HAL
open science

Études de quelques modèles épidémiologiques : application à la transmission du virus de l'hépatite B en Afrique subsaharienne (cas du Sénégal)

Abdoul Azziz Fall

▶ **To cite this version:**

Abdoul Azziz Fall. Études de quelques modèles épidémiologiques : application à la transmission du virus de l'hépatite B en Afrique subsaharienne (cas du Sénégal). Systèmes dynamiques [math.DS]. Université Paul Verlaine - Metz; Université Gaston Berger, Saint Louis, Sénégal, 2010. Français. NNT : 2010METZ003S . tel-01752678v2

HAL Id: tel-01752678

https://theses.hal.science/tel-01752678v2

Submitted on 3 Sep 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.

École doctorale IAEM Lorraine

Etudes de quelques modèles épidémiologiques : application à la transmission du virus de l'hépatite B en Afrique subsaharienne (cas du Sénégal).

Thèse de doctorat en cotutelle internationale

université Paul Verlaine Metz/université Gaston Berger

Spécialité : Mathématiques

Abdoul Aziz FALL

Commission d'examen :

Rapporteurs : Claude Lobry, Professeur des universités Nice-Sophia Antipolis

Bedr'Eddine Ainseba, Professeur des universités Bordeaux

Examinateurs : Abdou Sene, Professeur, université Gaston Berger

Abderrahman Iggidr, Chercheur Inria

Co-Directeurs : Gauthier Sallet, Professeur des universités Metz

Mary Teuw Niane, Professeur, université Gaston Berger

Etude de quelques modèles épidémiologiques : application à la transmission du virus de l'hépatite B en Afrique subsaharienne (Sénégal).

Abdoul Aziz FALL

Remerciements

Cette thèse de Doctorat a été financée successivement par le programme de la SARIMA, L'ASYLIA GUN COMPAGNY et l'AUF vers la fin. Le travail a été réalisée en co-tutelle internationale entre le Laboratoire d'Analyse Numérique et Informatique de l'université Gaston berger de Saint-louis et le Laboratoire de Mathématiques et Applications de Metz de l'université de Metz, au sein de l'équipe du projet MASAIE de l'INRIA.

Je voudrais remercier ici toutes les personnes qui ont à participer de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Je tiens à remercier le Professeur Gauthier Sallet qui a accepté de co-diriger ce travail et de m'accueillir à Metz pour guider mes premiers pas dans la modélisation en épidémiologie mathématique, malgré la difficulté de travail à distance et son emploi du temps chargé. Je vous suis reconnaissant

Je remercie le Professeur Mary Teuw Niane mon co-directeur de thèse qui sait donner à ses étudiants, avec autant d'enthousiasme et de conviction, l'envie d'apprendre et de progresser dans la vie. Vous avez tant travaillé pour promouvoir l'enseignement et la vulgarisation des mathématiques de haut niveau au Sénégal. Vous êtes un excellent exemple d'intégrité et d'engagement à suivre.

Je tiens à remercier chaleureusement l'ensemble des membres du jury qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir examiner mon travail : le Professeur Claude Lobry et le Professeur Bedr' Eddine Ainseba, pour avoir accepté d'être rapporteurs, pour avoir consacré du temps à la lecture de mon manuscrit, pour leurs conseils et pour leurs remarques qui m'ont permis de corriger et d'améliorer le manuscrit.

Je n'oublie pas les membres du jury en particulier Abderrahman Iggidr qui à eu à me donner beaucoup de conseils, de fonctions de Lyapunov et de remarques. Vous m'avez fait profiter durant toutes ces années de votre grande compétence scientifique et tout cela dans un climat de confiance et d'amitié, ainsi que le Pr Abdou Sene pour son soutien moral pédagogique et logistique (covoiturage Dakar-St-louis).

Je remercie le Professeur Aminata Sall Diallo pour son jugement sur la cohérence biologique de mes travaux, pour les discussions fructueuses que nous avons pu mener et pour la mise à disposition de données épidémiologiques.

Je tiens à exprimer mon amitié et ma très grande sympathie à Philippe Adda qui durant mes divers stages de thèse a toujours su m'apporter son aide, ses conseils et son soutien.

Je tiens à remercier M. Bernard Bonzi pour la relecture minutieuse du document.

je suis reconnaissant à Madame Christel Wiemert pour son assistance et son oeil vigilant durant mes séjours à Metz.

Je remercie tous les membres du Lani, de l'UFR SAT et du LMAM pour le soutien moral, matériel et pédagogique.

Je veux aussi profiter de cette page pour citer les camarades de laboratoire qui m'ont permis, avec leur amitié et conseil, des séjours formidables à Metz : Derdei Bichara, Diene Ngom, Abdoudramane Guiro, Joseph Mbang, Jean Jules Tewa, Leontine Nkague Nkamba, Berge Tsanou et Edwige Maléka.

Je remercie la famille de Mamadou Diakhaté de Saint-louis et Isseu Gueye.

Merci à mes amis : Alla Diouck, Mamadou Ndiaye, Augustin Pathé Sarr, Mamadou Diouf et sa femme Ndeye arame Mbodj.

Merci à mes amis de Saint-louis : Mamadou Seydou Kane, Abdou Mbodj, Youssou Ndao ("guedj"), Alpha Ba, Sow, Coumba Guedj Kane et les résidents du bloc 2 village J UGB pour leur soutien sans faille.

Merci à tous les compatriotes de Metz plus particulièrement Abou Yahya Guiro, Abibatou Diop (ma cousine), Abdou Salam Sarr (mon tuteur), Babacar Sarr, Sidy Guiro et Fassar Ndour.

Et puis évidemment, une pensée également pour mes parents, qui m'ont toujours encouragés et soutenus dans mes choix professionnels. Merci, merci pour tellement de choses et notamment pour l'immense liberté et la confiance que vous m'avez accordée très tôt.

J'adresse enfin mes remerciements les plus affectueux à tous mes amis de Yeumbeul où il fait bon vivre.

Et pour finir, merci à tous ceux qui m'ont aider avec autant de discrétion que de modestie.

Dédicaces

A ma femme : Marème Ndiaye Fall

A ma famille

A mes amis

Résumé

L'objectif de cette étude est la modélisation, la validation, l'analyse mathématique et la simulation de modèles de transmission de l'hépatite B en Afrique en général et au Sénégal en particulier.

Nous proposons de nouveaux modèles basés sur les connaissances actuelles de l'histoire naturelle de la transmission du virus de l'hépatite B. Ainsi, nous présentons deux modèles de la transmission du VHB [1], un modèle sans transmission verticale et un autre où la transmission verticale de la maladie est prise en compte.

Ce second modèle est justifié par la controverse, en ce qui concerne l'incidence des transmissions verticale ou périnatale au niveau de la zone Afrique ; entre d'une part, l'Organisation Mondiale de la Santé et d'autre part les spécialistes de l'hépatite B au Sénégal.

Ces modèles, nous ont conduit à étudier des modèles épidémiologiques avec une différentiabilité, au niveau des susceptibles, et progression de stade pour les infectieux. Nous obtenons une analyse complète de la stabilité de ces modèles à l'aide des techniques de Lyapunov suivant la valeur du taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0$. Ce qui nous conduit à l'étude d'un modèle épidémiologique beaucoup plus général qui englobe ceux proposés pour la modélisation de la transmission du virus de l'hépatite B.

Nous illustrons à la fin de ce travail ces modèles par des simulations numériques. Ces dernières sont faites à partir de nos modèles confrontés aux données recueillies du programme de lutte contre l'épidémie de l'hépatite B au Sénégal et dans la littérature.

Elles permettrons l'évaluation de l'incidence de la transmission verticale/périnatale du virus de l'hépatite B sur les politiques de Santé Publique.

Mots clés : Modélisation, systèmes dynamiques non linéaires, méthode de Lyapunov, taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0$, stabilité globale, modèles épidémiologiques, infectivité et susceptibilité différentielles, maladies infectieuses, virus de l'Hépatite B, transmission verticale, simulation numérique, santé publique, Sénégal.

1. virus de l'Hépatite B

Abstract

The objective of this thesis is modelling the transmission of hepatitis B in Africa in general and, Senegal in particular.

We propose new models based on the state of art and the epidemiology currently known from the transmission of the hepatitis B virus. Thus, we present two models of the transmission of HBV [2], a model without vertical transmission and another in which the vertical transmission of the disease is taken into account. This second model is justified by the controversy, with regard to the incidence of the vertical and perinatal transmission of the virus in some parts of Africa ; between the World Health Organization on one hand and hepatitis B's specialists in Senegal on the other hand. These models helped us to analyse epidemiological models with a differential susceptibility of the population, and stagged progression of infectious. We present a thorough analysis of the stability of the models using the Lyapunov techniques and obtain the basic reproduction ratio, $\mathcal{R}_0$ which allows into the study of general epidemiological models including those proposed for the transmission of the hepatitis B virus.

Numerical simulations are done to illustrate the behaviour of the model, using data collected during the campaign against epidemic hepatitis B in Senegal and from published literature. These models enable the evaluation of the incidence of the vertical and perinatal transmission of the hepatitis B virus on the policies of Public health.

Keywords : Modelling, nonlinear dynamical system, Lyapunov methods, basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$, global stability, epidemiological models, Stability of Differential Susceptibility and Infectivity, Infectious diseases, Hepatitis B virus (HBV), vertical transmission, numerical simulation, public health, Senegal.

2. Hepatitis B virus

Table des matières

Remerciements **i**

Dédicace **iv**

Résumé **v**

Abstract **vi**

1 Introduction générale **1**

2 l'hépatite B, épidémiologie et histoire naturelle **5**

2.1 Introduction 5

2.2 Epidémiologie 7

2.3 Modes de transmissions 11

2.4 Politiques de santé publique contre l'hépatite B 12

2.4.1 Vaccination systématique des nourrissons 13

2.4.2 Prévention de la transmission périnatale du virus de l'hépatite B . . 13

2.4.3 Vaccination de rattrapage pour les sujets plus âgés 14

2.5 Conclusion 14

3 Etat de l'art : modélisation de la transmission de l'hépatite B **15**

3.1 Introduction 15

3.2 Quelques définitions en modélisation des épidémies 16

3.3 Modèles mathématiques pour les épidémies 17

3.4 Présentation de quelques modèles sur la transmission de l'hépatite B 19

3.4.1 Modèle d'Anderson-May 19

3.4.2 Modèle de Cvjetanovic et coll. (Cvjetanovic et coll., 1984 et 1987 ; Pasquini et Cvjetanovic, 1987 ; Pasquini et coll. 1987) [17, 18, 95, 96] 22
3.4.3 Modèle de Edmunds-Medley-Nokes [25] 23
3.4.4 Modèle de Medley et coll. (Williams et coll., 1996a et b ; Medley et coll., 2001) [24, 91, 112] 23
3.4.5 Modèle de Kretzschmar et coll. (2002) [69] 25
3.5 Conclusion 26

4 Modèles épidémiologiques et fonction de Lyapunov 27
4.1 Introduction 28
4.2 Le modèle Lajmanovich et Yorke 29
4.2.1 Notations 29
4.2.2 Le modèle 30
4.2.3 Le nombre de reproduction de base 31
4.2.4 Existence et unicité d'un état d'équilibre endémique 31
4.2.5 Un théorème de stabilité 34
4.2.6 Stabilité globale du point d'équilibre sans maladie (DFE) 35
4.2.7 Stabilité globale de l'équilibre endémique 36
4.3 Modèles épidémiologiques à susceptibilité et infectivité différentielles (DSDI) 38
4.3.1 Un ensemble positivement invariant pour le système 39
4.3.2 Nombre de reproduction de base 40
4.3.3 Stabilité globale du point d'équilibre sans maladie (DFE) 41
4.3.4 Existence d'un équilibre endémique 42
4.3.5 Stabilité globale de l'équilibre endémique, dans un cas particulier : le cas $n = 2$, $k = 2$ 44
4.4 Conclusion 47

5 Modèles de la transmission du virus de l'hépatite B 49
5.1 Introduction 49
5.2 Modèle de l'hépatite B sans transmission verticale 49
5.3 Modèle de l'hépatite B avec transmission verticale 56
5.4 Calcul du DFE et du $\mathcal{R}_0$ du modèle avec la transmission verticale 58
5.4.1 Calcul du DFE (point d'équilibre sans maladie) 59
5.4.2 Calcul du $\mathcal{R}_0$ 59

5.5 Conclusion 60

6 Un modèle général à susceptibilité et infectivité différentielles 61

6.1 Introduction 61

6.2 Modèle général 62

6.2.1 Le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ 67

6.2.2 Un ensemble compact positivement invariant et absorbant pour le système 70

6.2.3 Stabilité globale du point d'équilibre sans maladie (DFE) 71

6.3 Stabilité globale de l'équilibre endémique d'un modèle avec une susceptibilité différentielle et une infectivité en progression de stades 79

6.4 Conclusion 86

7 Application des modèles à l'hépatite B et simulations numériques 87

7.1 Introduction 87

7.2 Identification de paramètres 88

7.3 Simulations 91

7.3.1 Effet de la transmission périnatale 91

7.3.2 Effet de la transmission verticale 94

7.3.3 Effet des transmissions verticale et périnatale 97

7.4 Conclusion 98

8 Conclusion et perspectives 101

A Quelques outils Mathématiques 105

A.1 Notations et pré-requis 105

A.2 Stabilité et point d'équilibres 106

A.2.1 Généralités et définitions 106

A.2.2 Propriétés dynamiques 107

A.2.3 Poincaré-Bendixson 108

A.2.4 Linéarisation 109

A.3 Matrices de Metzler 109

A.3.1 Matrices de Metzler-Hurwitz : Caractérisation 111

A.3.2 Les barrières 112

A.3.3 Quelques propriétés des matrices compartimentales linéaires 119
A.3.4 Compléments sur les matrices de Metzler 121
A.4 Méthodes de Lyapunov 123
A.4.1 Systèmes triangulaires 124
A.5 Calcul du taux de reproduction de base R_0 128
A.5.1 Algorithme de calcul de $\mathcal{R}_0$ 129

B Publications **143**

Liste des tableaux

7.1 Mortalité infantile dans la période 2001-2005 89
7.2 Quelques paramètres recueillis dans la littérature 90
7.3 Prévalence de virus de l'hépatite B dans la population 91

Table des figures

2.1 Distribution géographique de la prévalence de l'hépatite B année : 2006 Source : http ://wwwn.cdc.gov/travel/yellowbook/ch4/hep-b.aspx 6
2.2 Évolution de la maladie suivant l'âge d'infection 10

3.1 Modèle May-Anderson avec infectivité différentielle 20
3.2 Infectivité différentielle 21
3.3 Modèle du virus l'hépatite B avec une transmission verticale 21
3.4 Le modèle Edmunds, Medley, Nokes (Nature 2001) 25

4.1 Progression dans les stades d'infectiosité 28
4.2 Modèle à susceptibilité et infectivité différentielles 38
4.3 Modèle avec deux classes de susceptibles et deux classes d'infectieux 44

5.1 Modèle HBV sans transmission verticale 50
5.2 Modèle HBV avec transmission verticale 56

6.1 Modèle à susceptibilité différentielle et une infectivité en progression de stades : n classes susceptibles et m classes d'infectés 79

7.1 Risque d'évolution vers un portage chronique suivant l'âge d'infection. . . . 89
7.2 Prévalence des infectés et des chroniques du modèle sans transmission verticale. cas : transmission périnatale normale 92
7.3 Prévalence des infectés et des chroniques du modèle sans transmission verticale. cas : Transmission périnatale normale amoindrie de 0.09 93
7.4 Prévalence des infectés et des chroniques du modèle sans transmission verticale. cas : Transmission perinatale normale + amplifiée de 0.09 94
7.5 cas : prévalence des infectés et des chroniques du modèle sans transmission verticale ($p_{vert} = 0$) 95

7.6 Prévalence des infectés et des chroniques du modèle avec transmission verticale ($p_{vert} = 0.2$). 96
7.7 Prévalence des infectés et des chroniques du modèle avec transmission verticale ($p_{vert} = 0.4$). 97
7.8 Prévalence des infectés et des chroniques du modèle avec transmission verticale ($p_{vert} = 0.1$) et une petite perturbation positive sur la transmission périnatale. 98

A.1 Champ pointant vers l'intérieur 113
A.2 asymptotique stabilité locale 128

Chapitre 1

Introduction générale

> « Tout seul, on va plus vite,
> ensemble, on va plus loin ! »
>
> *Proverbe Africain*

Au fil des siècles, avec le développement de la technologie, les moyens de transport ont progressé, favorisant les contacts entre humains et leurs intrusions dans tous les écosystèmes. L'époque moderne a connu les déplacements de dizaines de millions d'individus sur des espaces régionaux, continentaux, transcontinentaux ou intercontinentaux (armées, migrations massives, commerces, tourisme) avec la mondialisation.

Lors de ces déplacements, les êtres humains ont souvent amené avec eux, volontairement ou non, des animaux, des plantes, des micro-organismes, des virus, des bactéries et des maladies qui se sont révélés néfastes aux terres d'accueil, et y ont apporté de nouvelles maladies infectieuses et épidémies...

Avec ce flux de voyageurs de plus en plus rapide et des échanges commerciaux florissants, ces risques de contamination pourraient même augmenter. Au-delà des tragédies humaines qu'elles provoquent, ces maladies infectieuses déstabilisent, voire aggravent la situation économique des pays touchés, en particulier les pays à faible revenu ou pays en voie de développement.

Malgré le progrès des sciences durant le XXe siècle, notamment le développement important des traitements et des vaccins efficaces contre les maladies infectieuses et transmissibles, on constate que les épidémies sont loin d'être contrôlées entièrement. Il s'agit, en effet, de faire face non seulement aux maladies endémiques mortelles comme le paludisme, le choléra en Afrique, des maladies émergentes, mais également à des mutations de virus et au bioterrorisme.

Vu ce contexte, les activités de recherches et la collaboration interdisciplinaires entre les différentes branches de la science doivent s'intensifier pour l'amélioration de la prévention et de la lutte : la recherche médicale d'une part et la recherche fondamentale d'autre part portant sur la description, l'analyse et la modélisation mathématique des maladies infectieuses.

Les maladies infectieuses sont l'un des domaines où les fondements théoriques ont été les plus développés en épidémiologie. La théorie mathématique des épidémies fournit ainsi un cadre de référence pour la reconstitution historique des pandémies passées, contribuant à une meilleure compréhension des mécanismes de transmission, une alerte plus précoce vis-à-vis des phénomènes émergents, et désormais la prévision de la diffusion épidémique dans le temps et l'espace.

La modélisation des maladies infectieuses a une longue histoire. Le premier modèle a été développé par Bernoulli en 1760 pour la variole. Les fondements de l'approche de l'épidémiologie basée sur les modèles compartimentaux ont étés établis par des médecins de santé publique comme Sir Ronald Ross, W. H. Hamer, W. O. Kermack ...

Ronald Ross peut être considéré comme le père fondateur de la modélisation actuelle. On lui a attribué le prix Nobel en 1902 pour sa preuve que le paludisme était transmis par les anophèles. C'est lui en 1911 qui a publié le premier modèle dynamique de la transmission du paludisme. Il a prouvé qu'en dessous d'un certain seuil de population des moustiques, le paludisme disparaissait.

La modélisation mathématique des maladies infectieuses est une science relativement nouvelle. Si l'épidémiologie a une longue histoire, ce n'est que récemment que les mathématiciens, les épidémiologistes, les immunologistes ont commencé à collaborer pour créer des modèles susceptibles de prédire l'évolution d'une maladie. Pour les maladies transmissibles, le paradigme central est celui de la contagion inter-humaine.

Les modèles des maladies infectieuses ont d'abord été utilisés pour comprendre la dynamique temporelle et spatiale d'une épidémie, puis pour envisager une stratégie thérapeutique ou de lutte contre la maladie.

Les modèles mathématiques sont de plus en plus fréquemment utilisés en médecine, dans des domaines d'application de plus en plus variés. Formalisant des phénomènes biologiques complexes, ils permettent d'évaluer des hypothèses en fournissant des éléments de compréhension ou de prédiction.

Actuellement, les modèles des maladies infectieuses sont de plus en plus souvent utilisés

pour prévoir un éventail de possibilités futures, afin d'aider et soutenir le développement des connaissances et le processus décisionnel au niveau scientifique, médical et sanitaire. Pour parvenir à ces objectifs, de nouvelles méthodologies, en provenance d'autres domaines, ont été développées et adaptées et des études de validation de modèles ont été conduites concernant différentes maladies infectieuses ou des vaccins. Depuis, beaucoup de maladies ont été modélisées, avec divers degré de sophistication et de succés.

