linear systems with unknown inputs*, IEEE Trans. Automati. Contr, 39 (1994), pp. 606–609.

- [30] R. J. DE BOER AND A. S. PERELSON, *Towards a general function describing t cell proliferation.*, J Theor Biol, 175 (1995), pp. 567–76.
- [31] M. C. DE JONG, O. DIEKMANN, AND H. HEESTERBEEK, *How does transmission of infection depend on population size ?*, in Epidemic models. Their structure and relation to data, D. Mollison, ed., Cambridge University Press, 1995, pp. 85–94.
- [32] P. DE LEENHEER AND S. S. PILYUGIN, *Immune response to a malaria infection : properties of a mathematical model*, J Biol. Dynamics, 2 (2008), pp. 102–120.
- [33] P. DE LEENHEER AND H. L. SMITH, *Virus dynamics : A global analysis.*, SIAM J. Appl. Math., 63 (2003), pp. 1313–1327.
- [34] T. DHIRASAKDANON AND H. R. THIEME, *Persistence of vertically transmitted parasite strains which protect against more virulent horizontally transmitted strains*, in Modeling and dynamics of infectious diseases, vol. 11 of Ser. Contemp. Appl. Math. CAM, Higher Ed. Press, Beijing, 2009, pp. 187–215.
- [35] O. DIEKMANN, *A beginner's guide to adaptive dynamics*, in Mathematical modelling of population dynamics, vol. 63 of Banach Center Publ., Polish Acad. Sci., Warsaw, 2004, pp. 47–86.
- [36] O. DIEKMANN, J. A. P. HEESTERBEEK, AND J. A. J. METZ, *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, J. Math. Biol., 28 (1990), pp. 365–382.
- [37] K. DIETZ AND J. HEESTERBEEK, *Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited.*, Math. Biosci., 180 (2002), pp. 1–21.
- [38] M. EICHNER, H. H. DIEBNER, L. MOLINEAUX, W. E. COLLINS, G. M. JEFFERY, AND K. DIETZ, *Genesis, sequestration and survival of plasmodium falciparum gametocytes : parameter estimates from fitting a model to malariatherapy data.*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 95 (2001), pp. 497–501.
- [39] F. W. FAIRMAN, S. S. MAHIL, AND L. LUK, *Disturbance decoupled observer design via singular value decomposition*, IEEE Trans. Automati. Contr, AC-29 (1984), pp. 84–86.
- [40] A. FALL, A. IGGIDR, G. SALLET, AND J. J. TEWA, *Epidemiological models and Lyapunov functions*, Math. Model. Nat. Phenom., 2 (2007), pp. 55–73.
- [41] M. FISHMAN AND A. PERELSON, *Lymphocytes memory and affinity selection*, J. Theoret. Biol., 173 (1996).
- [42] G. GAUSE, *The struggle for existence*, Williams and Wilkins, reprinted 1964 Hafner, 1934.
- [43] J. GAUTHIER, H. HAMMOURI, AND S. OTHMAN, *A simple observer for nonlinear systems : applications to bioreactors*, IEEE Trans. Autom. Control, 37 (1992), pp. 875–880.
- [44] B. S. GOH, *Global stability in many-species systems*, Amer. Naturalist, (1977), pp. 135–143.
- [45] M. B. GRAVENOR AND D. KWIATKOWSKI, *An analysis of the temperature effects of fever on the intra-host population dynamics of plasmodium falciparum.*, Parasitology, 117 (Pt 2) (1998), pp. 97–105.

- [46] M. B. GRAVENOR AND A. LLOYD, *Reply to : Models for the in-host dynamics of malaria revisited : errors in some basic models lead to large over-estimates of growth rates*, *Parasitology*, 117 (1998), pp. 409–410.
- [47] M. B. GRAVENOR, A. L. LLOYD, P. G. KREMSNER, M. A. MISSINOU, M. ENGLISH, K. MARSH, AND D. KWIATKOWSKI, *A model for estimating total parasite load in falciparum malaria patients.*, *J Theor Biol*, 217 (2002), pp. 137–48.
- [48] M. B. GRAVENOR, A. R. MCLEAN, AND D. KWIATKOWSKI, *The regulation of malaria parasitaemia : parameter estimates for a population model.*, *Parasitology*, 110 (Pt 2) (1995), pp. 115–22.
- [49] M. B. GRAVENOR, M. B. VAN HENSBROEK, AND D. KWIATKOWSKI, *Estimating sequestered parasite population dynamics in cerebral malaria.*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (1998), pp. 7620–4.
- [50] Y.-P. GUAN AND M. SAIF, *A novel approach to the design of unknown inputs observers*, *IEEE Trans. Automati. Contr*, 36 (1991).
- [51] J. HALE, *Ordinary differential equations*, Krieger, 1980.
- [52] H. W. HETHCOTE, *Qualitative analyses of communicable disease models.*, *Math. Biosci.*, 28 (1976), pp. 335–356.
- [53] ———, *Three basic epidemiological models*, in *Applied mathematical ecology* (Trieste, 1986), vol. 18 of *Biomathematics*, Springer, Berlin, 1989, pp. 119–144.
- [54] ———, *The mathematics of infectious diseases*, *SIAM Rev.*, 42 (2000), pp. 599–653 (electronic).
- [55] H. W. HETHCOTE AND H. R. THIEME, *Stability of the endemic equilibrium in epidemic models with subpopulations*, *Math. Biosci.*, 75 (1985), pp. 205–227.
- [56] C. HETZEL AND R. M. ANDERSON, *The within-host cellular dynamics of bloodstage malaria : theoretical and experimental studies.*, *Parasitology*, 113 (Pt 1) (1996), pp. 25–38.
- [57] M. W. HIRSCH AND H. L. SMITH, *Monotone dynamical systems*, in *Handbook of differential equations : ordinary differential equations*. Vol. II, Elsevier B. V., Amsterdam, 2005, pp. 239–357.
- [58] M. HOU AND P. MÜLLER, *Design of observers for linear systems with unknown inputs*, *IEEE Transactions on automatic control*, 37 (1992).
- [59] ———, *Disturbance decoupled observer design : A unified viewpoint*, *IEEE Transactions on automatic control*, 39 (1994), pp. 1338–1341.
- [60] S. HSU, H. SMITH, AND P. WALTMAN, *Competitive exclusion and coexistence for competitive systems on ordered banach spaces*, *Trans. Amer. Math. Soc.*, 348 (1996).
- [61] A. IGGIDR, J.-C. KAMGANG, G. SALLET, AND J.-J. TEWA, *Global analysis of new malaria intrahost models with a competitive exclusion principle*, *SIAM J. Appl. Math.*, 67 (2006), pp. 260–278 (electronic).
- [62] S. IWAMI AND T. HARA, *Global stability of a generalized epidemic model*, *J. Math. analysis applic.*, 362 (2010), pp. 286–300.
- [63] J. A. JACQUEZ, C. P. SIMON, AND J. KOOPMAN, *The reproduction number in deterministic models of contagious diseases*, *Comment. Theor. Biol.*, 2 (1991).

- [64] J. A. JACQUEZ, C. P. SIMON, AND J. KOOPMAN, *Core groups and the r_0 s for subgroups in heterogeneous SIS and SI models*, in *Epidemics models : their structure and relation to data*, D. ed., ed., Cambridge University Press, 1996, pp. 279–301.
- [65] J. KAMGANG AND G. SALLET, *Computation of threshold conditions for epidemiological models and global stability of the disease free equilibrium*, *Math. Biosci.*, 213 (2008), pp. 1–12.
- [66] M. J. KEELING AND P. ROHANI, *Modeling Infectious Diseases in humans and animals*, Princeton University Press, 2007.