La compréhension des degrés d'hétérogénités, comme l'âge, l'appartenance socioprofessionnelle, le sexe ou les mécanismes qui conduisent à l'exposition des populations à des risques environnementaux, sanitaires et professionnels mobilisent l'épidémiologie, la modélisation mathématique, les sciences de la vie et de la nature et les sciences humaines et sociales (telles que la démographie, la géographie, la sociologie, l'économie...).

La maîtrise de tous ces facteurs peut permettre d'élaborer des politiques de prévention et de lutte contre les épidémies et ainsi contribuer aux efforts de santé publique.

L'objectif de ce travail est la mise au point de modèles mathématiques de la transmission de l'hépatite B au niveau des zones de haute prévalence [1] en général et au Sénégal en particulier.

La modélisation se fera à partir de l'épidémiologie connue actuellement de l'hépatite B. Nous proposons des modèles nouveaux basés sur une bonne compréhension des mécanismes de transmission du virus de l'hépatite B.

Avec ces modèles, nous obtenons des simulations numériques en partant de données recueillies au niveau du Sénégal, dans le cadre du programme national de lutte contre l'hépatite B. Nous allons aussi mettre en évidence la transmission verticale de la maladie au niveau du Sénégal, en accord avec les résultats obtenus par le professeur A.S. Diallo.

En effet, il y a des divergences en ce qui concerne l'incidence de la transmission verticale du virus de l'hépatite B au niveau de la zone Afrique en général et du Sénégal en particulier, au sein de la communauté scientifique. L'OMS [2] estime que la transmission verticale de l'hépatite B n'a pas une très grande incidence en Afrique. Cette estimation est basée sur l'utilisation de certains marqueurs. Le professeur Diallo a montré que ces marqueurs n'étaient pas significatifs en Afrique, elle a montré, en utilisant les présences

1. prévalence $\geq 8\%$
2. Organisation Mondiale de le Santé

ADN, qu'au Sénégal, la transmission verticale était importante. L'OMS recommande un protocole de vaccination différent de celui du continent Asiatique qui est aussi une zone de haute prévalence de l'HBV où elle prend en compte la transmission verticale mère-enfant. On verra que cela à d'importantes conséquences au niveau de la transmission.

Ce travail est organisé de la façon suivante :

- Après l'introduction générale, dans le deuxième chapitre nous rappelons la problématique de l'hépatite B pour justifier les modèles que nous allons proposer dans ce travail. Nous ferons ainsi, un rapide survol de l'histoire naturelle de la transmission de l'hépatite B, basée sur le consensus actuel concernant cette maladie infectieuse. Nous nous sommes referés aux sources de l'OMS et du CDC [3] les plus récentes.
- Dans le chapitre 3, nous faisons l'état de l'art concernant la modélisation et les limites des modèles actuels. Par rapport à d'autres maladies transmissibles, l'hépatite B a été relativement peu modélisée mathématiquement.
- Dans le chapitre 4, nous proposons une première étude sur des modèles épidémiologiques avec différentiabilité au niveau des susceptibles et progression de stage pour les infectieux. Nous obtenons une analyse complète de la stabilité de ces modèles à l'aide de techniques de Lyapunov.
- Dans le chapitre 5, nous proposons des modèles réalistes de la transmission du HBV. En particulier, nous distinguons les susceptibles suivant leur classe d'âge et les infectieux suivant leur statut symptomatique.
- Dans le chapitre 6, nous introduisons une classe générale de modèle qui englobe les modèles précédents. Nous faisons l'analyse de la stabilité de ces modèles.
- Le chapitre 7 présente les simulations des modèles de l'hépatite B que nous avons proposé au chapitre 4. En particulier, nous ferons la différence entre ceux avec transmission verticale et ceux sans transmission verticale et nous confronterons ces modèles aux données du Sénégal.
- Nous concluerons ce travail en faisant le bilan des différentes simulations et sur l'éventualité d'une transmission verticale et périnatale.
- Enfin, les annexes rappellent les résultats mathématiques que nous utilisons dans ce travail et les différents résultats contenus dans ce travail, qui ont été publiés à travers des articles, des journaux et des conférences internationaux.

3. Center for Disease Control

Chapitre 2

l'hépatite B, épidémiologie et histoire naturelle

> " L'infection du virus de l'hépatite B arrive au deuxième rang, après le tabac, des agents cancérogènes connus pour l'homme "...
>
> *OMS*

2.1 Introduction

L'hépatite B est une des maladies virales les plus fréquentes à travers le monde. Le risque de passage à la chronicité qui entraîne l'apparition de carcinome hépatocéllulaire [1] ou de cirrhose du foie en font une pathologie grave. L'hépatite est, en particulier en Afrique, un problème majeur de santé publique, et elle constitue un frein pour le développement économique.

Dans le monde, deux milliards d'individus ont déjà rencontré le virus de l'hépatite B (HBV) et environ 347 millions en sont porteurs chroniques ; parmi eux, 13% des femmes et 40% des hommes mourront d'une maladie hépatique liée au virus de l'hépatite B, soit plus d'un million de décès par an. L'infection du virus de l'hépatite B arrive au deuxième rang, après le tabac, des agents cancérigènes connus pour l'homme. En Afrique, l'hépatite B, associée à l'hépatocarcinome, est la première cause de tumeur cancérigène.

Sa distribution géographique est hétérogène, avec des zones de haute incidence (20 nouveaux cas/100 000 habitants par an en Asie du Sud-Est et Afrique) et des zones de

1. cancer du foie

faible incidence (cinq nouveaux cas/100 000 habitants par an en Europe et aux États-Unis) [93].

Les prévalences sont estimées à partir de plusieurs marqueurs sérologiques. Parmi ces marqueurs, on cherche la présence d'antigène de surface du virus de l'hépatite B : AgHBs. La distribution de la prévalence du portage du marqueur AgHBs permet de diviser la planète en 3 zones de prévalence différentes, correspondant à des modes de transmission et des niveaux de risque différents [3].

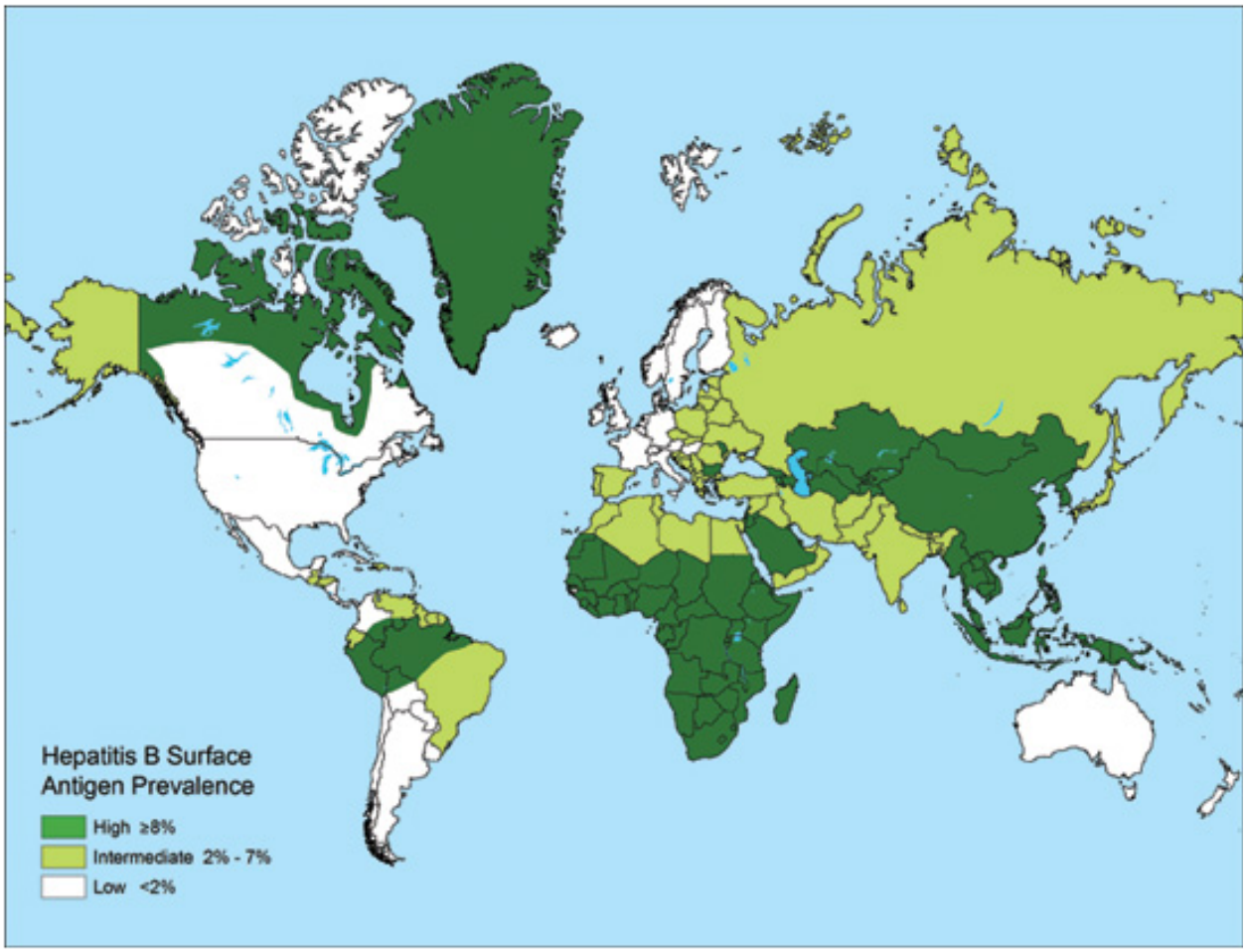


FIGURE 2.1 – Distribution géographique de la prévalence de l'hépatite B année : 2006 Source : http ://wwwn.cdc.gov/travel/yellowbook/ch4/hep-b.aspx

Dans les zones de forte endémie, où la prévalence de l'AgHBs est supérieure à 8% (Afrique subsaharienne, Asie du Sud Est, Chine méridionale, bassin Amazonien, soit environ 45% de la population mondiale), le risque d'acquérir l'infection au cours d'une vie entière est supérieur à 60% et la majorité des sujets (cas) contaminés le sont à la naissance

ou au cours des premières années de vie. Quarante trois pour cent de la population vit dans des zones de prévalence intermédiaire comprise entre 2 et 7% (Proche Orient, Amérique Centrale et du Sud, Asie Centrale, sous-continent Indien, certains pays de l'Europe du Sud et de l'Est). Dans ces zones de prévalence intermédiaire, le risque d'acquérir l'infection au cours d'une vie entière est compris entre 20 et 60%, et la contamination survient à tous les âges de la vie. Douze pour cent de la population vit en zone de faible endémie avec une prévalence inférieure à 2%, zone incluant essentiellement les pays industrialisés (Europe de l'ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie). Le risque d'acquérir l'infection au cours d'une vie entière est inférieur à 20%, et la contamination survient surtout à l'âge adulte [4].

Le développement d'un vaccin fortement immunogène, ayant peu d'effets indésirables, aurait dû représenter une avancée certaine dans le contrôle, voire l'éradication de l'hépatite B. L'efficacité de ce vaccin est telle qu'on a pu parler du "premier vaccin contre un cancer ". Cependant son coût est, à l'heure actuelle encore, un obstacle aux vaccinations de masse là où elles seraient le plus justifiées, essentiellement dans les pays en voie de développement. Il est donc nécessaire de conduire une réflexion sur la meilleure politique vaccinale à appliquer.

2.2 Epidémiologie

Le terme hépatite signifie « inflammation du foie ». L'hépatite B est un virus transmissible pouvant causer des ulcérations au foie, des insuffisances hépatiques, et des maladies hépatiques comme la cirrhose ou le cancer du foie. Il se transmet par voie sexuelle mais aussi par des contacts des liquides biologiques dans les petites communautés. Par exemple dans le milieu familial, le virus est hautement contagieux. À l'échelle mondiale, l'hépatite B est très fréquente.

Le réservoir du virus de l'hépatite B semble strictement humain et le virus peut résister dans le milieu extérieur pendant plus de 7 jours.

L'hépatite B est difficilement soignable. La plupart des gens infectés n'auront aucun symptôme de l'infection. On les appelle porteurs asymptomatiques, ils jouent un rôle important dans la transmission de cette maladie. Il s'agit d'individus qui sont porteurs du virus, et ne manifestent pas de symptômes cliniques. Un dépistage sérologique coûteux est nécessaire. C'est pourquoi, bon nombre de personnes infectées par l'hépatite B pourraient

ne jamais le savoir et la transmettre.

L'hépatite B se présente sous deux formes, aiguë (à court terme) ou chronique (à long terme).

Lorsqu'une personne est d'abord infectée par le virus de l'hépatite B, elle développe une infection « aiguë ». Cette infection aiguë peut présenter différentes formes de symptômes. Les symptômes de l'hépatite aiguë peuvent souvent être légers et peuvent ressembler (à s'y méprendre) à ceux de la grippe. Ceux-ci se manifestent par la fatigue, des douleurs articulaires, des douleurs dans la région de l'estomac, une perte d'appétit, la nausée et un sentiment général de malaise. Dans certains cas, l'hépatite B peut également causer la jaunisse, qui est un signe de troubles du foie. Il peut aussi arriver que la personne infectée ne présente aucun symptôme.

Schématiquement, l'hépatite chronique B est caractérisée par trois phases (Lok et coll., 2001 ; EASL, 2003) [82] :

1. une première phase dite de « tolérance immunitaire » avec une forte réplication virale (grande quantité d'ADN VHB détectable dans le sérum) et une faible activité de l'hépatite chronique (transaminases normales ou peu élevées et lésions histologiques d'hépatiques de nécrose et d'inflammations absentes ou minimes) ;
2. une deuxième phase dite de « réaction immunitaire » avec une réplication virale modérée (quantité modérée d'ADN VHB dans le sérum) et une forte activité de l'hépatite chronique (transaminases élevées et lésions histologiques marquées) ;
3. une troisième phase dite « non réplicative » avec une faible réplication virale (faible quantité d'ADN VHB) et l'absence d'activité de l'hépatite chronique (transaminases normales et absence de lésions d'activité histologique).

Les deux premières phases ont une durée très variable (de quelques mois à des dizaines d'années) en fonction de la date de contamination et du statut immunitaire. En cas de contamination périnatale, la phase d'immunotolérance est très prolongée et le passage à la phase de « réaction immunitaire » est peu fréquent et tardif. En cas de contamination à l'âge adulte, le passage à la phase de « réaction immunitaire » est fréquent et précoce. Le passage à la phase « non réplicative » est d'autant plus fréquent et rapide que la réaction immunitaire est plus forte, avec une activité de l'hépatite chronique plus marquée. Le passage de la deuxième phase à la troisième s'accompagne généralement d'une « hépatite de séroconversion HBe » avec un pic de transaminases suivi de la négativation de l'antigène

HBe (AgHBe) et la positivation de l'anticorps anti-HBe. Cette exacerbation de l'hépatite chronique peut être sévère, voire fulminante. La troisième phase correspond au statut de « porteur inactif de l'antigène HBs » : le patient reste AgHBs positif, mais est AgHBe négatif et anti-HBe positif avec un ADN VHB sérique inférieur à 100 000 copies par ml et des transaminases normales. Il est important de confirmer le statut de « vrai » porteur inactif en vérifiant l'absence de signe clinique, biologique ou échographique évocateur d'une fibrose hépatique évoluée ou d'une cirrhose. En effet, une fibrose évoluée, voire une cirrhose a pu se constituer au cours de la phase d'hépatite chronique active, avant le stade de porteur inactif. Cette distinction est essentielle car les « vrais » porteurs inactifs de l'AgHBs ont un excellent pronostic avec un risque quasiment nul de complications (en particulier d'hépatocarcinome) alors que le risque de complication est non négligeable chez les « faux » porteurs inactifs. En cas de doute, une ponction biopsie hépatique peut être proposée. Dans tous les cas, une surveillance régulière est recommandée (EASL, 2003). L'AgHBs disparaît rarement spontanément et tardivement (incidence d'environ 1% par an).

Dans ce cas, les anticorps anti-HBs n'apparaissent pas toujours (séroconversion HBs) et le sujet peut ne garder que des anticorps anti-HBc détectables. Cela correspond à la guérison de l'hépatite chronique B bien que l'on sache qu'il ne s'agit généralement pas d'une éradication de l'infection par l'hépatite B, puisque de l'ADN VHB peut rester détectable dans le foie, voire dans le sérum, avec des méthodes sensibles (Chemin et coll., 2001). Chez les porteurs inactifs de l'AgHBs, une proportion relativement importante (environ 20% à 30%) peut avoir une réactivation de l'hépatite chronique avec augmentation de la réplication virale (ADN VHB supérieur à 100 000 copies par ml) et augmentation des transaminases ; cette réactivation est généralement modérée mais peut être sévère, voire fulminante (surtout en cas de cirrhose sous-jacente), et elle peut se prolonger ou se répéter. L'AgHBe peut rester négatif, correspondant à l'apparition d'une hépatite chronique active AgHBe négatif due à un VHB variant (« mutant pré-C ») incapable d'exprimer l'AgHBe (Hadziyannis et Vassilopoulos, 2001). L'hépatite chronique active AgHBe négatif apparaît tardivement au cours de l 'histoire naturelle de la maladie, ce qui explique qu'on la diagnostique le plus souvent chez des sujets ayant une contamination ancienne et que la proportion des sujets atteints de cette forme d'hépatite chronique B soit prédominante dans les régions où la plupart des malades ont été contaminés il y a longtemps (80%à 100% des cas dans le bassin méditerranéen). L'hépatite chronique active AgHBe négatif

est caractérisée par un taux faible de rémission durable spontanée et par une évolution sévère (risque élevé de complications, cirrhose et hépatocarcinome) (Zarski et coll., 1994 ; Hadziyannis et Vassilopoulos, 2001 ; Brunetto et coll., 2002). Il faut noter qu'en France, la proportion de malades atteints d'hépatite chronique AgHBe négatif augmente : elle était de 20% il y a 10 ans (Zarski et coll., 1994) et elle semble être maintenant de l'ordre de 50%.

La proportion de cas symptomatiques de l'hépatite aiguë B augmente avec l'âge alors que le risque de passage à une infection chronique diminue (McMahon et coll., 1985) [90]. En effet, lorsqu'elle a lieu à la naissance ou durant la petite enfance, l'infection par l'hépatite B entraîne en règle générale une hépatite aiguë asymptomatique mais est associée à un risque élevé (de 90% à la naissance à 30% à 4 ans) d'évolution vers une infection chronique (source OMS et CDC). Inversement, lorsqu'elle a lieu après 5 ans, l'infection par l'hépatite B peut entraîner une hépatite aiguë symptomatique (30% à 50% des cas) et est associée à un risque faible d'évolution vers une infection chronique (5% à 10%).

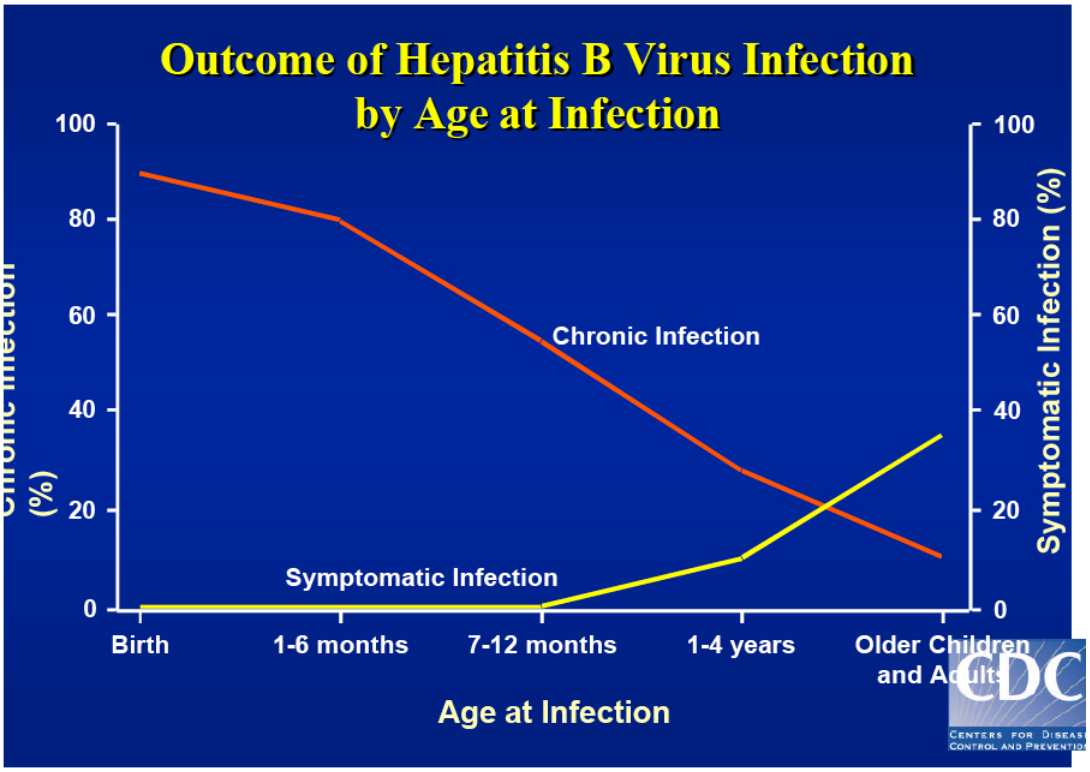


FIGURE 2.2 – Évolution de la maladie suivant l'âge d'infection

2.3 Modes de transmissions

La contagiosité de l'hépatite B est liée à sa présence dans les liquides biologiques des sujets infectés : sang, salive, sperme et sécrétions vaginales (Anonyme, 1999 ; Expertise collective Inserm, 1997a). Chez les sujets ayant une infection chronique par l'hépatite B, la virémie est très variable mais peut, dans certains cas, être très élevée (jusqu'à 109 virions par ml de sang).