- [67] W. O. KERMACK AND A. G. MCKENDRICK, *A contribution to the mathematical theory of epidemics - i*, *Proc. Royal Soc. London*, 115 (1927), pp. 700–721.
- [68] —, *A contribution to the mathematical theory of epidemics - part ii*, *Proc. Royal Soc. London*, 138 (1932), pp. 55–83.
- [69] —, *A contribution to the mathematical theory of epidemics - part iii*, *Proc. Royal Soc. London*, 141 (1933), pp. 94–112.
- [70] N. KOBAYASHI AND T. NAKAMIZO, *An observer design for linear systems with unknown inputs*, *Int. J. Control*, 35 (1982), pp. 605–619.
- [71] A. KORBEINIKOV AND P. MAINI, *Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS models*, *Math. Med. Biol.*, 21 (2004), pp. 75–83.
- [72] A. KORBEINIKOV AND G. WAKE, *Lyapunov functions and global stability for SIR, SIRS, and SIS epidemiological models*, *Appl. Math. Lett.*, 15 (2002), pp. 955–960.
- [73] G. KREISSELMEIER AND R. ENGEL, *Nonlinear observers for autonomous lipschitz continuous systems*, *IEEE Trans. Autom. Control*, 48 (2003), pp. 451–464.
- [74] A. KRENER AND W. RESPONDEK, *Nonlinear observers with linearizable error dynamics*, *IEEE Trans. Autom. Control*, 23 (1985), pp. 197–216.
- [75] P. KUDVA, N. VISWANADHAM, AND A. RAMAKRISHNA, *Observers for linear systems with unknown inputs*, *IEEE Trans. Automat. Contr.*, AC-25 (1980), pp. 113–115.
- [76] A. LAJMANOVICH AND J. YORKE, *A deterministic model for gonorrhoea in a nonhomogeneous population*, *Math. Biosci.*, 28 (1976), pp. 221–236.
- [77] J. LASALLE, *Stability theory for ordinary differential equations. stability theory for ordinary differential equations.*, *J. Differ. Equations*, 41 (1968), pp. 57–65.
- [78] —, *Stability of nonautonomous systems*, *Nonlinear Anal., Theory, Methods Appl.*, 1 (1976), pp. 83–91.
- [79] J. P. LASALLE, *The stability of dynamical systems*, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, Pa., 1976. With an appendix : “Limiting equations and stability of nonautonomous ordinary differential equations” by Z. Artstein, Regional Conference Series in Applied Mathematics.
- [80] J. P. LASALLE AND S. LEFSCHETZ, *Stability by Liapunov’s direct method*, Academic Press, 1961.

- [81] S. LEVIN AND D. PIMENTEL, *Selection of intermediate rates increase in parasite-host systems*, Amer.Naturalist, (1981), pp. 308–315.
- [82] S. A. LEVIN, *Community equilibria and stability, and an extension of the competitive exclusion principle.*, Amer. Naturalist, 104 (1970), pp. 413–423.
- [83] M. Y. LI AND J. S. MULDOWNNEY, *Global stability for the SEIR model in epidemiology*, Math. Biosci., 125 (1995), pp. 155–164.
- [84] M. LIPSITCH AND M. A. NOWAK, *The evolution of virulence in sexually transmitted hiv/aids*, J. Theoret. Biol., 174 (1995), pp. 427–440.
- [85] M. LIPSITCH, M. A. NOWAK, D. EBERT, AND R. M. MAY, *The population dynamics of vertically and horizontally transmitted parasites.*, Proc Biol Sci, 260 (1995), pp. 321–327.
- [86] A. LOTKA, *contribution to the analysis of malaria epidemiology*, Am. J. Trop. Med. Hyg., 3 (1923), pp. 1–121.
- [87] D. G. LUENBERGER, *Introduction to observers*, IEEE Trans. Autom. Control, 16 (16), pp. 596–602.
- [88] G. MACDONALD, *The epidemiology and control of malaria*, London : Oxford University Press, 1957.