Il existe quatre principaux modes de contamination par le virus de l'hépatite B :

- les relations sexuelles, hétérosexuelles ou homosexuelles ;
- les contacts avec du sang ou des dérivés du sang lors d'actes médicaux (transfusion sanguine, chirurgie, hémodialyse, actes invasifs, acupuncture, soins dentaires) ou de toxicomanie intraveineuse, ou tatouages ou piercing ;
- la transmission de la mère à l'enfant lors de l'accouchement ;
- les contacts dans la famille ou dans une collectivité.

La transmission se fait rarement par la salive et plus souvent par le partage d'objets de toilette (brosse à dent, rasoir) ou par lésions cutanées (par exemple contact avec des suintements de plaies ouvertes).

L'importance relative de ces différents modes de transmission est extrêmement variable en fonction des zones géographiques et est liée à la prévalence de l'infection chronique par le virus VHB dans la population concernée. Dans les zones de haute prévalence (8% à 20%) (Asie du Sud-Est, Afrique sub-saharienne, Chine et Amazonie), la contamination a généralement lieu à la naissance (transmission verticale) ou au cours des premières années de vie (transmission périnatale). Le risque est plus élevé chez les enfants nés de mères ayant un antigène HBe positif : l'incidence de l'infection varie de 70% à 90% au cours des 6 premiers mois après la naissance (Stevens et coll., 1979). Chez les enfants nés de mères ayant un antigène HBe négatif, l'incidence de l'infection varie de 40% à 70% (Stevens et coll., 1979 ; Beasley et Hwang, 1983 ; Xu et coll., 1985 ; Hurie et coll., 1992) [7].

La transmission du virus de l'hépatite B s'explique par :

- la longueur de la phase d'incubation (2 à 6 mois), le sang étant infectant dans la seconde partie de cette phase ;
- le très haut titre infectieux du sang (0,0001ml de plasma peut transmettre le VHB) ;
- le grand nombre de porteurs asymptomatiques ;
- la présence du virus dans tous les liquides biologiques : liquide séminal (sperme),

sécrétions vaginales, sueur, larmes, salive, urine (alors que l'infectiosité des selles est négligeable) ;

– Le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus infectieux que le VIH.

Les différents modes de transmission de l'hépatite B peuvent être classés en deux sous groupes : les transmissions verticale, périnatale et horizontale. Nous incluerons la transmission verticale avec la transmission périnatale car nous avons vu le rôle important de l'âge où est acquis l'infection.

La présence d'AgHBs a été démontrée dans le lait maternel mais le risque de transmission par le lait maternel est considéré comme négligeable en comparaison du risque par exposition aux liquides biologiques maternels lors de l'accouchement [28].

2.4 Politiques de santé publique contre l'hépatite B

En 1991, l'OMS recommandait l'inclusion du vaccin contre l'hépatite B dans les programmes de vaccination nationaux. Aujourd'hui plus de 150 pays ont suivi cette recommandation. Cependant, en raison du coût important du vaccin, de nombreux pays pauvres n'y ont pas accès et c'est souvent là où la prévalence du virus de l'hépatite B est la plus forte.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) avait recommandé la mise en place de programmes de vaccination généralisée contre l'hépatite B avant 1995 dans les pays de forte endémie et avant 1997 dans les pays de faible endémie. Après les États-Unis, le Canada et l'Italie, la France a adopté une stratégie de vaccination orientée vers une double cible : les nourrissons et les pré-adolescents avant l'âge de 13 ans. Mis en place en 1994, ce programme complétait l'immunisation des sujets à risques et permettait d'envisager une diminution de 90% de l'incidence de l'hépatite B dans les vingt années à venir et son élimination à long terme. Cependant on dispose de différentes politiques de Santé publique selon les pays.

Dans les pays du Tiers Monde à forte endémicité d'hépatite B, l'important est d'obtenir une immunité le plus vite possible. Ainsi deux schémas ont été élaborés par l'OMS selon l'endémicité : vaccination dès la naissance (zone d'hyperendémie type Asie du Sud-Est) ou associée avec les autres vaccins (type Afrique sub-saharienne). Il est donc indispensable de se soumettre aux règles édictées par chaque pays qui combinent à la fois les stratégies du Programme Elargi de la Vaccination (PEV) et les recommandations locales établies

d'après l'épidémiologie.

En raison de ces différences épidémiologiques géographiques, deux types de politique de vaccination ont été mis au point. Dans les pays à forte endémicité, la stratégie a été de vacciner tous les nouveau-nés. Plusieurs de ces pays comme la Chine, la Thaïlande et l'Indonésie ont déjà mis en place d'ambitieux programmes nationaux. En revanche, dans les pays à faible endémicité, dont la France, la vaccination introduite en 1981 a été initialement orientée vers les groupes à risque. Malheureusement, cette stratégie n'a pas permis d'obtenir la régression attendue de l'incidence de l'infection. L'une des principales explications est la sous-vaccination des groupes à risque. La seule exception est le succès de la vaccination rendue obligatoire en 1991 dans les établissements de soins et les écoles médicales et paramédicales. Les autres groupes à risque restent difficiles à repérer et vacciner de façon exhaustive.

2.4.1 Vaccination systématique des nourrissons

Cette vaccination systématique des nourrissons consiste à vacciner les bébés dès leurs plus jeune âge. Il faudrait accorder de très grands efforts à la vaccination systématique des nourrissons, parce que la plupart des infections chroniques sont contractées pendant la plus petite enfance, surtout dans les pays à moyenne ou forte endémicité. Elle est également une priorité élevée dans les pays à faible endémicité car c'est la seule stratégie permettant d'éviter l'infection de toutes les classes d'âge (enfants, adolescents et adultes). Dans ces pays, la majorité des infections chroniques sont contractées pendant l'adolescence ou à l'âge adulte, mais les infections qui interviennent pendant la petite enfance jouent un rôle important dans le maintien de la charge de l'infection chronique.

2.4.2 Prévention de la transmission périnatale du virus de l'hépatite B

Pour ce qui est de la prévention de la transmission périnatale de l'hépatite B, la première dose de vaccin anti-hépatite B doit être administrée aussitôt que possible après la naissance de préférence dans les 24 heures qui suivent. La stratégie la plus facile consiste à administrer une dose de vaccin à tous les nouveaux-nés. L'autre méthode consiste aussi à dépister la présence de marqueurs du virus de l'hépatite B chez la femme enceinte et à vacciner automatiquement à la naissance les enfants de femmes infectées. L'obstacle majeur est que le dépistage chez la femme enceinte et la recherche des nourrissons de mères

infectées sont des opérations qui nécessitent des ressources considérables, ce qui est parfois onéreux pour la plupart des pays de forte prévalence. La prévention de la transmission périnatale de l'hépatite B est d'une importance majeure car selon les estimations, 90% des enfants infectés à la naissance, deviennent chroniques à l'âge adulte.

2.4.3 Vaccination de rattrapage pour les sujets plus âgés

La vaccination de rattrapage consiste à vacciner les groupes à risques pour prévenir l'infection de l'hépatite B. Lorsque le vaccin anti-hépatite B est incorporé dans les calendriers de vaccination infantile systématique, il faudrait évaluer la nécessité d'une vaccination de rattrapage pour les classes d'âge supérieures à un an. En particulier, il convient de noter que les agents de santé exposés à une contamination par le sang courent un risque élevé d'infection à l'hépatite B. La nécessité d'une vaccination de rattrapage pour les sujets plus âgés dans d'autres groupes variera en fonction du degré d'endémicité de cette infection dans chaque pays. Il est particulièrement important que la vaccination de rattrapage dans les classes d'âge supérieures ne fasse pas obstacle aux efforts visant à parvenir à la vaccination complète des nourrissons et à empêcher la transmission mère-enfant du virus en administrant à ce dernier une dose de vaccin à la naissance [12].

2.5 Conclusion

L'hépatite B se caractérise par la présence de porteurs chroniques asymptomatiques. Ces porteurs chroniques jouent un rôle important dans la transmission de la maladie.
L'évolution vers le portage chronique dépend de l'âge à laquelle on a contracté la maladie.
Du point de vue de la modélisation, il est naturel de distinguer différentes classes d'infectieux. Il est communément admis que l'infectiosité des asymptomatiques est inférieure à celle des infections aiguës (en tout cas certainement différentes).
Par ailleurs, on va distinguer des classes différentes de susceptibles. La différence dépendra de l'âge puisque, à la suite d'un contact infectieux, l'évolution de la maladie sera différente.
Si une politique de vaccination existe, on introduira une autre classe de susceptibles : les vaccinés, car tout vaccin ne protège pas à 100%.

Chapitre 3

Etat de l'art : modélisation de la transmission de l'hépatite B

> « Tous les modèles sont faux,
> mais certains sont utiles. »
>
> *G. Box*

3.1 Introduction

La modélisation mathématique appliquée à l'étude de la dynamique des maladies infectieuses semble un outil intéressant pour aider à la conception de stratégies de contrôle ou d'éradication d'une maladie comme l'hépatite B. Elle permet de tester « in silico » (sur ordinateur) différents scénarios de prévention avant de les mettre en oeuvre et ainsi d'aider la décision de santé publique [29].

Par définition, un modèle est une représentation simplifiée de la réalité ; il repose donc sur des paradigmes et sur une théorie. La modélisation mathématique des maladies infectieuses est une science relativement nouvelle. Si l'épidémiologie a une longue histoire, ce n'est que récemment que les mathématiciens, les épidémiologistes, les immunologistes, les médecins ont commencé à collaborer pour créer des modèles susceptibles de prédire l'évolution d'une maladie.

Pour les maladies transmissibles, le paradigme central est celui de la contagion interhumaine. Depuis, diverses maladies ont été modélisées, avec un succès variable. L'épidémiologie classique utilise des variables pour décrire l'état d'une population qui a été exposée à une pathologie infectieuse. Le nombre de variables dépend de la maladie étudiée, ainsi que de la complexité souhaitée pour la modélisation. Les paramètres incorporés

représentent des facteurs de base, comme le taux de transmission de l'agent infectieux, le taux de mortalité, et autres données suivant le contexte sociologique, géographique et culturel.

Depuis les années 1911, toute la théorie mathématique déterministe des épidémies de maladies transmissibles repose sur les travaux de Ronald Ross, W. O. Kermack et A. G. McKendrick, c'est-à-dire sur des modèles compartimentaux. Par exemple, on considère des modèles de type SEIR, qui partagent la population en sujets susceptibles de contracter la maladie (S), sujets latents (E), sujets infectieux (I) et sujets retirés (R).

La plupart des modèles sont complexes. Il est possible de prendre en compte de très nombreux facteurs, qui seront inclus dans des équations, avec des limites toutefois. Un modèle incluant des douzaines de variables pourra être très réaliste, mais sera souvent ingérable en raison du grand nombre de paramètres à déterminer. Un compromis doit souvent être adopté. Ces modèles peuvent être utilisés non seulement pour prédire l'impact d'une maladie infectieuse, mais également pour simuler un traitement ou un vaccin, pour en évaluer l'impact parfois même économique.

Par exemple, la modélisation mathématique des maladies infectieuses à un niveau cellulaire ou moléculaire est fondée sur un principe similaire. Chez un patient, il y a des cellules infectées, des cellules susceptibles de le devenir, des cellules qui ne le seront pas, il y aura une réponse immunitaire dont les composantes peuvent être incorporées.

En fonction de notre niveau de compréhension de la biologie de la maladie, il est possible de construire des modèles réalistes, qui permettront de déterminer les meilleurs traitements, ainsi que l'impact respectif des facteurs qui influencent cette maladie.

3.2 Quelques définitions en modélisation des épidémies

Définition 1 *: On appellera* ***contact adéquat*** *tout contact à l'issue duquel l'infection est effectivement déclarée.*

Définition 2 *:* ***Un susceptible*** *est un individu de la population qui n'est ni malade, ni immunisé contre la maladie et qui, suite à un contact dit adéquat avec un individu malade, est susceptible de contracter la maladie.*

Définition 3 *: On appellera* ***infecté (latent)*** *tout individu ayant été contaminé par le pathogène de la maladie mais ne pouvant encore la transmettre.*

Définition 4 *: En effet, il existe une période dite* ***période de latence*** *pendant laquelle le développement des organismes responsables de la maladie est purement interne. Durant cette période, les infectés sont dits latents et ne peuvent pas transmettre la maladie à d'autres individus.*

Définition 5 *: Un individu est dit* ***infectieux*** *s'il est infecté par le virus de la maladie et s'il peut transmettre la maladie à un susceptible par un contact adéquat.*

Définition 6 *:* ***Le nombre de reproduction de base*** $\mathcal{R}_0$ *est le nombre moyen de cas secondaires produits par un individu infectieux typique placé dans une population constituée entièrement d'individus susceptibles, durant toute sa période d'infectivité.*

Intuitivement, on a l'impression que l'introduction d'un cas infectieux pourra mener à une épidémie lorsque cette valeur est supérieure à 1 ; le cas $\mathcal{R}_0$ inférieur à 1 correspondra en revanche à un défaut de transmission, menant à la disparition de la maladie. Ceci a été démontré mathématiquement par Diekmann et al. En fait, le nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ est un seuil.

Grâce à cette caractérisation, il est possible de mesurer l'efficacité d'une intervention pour prévenir une épidémie par l'effet qu'elle aura sur le taux de reproduction de base. Le nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ peut intégrer l'effet des interventions selon leur efficacité à réduire le taux de contact (quarantaine), la transmission lors des contacts (protection individuelle, meilleure hygiène, vaccination) ou la durée de la période infectieuse (diagnostic, traitement). L'obtention d'une expression analytique du nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ est, de ce point de vue, intéressante.

3.3 Modèles mathématiques pour les épidémies

La théorie mathématique des épidémies fournit de nombreux systèmes d'équations différentielles ou aux dérivées partielles. D'autre part, on a une idée intuitive du comportement de ces phénomènes, de la propagation de ces maladies. Y interviennent des phénomènes de contamination, de diffusion...

Il existe deux grands types de modèles mathématiques pour l'étude de la dynamique épidémique d'une maladie transmissible : les modèles déterministes et les modèles stochastiques. Les modèles déterministes, que l'on vient de décrire à propos du modèle SEIR, reposent sur des systèmes d'équations différentielles non linéaires dont la programmation

et la résolution, devenues aisées grâce au progrès de l'informatique, permettent de disposer très rapidement de résultats. Ils présentent cependant le grand inconvénient de ne pas prendre en compte des événements aléatoires inéluctables lors des démarrages épidémiques.

L'impact de tels événements aléatoires sur les courbes épidémiques peut être évalué à l'aide d'une autre méthodologie appelée «stochastique». Nous ne détaillerons pas ici les nombreuses techniques de modélisation stochastique, mais elles reposent toutes sur des simulations effectuées sur de puissants calculateurs où l'on peut programmer les contacts entre chaque individu d'une population avec un maximum de précision sur les probabilités de contacts inter-individuels. Ces probabilités ainsi que d'autres paramètres du modèle (durée d'incubation, durée des symptômes, délais de prise en charge par le système de soin) sont souvent variables et les programmes permettent pour chaque simulation de tenir compte de cette variabilité en la modélisant. Ainsi, chaque paramètre ne prend pas une valeur constante comme c'est le cas dans les modèles déterministes, mais prend une valeur différente à chaque simulation, cette valeur fluctuant à l'intérieur d'une loi de distribution qui reproduit au mieux la réalité des fluctuations de ce paramètre dans la nature. Chaque simulation reproduit donc le cours d'une épidémie avec ce jeu de paramètres. On peut alors réitérer sur l'ordinateur plusieurs centaines ou milliers de simulations, toutes avec des jeux de paramètres différents, et l'on obtient alors des intervalles de confiance autour des projections du modèle. Ces modèles sont donc particulièrement adaptés à l'étude d'épidémies de nouveaux agents infectieux pour lesquels on connaît encore peu l'impact des événements aléatoires initiaux. Ils sont cependant dépendants de la précision des lois de distribution des paramètres, comme nous l'avons expliqué ci-dessus, mais dans le cas des phénomènes émergents, on ne connaît pas toujours exactement ces lois de distribution.

Par ailleurs, ces modèles sont souvent d'un maniement très lourd et difficiles à analyser mathématiquement.

3.4 Présentation de quelques modèles sur la transmission de l'hépatite B

La littérature mondiale concernant le sujet est relativement restreinte comparée à celle sur les autres infections comme le VIH [1], la tuberculose ou le paludisme. Nous avons analysé les publications sur les modèles mathématiques déterministes, sur la transmission du virus de l'hépatite B, en dimension finie en utilisant les bases de données : Mathscinet, Zentralbllatt, Medline, ISI Thomson. Nous résumons ici les travaux publiés par quatre équipes concernant l'étude par des modèles mathématiques de l'impact de stratégies vaccinales contre l'hépatite B dans des pays européens de faible endémie (Cvjetanovic et coll., 1984 et 1987 ; Pasquini et Cvjetanovic, 1987 ; Pasquini et coll., 1987 ; Williams et coll., 1996a et b ; Garuz et coll., 1997 ; Medley et coll., 2001 ; Kretzschmar et coll., 2002).

3.4.1 Modèle d'Anderson-May

Il s'agit là probablement du premier modèle utilisant les équations différentielles ordinaires sur la transmission du virus de l'hépatite B. Dans la référence [2], Anderson et May considèrent la transmission du virus de l'hépatite B à partir des porteurs chroniques de la maladie. Ils supposent que l'infection va dépendre de la réponse immunitaire de l'individu. Une réponse immunitaire adéquate stimule la production des anticorps pour stopper l'infection et une réponse immunitaire inadéquate favorise la réplication virale d'où l'évolution de la maladie vers la chronicité. Ils divisent la population des susceptibles en deux groupes, avec une proportion, $(1 - \pi)$ de cette population qui va développer une infection aiguë, puis guérir et une proportion, π de cette population qui va devenir infectée ou chronique. Ils introduisent donc des compartiments d'infectieux I (infection aiguë) et C comme chronique, les porteurs asymptomatiques. Ils supposent que les porteurs chroniques sont moins infectieux.

Ils introduisent le modèle suivant :

1. virus de l'immunodéficience humaine

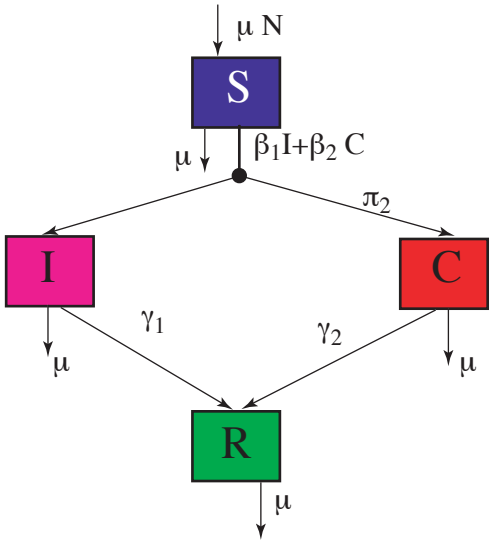


FIGURE 3.1 – Modèle May-Anderson avec infectivité différentielle

où $\pi_1 + \pi_2 = 1$

Ce qui conduit au système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} &= \mu\, N - (\beta_1\, I + \beta_2\, C)\, S - \mu\, S \\ \dot{I} &= \pi_1\, (\beta_1\, I + \beta_2\, C)\, S - (\mu + \gamma_1)\, I \\ \dot{C} &= \pi_2\, \beta_2\, (\beta_1\, I + \beta_2\, C)\, S - (\mu + \gamma_2)\, C \\ \dot{R} &= \gamma_1\, I + \gamma_2\, C - \mu\, R \end{cases} \tag{3.1}$$

où

- β_i désigne le coefficient de contact adéquat pour être contaminé soit par un infecté I $(i = 1)$ ou un chronique C $(i = 2)$.
- γ_i le taux de guérison des malades.
- μ caractérise le taux de mortalité supposé égal au taux de naissance.