- [89] G. MACPHERSON, M. J. WARRELL, N. WHITE, S. LOOAREBSUWAN, AND D. A. WARRELL, *Human cerebral malaria. a quantitative ultrastructural analysis of parasitized erythrocyte sequestration*, Am J Pathol, 119 (1985), pp. 385–401.
- [90] S. MANDAL, R. SARKAR, AND S. SINHA, *Mathematical model of malaria- a review*, Malaria J., 10 (2011).
- [91] D. P. MASON AND F. E. MCKENZIE, *Blood-stage dynamics and clinical implications of mixed plasmodium vivax-plasmodium falciparum infections.*, Am J Trop Med Hyg, 61 (1999), pp. 367–74.
- [92] D. P. MASON, F. E. MCKENZIE, AND W. H. BOSSERT, *The blood-stage dynamics of mixed plasmodium malariae-plasmodium falciparum infections.*, J Theor Biol, 198 (1999), pp. 549–66.
- [93] R. MAY, *Stability and Complexity in Model Ecosystems*, Princeton University Press, 1973.
- [94] R. M. MAY AND R. M. ANDERSON, *Epidemiology and genetics in the coevolution of parasites and hosts.*, Proc R Soc Lond B Biol Sci, 219 (1983), pp. 281–313.
- [95] ———, *Parasite-host coevolution.*, Parasitology, 100 Suppl (1990), pp. S89–101.
- [96] J. MAYNARD SMITH, *Models in Ecology*, Cambridge University Press, 1974.
- [97] H. MCCALLUM, N. BARLOW, AND J. HONE, *How should pathogen transmission be modelled ?*, Trends Ecol Evol, 16 (2001), pp. 295–300.
- [98] F. E. MCKENZIE, *Why model malaria ?*, Parasitol Today, 16 (2000), pp. 511–6.
- [99] P. G. MCQUEEN AND F. E. MCKENZIE, *Age-structured red blood cell susceptibility and the dynamics of malaria infections.*, Proc Natl Acad Sci U S A, 101 (2004), pp. 9161–6.

- [100] R. J. MILLER AND R. MUKUNDAN, *On designing reduced-order observers for linear time-invariant systems subject to unknown inputs*, Int. J. Control, 35 (1982), pp. 183–188.
- [101] J. L. MITCHELL AND T. W. CARR, *Oscillations in an intra-host model of plasmodium falciparum malaria due to cross-reactive immune response*, Bull. Math. Biol., 72 (2010), pp. 590–610.
- [102] J. E. MITTLER, B. SULZER, A. U. NEUMANN, AND A. S. PERELSON, *Influence of delayed viral production on viral dynamics in HIV-1 infected patients.*, Math. Biosci., 152 (1998), pp. 143–163.
- [103] L. MOLINEAUX AND K. DIETZ, *Review of intra-host models of malaria.*, Parassitologia, 41 (2000), pp. 221–31.
- [104] L. MOLINEAUX, M. TRAUBLE, W. E. COLLINS, G. M. JEFFERY, AND K. DIETZ, *Malaria therapy reinoculation data suggest individual variation of an innate immune response and independent acquisition of antiparasitic and antitoxic immunities.*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 96 (2002), pp. 205–9.
- [105] W. J. MOSS, S. SHAH, AND R. H. MORROW, *The history of malaria and its control*, International Encyclopedia of Public Health, (2008), pp. 389–398.
- [106] M. NADRI, H. HAMMOURI, AND C. ASTORGA ZAGOZA, *Observer design for continuous-discrete time state affine systems up to output injection*, European Journal of Control, 10 (2004), pp. 252–263.
- [107] P. W. NELSON, J. MURRAY, AND A. S. PERELSON, *A model of hiv-1 pathogenesis that includes an intracellular delay.*, Math. Biosci., 163 (2000), pp. 201–215.
- [108] P. W. NELSON AND A. S. PERELSON, *Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection.*, Math. Biosci., 179 (2002), pp. 73–94.