En fait, ce modèle appartient à la catégorie des modèles à infectivité différentielle [49, 50, 84]. Nous y reviendrons plus loin.

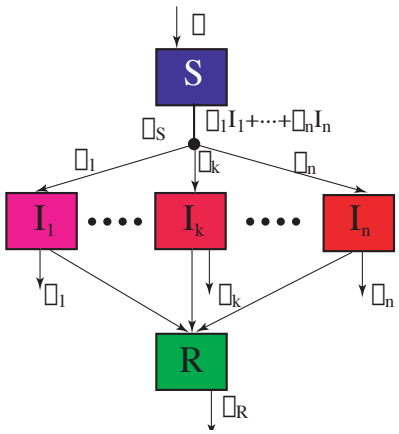


FIGURE 3.2 – Infectivité différentielle

Dans le même ouvrage, ces deux auteurs proposent un autre modèle, tenant compte cette fois-ci de la transmission verticale. Ils distinguent maintenant les susceptibles suivant leur réaction à l'infection et ils supposent que les porteurs asymptomatiques vont donner naissance à une proportion ν de porteurs asymptomatiques. Le diagramme de la transmission du virus de l'hépatite B dans ce cas est le suivant :

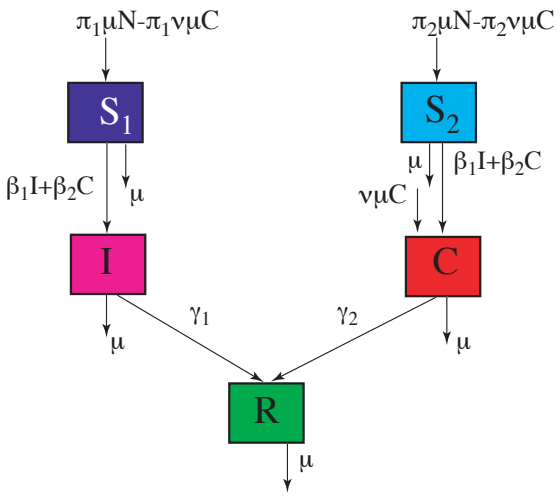


FIGURE 3.3 – Modèle du virus l'hépatite B avec une transmission verticale

Avec la condition suivante : $\pi_1 + \pi_2 = 1$ Ce modèle suppose que la population des susceptibles est divisée en deux groupes de proportion π_1 et π_2. Les S_1 donnent après infection des infections aiguës, les S_2 des porteurs chroniques.

$$\begin{cases} \dot{S}_1 &= \pi_1\,\mu\,N - \pi_1\,\mu\,\nu\,C - (\beta_1\,I + \beta_2\,C)\,S_1 - \mu\,S_1 \\ \dot{S}_2 &= \pi_2\,\mu\,N - \pi_2\,\nu\,\mu\,C - (\beta_1\,I + \beta_2\,C)\,S_2 - \mu\,S_2 \\ \dot{I} &= (\beta_1\,I + \beta_2\,C)\,S_1 - (\mu + \gamma_1)\,I \\ \dot{C} &= (\beta_1\,I + \beta_2\,C)\,S_2 - (\mu + \gamma_2)\,C + \mu\,\nu\,C \\ \dot{R} &= \gamma_1\,I + \gamma_2\,C - \mu\,R \end{cases} \tag{3.2}$$

Ce modèle suppose également que les susceptibles ont le même taux d'infectiosité vis à vis d'un infectieux ou d'un chronique.

3.4.2 Modèle de Cvjetanovic et coll. (Cvjetanovic et coll., 1984 et 1987 ; Pasquini et Cvjetanovic, 1987 ; Pasquini et coll. 1987) [17, 18, 95, 96]

Cvjetanovic et al utilisent les modèles multi-stades discrets pour modéliser l'histoire naturelle de l'infection du virus de l'hépatite B. Le modèle construit est composé de douze états épidémiologiques avec une structure d'âge discrète : des nouveau-nés (pour simuler la transmission verticale), une immunité maternelle de 9 mois, un état susceptible, une incubation non infectieuse (30 jours), une incubation infectieuse (60 jours), une atteinte hépatique infraclinique (infectieuse, 30 jours), une maladie déclarée (60 jours), un portage infectieux (20 ans), une atteinte chronique infectieuse (15 ans), un état d'immunité post-infectieuse (à vie), un état d'immunité post vaccinale (20 ans), une mortalité liée au virus de l'hépatite B (VHB), une mortalité par autre cause. Ils considèrent des taux de transfert d'un état à un autre. Ils utilisent le modèle pour simuler les situations endémiques et épidémiques de la maladie. Les simulations faites avec les données Italiennes de l'époque les avaient conduit à la conclusion suivante : la vaccination des groupes à risque n'avait pas d'impact sur les taux d'infection par le virus de l'hépatite B.

Plus tard, en 1987, Cvjetanovic et al. améliorent leur modèle en introduisant une structure d'âge plus détaillée, ce qui est beaucoup plus réaliste en ce qui concerne l'infection du virus de l'hépatite B car, on l'a vu, l'âge d'infection est important. Dans ce modèle structuré en âge, la population est composée des nourrissons et le reste est subdivisé en tranches d'âge de cinq ans. Avec ce modèle, ils disent pouvoir simuler le cours naturel de la maladie, les politiques d'intervention publique, l'immunisation d'une population

appropriée et les mesures de prévention sanitaire.

3.4.3 Modèle de Edmunds-Medley-Nokes [25]

Leur modèle porte sur l'étude de la corrélation entre l'âge d'infection du virus de l'hépatite et la probabilité de devenir chronique. Ils établissent ainsi un modèle qui donne une loi de probabilité de devenir chronique suivant l'âge. Ainsi, ils proposent le modèle suivant :

$$\begin{cases} p(a) = exp(-r.a^s) \text{ si } a \geq 6 \text{ mois} \\ p_{peri} = 0.885(95\% \text{ C.L } 0.84 - 0.93) \text{ si } a \leq 6 \text{ mois} \end{cases} \tag{3.3}$$

Les paramètres du modèle sont estimés à partir du maximum de vraisemblance, en utilisant les données de la surveillance épidémiologique de l'hépatite B en Gambie et donnent :

$r = 0.645$ et $s = 0.455$, ce qui nous conduit à la relation suivante :

$$\begin{cases} p(a) = exp(-0.645.a^{0.455}) \text{ si } a \geq 6 \text{ mois} \\ p_{peri} = 0.885(95\% \text{ C.L } 0.84 - 0.93) \text{ si } a \leq 6 \text{ mois} \end{cases} \tag{3.4}$$

Ce résultat est important car nous allons l'utiliser avec les données épidémiologiques du Sénégal pour avoir une idée sur les paramètres de notre modèle pour les besoins de nos simulations.

3.4.4 Modèle de Medley et coll. (Williams et coll., 1996a et b ; Medley et coll., 2001) [24, 91, 112]

Williams et coll. (1996a) ont proposé un modèle mathématique très complet appliqué aux données du Royaume-Uni. Ce modèle déterministe, structuré en 12 classes d'âge, prend en compte les transmissions verticale et sexuelle du virus de l'hépatite B. Ils considèrent, de façon séparée et indépendante, la dynamique épidémique chez les hétérosexuels et les homosexuels masculins.

La population est répartie en six compartiments, les susceptibles, les personnes infectées en période de latence, les personnes atteintes d'hépatite aiguë, les personnes immunisées après infection, les porteurs chroniques du virus, et les personnes immunisées par vaccination. Les paramètres relatifs aux nombres de contacts sexuels sont issus d'enquête sur le comportement sexuel des Britanniques. Les valeurs du taux de reproduction de base ($\mathcal{R}_0$) ont été estimées un peu au-dessus de 1 chez les hétérosexuels et de l'ordre de 4 chez les homosexuels (soit des valeurs très inférieures aux valeurs estimées pour la rubéole 7

ou la rougeole 16). Différentes stratégies de vaccination ont été simulées, et leurs impacts évalués. La vaccination de masse des nourrissons est la mesure la moins coût-efficace, alors que la vaccination des nouveau-nés de mère infectée est la mesure la plus coût-efficace. La vaccination de masse des adolescents est plus rapidement efficace que celle des nourrissons, puisqu'elle concerne une population plus proche de la maturité sexuelle. Il n'a pas été possible d'analyser avec précision l'impact d'une vaccination orientée vers les groupes à haut risque, en raison du manque de données disponibles. Un second papier de Williams et coll. (1996b) indique qu'il faudrait attendre 40 années de mise en oeuvre d'un programme de vaccination de masse des nourrissons pour obtenir une meilleure efficacité que la vaccination ciblée sur les sujets à haut risque chez les hétérosexuels (et 50 ans chez les homosexuels).

En 2001, Medley et coll. ont proposé, à partir de méthodologies similaires, une étude du rôle de l'âge au portage sur le niveau d'endémicité : plus cet âge est élevé et moins l'endémicité est importante. Ces auteurs ont aussi analysé le rôle des afflux de porteurs de virus par l'immigration venant de pays de forte endémie. Ce rôle apparaît primordial dans les pays de faible endémie, notamment dans la circulation du virus de l'hépatite B, mais aussi dans le risque que ces porteurs de virus font courir à la région d'accueil de passer à un niveau d'endémicité plus élevé. Ce risque pourrait justifier des stratégies d'immunisation de masse moins efficientes à court terme que les stratégies ciblées sur les populations à risque, mais cependant intéressantes sur le plan de la santé publique à long terme.

Ce modèle est un modèle à infectivité différentielle et à susceptibilité différentielle avec les paramètres suivants : Susceptibles (S), Latents (E), Infectés (I), Chroniques (C), Vaccinés (V), Guéris (R). La variable μ_i représente la mortalité dans les différents compartiments. Le paramètre p représente la probabilité de devenir susceptible à la naissance (pas de transmission verticale) et $1-p$ la probabilité de devenir latent ou la transmission verticale à la naissance.

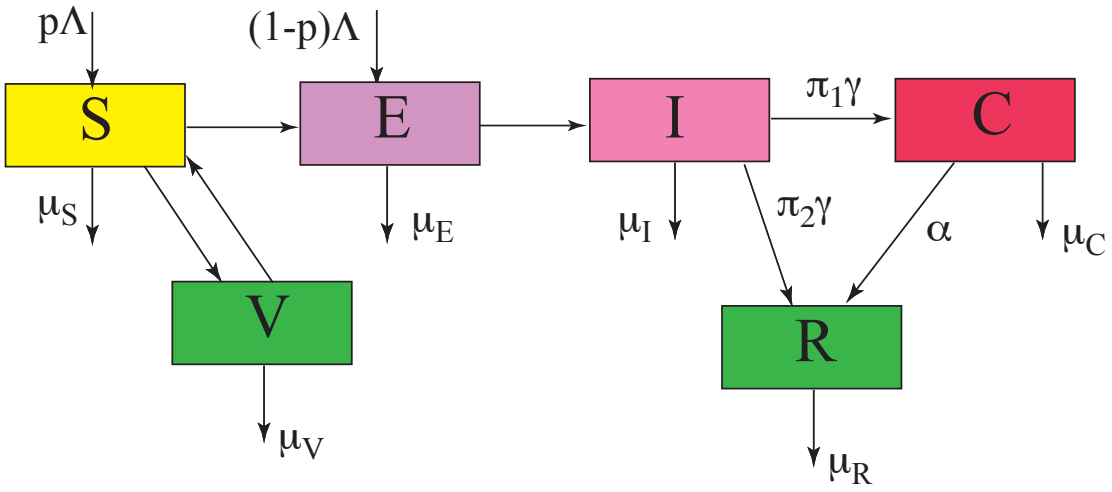


FIGURE 3.4 – Le modèle Edmunds, Medley, Nokes (Nature 2001)

3.4.5 Modèle de Kretzschmar et coll. (2002) [69]

Cette équipe néerlandaise a développé une application légèrement modifiée du modèle de Williams et coll. (1996a). Il s'agit d'un modèle compartimental déterministe qui prend en compte les contacts sexuels (homosexuels et hétérosexuels) et la transmission verticale comme le modèle Anglais, mais aussi désormais, qui tient compte de l'afflux de porteurs de virus par voie d'immigration issue de pays de forte endémie. Ainsi, sans tenir compte de l'immigration, le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ reste inférieur à la valeur 1 (donc inférieur au seuil de déclenchement épidémique) dans la population néerlandaise hétérosexuelle (il est de 2,7 dans la population homosexuelle). C'est donc l'immigration des porteurs de virus qui déterminerait le maintien de la circulation de l'infection par le virus de l'hépatite B aux Pays-Bas selon les résultats de ce modèle, et qui limiterait les bénéfices de la vaccination (tant que la prévalence dans les pays d'où l'immigration provient reste élevée). En conclusion, ils affirment que les nouvelles infections par le virus de l'hépatite B aux Pays-Bas pourraient être contrôlées efficacement par la vaccination de masse des enfants, mais seulement 5 à 10 % des contaminations pourraient être prévenues par une telle stratégie en raison de l'afflux continuel de nouveaux immigrants infectés.

3.5 Conclusion

Les modèles que nous avons présentés ne tiennent pas compte de l'évolution de l'infection qui dépend de l'âge. Ces modèles sont assez simples et comprennent peu de compartiments. La plupart de ces modèles ont été développés pour de zones de faible endémicité pour le portage du virus de l'hépatite B.

Une synthèse des informations de ces différents modèles, adaptée aux zones de haute prévalence, sera faite dans le cadre de nos modèles que nous proposons dans les chapitres suivants.

Chapitre 4

Modèles épidémiologiques et fonction de Lyapunov

Nous donnerons quelques résultats de stabilité globale de quelques modèles compartimentaux épidémiologiques en utilisant les méthodes de Lyapunov. Nous allons revoir les méthodes classiques et donner une preuve simple basée sur les techniques de Lyapunov.

Après l'examen du modèle classique de Lajmanovitch et Yorke [70], nous nous intéresserons à un modèle avec susceptibilité différentielle et progression de stade pour les infectés/infectieux. La motivation pour cette étude est que l'infection au virus de l'hépatite B fait apparaître naturellement les modèles avec une susceptibilité et une infectivité différentielles. Ce résultat est nouveau et a fait l'objet de deux publications. Un premier résultat sur la stabilité du DFE, a été publié dans les actes de la conférence CARI'08 [1] ; la généralisation de ce dernier, dans le journal MMNP [2].

Nous donnons un nouveau résultat sur les modèles à susceptibilité différentielle et une progression de stades des infectés, avec la loi d'action de masse et un nombre arbitraire de compartiments. Ces modèles viennent compléter les modèles DI (modèles d'infectivités différentielles "Differential Infectivity") et SP(modèles de stades sanguins "Stagged Progression"). Dans tous les cas, nous allons montrer que si le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0 \leq 1$ alors le DFE [3] (point d'équilibre sans maladie) est globalement asymptotiquement stable. Si le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0 > 1$, il existe un unique point d'équilibre endémique.

1. 9eme Colloque Africain sur la Recherche en Informatique
2. Mathematical Modelling of Natural Phenomena
3. Disease Free Equilibrium

4.1 Introduction

Ana Lajmonovitch et James A. Yorke [70] sont les premiers à étudier les modèles multi-groupes. Ils fournissent dans leur étude une description complète de la dynamique de n groupes de systèmes SIS à population constante. Ils utilisent dans leur étude des fonctions de Lyapunov pour montrer que toutes les trajectoires issues de $\mathbb{R}_+^n$ tendent vers 0, sinon il y a un seul et unique équilibre endémique $\bar{x}$ dans l'orthant positif et les trajectoires dans $\mathbb{R}_+^n \setminus \{0\}$ tendent vers $\bar{x}$.

Il existe une riche littérature sur les modèles multi-groupes [44, 61, 80, 105, 106].

Les modèles de progression à stades sont des modèles avec une seule classe de susceptibles (non infectés) et dans lequel les infectés passent par une série de stades d'infectivité.

Exemple de modèles à progression de stade. (J.A. Jacquez [60]).

Ces modèles ont été introduit pour la modélisation du VIH Sida.

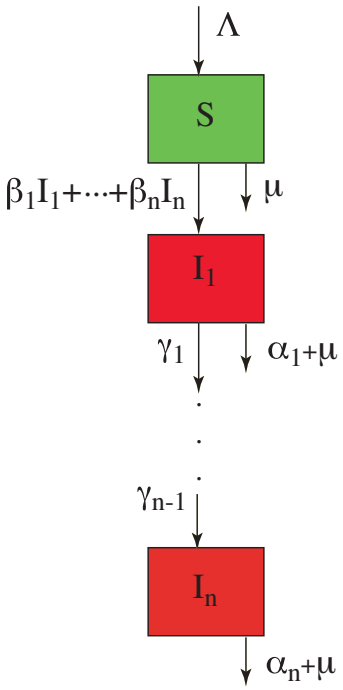


FIGURE 4.1 – Progression dans les stades d'infectiosité

La dynamique est représentée par le système d'équations différentielles :

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \mu\, S - S \sum_{j=1}^{n} \beta_j\, I_j \\ \dot{I}_1 = S \sum_{j=1}^{n} \beta_j\, I_j \; - \; (\gamma_1 + \mu + \alpha_1)\, I_1 \\ \dot{I}_2 = \gamma_1\, I_1 - (\gamma_2 + \mu + \alpha_2)\, I_2 \\ \vdots \\ \dot{I}_j = \gamma_{j-1}\, I_{j-1} - (\gamma_j + \mu + \alpha_j)\, I_j \\ \vdots \\ \dot{I}_n = \gamma_{n-1}\, I_{n-1} - (\mu + \alpha_n)\, I_n \end{cases} \tag{4.1}$$

Le paramètre γ_j représente la vitesse de transfert du compartiment j au stade $j+1$. Les termes I_j représentent les différentes classes d'infectieux, S le compartiment des susceptibles, α_i représente la mortalité due à l'infection et μ la mortalité naturelle.

4.2 Le modèle Lajmanovich et Yorke

4.2.1 Notations

On identifie les vecteurs de $\mathbb{R}^n$ par les vecteurs colonnes $n \times 1$. Le produit scalaire euclidien noté par $\langle . | . \rangle$ et $\|z\|_2^2 = \langle z | z \rangle$ est la norme euclidienne usuelle. La famille $\{e_1, \ldots, e_n\}$ désigne la base canonique de $\mathbb{R}^n$. On note par $\mathbf{1}$ le vecteur dont toutes les composantes sont égales à 1, i.e. $\mathbf{1} = e_1 + \cdots + e_n$. De façon standard si $x \in \mathbb{R}^n$, on note par x_i sa i-ème composante. De manière équivalente, nous avons l'égalité : $x_i = \langle x | e_i \rangle$.
Pour une matrice A, on note $A(i,j)$, l'élément à la i-ème ligne et à la j-ème colonne. Pour deux matrices A, B de même dimension, on écrit $A \leq B$ si $A(i,j) \leq B(i,j)$ pour tout i et pour tout j ; $A < B$ si $A \leq B$ et $A \neq B$; $A \ll B$ si $A(i,j) < B(i,j)$ pour tout i et j.
La notation A^T désigne la transposée de A et on a $\langle v_1 | v_2 \rangle = v_1^T v_2$. Si $x \in \mathbb{R}^n$, nous notons $\mathrm{diag}(x)$, la matrice diagonale dont les éléments diagonaux sont donnés par les coordonnées du vecteur x. On rappelle qu'une matrice est stable si ses valeurs propres ont des parties réelles strictement négatives. Une matrice de Metzler A est une matrice dont les termes $A(i,j) \geq 0$ pour tout $i \neq j$. Ces matrices sont souvent appelées des matrices quasi-positives [103]. Les matrices de Metzler stables sont les opposées des M-matrices inversibles [10, 108]. Dans notre propos, nous préférons utiliser les matrices de Metzler car elles apparaissent naturellement dans les systèmes compartimentaux.

4.2.2 Le modèle

Considérons le système suivant :

$$\dot{x} = [D + B - diag(x)\, B]\, x \tag{4.2}$$

ou D est une matrice de Metzler stable et $B \geq 0$ est une matrice positive irréductible.