- [109] L. OCHOLA, K. MARSH, Q. GAL, G. PLUSCHKE, AND T. SMITH, *Estimating sequestered parasite load in severe malaria patients using both host and parasite markers.*, Parasitology, 131 (2005), pp. 449–58.
- [110] J. O'REILLY, *Observers for linear systems*, Academic Press, 1983.
- [111] A. PERELSON, *Modeling the interaction of the immune system with hiv*, in Mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology with HIV, C. Castillo-Chavez, ed., Springer-Verlag, 1989, pp. 350–370.
- [112] A. S. PERELSON, D. E. KIRSCHNER, AND R. DE BOER, *Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells.*, Math Biosci, 114 (1993), pp. 81–125.
- [113] A. S. PERELSON AND P. W. NELSON, *Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo*, SIAM Rev., 41 (1999), pp. 3–44 (electronic).
- [114] ———, *Modeling viral infections*, in An introduction to mathematical modeling in physiology, cell biology, and immunology (New Orleans, LA, 2001), vol. 59 of Proc. Sympos. Appl. Math., Amer. Math. Soc., Providence, RI, 2002, pp. 139–172.
- [115] C. R. RAO AND S. K. MITRA, *Generalized Inverse of Matrices and its Applications*, New York : Wiley, 1971.

- [116] M. RECKER AND S. GUPTA, *Conflicting immune responses can prolong the length of infection in plasmodium falciparum malaria*, Bull Math Biol, 68 (2006), pp. 821–835.
- [117] M. RECKER, S. NEE, P. BULL, S. KINYANJUI, K. MARSH, C. NEWBOLD, AND S. GUPTA, *Transient cross-reactive immune responses can orchestrate antigenic variation in malaria*, Let. Nature, 429 (2004), pp. 555–558.
- [118] R. ROSS, *The prevention of malaria*, John Murray, 1911.
- [119] G. SALLET, *Modélisation et simulation en épidémiologie*, INRIA et IRD, <http://poncelet.sciences.univ-metz.fr/sallet/>, 2010.
- [120] A. SAUL, *Transmission dynamics of plasmodium falciparum.*, Parasitol Today, 12 (1996), pp. 74–9.
- [121] ———, *Models for the in-host dynamics of malaria revisited : errors in some basic models lead to large over-estimates of growth rates.*, Parasitology, 117 (Pt 5) (1998), pp. 405–7; discussion 409–10.
- [122] K. SILAMMUT AND N. WHITE, *Relation of the stage of parasite development in the peripheral blood to prognosis in severe falciparum malaria*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 87 (1993), pp. 436–43.
- [123] C. P. SIMON AND J. A. JACQUEZ, *Reproduction numbers and the stability of equilibria of SI models for heterogeneous populations*, SIAM J. Appl. Math., 52 (1992), pp. 541–576.
- [124] E. SONTAG, *mathematical control theory*, Springer-Verlag, 1990.
- [125] H. R. THIEME, *Global asymptotic stability in epidemic models.*, in Equadiff 82, Proc. int. Conf., Würzburg 1982,, no. 1017 in Lectures Notes in Biomath., Springer-Verlag, 1983, pp. 608–615.
- [126] ———, *Local stability in epidemic models for heterogeneous populations.*, in Mathematics in biology and medicine, Proc. Int. Conf., Bari/Italy 1983,, Lect. Notes Biomath. 57, Springer-Verlag, 1985, pp. 185–189.
- [127] H. R. THIEME, *Pathogen competition and coexistence and the evolution of virulence*, vol. Mathematics for Life Sciences and Medicine, Springer-Verlag, 2007, pp. 123–153.
- [128] ———, *Global stability of the endemic equilibrium in infinite dimension : Lyapunov functions and positive operators*, J. Differ. Equations, 250 (2011), pp. 3772–3801.
- [129] P. VAN DEN DRIESSCHE AND J. WATMOUGH, *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Math. Biosci., (2002), pp. 121–142.