Pour justifier le choix d'un tel système, nous allons considérer n compartiments à population constante et une maladie qui ne confère aucune immunité après la guérison des malades. Les contacts sont modélisés par une loi d'action de masse.

Si on note, S_i et I_i respectivement le nombre de susceptibles et d'infectés dans un compartiment i, $N_i = S_i + I_i$ la population totale dans ce compartiment, le système pour $i = 1, \cdots, n$ est donné par :

$$\begin{cases} \dot{S}_i &= \mu_i\, N_i - \mu_i\, S_i - \sum_{j=1}^{n} \beta_{i,j}\, \frac{S_i}{N_i}\, I_j + \gamma_i\, I_i \\ \dot{I}_i &= \sum_{j=1}^{n} \beta_{i,j}\, \frac{S_i}{N_i}\, I_j \; - (\gamma_i + \mu_i)\, I_i \end{cases} \tag{4.3}$$

Puisque la population est constante, il suffit de connaître les I_i.
Si nous posons : $x_i = \dfrac{I_i}{N_i}$, $\tilde{\beta}_{i,j} = \beta_{i,j}\, \dfrac{N_j}{N_i}$ et $\alpha_i = \gamma_i + \mu_i$
Nous obtenons l'équation différentielle suivante :

$$\dot{x}_i = \; (1 - x_i) \sum \tilde{\beta}_{i,j}\, x_j - \alpha_i\, x_i \tag{4.4}$$

donc nous pouvons alors l'écrire sous une forme beaucoup plus compacte :

$$\dot{x} = [D + B - diag(x)\, B]\, x \tag{4.5}$$

avec

$$B = \left(\tilde{\beta}_{i,j}\right) \text{ et } D = -diag(\alpha_i)$$

Ce système est celui, qui est utilisé dans la référence [70] de la bibliographie, il a la même structure que le système différentiel (4.2). Dans ce modèle, la matrice B décrit les interactions entre les différents compartiments.

Définition 7 *: Une matrice A de dimension $n \times n$, $n \geq 2$ est dite irréductible, si pour tout sous ensemble propre I de $\{1, \cdots, n\}$, on a pour tout $i \in I$ et $j \notin I$ alors $A(i,j) \neq 0$.*

4.2.3 Le nombre de reproduction de base

On notera $\rho(A)$, le rayon spectral de la matrice A qui est définie, si $Sp(A)$ représente le spectre de A, par :

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

et le module de stabilité de $\alpha(A)$ par :

$$\alpha(A) = \max\{\Re\lambda \ \mid \lambda \in Sp(A)\}$$

En utilisant les mêmes notations dans [108], la matrice $-D^{-1}B$, représente le " next generation matrix" du modèle (4.2) et le nombre de reproduction de base est donnée par :

$$\mathcal{R}_0 = \rho(-D^{-1}B).$$

Nous allons maintenant utiliser le résultat du théorème de Varga [109,110].(Voir annexe)

Définition 8 *: (Décomposition régulière d'une matrice)*

Soit une matrice réelle $\mathbf{M}$, $\mathbf{M} = \mathbf{\Lambda} + \mathbf{N}$ *est une décomposition régulière de* M *si* $\mathbf{\Lambda}$ *est une matrice de Metzler stable et* $\mathbf{N} \geq \mathbf{0}$ *une matrice positive.*

4.2.4 Existence et unicité d'un état d'équilibre endémique

Nous allons maintenant montrer qu'il existe un unique point d'équilibre endémique $\bar{x} \gg 0$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 > 1$. S'il existe un tel point d'équilibre tel que $\bar{x} \gg 0$, il est appelé point d'équilibre endémique. La preuve est inspirée par méthode développée dans le livre de Thieme [44,105,107].

Soit B une matrice de Metzler irréductible. Le point d'équilibre éventuel $\bar{x}$ vérifie :

$$\bar{x} = -D^{-1}B\,\bar{x} + diag(\bar{x})\,D^{-1}B\,\bar{x}.$$

Puisque D est une matrice de Metzler, alors nous avons $-D^{-1} > 0$ [103]. Comme la matrice B est irréductible et $-D^{-1}$ est une matrice à diagonale positive, on a alors $-D^{-1}B$ est aussi irréductible. Donc $-D^{-1}B\,\bar{x} \gg 0$ et d'après les relations précédentes, on peut dire que $\bar{x} \gg 0$. Une des conséquences est :

$$diag(\bar{x})\,D^{-1}B\,\bar{x} \ll 0.$$

Finalement, nous obtenons :

$$\bar{x} \ < \ -D^{-1}B\,\bar{x}$$

ce qui veut dire, en d'autres termes que :

$$\mathcal{R}_0 = \rho(-D^{-1}B) > 1$$

Maintenant, il reste à montrer si $\mathcal{R}_0 > 1$ alors il existe un unique point d'équilibre endémique.
Le point d'équilibre vérifie :

$$(D + B)\,\bar{x} = diag(\bar{x})\,B\,\bar{x}$$

qui équivaut à :

$$\bar{x} + diag(\bar{x})\ (-D^{-1}B\,\bar{x}) = \bar{x} + diag(-D^{-1}B\,\bar{x})\,\bar{x} = -D^{-1}B\,\bar{x}$$

ce qui peut s'écrire sous la forme :

$$[I + diag\,(-D^{-1}B\,\bar{x})]\bar{x} = -D^{-1}B\,\bar{x}$$
$$\bar{x} = [diag\,(\mathbf{1} - D^{-1}B\,\bar{x})]^{-1}\ (-D^{-1}B)\ \bar{x}$$

Ce qui nous amène à chercher le point fixe de l'application : $H : [0,1]^n$ dans $[0,1]^n$

$$H(x) = [diag\,(1 - D^{-1}B\,x)]^{-1}\ (-D^{-1}B)\ x$$

Soit à $A = -D^{-1}B$ la matrice de nouvelle génération.

Puisque $\mathcal{R}_0 = \rho(-D^{-1}B)$ et $A = -D^{-1}B$ est une matrice positive irréductible, d'après le théorème de Perron-Frobenius, il existe un vecteur $v \gg 0$ tel que :

$$A\,v = \mathcal{R}_0\,v$$

Nous allons choisir ε suffisamment petit tel que, pour tout indice i, nous avons :

$$1 + \varepsilon\,\mathcal{R}_0\,v_i \leq \mathcal{R}_0$$

ce choix est justifié car $\mathcal{R}_0 > 1$. On en déduit que :

$$1 \leq \frac{\mathcal{R}_0}{1 + \varepsilon\,\mathcal{R}_0\,v_i}$$

et

$$\varepsilon\,v_i \leq \frac{\mathcal{R}_0 \varepsilon v_i}{1 + \varepsilon\,\mathcal{R}_0\,v_i} = \frac{(A\,\varepsilon\,v)_i}{1 + (A\,\varepsilon\,v)_i}$$

Nous avons prouvé qu'il existe $\varepsilon > 0$ tel que $\varepsilon\,v \leq H(\varepsilon\,v)$. Nous avons aussi $\varepsilon \leq 1$, $\varepsilon\,v \leq v$.

Avec un raisonnement similaire, on peut choisir λ avec $0 < \lambda\, v_i \leq 1$ et λ assez grand tel que :

$$\frac{\mathcal{R}_0}{1 + \mathcal{R}_0\, \lambda\, v_i} \leq 1.$$

Ce qui équivaut à : $\dfrac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0} \leq \lambda\, v_i$. Ceci implique : $H(\lambda\, v) \leq \lambda\, v$. En choisissant $\varepsilon \leq \lambda$, nous avons alors $\varepsilon\, v \leq H(\varepsilon\, v)$ et $H(\lambda\, v) \leq \lambda\, v \leq 1$, donc H laisse invariant le parallélépipède :

$$K = \{x \mid \varepsilon\, v \leq x \leq \lambda\, v\} \subset]0, 1[^n.$$

Par le théorème du point fixe de Brouwer, on peut dire que H à un point fixe ω dans K. Ce qui représente l'équilibre endémique car $0 \ll \varepsilon\, v \leq \omega$.

Montrons alors l'unicité du point d'équilibre endémique.

Lemme 1 *: Si $\omega \gg 0$ est un point d'équilibre endémique, si $\bar{x}$ est un autre point d'équilibre endémique alors $\bar{x} \leq \omega$*

Preuve : Soit $\xi = \max\limits_{i=1,\cdots,n} \dfrac{\bar{x}_i}{\omega_i}$. Nous avons alors $\bar{x} \leq \xi\omega$ et il existe une indice i_0 tel que $\bar{x}_{i_0} = \xi\, \omega_{i_0}$. Comme A est une matrice positive et $\bar{x}$ un point fixe de H alors, nous avons les inégalités suivantes :

$$\bar{x}_{i_0} = \frac{(A\bar{x})_{i_0}}{1 + (A\bar{x})_{i_0}} \leq \frac{(A\xi\, \omega)_{i_0}}{1 + (A\, \xi\, \omega)_{i_0}} = \frac{\xi\ (A\, \omega)_{i_0}}{1 + \ \xi\ (A\ \omega)_{i_0}}$$

Supposons par l'absurde que $\xi > 1$. De la dernière inégalité, nous avons :

$$\bar{x}_{i_0} \ < \ \frac{\xi\ (A\, \omega)_{i_0}}{1 + \ (A\ \omega)_{i_0}}$$

mais, comme $\bar{\omega}$ est un point fixe :

$$\bar{x}_{i_0} \ < \ \frac{\xi\ (A\, \omega)_{i_0}}{1 + \ (A\ \omega)_{i_0}} = \xi\, \omega_{i_0} = \bar{x}_{i_0}$$

ce qui est une contradiction.

□

Nous avons besoin d'une lemme pour terminer la preuve.

Lemme 2 *: Si $\omega > 0$ est un équilibre endémique, si A est irréductible alors $\omega \gg 0$.*

Preuve : Comme $\omega > 0$ et A irréductible, nous avons $A\,\omega \gg 0$, comme toutes les composantes de ω sont données par :

$$\omega_j = \frac{(A\,\omega)_j}{1 + (A\,\omega)_j} > 0$$

Nous avons alors la conclusion. □

Les deux lemmes prouvent qu'il existe un unique point d'équilibre endémique.

4.2.5 Un théorème de stabilité

Pour étudier la stabilité, nous avons besoin du résultat suivant, qui peut être considéré comme étant un résultat dual d'un théorème de Lasalle [71].

Théorème 1 *: Soit G un ensemble ouvert, contenant l'origine, positivement invariant pour le système $\dot{x} = A(x).x$ où $A(x)$ est une matrice de Metzler, continue en x. Nous supposons qu'il existe $c^T \gg 0$ tel que $c^T\,A(x) \ll 0$ pour tout vecteur $x \in G$, $x \neq 0$. L'origine de l'ensemble ouvert G est globalement asymptotiquement stable dans G.*

Preuve : Considérons $V(x)$, une fonction de Lyapunov dans G

$$V(x) = \sum_{i=1}^{n} c_i \mid x_i \mid$$

On définie $\varepsilon_z = sign(z)$, i.e. $|x_i| = \varepsilon_{x_i}\,x_i$.

Cette fonction est une fonction localement lipschitzienne. On peut alors la dériver au sens de Dini [71].

Nous avons :

$$
\begin{aligned}
\dot{V} &= \sum_{i=1}^{n} c_i\, \varepsilon_{x_i}\, \dot{x}_i \\
&= \sum_{i=1}^{n} c_i\, \varepsilon_{x_i} \sum_{j=1}^{n} a_{ij}\, x_j \\
&= \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} c_i\, \varepsilon_{x_i}\; a_{ij}\, x_j \\
&= \sum_{j=1}^{n} \varepsilon_{x_j} x_j \sum_{i=1}^{n} c_i\, \varepsilon_{x_j} \varepsilon_{x_i}\, a_{ij} \\
&= \sum_{j=1}^{n} \varepsilon_{x_j} x_j \left[c_j\, a_{jj} + \sum_{i \neq j} c_i\, \varepsilon_{x_j} \varepsilon_{x_i}\, a_{ij} \right] \\
&\leq \sum_{j=1}^{n} \varepsilon_{x_j} x_j \left[c_j\, a_{jj} + \sum_{i \neq j} c_i\; a_{ij} \right] = \sum_{j=1}^{n} |x_j|\, (c^T\, A)_j \leq 0
\end{aligned}
$$

comme $c^T A(x) \ll 0$ dans G, la fonction $\dot{V}$ est définie négative dans G. On peut alors conclure avec le théorème Lyapunov. □

4.2.6 Stabilité globale du point d'équilibre sans maladie (DFE)

Nous avons le résultat suivant :

Théorème 2 *: L'origine, qui est le DFE du système (4.2) est globalement asymptotiquement stable, si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*

Preuve : La condition est nécessaire, car si $\mathcal{R}_0 > 1$ alors le DFE est instable. Comme $\mathcal{R}_0 = \rho(-D^{-1}B) \leq 1$, nous avions vu dans la proposition (Varga, 1962, Theorem 3.13, [110]), c'est équivalent à $D + B$ stable. D'après le théorème de Perron-Frobenius, comme $D + B$ est irréductible, alors il existe un vecteur propre $c \gg 0$ tel que :

$$(D + B)^T c = \alpha(D + B)\, c$$

Choisissons la fonction de Lyapunov suivante :

$$V(x) = \langle c \mid x \rangle$$

qui est définie positive sur l'orthant positif $\mathbb{R}^n_+$ et nous avons :

$$\dot{V}(x) = \langle (D + B)^T\; c \mid x \rangle - \langle diag(x) B x \mid c \rangle \leq 0$$

si $D+B$ est stable, c'est-à-dire $\alpha(D+B)<0$, la démonstration est terminée, puisque ce terme est défini négatif. Il reste à voir le cas où $\alpha(D+B)=0$, qui est aussi équivalent à $\mathcal{R}_0=1$.
Nous allons appliquer le théorème d'invariance de Lasalle. Nous considérons $\mathcal{L}$ le plus grand ensemble invariant contenu dans :

$$E=\{x \mid diag(x)Bx=0\}.$$

L'irréductibilité B implique : $\mathcal{L}=\{0\}$.
En effet, si $x\in\mathcal{L}\subset E$, nous avons pour tout (i,j), $x_i\sum_j \beta_{ij}\,x_j=0$, les quantités sont positives, ce qui implique que pour tout couple d'indices (i,j), on a : $\beta_{ij}\,x_i\,x_j=0$.

Par l'absurde, nous supposons que si i_0 est tel que $x_{i_0}\neq 0$. Il existe un indice i_1 tel que $\beta_{i_1,i_0}\neq 0$, à partir de l'irréductibilité de B. Il s'ensuit que $x_{i_1}=0$. Les trajectoires $x(t)$ de x, vérifient pour tout intervalle de temps suffisamment petit $x(t)_{i_0}\neq 0$. Dorénavant, $x(t)_{i_1}=0$.
Par l'invariance de $\mathcal{L}$, nous avons :

$$\dot{x}_{i_1}=-\sum_j \beta_{i_1,j}\,x_j.$$

Ce qui implique à son tour $x_{i_2}=0$, pour tout $\beta_{i_1,i_2}\neq 0$. En d'autres termes si le noeud i_2 est connecté dans un espace orienté à un autre noeud i_1, alors $x_{i_2}=0$. Par une induction finie, nous déduisons que nous avons $x_i=0$ pour tout noeud connecté à un autre noeud i_1. Par l'irréductibilité [10], le graphe associé à B est fortement connecté, nous avons alors $x_{i_0}=0$, qui est une contradiction.

□

4.2.7 Stabilité globale de l'équilibre endémique

Théorème 3 *: L'équilibre endémique du système (4.2) est globalement asymptotiquement stable dans $\mathbb{R}^n/\{0\}$, si et seulement si $\mathcal{R}_0>1$.*

Preuve : Comme $\mathcal{R}_0>1$, il existe un unique point d'équilibre endémique $\omega\gg 0$. Nous notons l'égalité (4.5) avec de nouvelles coordonnées $x=X+\omega$. En utilisant la définition de ω : $(D+B)\,\omega-diag(\omega)B\omega=0$, nous avons :

$$\dot{X}=[D+diag(1-X-\omega)\,B-diag(B\,\omega)]\,X \tag{4.6}$$

comme ω est dans $]0,1[^n$ qui est un ensemble absorbant, ce qui est suffisant pour considérer le système (4.2) dans cet ensemble, ou c'est équivalent quand $x \leq 1$. Dans ce cas $diag(1 - X - \omega) = diag(1 - x)$ la matrice définie par :

$$A(X) = D + diag(1 - X - \omega)\, B - diag(B\,\omega)$$

est une matrice de Metzler. Le vecteur X est dans l'ensemble compact $-\omega + [0,1]^n$.

On applique le théorème (1), comme nous savons pour toute matrice irréductible $B \geq 0$, pour toute matrice de Metzler stable D telle que $\rho(-D^{-1}B) > 1$ il existe $\omega \gg 0$ tel que :

$$(D - diag(B\,\omega)\, + B)\,\omega = 0$$

En d'autres termes $A(-\omega)$ vérifie $A(-\omega)\,\omega = 0$. A partir de la proposition (matrice irréductible), on en déduit que $\alpha(A(-\omega)) = 0$. Comme cette matrice est une matrice irréductible, et transposable, nous savons qu'il existe $c \gg 0$ tel que :

$$c^T\, A(-\omega) = c^T\, (D - diag(B\,\omega)\, + B) = 0$$

alors pour $X + \omega \gg 0$ (i.e. $x \gg 0$, nous avons :

$$c^T\, A(X) = -c^T\, (X + \omega)\, B \ll 0$$

Ce qui prouve la stabilité dans $]0,1[^n$. Comme le champ des vecteurs est strictement entrant, c'est la fin de la preuve dans $\mathbb{R}^n \setminus \{0\}$.

□

4.3 Modèles épidémiologiques à susceptibilité et infectivité différentielles (DSDI)

Nous considérons un modèle où l'on distingue n classes de susceptibles. Chaque classe de susceptibles a un recrutement et une mortalité. Ces quantités sont strictement positives de façon a assurer un équilibre démographique. A l'équilibre chaque classe atteint une valeur strictement positive.

Nous distinguons m classes d'infectés ou infectieux. Chaque classe a une mortalité et le graphe des flots entre les compartiments infectés/infectieux est représenté par une matrice de Metzler. En raison des bilans de matière, cette matrice est somme de colonnes nulle. Si l'on rajoute la diagonale des mortalités, on obtient donc une matrice de Metzler stable. Le flot des susceptibles vers les infectieux/infectés est représenté par l'infection.

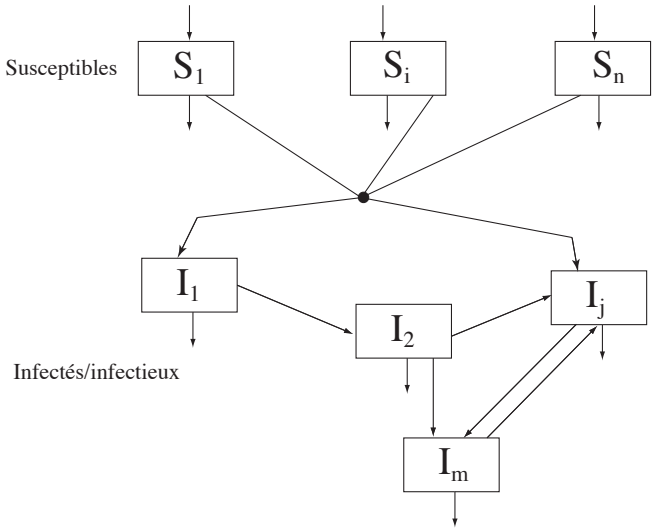


FIGURE 4.2 – Modèle à susceptibilité et infectivité différentielles

Nous allons utiliser tout au long de cette partie les notations suivantes : Si x est un vecteur de $\mathbb{R}^n$, alors $diag(x)$ sera une matrice diagonale $n \times n$ dont les composantes de la diagonale sont les éléments du vecteur x. On notera $\langle \mid \rangle$ le produit scalaire de $\mathbb{R}^n$. On notera $\{e_1, \cdots, e_n\}$ la base canonique de $\mathbb{R}^n$. Nous choisirons $\mathbf{1}$ le vecteur qui est donné par $\mathbf{1} = (1, \cdots, 1)^T = e_1 + \cdots + e_n$, où T représente la transposée. Nous allons utiliser

l'ordre $\mathbb{R}^n$ généré par le cône de $\mathbb{R}^n_+$. Nous allons écrire $x \leq y$, si $y - x \in \mathbb{R}^n_+$ et $x < y$ si $x \leq y$ et $x \neq y$. Finalement $x \ll y$ équivaut à $x_i < y_i$ pour tout i.