- [130] R. VARGA, *matrix iterative analysis*, Prentice-Hall, 1962.
- [131] M. VIDYASAGAR, *Decomposition techniques for large-scale systems with nonadditive interactions : Stability and stabilizability.*, IEEE Trans. Autom. Control, 25 (1980), pp. 773–779.
- [132] V. VOLTERRA, *Variations and fluctuations of the number of individuals in animal species living together*, J. Cons. Cons. Int. Explor. Am. Nat., 3 (1928), pp. 3–51.
- [133] S.-H. WANG, E. J. DAVISON, AND P. DORATO, *Observing the states of systems with unmeasurable disturbance*, IEEE Trans. Automati. Contr, AC-20 (1975), pp. 716–717.

-
- [134] F. YANG AND R. W. WILDE, *Observers for linear systems with unknown inputs*, IEEE Trans. Automati. Contr, AC-33 (1988), pp. 677–681.
- [135] G. ZIMMER, *A new algorithm for approximating the state of nonlinear systems*, Int. J. Systems Sci., 24 (1993).
- [136] —, *State observation by on-line minimization*, Int. J. Cont., 60 (1994), pp. 595–606.

Table des figures

2.1	Un modèle SIS avec n souches	15
2.2	Un modèle SIR avec n souches	23
2.3	Cas du DFE où toutes les souches disparaissent : Avec les paramètres $\Lambda = 20$, $\beta_1 = 0.05$, $\beta_2 = 0.05$, $\beta_3 = 0.03$, $\beta_4 = 0.05$, $\beta_5 = 0.05$, $\beta_6 = 0.06$, $\mu = 0.9$; $\gamma_1 = 0.6$, $\gamma_3 = 0.9$, $\gamma_5 = 1.4$, $\gamma_2 = 1.5$, $\gamma_4 = 1.9$, $\gamma_6 = 0.7$, $p_1 = 0.3$, $p_2 = 0.01$, $p_3 = 0.03$, $p_4 = 0.025$, $p_5 = 0.03$, $p_6 = 0.08$, $\delta_1 = 0.2$, $\delta_3 = 0.85$, $\delta_5 = 0.98$, $\delta_2 = 0.85$, $\delta_4 = 0.8$, $\delta_6 = 0.05$., on a les inégalités : $\mathcal{T}_i < 1 \forall i \in \{1, \dots, 6\}$. Comme on le voit dans la figure, toutes les souches disparaissent.	24
2.4	Un modèle SIS avec 6 souches coexistantes. Avec les paramètres $\Lambda = 20$, $\beta_i = 0.05 \forall i = 1, \dots, 6$, $\mu = 0.3$; $\gamma_i = 0.9, \forall i = 1, \dots, 6$, $p_1 = 0.3$, $p_2 = 0.2$, $p_3 = 0.3$, $p_4 = 0.2$, $p_5 = 0.3$, $p_6 = 0.2$, $\delta_1 = \delta_3 = \delta_5 = 0.2$, $\delta_2 = \delta_4 = \delta_6 = 0.5$., on a les inégalités : $\mathcal{T}_i = \mathcal{T}_j > 1, \forall (i, j) \in \{1, \dots, 6\}$. Toutes les souches coexistent.	25
2.5	Cas où il y a une compétition exclusive : Avec les paramètres $\Lambda = 20$, $\beta_1 = 0.45$, $\beta_2 = 0.05$, $\beta_3 = 0.5$, $\beta_4 = 0.05$, $\beta_5 = 0.05$, $\beta_6 = 0.5$, $\mu = 0.9$; $\gamma_1 = 0.3$, $\gamma_3 = 0.9$, $\gamma_5 = 1.4$, $\gamma_2 = 1.5$, $\gamma_4 = 1.9$, $\gamma_6 = 0.9$, $p_1 = 0.3$, $p_2 = 0.01$, $p_3 = 0.03$, $p_4 = 0.025$, $p_5 = 0.03$, $p_6 = 0.08$, $\delta_1 = 0.2$, $\delta_3 = 0.85$, $\delta_5 = 0.98$, $\delta_2 = 0.85$, $\delta_4 = 0.8$, $\delta_6 = 0.05$., on a les inégalités : $\mathcal{T}_1 > \mathcal{T}_6 > \mathcal{T}_3 > 1 > \mathcal{T}_2 > \mathcal{T}_4 > \mathcal{T}_5$. Comme on le voit dans la figure, la souche 1 remporte la compétition tant dis que les autres souches disparaissent.	26