Considérons le modèle généralisé suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - diag(\mu)\, S - diag(B\, I)\, S \\ \dot{I} &= \langle B\, I \mid S \rangle\, b + A\, I, \end{cases} \tag{4.7}$$

où $S \in \mathbb{R}^n_+$ représente les états des individus susceptibles. $I \in \mathbb{R}^m_+$ représente les différents stades d'infection. Le vecteur Λ est le recrutement dans le compartiment des susceptibles. Par conséquent on a : $\Lambda \in \mathbb{R}^n_+$. La matrice $B > 0$ représente les coefficients d'infectivité, avec $B(i,j) = \beta_{ij}$ qui est les coefficients de contacts de la classe des infectés I_j à la classe S_i. Soit $b \geq 0$ est un vecteur de $\mathbb{R}^m_+$. Il représente la transmission de la classe des susceptibles à la classe des infectés d'où $\sum_{i=1}^{m} b_i = 1$ à cause de la loi d'action de masse.

Enfin, A est une matrice de Metzler stable et elle représente l'évolution des infectés suivant les stades infectieux. L'hypothèse de stabilité de A s'exprime simplement, quand il n'y a pas de transmission, l'infection disparaît. De plus, puisque A est obtenu par analyse compartimentale, nous supposons que A est une matrice compartimentale [58]. En d'autre termes, nous supposons pour tout indice $i = 1, \cdots, m$ nous avons $a_{ii} + \sum_{j \neq i} a_{ij} < 0$. Le terme a_{ii} est la somme des sorties du compartiment d'infectieux i avec le taux de mortalité du compartiment.

Nous supposons que $B > 0$. Cette hypothèse permet de considérer les compartiments d'individus qui ne sont pas infectieux, les individus par exemple infectés ou latents.

Ce modèle vient compléter les modèles d'infectivité différentielles et de progression à stades (DI, SP). Nous généraliserons les résultats obtenus dans [6, 37, 48, 52].

4.3.1 Un ensemble positivement invariant pour le système

Nous allons montrer maintenant qu'il existe un ensemble positivement invariant et absorbant K pour le système (4.7). Un ensemble absorbant pour le système dynamique est un ensemble K tel que, pour n'importe quelle condition initiale, le trajectoire finit par aller dans l'ensemble K suivant le temps.

On note $N(t)$ la population totale à l'instant t. Nous avons alors $N = \langle S|\mathbf{1}\rangle + \langle I|\mathbf{1}\rangle$ et

$$\dot{N} = \langle \Lambda | \mathbf{1} \rangle - \langle \mu | S \rangle + \langle A\, I | \mathbf{1} \rangle = \langle \Lambda | \mathbf{1} \rangle - \langle \mu | S \rangle + \sum_{j=1}^{m} \left(\sum_{i=1}^{m} a_{ij} \right) I_j.$$

Soit μ_0 définie par $\mu_0 = \min_i \left(\mu_i, -\sum_{i=1}^{m} a_{ij} \right) > 0$ alors nous avons :

Lemme 3 *: Pour tout $\varepsilon > 0$, le sous-ensemble K_ε de l'orthant positif $\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^m$, définie par :*

$$K_\varepsilon = \{(S, I) | S \geq 0 \ \ ; I \geq 0 \ \ ; N \leq (\langle \Lambda + \varepsilon, 1 \rangle)/\mu_o\}$$

est un compact positivement invariant pour le système (4.7).

Preuve : On vérifie facilement que l'orthant positif est positivement invariant par le système (4.7). Si on remarque que $\dot{N} \leq \langle \Lambda | \mathbf{1} \rangle - \mu_0\, N$, d'où le résultat.
Nous avons aussi : $S^* \in K_\varepsilon$ où $S^* = (diag(\mu)^{-1}\Lambda, 0)$.

4.3.2 Nombre de reproduction de base

Pour calculer la valeur de $\mathcal{R}_0$, nous allons utiliser les techniques de Van Den Driessche dans [108].

Soit $\mathcal{F}_i(S, I)$, le taux d'apparition des nouveaux infectieux dans le compartiment I et $\mathcal{V}_i(S, I)$, le taux de transfert des individus à l'intérieur et à l'extérieur du compartiment S et I par tout autre moyen.

Avec nos définitions, nous avons $\mathcal{F}(S, I)$ qui est définie par :

$$\mathcal{F}(S, I) = \begin{bmatrix} 0 \\ \langle BI | S \rangle e_1 \end{bmatrix}$$

et $\mathcal{V}(S, I)$ qui est donné par :

$$\mathcal{V}(S, I) = \begin{bmatrix} \Lambda - \mu S - diag(BI)S \\ AI \end{bmatrix}$$

Le jacobien de chacune de ces matrices est :

$$D\mathcal{F}(S, I) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ e_1 (BI)^T & e_1 S^T B \end{bmatrix} \text{ et } D\mathcal{V}(S, I) = \begin{bmatrix} -\mu I - diag(BI_d)S & -diag(S)B \\ 0 & A \end{bmatrix}$$

Au DFE on a :

$$D\mathcal{F}(S^*, 0) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & e_1 (S^*)^T B \end{bmatrix} \text{ et } D\mathcal{V}(S^*, I^*) = \begin{bmatrix} 0 & -diag(S^*)B \\ 0 & A \end{bmatrix}$$

Ce qui nous conduit à :

$$F = e_1 S^{*T} B \quad et \quad V = A.$$

Le nombre de reproduction de base étant le rayon spectral de la "next generation matrix" c'est-à-dire $-FV^{-1}$, on a :

$$\mathcal{R}_0 = \rho(-FV^{-1}) = \rho(e_1 S^{*T} B(-A^{-1}))$$

Or la matrice $e_1 S^{*T} B(-A^{-1})$ est de rang 1 et la seule valeur propre non nulle est donnée par $S^{*T} B(-A^{-1}) e_1$ qui est naturellement le $\mathcal{R}_0$.
Comme A est une matrice de Metzler, on a : $(-A^{-1}) > 0$, ce qui nous conduit à :

$$\mathcal{R}_0 = \langle B(-A^{-1})\, e_1 \mid S^* \rangle \tag{4.8}$$

4.3.3 Stabilité globale du point d'équilibre sans maladie (DFE)

Nous avons le théorème suivant :

Théorème 4 *: Pour le système (4.7), si $\mathcal{R}_0 \leq 1$ alors le DFE est globalement asymptotiquement stable suivant l'orthant positif. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, le DFE est instable.*

Preuve : Si M est une matrice réelle positive, on note $L = \ln M$, la matrice réelle définie par $L(i,j) = \ln(M(i,j))$. Nous pouvons maintenant définir la fonction de Lyapunov candidate dans $\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^m \setminus \{S^*\} \times \mathbb{R}_+^m$:

$$V_{DFE}(S, I) = \mathcal{R}_0 \langle \mathbf{1} \mid S - S^* \rangle - \mathcal{R}_0 \langle S^* \mid \ln S - \ln S^* \rangle + \langle B(-A^{-1})\, I \mid S^* \rangle.$$

Cette fonction est une fonction positive suivant l'orthant positif et elle est nulle au DFE. Puisque $S^* \gg 0$, alors les coefficients de S dans V_{DFE} sont positifs. On peut vérifier que $(-A^{-T}\, B^T\, S^* > 0$. Dorénavant, au moins un des coefficients de I_j est non nul dans V_{DFE}. Cette fonction est bien une fonction de Lyapunov [38, 71].

Nous avons, en utilisant le fait que : $\Lambda = diag(\mu)\, S^*$:

$$\begin{aligned}\dot{V}_{DFE} = {} & diag(\mu)\, \mathcal{R}_0 \langle \mathbf{1} \mid S^* \rangle - diag(\mu)\, \mathcal{R}_0 \langle \mathbf{1} \mid S \rangle - \mathcal{R}_0 \langle \mathbf{1} \mid diag(BI)\, S \rangle \\ & - diag(\mu)\, \mathcal{R}_0 \langle S^* \mid diag(S)^{-1}\, S^* \rangle + diag(\mu)\, \mathcal{R}_0 \langle S^* \mid \mathbf{1} \rangle + \mathcal{R}_0 \langle S^* \mid diag(BI)\, \mathbf{1} \rangle \\ & + \langle BI \mid S \rangle \langle B(-A^{-1})\, b \mid S^* \rangle - \langle BI \mid S^* \rangle. \end{aligned} \tag{4.9}$$

En tenant compte de la formule (4.8) de $\mathcal{R}_0$, avec les relations suivantes :

$$\langle \mathbf{1} \mid diag(BI)\, S\rangle = \langle BI \mid S\rangle,\ \langle diag(BI)\, \mathbf{1} \mid\ S^*\rangle = \langle BI \mid S^*\rangle \text{ et } \langle \mathbf{1} \mid S\rangle = \langle S^* \mid diag(S^*)^{-1}\, S\rangle$$

l'équation (4.9) devient :

$$\dot{V}_{DFE} = diag(\mu)\, \mathcal{R}_0\, \langle \mathbf{2} - diag(S)^{-1}\, S^* - diag(S^*)^{-1}\, S \mid S^*\rangle + (\mathcal{R}_0 - 1)\, \langle BI \mid S^*\rangle.$$

L'inégalité de la moyenne arithmétique et géométrique et $\mathcal{R}_0 \leq 1$ implique $\dot{V}_{DFE} \leq 0$.
Soit $\mathcal{L}$ le plus grand ensemble invariant contenu dans l'ensemble :

$$\mathcal{L} = \{(S, I) \in K_\varepsilon \mid \dot{V}_{DFE}(S, I) = 0\}$$

satisfait la relation $S = S^*$.
Dans l'ensemble $\mathcal{L}$, on a $diag(B\, I) = 0$. Comme A est une matrice de Metzler stable, le plus grand ensemble invariant contenu dans $\mathcal{L}$ est réduit au point $\{(S^*, 0)\}$.
En appliquant le principe d'invariance de Lasalle [71], le DFE est globalement asymptotiquement stable dans K_ε. Comme K_ε est absorbant, on a donc la stabilité asymptotique globale dans tout l'orthant positif.

Ξ

4.3.4 Existence d'un équilibre endémique

Théorème 5 *: Pour le système (4.7), il existe un unique point d'équilibre endémique dans l'orthant positif si et seulement si $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Preuve : Nous cherchons un point d'équilibre $(\bar{S}, \bar{I})$ avec $\bar{I} > 0$. A partir des relations

$$\begin{cases} 0 &= \Lambda - diag(\mu)\, \bar{S} - diag(B\, \bar{I})\, \bar{S}, \\ 0 &= \langle B\, \bar{I} \mid \bar{S}\rangle\, b + A\, \bar{I} \end{cases} \tag{4.10}$$

Comme A est une matrice Metzler stable, nous avons $\bar{I} = \langle B\, \bar{I} \mid \bar{S}\rangle\, (-A^{-1})\, b$. En utilisant la deuxième relation du système (4.10) et avec le produit scalaire de b, noté $\|b\|_2^2 = \langle b \mid b\rangle$, nous avons :

$$\|b\|_2^2\, \langle B\, \bar{I} \mid \bar{S}\rangle = -\langle A\, \bar{I} \mid b\rangle.$$

Finalement

$$\bar{I} = -\frac{1}{\|b\|_2^2} \langle A\,\bar{I} \mid b\rangle \,(-A^{-1})\, b. \tag{4.11}$$

Pour calculer $\bar{I}$, il faut avoir l'expression $-\langle A\,\bar{I} \mid b\rangle$.
Avec l'expression de $\bar{I} = \langle B\,\bar{I} \mid \bar{S}\rangle\,(-A^{-1})\,b$, nous avons

$$\langle B\,\bar{I} \mid \bar{S}\rangle = \langle B\,\bar{I} \mid \bar{S}\rangle\,\langle B(-A^{-1})b \mid \bar{S}\rangle.$$

La condition $\langle B\,\bar{I} \mid \bar{S}\rangle = 0$ implique $A\,\bar{I} = 0$ et comme A est une matrice de Metzler stable, $\bar{I} = 0$ alors $\bar{S} = S^*$. Ainsi, nous avons le DFE mais pas le point d'équilibre endémique. D'où $\langle B\,\bar{I} \mid \bar{S}\rangle \neq 0$, alors on a :

$$\langle B(-A^{-1})b \mid \bar{S}\rangle = 1. \tag{4.12}$$

Avec la première équation du système (4.10), on a :

$$\bar{S} = [diag(\mu + B\bar{I})]^{-1}\Lambda = [diag(\mathbf{1} + diag(\mu)^{-1}\, B\bar{I})]^{-1}\, S^*. \tag{4.13}$$

En utilisant la valeur de $\bar{S}$ et de $B\bar{I}$ dans l'égalité (4.11), nous avons

$$g\langle B(-A^{-1})b\; g|\; [diag(\mathbf{1} - \tfrac{\langle A\,\bar{I}|b\rangle}{\|b\|_2^2}\, diag(\mu)^{-1}\, B(-A^{-1})b)]^{-1}\, S^* g\rangle = 1.$$

Autrement dit, le scalaire $-\langle A\,\bar{I} \mid b\rangle$ est une solution de $H(x) = 1$ avec la fonction $H(x)$ définie par :

$$H(x) = g\langle B(-A^{-1})bg|[diag(\mathbf{1} + x\,\tfrac{1}{\|b\|_2^2} diag(\mu)^{-1} B(-A^{-1})b)]^{-1}\, S^* g\rangle.$$

Il est clair que $H(x)$ est une fonction strictement décroissante vérifiant $\lim\limits_{x\to+\infty} H(x) = 0$. Il existe une unique solution positive si et seulement si $H(0) > 1$. Comme $H(0) = \mathcal{R}_0$, alors nous avons une unique solution positive.
De la première équation du système (4.10), nous avons $S^* > \bar{S} \gg 0$ et à partir de l'égalité (6.15), avec $-\langle A\,\bar{I} \mid\ b\rangle >\ 0$, $\bar{I} > 0$, alors l'équilibre est un équilibre endémique. De plus $\langle \bar{B}\,\bar{I} \mid \bar{S}\rangle \neq 0 > 0$.
D'après ce qui précède, nous avons vu que si $\mathcal{R}_0 = 1$ alors l'unique point d'équilibre est le DFE. Dans le cas ou $\mathcal{R}_0 < 1$, nous avons $\bar{I} < 0$, alors cet équilibre n'est pas intéressant d'un point de vue biologique. □

4.3.5 Stabilité globale de l'équilibre endémique, dans un cas particulier : le cas $n = 2$, $k = 2$

Pour voir la stabilité globale du système, nous aurons à utiliser la structure de la matrice A, qui représente la matrice d'évolution dans les classes d'infectés. Dans cette partie, nous allons traiter un exemple, le cas ou $n = 2$ et $k = 2$, c'est-à-dire, nous considérons un modèle avec deux classes de susceptibles et deux classes d'infectés avec une progression de stades. Nous donnerons ensuite le cas général qui s'obtient assez facilement.

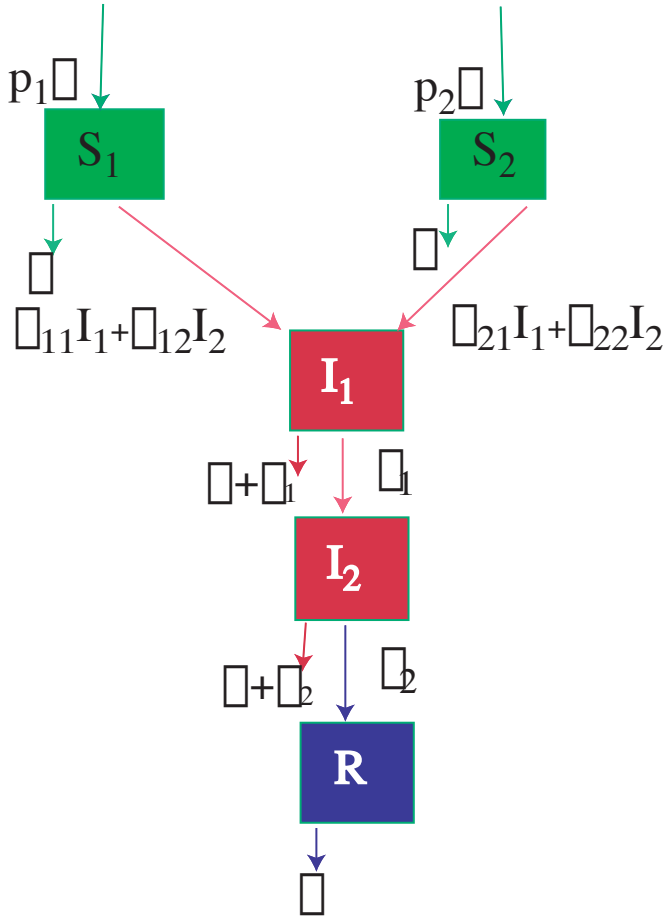


FIGURE 4.3 – Modèle avec deux classes de susceptibles et deux classes d'infectieux

Le système différentiel est donné par :

$$\begin{cases} \dot{S}_1 = p_1\,\Lambda - \mu S_1 - \beta_{11}\,I_1\,S_1 - \beta_{12}\,I_2\,S_1 \\ \dot{S}_2 = p_2\,\Lambda - \mu S_2 - \beta_{21}\,I_1\,S_2 - \beta_{22}\,I_2\,S_2 \\ \dot{I}_1 = \beta_{11}\,I_1\,S_1 + \beta_{12}\,I_2\,S_1 + \beta_{21}\,I_1\,S_2 + \beta_{22}\,I_2\,S_2 - (\mu+\gamma_1)\,I_1 \\ \dot{I}_2 = \gamma_1\,I_1 - (\mu+\gamma_2)\,I_2 \\ \dot{R} = \gamma_2\,I_2 - \mu\,R \end{cases} \tag{4.14}$$

Théorème 6 *: Si $\mathcal{R}_0 > 1$, l'unique point d'équilibre endémique du système (4.14) est globalement asymtotiquement stable. Le nombre de reproduction de base est donné par :*

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\gamma_1(\beta_{12}S_1^* + \beta_{22}S_2^*) + (\mu+\gamma_2)(\beta_{11}S_1^* + \beta_{21}S_2^*)}{(\mu+\gamma_1)(\mu+\gamma_2)}$$

Preuve : Le nombre de reproduction de base R_0 est obtenu en appliquant la formule (4.8) de $\mathcal{R}_0$. A partir de ce qui précède, nous avons l'existence d'un unique point d'équilibre endémique qui vérifie les relations suivantes :

$$\begin{cases} p_1\,\Lambda = \mu\bar{S}_1 + \beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1 \\ p_2\,\Lambda = \mu\bar{S}_2 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2 \\ \beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2 = (\mu+\gamma_1)\,\bar{I}_1 \\ \gamma_1\,\bar{I}_1 = (\mu+\gamma_2)\,\bar{I}_2 \\ \gamma_2\bar{I}_2 = \mu\bar{R} \end{cases} \tag{4.15}$$

Considérons maintenant la fonction de Lyapunov candidate suivante :

$$V_{EE} = (S_1 - \bar{S}_1\,ln\,S_1) + (S_2 - \bar{S}_2\,ln\,S_2) + (I_1 - \bar{I}_1\,ln\,I_1) + (\frac{\beta_{12}\bar{S}_1 + \beta_{22}\bar{S}_2}{(\mu+\gamma_2)})\,(I_2 - \bar{I}_2\,ln\,I_2)$$

Posons $d = \frac{\beta_{12}\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{S}_2}{(\mu+\gamma_2)}$, la dérivée de la fonction candidate de Lyapunov V le long de trajectoires du système différentiel ordinaire (4.14) est donnée par :

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= [p_1\,\Lambda - \mu S_1 - \beta_{11}\,I_1\,S_1 - \beta_{12}\,I_2\,S_1 - p_1\,\Lambda\frac{\bar{S}_1}{S_1} + \mu\bar{S}_1 + \beta_{11}\,I_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,I_2\,\bar{S}_1] \\ &+[p_2\,\Lambda - \mu S_2 - \beta_{21}\,I_1\,S_2 - \beta_{22}\,I_2\,S_2 - p_2\,\Lambda\frac{\bar{S}_2}{S_2} + \mu\bar{S}_2 + \beta_{21}\,I_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,I_2\,\bar{S}_2] \\ &+[\beta_{11}\,I_1\,S_1 + \beta_{12}\,I_2\,S_1 + \beta_{21}\,I_1\,S_2 + \beta_{22}\,I_2\,S_2 - (\mu+\gamma_1)\,I_1 \\ &-\beta_{11}\,\bar{I}_1\,S_1 - \beta_{12}\,I_2\,\frac{\bar{I}_1}{I_1}S_1 - \beta_{21}\,\bar{I}_1\,S_2 - \beta_{22}\,I_2\,\frac{\bar{I}_1}{I_1}S_2 + (\mu+\gamma_1)\,\bar{I}_1] \\ &+d\,[\gamma_1\,I_1 - (\mu+\gamma_2)\,I_2 - \gamma_1\,I_1\frac{\bar{I}_2}{I_2} + (\mu+\gamma_2)\,\bar{I}_2] \end{aligned}$$

En utilisant les relations du système au point d'équilibre endémique du système (4.15), nous avons :

$$\begin{aligned}
\dot{V}_{EE} &= [\mu\bar{S}_1 + \beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1 - \mu\bar{S}_1\tfrac{S_1}{\bar{S}_1} \\
&-(\mu\bar{S}_1 + \beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1)\tfrac{\bar{S}_1}{S_1} + \mu\bar{S}_1 + \beta_{11}\,I_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,I_2\,\bar{S}_1] \\
&+[\mu\bar{S}_2 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2 - \mu\bar{S}_2\tfrac{S_2}{\bar{S}_2} \\
&-(\mu\bar{S}_2 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2)\tfrac{\bar{S}_2}{S_2} + \mu\bar{S}_2 + \beta_{21}\,I_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,I_2\,\bar{S}_2] - (\mu+\gamma_1)\,I_1 \\
&-\beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1\tfrac{S_1}{\bar{S}_1} - \beta_{12}\,\bar{I}_2\bar{S}_1\,\tfrac{S_1}{\bar{S}_1}\tfrac{\bar{I}_1}{I_1}\tfrac{I_2}{\bar{I}_2} + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2\tfrac{S_2}{\bar{S}_2} - \beta_{22}\,\bar{I}_2\bar{S}_2\,\tfrac{S_2}{\bar{S}_2}\tfrac{\bar{I}_1}{I_1}\tfrac{I_2}{\bar{I}_2} \\
&+\beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2 \\
&+d\,[\gamma_1\,I_1 - (\mu+\gamma_2)\,I_2 - \gamma_1\,I_1\tfrac{\bar{I}_2}{I_2} + \gamma_1\,\bar{I}_1] \\
&= \mu\bar{S}_1[2 - \tfrac{\bar{S}_1}{S_1} - \tfrac{S_1}{\bar{S}_1}] + \mu\bar{S}_2[2 - \tfrac{\bar{S}_2}{S_2} - \tfrac{S_2}{\bar{S}_2}] \\
&+\beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1[2 - \tfrac{\bar{S}_1}{S_1} - \tfrac{S_1}{\bar{S}_1}] + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1)[2 - \tfrac{\bar{S}_1}{S_1} - \tfrac{S_1}{\bar{S}_1}\tfrac{\bar{I}_1}{I_1}\tfrac{I_2}{\bar{I}_2}] \\
&+\beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2[2 - \tfrac{\bar{S}_2}{S_2} - \tfrac{S_2}{\bar{S}_2}] + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2[2 - \tfrac{\bar{S}_2}{S_2} - \tfrac{S_2}{\bar{S}_2}\tfrac{\bar{I}_1}{I_1}\tfrac{I_2}{\bar{I}_2}] \\
&+(\beta_{11}\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{S}_2 + d\,\gamma_1 - (\mu+\gamma_1))\,I_1 \\
&+(\beta_{12}\bar{S}_1 + \beta_{22}\,\bar{S}_2 - d\,(\mu+\gamma_2))\,I_2 - d\,\gamma_1\,\bar{I}_1\tfrac{I_1}{\bar{I}_1}\tfrac{\bar{I}_2}{I_2} + d\,\gamma_1\,\bar{I}_1
\end{aligned}$$

D'une part, en exploitant l'expression de d, nous avons :

$$\beta_{12}\bar{S}_1 + \beta_{22}\,\bar{S}_2 - d\,(\mu+\gamma_2) = 0$$

et

$$\begin{aligned}
\beta_{11}\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{S}_2 + d\,\gamma_1 - (\mu+\gamma_1) &= \beta_{11}\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{S}_2 + \tfrac{\beta_{12}\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{S}_2}{(\mu+\gamma_2)}\,\gamma_1 - (\mu+\gamma_1) \\
&= \tfrac{(\mu+\gamma_2)(\beta_{11}\,\bar{S}_1+\beta_{21}\,\bar{S}_2)+\gamma_1\,(\beta_{12}\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{S}_2)}{(\mu+\gamma_2)} - (\mu+\gamma_1) \\
&= (\mu+\gamma_1)[\tfrac{(\mu+\gamma_2)(\beta_{11}\,\bar{S}_1+\beta_{21}\,\bar{S}_2)+\gamma_1\,(\beta_{12}\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{S}_2)}{(\mu+\gamma_1)(\mu+\gamma_2)} - 1] \\
&= 0
\end{aligned}$$

D'autre part, si on utilise les relations endémiques du système (4.15), nous observons dans la troisième équation que :

$$\begin{aligned}
&\beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2 = (\mu+\gamma_1)\,\bar{I}_1 \\
&\beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\tfrac{\gamma_1}{(\mu+\gamma_2)}\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\tfrac{\gamma_1}{(\mu+\gamma_2)}\bar{I}_1\,\bar{S}_2 = (\mu+\gamma_1)\,\bar{I}_1 \\
&(\beta_{11}\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{S}_2 + \tfrac{\gamma_1}{(\mu+\gamma_2)}(\beta_{12}\,\bar{S}_1 + \beta_{22}\,\bar{S}_2)) = (\mu+\gamma_1) \\
&\tfrac{(\mu+\gamma_2)(\beta_{11}\,\bar{S}_1+\beta_{21}\,\bar{S}_2)+\gamma_1\,(\beta_{12}\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{S}_2)}{(\mu+\gamma_1)(\mu+\gamma_2)} = 1
\end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
d\,\gamma_1\,\bar{I}_1 &= \tfrac{\beta_{12}\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{S}_2}{(\mu+\gamma_2)}\gamma_1\,\bar{I}_1 \\
&= \tfrac{\gamma_1}{(\mu+\gamma_2)}(\beta_{12}\bar{I}_1\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{I}_1\bar{S}_2) \\
&= \beta_{12}\bar{I}_2\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{I}_2\bar{S}_2
\end{aligned}
$$

En utilisant ces relations dans l'expression de $\dot{V}_{EE}$, on obtient :

$$
\begin{aligned}
\dot{V}_{EE} &= \mu\bar{S}_1[2-\tfrac{\bar{S}_1}{S_1}-\tfrac{S_1}{\bar{S}_1}]+\mu\bar{S}_2[2-\tfrac{\bar{S}_2}{S_2}-\tfrac{S_2}{\bar{S}_2}] \\
&+\beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1[2-\tfrac{\bar{S}_1}{S_1}-\tfrac{S_1}{\bar{S}_1}]+\beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1)[3-\tfrac{\bar{S}_1}{S_1}-\tfrac{S_1}{\bar{S}_1}\tfrac{\bar{I}_1}{I_1}\tfrac{I_2}{\bar{I}_2}-\tfrac{I_1}{\bar{I}_1}\tfrac{\bar{I}_2}{I_2}] \\
&+\beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2[2-\tfrac{\bar{S}_2}{S_2}-\tfrac{S_2}{\bar{S}_2}]+\beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2[3-\tfrac{\bar{S}_2}{S_2}-\tfrac{S_2}{\bar{S}_2}\tfrac{\bar{I}_1}{I_1}\tfrac{I_2}{\bar{I}_2}-\tfrac{I_1}{\bar{I}_1}\tfrac{\bar{I}_2}{I_2}] \\
&\leq 0
\end{aligned}
$$

L'inégalité de la moyenne arithmétique et géométrique nous permet de conclure que $\dot{V}_{EE}$ est définie négative. CQFD

□

4.4 Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré, pour une classe de modèle DSDI, c'est des modèles avec susceptibilité différentielle et progression de stade pour les infectés/infectieux, que si le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0 \leq 1$ alors le DFE[4] (point d'équilibre sans maladie) est globalement asymptotiquement stable. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, il existe un unique point d'équilibre endémique. Pour ce qui est de la stabilité asymptotique globale sur l'orthant positif en dehors de la variété stable du point d'équilibre endémique, nous n'avons pas pour le moment, un résultat général, mais il existe des cas où on peut se prononcer comme dans l'exemple de la section (4.3.5).

4. Disease Free Equilibrium

Chapitre 5

Modèles de la transmission du virus de l'hépatite B

5.1 Introduction

Comme nous l'avons constaté dans le chapitre sur l'épidémiologie de l'hépatite B, il y a des discussions en ce qui concerne l'incidence de la transmission verticale de la maladie en Afrique sub-saharienne en général, au Sénégal en particulier. C'est ce qui nous a poussé à faire deux modèles de l'hépatite B. Ainsi, nous proposons un modèle sans transmission verticale et un autre dans lequel cette transmission verticale est prise en compte dans l'élaboration du modèle.

5.2 Modèle de l'hépatite B sans transmission verticale

Ce modèle va tenir compte de l'histoire de la maladie. Par exemple l'âge auquel est un individu est infecté influe sur son devenir en terme de chronicité de la maladie. Il est donc nécessaire de diviser les individus susceptibles en classe d'âge. On pourrait envisager un modèle continu, ce qui donnerait un système distribué. Mais en raison des données connues, en particulier celle de l'OMS ou du CDC, il est naturel de se restreindre à 5 classes d'âge.

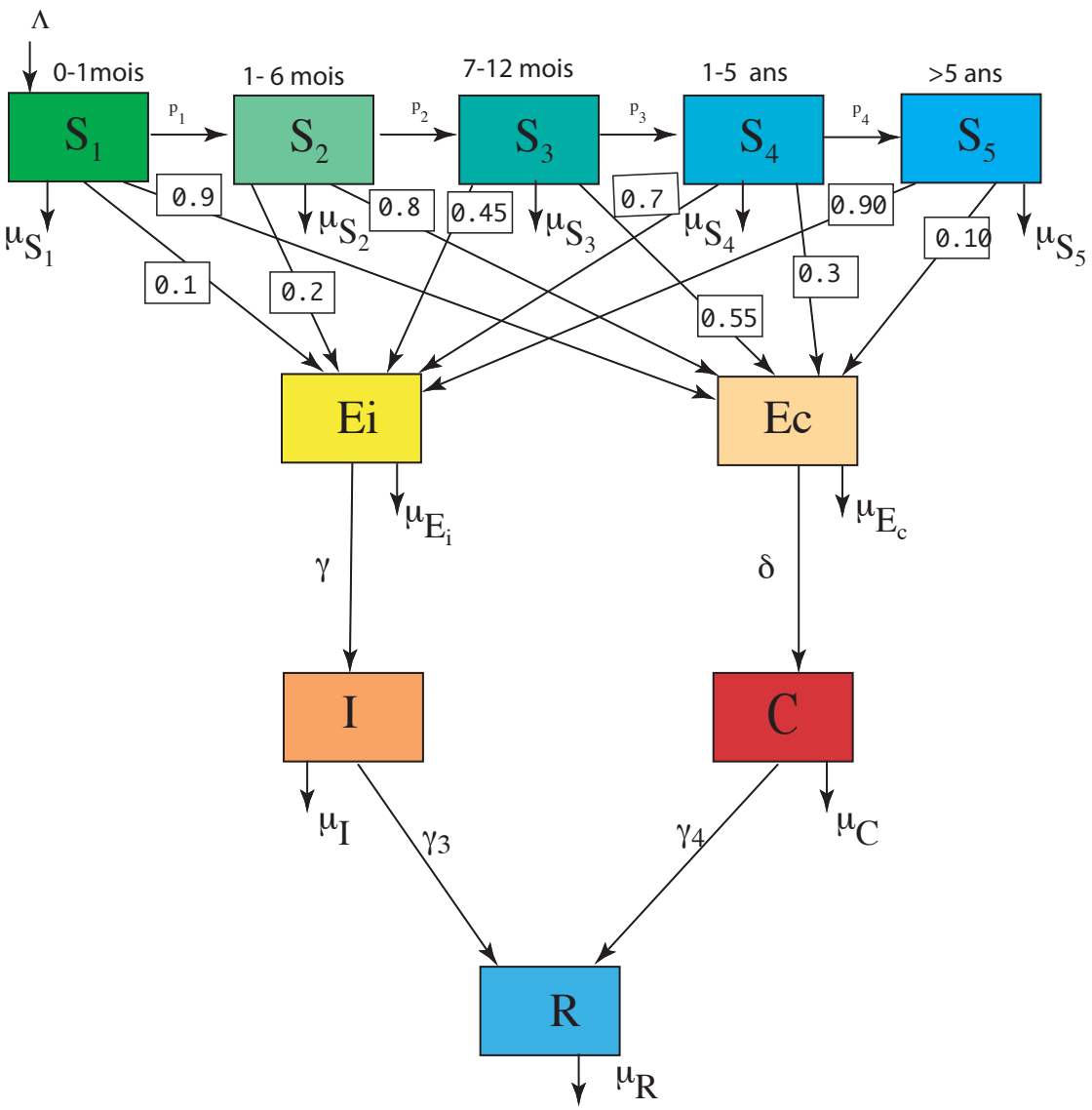


FIGURE 5.1 – Modèle HBV sans transmission verticale

Le modèle ci dessus représente un modèle de la transmission du virus de l'hépatite B, il est composé de 10 classes.

Il présente cinq compartiments de susceptibles :

- Le compartiment S_1 représente la classe des bébés de 0 à 1 mois. Dans ce compartiment, nous avons toutes les naissances de la population totale qui est de Λ. Il en ressort les bébés qui grandissent avec une proportion p_1 pour entrer dans le compartiment S_2. Il en ressort aussi les bébés qui meurent avec une proportion qui est de μS_1 et aussi les bébés qui sont infectés par transmission verticale (mère-enfant) avec une proportion $\beta_{1,i}$. Ces derniers deviennent latents infectés E_I avec une probabilité

α_1 et latents chroniques E_C avec une probabilité $(1-\alpha_1)$. Dans la littérature on estime que $(1-\alpha_1) = 90\%$.

- Le compartiment S_2 représente les nourrissons âgés de 1 à 6 mois. Dans ce compartiment, il y entre les bébés issus du compartiment S_1 avec une proportion p_1 et il en ressort les nourrissons qui grandissent avec une proportion de p_2 pour passer dans le compartiment S_3 ; ceux qui se sont infectés avec un coefficient $\beta_{2,i}$ suivant l'infectant. La mortalité au niveau de ce compartiment est de μS_2. Dans le flux de sortie, il y a aussi les susceptibles du compartiment S_2 qui ont été en contact avec la maladie et deviennent latents infectés E_I (c-à-d qui vont évoluer vers un état infecté) avec une probabilité α_2 et latents chroniques E_C avec une probabilité $(1-\alpha_2)$.
- Le compartiment S_3 représente les enfants de 7 à 12 mois. L'entrée de ce compartiment est constituée des nourrissons qui ont grandi dans le compartiment S_2 avec une proportion p_2. La sortie est constituée de la mortalité μS_3 ; des enfants qui grandissent avec une proportion p_3 et des susceptibles qui ont été infectés avec une proportion $\beta_{3,i}$ suivant l'infectant.
- Le compartiment S_4 représente les enfants qui sont âgés de 1 à 5 ans. Le flux qui entre dans ce compartiment est caractérisé par les enfants qui ont grandi dans le compartiment S_3 avec une proportion p_3. Le flux de la sortie de ce compartiment est constitué par les enfants qui grandissent pour aller dans le compartiment S_5 avec une proportion de p_4 ; de la mortalité μS_4 des susceptibles. Il faut aussi noter dans cette sortie les susceptibles qui sont infectés avec la proportion $\beta_{4,i}$ suivant l'infectant. Ces derniers passent dans le compartiment des latents infectés E_I avec une probabilité de α_4 et latent chronique E_C avec une probabilité $(1-\alpha_4)$.
- Le compartiment S_5 est constitué d'enfants de plus de 5 ans, des adolescents et des adultes susceptibles. Le flux d'entrée de ce compartiment est $p_4 S_4$, qui représente les enfants qui grandissent dans le compartiments S_4 avec une proportion p_4. Le flux de sortie est constitué par la mortalité μS_5 des susceptibles et des infectés qui s'infectent avec la proportion $\beta_{4,i}$ suivant l'infectant. Ce flux rentre dans le compartiment E_I avec une probabilité de α_5 ; dans le compartiment E_C avec la probabilité complémentaire qui est de $(1-\alpha_5)$.

Le fait de diviser la population des susceptibles en 5 compartiments est une bonne approximation de la réalité vue l'épidémiologie de l'hépatite B, car le pronostic de l'évolution de la maladie dépend de l'âge auquel on a contracté le virus de la maladie.

Nous avons deux compartiments de latents :

- le compartiment E_I qui représente les latents infectieux, c'est-à-dire des latents qui vont évoluer vers un état infectieux. L'entrée de ce compartiment est caractérisée par les susceptibles qui ont été infectés suivant les proportions $\alpha_i\beta_{i,j}$. La sortie est constituée d'une part, par la mortalité μE_I, et d'autre part, par l'évolution vers un état infectieux avec une proportion γ.
- le compartiment E_C représente les latents chroniques E_C, c'est-à-dire des latents qui vont évoluer vers un état chronique. Le flux de la sortie est constitué par la mortalité μE_C et l'évolution vers l'état chronique avec la proportion γ.

On a un compartiment d'infectés I qui est caractérisé par une entrée γE_I et une sortie qui est composée par la mortalité (une mortalité naturelle et une mortalité due à la maladie) μI et la guérison $\gamma_3 I$.

Le compartiment C représente les malades chroniques, l'entrée de ce compartiment est δE_C et la sortie est composée de la mortalité (mortalité naturelle et mortalité due à la maladie) μC et la guérison $\gamma_4 I$.