3.1	Portrait de phase dans le cas du DFE où toutes les souches disparaissent : Avec les paramètres $b = 0.5$, $\beta_1 = 0.6$, $\beta_2 = 0.3$, $\gamma_1 = 0.5$, $\gamma_2 = 0.2$, $\delta_1 = 0.4$, $\delta_3 = 0.3$, on a les inégalités : $\mathcal{T}_i < 1 \forall i \in \{1, 2\}$. Les deux courbes représentant i_1 et i_2 tendent vers 0, ce qui correspond au DFE.	33
3.2	Portrait de phase dans le cas où l'équilibre frontière (i_1^*, i_2^*) est stable. Avec les paramètres $b = 0.1$, $\beta_1 = 0.98$, $\beta_2 = 0.78$, $\gamma_1 = 0.115$, $\gamma_2 = 0.19$, $\delta_1 = 0.62$, $\delta_2 = 0.42$, on a les inégalités du théorème 3.3 sont satisfaites. Les courbes tendent vers (i_1^*, i_2^*)	38

3.3	Portrait de phase dans le cas où l'équilibre $(0, \bar{i}_2)$ est GAS : Avec les paramètres $b = 0.15$, $\beta_1 = 0.87$, $\beta_2 = 0.62$, $\gamma_1 = 0.2$, $\gamma_2 = 0.19$, $\delta_1 = 0.94$, $\delta_2 = 0.16$, on a les inégalités : $\mathcal{T}_1 < 1$ et $\mathcal{T}_2 > 1$ et les conditions du théorème 3.4 sont satisfaites. Les trajectoires tendent vers $(0, \bar{i}_2)$.	41
3.4	Portrait de phase dans le cas où l'équilibre frontière $(\bar{i}_1, 0)$ est stable. Avec les paramètres $b = 0.1$, $\beta_1 = 0.98$, $\beta_2 = 0.047$, $\gamma_1 = 0.1$, $\gamma_2 = 0.19$, $\delta_1 = 0.62$, $\delta_2 = 0.58$, on a les inégalités du théorème 3.5 (i.e : C3) sont satisfaites. Les courbes tendent vers $(\bar{i}_1, 0)$.	44
3.5	Portrait de phases dans le cas où l'équilibre frontière $(\bar{i}_1, 0)$ est stable. Avec les paramètres $b = 0.1$, $\beta_1 = 0.98$, $\beta_2 = 0.047$, $\gamma_1 = 0.1$, $\gamma_2 = 0.19$, $\delta_1 = 0.62$, $\delta_2 = 0.003$, on a les inégalités de C4. Les courbes tendent vers $(\bar{i}_1, 0)$.	44
4.1	Transmission et cycle du Plasmodium falciparum	48
4.2	Cycle du développement du Plasmodium falciparum dans un érythrocyte.	49
4.3	Cycle du développement du Plasmodium falciparum dans un érythrocyte.	50
4.4	Erythrocytes envahis par Plasmodium falciparum	50
4.5	Coupe transversale du moustique montrant des oocystes.	51
4.6	Le modèle compartimentale de Ross	52
5.1	Courbes de x (rouge) et son estimé \hat{x} (bleu).	73
5.2	Courbes de y_1 (tirets) et son estimé \hat{y}_1 (continu)	74
5.3	Courbes de y_2 (tirets) et son estimé \hat{y}_2 (continu)	74
5.4	Courbes de y_3 (tiret) et son estimé \hat{y}_3 (continu)	75
5.5	Courbes de y_4 (tirets) et son estimé \hat{y}_4 (continu)	75
5.6	Courbes de y_5 (tirets) et son estimé \hat{y}_5 (continu)	76
5.7	Courbes de m (tirets) et son estimé \hat{m} (continu)	76
5.8	Patient S1204 : Estimation de la charge parasitaire totale avec des conditions initiales pour l'observateur (5.13) : Les estimations deviennent précises pour un temps $t > 5$ jours.	77
5.9	Patient S1204 : Mesures(données) de parasitémie périphérique (en continue) et et de la parasitémie séquestrée (tirets).	78
5.10	Dynamique des érythrocytes sains estimés $\hat{x}(t)$.	80
5.11	Dynamique des anneaux jeunes estimés $\hat{y}_1(t)$.	81
5.12	Dynamique des anneaux mûrs estimés $\hat{y}_2(t)$.	82
5.13	Dynamique des trophozoites estimés $\hat{y}_3(t)$.	83
5.14	Dynamique des schizontes jeunes estimés $y_4(t)$.	84
5.15	Dynamique des schizontes mûrs estimés $y_5(t)$.	85
5.16	La dynamiques des mérozoites libres estimés $\hat{m}(t)$	86
5.17	Patient G54 : Estimation de la parasitemie totale (bleu) et de la parasitemie périphérique estimée(rouge)	87
5.18	Patient S1204 : Estimation de la parasitemie totale (bleue) et de la parasitemie périphérique estimée(rouge)	87
5.19	Patient S1050 : Estimation de la parasitémie totale (bleue) et de la parasitémie périphérique estimée(rouge)	88

5.20	Patient G221 : Estimation de la parasitémie totale (bleue) et de la parasitémie périphérique estimée(rouge)	89
5.21	Patient G221 : Données de la parasitémie périphérique (continue) et de la parasitémie périphérique estimée(tirets)	89
5.22	Patient G221 : Comparaison au début du temps de l'estimation	90
5.23	Patient G54 : Données de la parasitémie périphérique (continue) et de la parasitémie périphérique estimée(tirets)	90
5.24	Patient G54 : Comparaison au début du temps de l'estimation	91
5.25	Patient S1204 : Données de la parasitémie périphérique (continue) et de la parasitémie périphérique estimée(tirets)	91
5.26	Patient S1204 : Comparaison au début du temps de l'estimation	92
5.27	Patient S1050 : Données de la parasitémie périphérique (continue) et de la parasitémie périphérique estimée(tirets)	92
5.28	Patient S1050 : Comparaison au début du temps de l'estimation	93
5.29	Décomposition du cycle du <i>Plasmodium falciparum</i> en méta-classes	95
5.30	Patient S1204. Sur (a), La charge parasitaire totale en considérant les classes (rouge) et charge parasitaire totale en considérant les métaclasses (bleue). (b) Présentation de (a) sur échelle logarithmique	97
5.31	Patient S1050. Sur (a), La charge parasitaire totale en considérant les classes (rouge) et charge parasitaire totale en considérant les métaclasses (bleue). (b) Présentation de (a) sur échelle logarithmique	97
5.32	Patient G221. Sur (a), La charge parasitaire totale en considérant les classes (rouge) et charge parasitaire totale en considérant les métaclasses (bleue). (b) Présentation de (a) sur échelle logarithmique	98
5.33	Patient G54. Sur (a), La charge parasitaire totale en considérant les classes (rouge) et charge parasitaire totale en considérant les métaclasses (bleue). (b) Présentation de (a) sur échelle logarithmique	98
A.1	Système entrée-sortie.	139
A.2	Un observateur.	142

Liste des tableaux

5.1	Estimations donnée par l'observateur (5.13)	79
-----	---	----