Le compartiment R représente ceux qui sont guéris de la maladie et immunisés. Ce qui nous conduit au système différentiel suivant :

$$\left\{\begin{array}{ll}
\dot{S}_1 & = \Lambda - \mu_1\, S_1 - \beta_{1,1}\, E_I\, S_1 - \beta_{1,2}\, E_C\, S_1 - \beta_{1,3}\, I_3\, S_1 - \beta_{1,4}\, I_4\, S_1 - p_1 S_1 \\
\dot{S}_2 & = p_1 S_1 - \mu_2\, S_2 - \beta_{2,1}\, E_I\, S_2 - \beta_{2,2}\, E_C\, S_2 - \beta_{2,3}\, I_3\, S_2 - \beta_{2,4}\, I_4\, S_2 - p_2 S_2 \\
\dot{S}_3 & = p_2 S_2 - \mu_3\, S_3 - \beta_{3,1}\, E_I\, S_3 - \beta_{3,2}\, E_C\, S_3 - \beta_{3,3}\, I_3\, S_3 - \beta_{3,4}\, I_4\, S_3 - p_3 S_3 \\
\dot{S}_4 & = p_3 S_3 - \mu_4\, S_4 - \beta_{4,1}\, E_I\, S_4 - \beta_{4,2}\, E_C\, S_4 - \beta_{4,3}\, I_3\, S_4 - \beta_{4,4}\, I_4\, S_4 - p_4 S_4 \\
\dot{S}_5 & = p_4 S_4 - \mu_5\, S_5 - \beta_{5,1}\, E_I\, S_5 - \beta_{5,2}\, E_C\, S_5 - \beta_{5,3}\, I_3\, S_5 - \beta_{5,4}\, I_4\, S_5 \\
\dot{E}_I & = \alpha_1(\beta_{1,1}\, E_I\, S_1 + \beta_{1,2}\, E_C\, S_1 + \beta_{1,3}\, I_3\, S_1 + \beta_{1,4}\, I_4\, S_1) + ... \\
 & +\alpha_2(\beta_{2,1}\, E_I\, S_2 + \beta_{2,2}\, E_C\, S_2 + \beta_{2,3}\, I_3\, S_2 + \beta_{2,4}\, I_4\, S_2) + ... \\
 & +\alpha_3(\beta_{3,1}\, E_I\, S_3 + \beta_{3,2}\, E_C\, S_3 + \beta_{3,3}\, I_3\, S_3 + \beta_{3,4}\, I_4\, S_3) + ... \\
 & +\alpha_4(\beta_{4,1}\, E_I\, S_4 + \beta_{4,2}\, E_C\, S_4 + \beta_{4,3}\, I_3\, S_4 + \beta_{4,4}\, I_4\, S_4) + ... \\
 & +\alpha_5(\beta_{5,1}\, E_I\, S_5 + \beta_{5,2}\, E_C\, S_5 + \beta_{5,3}\, I_3\, S_5 + \beta_{5,4}\, I_4\, S_5) - \mu_E E_I - \gamma_i E_I \\
\dot{E}_C & = (1-\alpha_1)(\beta_{1,1}\, E_I\, S_1 + \beta_{1,2}\, E_C\, S_1 + \beta_{1,3}\, I_3\, S_1 + \beta_{1,4}\, I_4\, S_1) + ... \\
 & +(1-\alpha_2)(\beta_{2,1}\, I E_I\, S_2 + \beta_{2,2}\, E_C\, S_2 + \beta_{2,3}\, I_3\, S_2 + \beta_{2,4}\, I_4\, S_2) + ... \\
 & +(1-\alpha_3)(\beta_{3,1}\, E_I\, S_3 + \beta_{3,2}\, E_C\, S_3 + \beta_{3,3}\, I_3\, S_3 + \beta_{3,4}\, I_4\, S_3) + ... \\
 & +(1-\alpha_4)(\beta_{4,1}\, E_I\, S_4 + \beta_{4,2}\, E_C\, S_4 + \beta_{4,3}\, I_3\, S_4 + \beta_{4,4}\, I_4\, S_4) + ... \\
 & +(1-\alpha_5)(\beta_{5,1}\, E_I\, S_5 + \beta_{5,2}\, E_C\, S_5 + \beta_{5,3}\, I_3\, S_5 + \beta_{5,4}\, I_4\, S_5) - \mu_I E_I - \gamma_C E_C \\
\dot{I}_3 & = \gamma_i E_I - (\mu_I + \gamma_3) I_3 \\
\dot{I}_4 & = \gamma_C E_C - (\mu_C + \gamma_4) I_4 \\
\dot{R} & = \gamma_3 I_3 + \gamma_4 I_4 - \mu R
\end{array}\right. \tag{5.1}$$

Si on pose $I_1 = E_I$, $I_2 = E_C$, $I_3 = I$ et $I_4 = C$, nous obtenons alors le système suivant :

$$\begin{cases}
\dot{S}_1 &= \Lambda - \mu_1 S_1 - \beta_{1,1} I_1 S_1 - \beta_{1,2} I_2 S_1 - \beta_{1,3} I_3 S_1 - \beta_{1,4} I_4 S_1 - p_1 S_1 \\
\dot{S}_2 &= p_1 S_1 - \mu_2 S_2 - \beta_{2,1} I_1 S_2 - \beta_{2,2} I_2 S_2 - \beta_{2,3} I_3 S_2 - \beta_{2,4} I_4 S_2 - p_2 S_2 \\
\dot{S}_3 &= p_2 S_2 - \mu_3 S_3 - \beta_{3,1} I_1 S_3 - \beta_{3,2} I_2 S_3 - \beta_{3,3} I_3 S_3 - \beta_{3,4} I_4 S_3 - p_3 S_3 \\
\dot{S}_4 &= p_3 S_3 - \mu_4 S_4 - \beta_{4,1} I_1 S_4 - \beta_{4,2} I_2 S_4 - \beta_{4,3} I_3 S_4 - \beta_{4,4} I_4 S_4 - p_4 S_4 \\
\dot{S}_5 &= p_4 S_4 - \mu_5 S_5 - \beta_{5,1} I_1 S_5 - \beta_{5,2} I_2 S_5 - \beta_{5,3} I_3 S_5 - \beta_{5,4} I_4 S_5 \\
\dot{I}_1 &= \alpha_1(\beta_{1,1} I_1 S_1 + \beta_{1,2} I_2 S_1 + \beta_{1,3} I_3 S_1 + \beta_{1,4} I_4 S_1) + ... \\
&+\alpha_2(\beta_{2,1} I_1 S_2 + \beta_{2,2} I_2 S_2 + \beta_{2,3} I_3 S_2 + \beta_{2,4} I_4 S_2) + ... \\
&+\alpha_3(\beta_{3,1} I_1 S_3 + \beta_{3,2} I_2 S_3 + \beta_{3,3} I_3 S_3 + \beta_{3,4} I_4 S_3) + ... \\
&+\alpha_4(\beta_{4,1} I_1 S_4 + \beta_{4,2} I_2 S_4 + \beta_{4,3} I_3 S_4 + \beta_{4,4} I_4 S_4) + ... \\
&+\alpha_5(\beta_{5,1} I_1 S_5 + \beta_{5,2} I_2 S_5 + \beta_{5,3} I_3 S_5 + \beta_{5,4} I_4 S_5) - \mu_E I_1 - \gamma_i I_1 \\
\dot{I}_2 &= (1-\alpha_1)(\beta_{1,1} I_1 S_1 + \beta_{1,2} I_2 S_1 + \beta_{1,3} I_3 S_1 + \beta_{1,4} I_4 S_1) + ... \\
&+(1-\alpha_2)(\beta_{2,1} I_1 S_2 + \beta_{2,2} I_2 S_2 + \beta_{2,3} I_3 S_2 + \beta_{2,4} I_4 S_2) + ... \\
&+(1-\alpha_3)(\beta_{3,1} I_1 S_3 + \beta_{3,2} I_2 S_3 + \beta_{3,3} I_3 S_3 + \beta_{3,4} I_4 S_3) + ... \\
&+(1-\alpha_4)(\beta_{4,1} I_1 S_4 + \beta_{4,2} I_2 S_4 + \beta_{4,3} I_3 S_4 + \beta_{4,4} I_4 S_4) + ... \\
&+(1-\alpha_5)(\beta_{5,1} I_1 S_5 + \beta_{5,2} I_2 S_5 + \beta_{5,3} I_3 S_5 + \beta_{5,4} I_4 S_5) - \mu_I I_1 - \gamma_C I_2 \\
\dot{I}_3 &= \gamma_i I_1 - (\mu_I + \gamma_3) I_3 \\
\dot{I}_4 &= \gamma_C I_2 - (\mu_C + \gamma_4) I_4 \\
\dot{R} &= \gamma_3 I_3 + \gamma_4 I_4 - \mu R
\end{cases} \tag{5.2}$$

Puisque la dernière équation en $\dot{R} = \gamma_3 I_3 + \gamma_4 I_4 - \mu R$ ne dépend que de I_3 et de I_4 et les autres équations du système ne dépendent pas de R, on peut écrire le système sans la dernière équation. Ce qui nous donne le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{S}_1 &= \Lambda - \mu_1 S_1 - \beta_{1,1} I_1 S_1 - \beta_{1,2} I_2 S_1 - \beta_{1,3} I_3 S_1 - \beta_{1,4} I_4 S_1 - p_1 S_1 \\ \dot{S}_2 &= p_1 S_1 - \mu_2 S_2 - \beta_{2,1} I_1 S_2 - \beta_{2,2} I_2 S_2 - \beta_{2,3} I_3 S_2 - \beta_{2,4} I_4 S_2 - p_2 S_2 \\ \dot{S}_3 &= p_2 S_2 - \mu_3 S_3 - \beta_{3,1} I_1 S_3 - \beta_{3,2} I_2 S_3 - \beta_{3,3} I_3 S_3 - \beta_{3,4} I_4 S_3 - p_3 S_3 \\ \dot{S}_4 &= p_3 S_3 - \mu_4 S_4 - \beta_{4,1} I_1 S_4 - \beta_{4,2} I_2 S_4 - \beta_{4,3} I_3 S_4 - \beta_{4,4} I_4 S_4 - p_4 S_4 \\ \dot{S}_5 &= p_4 S_4 - \mu_5 S_5 - \beta_{5,1} I_1 S_5 - \beta_{5,2} I_2 S_5 - \beta_{5,3} I_3 S_5 - \beta_{5,4} I_4 S_5 \\ \dot{I}_1 &= \alpha_1(\beta_{1,1} I_1 S_1 + \beta_{1,2} I_2 S_1 + \beta_{1,3} I_3 S_1 + \beta_{1,4} I_4 S_1) + ... \\ & +\alpha_2(\beta_{2,1} I_1 S_2 + \beta_{2,2} I_2 S_2 + \beta_{2,3} I_3 S_2 + \beta_{2,4} I_4 S_2) + ... \\ & +\alpha_3(\beta_{3,1} I_1 S_3 + \beta_{3,2} I_2 S_3 + \beta_{3,3} I_3 S_3 + \beta_{3,4} I_4 S_3) + ... \\ & +\alpha_4(\beta_{4,1} I_1 S_4 + \beta_{4,2} I_2 S_4 + \beta_{4,3} I_3 S_4 + \beta_{4,4} I_4 S_4) + ... \\ & +\alpha_5(\beta_{5,1} I_1 S_5 + \beta_{5,2} I_2 S_5 + \beta_{5,3} I_3 S_5 + \beta_{5,4} I_4 S_5) - \mu_E I_1 - \gamma_i I_1 \\ \dot{I}_2 &= (1-\alpha_1)(\beta_{1,1} I_1 S_1 + \beta_{1,2} I_2 S_1 + \beta_{1,3} I_3 S_1 + \beta_{1,4} I_4 S_1) + ... \\ & +(1-\alpha_2)(\beta_{2,1} I_1 S_2 + \beta_{2,2} I_2 S_2 + \beta_{2,3} I_3 S_2 + \beta_{2,4} I_4 S_2) + ... \\ & +(1-\alpha_3)(\beta_{3,1} I_1 S_3 + \beta_{3,2} I_2 S_3 + \beta_{3,3} I_3 S_3 + \beta_{3,4} I_4 S_3) + ... \\ & +(1-\alpha_4)(\beta_{4,1} I_1 S_4 + \beta_{4,2} I_2 S_4 + \beta_{4,3} I_3 S_4 + \beta_{4,4} I_4 S_4) + ... \\ & +(1-\alpha_5)(\beta_{5,1} I_1 S_5 + \beta_{5,2} I_2 S_5 + \beta_{5,3} I_3 S_5 + \beta_{5,4} I_4 S_5) - \mu_I I_2 - \gamma_C I_2 \\ \dot{I}_3 &= \gamma_i I_1 - (\mu_I + \gamma_3) I_3 \\ \dot{I}_4 &= \gamma_C I_2 - (\mu_C + \gamma_4) I_4 \end{cases} \tag{5.3}$$

Ecrivons ce système sous une forme compacte.

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - diag(\mu)\, S + A_S S - diag(B\, I)\, S \\ \dot{I} &= P diag(B\, I) S \; + A\, I \end{cases} \tag{5.4}$$

tels que :

$$\mathrm{S} = \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \\ S_3 \\ S_4 \\ S_5 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}_+^5,\ \mathrm{I} = \begin{pmatrix} I_1 \\ I_2 \\ I_3 \\ I_4 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}_+^4,\ \Lambda = \begin{pmatrix} \Lambda \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}_+^5$$

La matrice $B > 0$ représente les coefficients d'infectivité, avec $B(i,j) = \beta_{ij}$ qui sont les coefficients de contacts de la classe des infectés I_j à la classe S_i avec $0 \leq i \leq 5$ et $0 \leq j \leq 4$.

Le vecteur μ_S représente ici la mortalité des différentes classes de susceptibles S_i. La matrice A_S est définie par l'expression suivante :

$$\mathrm{A_S} = \begin{pmatrix} -p_1 & 0 & \cdots & 0 \\ p_1 & -p_2 & \vdots & 0 \\ \vdots & \vdots & -p_4 & 0 \\ 0 & \cdots & p_4 & 0 \end{pmatrix} \in \mathcal{M}_5(\mathbb{R}), \quad \mu_\mathrm{S} = \begin{pmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \\ \mu_3 \\ \mu_4 \\ \mu_5 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}_+^5$$

La matrice A est définie par :

$$A = \begin{pmatrix} -\mu_E - \gamma_i & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_I - \gamma_C & 0 & 0 \\ \gamma_i & 0 & -\mu_I - \gamma_3 & 0 \\ 0 & \gamma_C & 0 & -\mu_C - \gamma_4 \end{pmatrix} \in \mathcal{M}_4(\mathbb{R})$$

Pour ce qui concerne le modèle ci-dessus, on a la première colonne et la deuxième colonne de la matrice B qui sont nulles car ces dernières représentent les coefficients d'infection des latents. En effet, les latents sont infectés mais pas infectieux, donc ils ne participent pas à la transmission de la maladie. Ce qui nous conduit à :

$$\mathrm{B} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \beta_{1,3} & \beta_{1,4} \\ 0 & 0 & \beta_{2,3} & \beta_{2,4} \\ 0 & 0 & \beta_{3,3} & \beta_{3,4} \\ 0 & 0 & \beta_{4,3} & \beta_{4,4} \\ 0 & 0 & \beta_{5,3} & \beta_{5,4} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}_+^4 \times \mathbb{R}_+^5, \ \mathrm{P} = \begin{pmatrix} 0.1 & 0.2 & 0.45 & 0.7 & 0.9 \\ 0.9 & 0.8 & 0.55 & 0.3 & 0.1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \in \mathbb{R}_+^5 \times \mathbb{R}_+^4$$

D'où l'écriture du système (5.3) sous une forme beaucoup plus compacte :

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - diag(\mu)\, S + A_S S - diag(B\, I)\, S \\ \dot{I} &= P diag(B\, I) S \, + A\, I \end{cases} \tag{5.5}$$

5.3 Modèle de l'hépatite B avec transmission verticale

Ce modèle avec transmission verticale sera un peu différent du modèle précédent. Il y aura une modification au niveau des naissances de la population totale Λ. Cette modification aura une incidence au niveau de la classe ou compartiment des porteurs latents chroniques. En effet, la transmission verticale du virus de l'hépatite B se fait souvent au niveau des porteurs chroniques de la maladie. Ainsi, une partie des naissances provenant des chroniques, c'est-à-dire **pbC**, va aller au niveau du compartiment des latents chroniques.

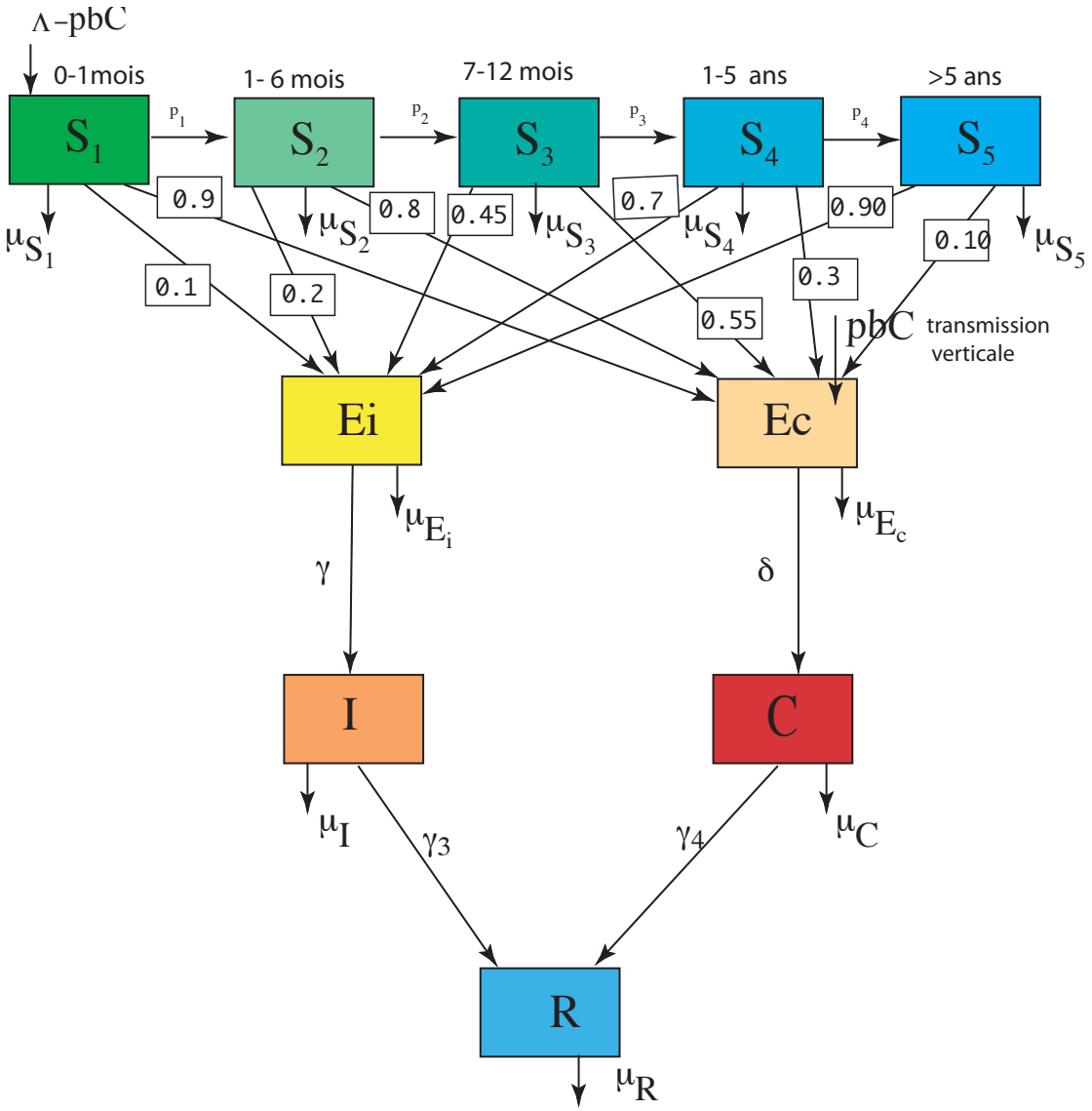


FIGURE 5.2 – Modèle HBV avec transmission verticale

On suppose que le recrutement général est constant. On va supposer que les chroniques participent avec quantité$(1-p)bC$ à leur nombre (ou densité) aux naissances et une proportion pbC va aller dans les chroniques.

On remarque qu'ici, l'introduction d'une transmission verticale diminue les naissances d'une quantité pbC qui ne deviennent plus susceptibles car les bébés issus de ces naissances deviennent chroniques avec la transmission verticale, ce qui fait que l'on voit apparaître au niveau de E_C cette quantité pbC. Ainsi, nous avons le système suivant :

$$\begin{cases}
\dot{S}_1 &= \Lambda - \mu_1 S_1 - \beta_{1,1} E_I S_1 - \beta_{1,2} E_C S_1 - \beta_{1,3} I_3 S_1 - \beta_{1,4} I_4 S_1 - p_1 S_1 - \mathbf{pbI_4} \\
\dot{S}_2 &= p_1 S_1 - \mu_2 S_2 - \beta_{2,1} E_I S_2 - \beta_{2,2} E_C S_2 - \beta_{2,3} I_3 S_2 - \beta_{2,4} I_4 S_2 - p_2 S_2 \\
\dot{S}_3 &= p_2 S_2 - \mu_3 S_3 - \beta_{3,1} E_I S_3 - \beta_{3,2} E_C S_3 - \beta_{3,3} I_3 S_3 - \beta_{3,4} I_4 S_3 - p_3 S_3 \\
\dot{S}_4 &= p_3 S_3 - \mu_4 S_4 - \beta_{4,1} E_I S_4 - \beta_{4,2} E_C S_4 - \beta_{4,3} I_3 S_4 - \beta_{4,4} I_4 S_4 - p_4 S_4 \\
\dot{S}_5 &= p_4 S_4 - \mu_5 S_5 - \beta_{5,1} E_I S_5 - \beta_{5,2} E_C S_5 - \beta_{5,3} I_3 S_5 - \beta_{5,4} I_4 S_5 \\
\dot{E}_I &= \alpha_1(\beta_{1,1} E_I S_1 + \beta_{1,2} E_C S_1 + \beta_{1,3} I_3 S_1 + \beta_{1,4} I_4 S_1) + ... \\
&+\alpha_2(\beta_{2,1} E_I S_2 + \beta_{2,2} E_C S_2 + \beta_{2,3} I_3 S_2 + \beta_{2,4} I_4 S_2) + ... \\
&+\alpha_3(\beta_{3,1} E_I S_3 + \beta_{3,2} E_C S_3 + \beta_{3,3} I_3 S_3 + \beta_{3,4} I_4 S_3) + ... \\
&+\alpha_4(\beta_{4,1} E_I S_4 + \beta_{4,2} E_C S_4 + \beta_{4,3} I_3 S_4 + \beta_{4,4} I_4 S_4) + ... \\
&+\alpha_5(\beta_{5,1} E_I S_5 + \beta_{5,2} E_C S_5 + \beta_{5,3} I_3 S_5 + \beta_{5,4} I_4 S_5) - \mu_E E_I - \gamma_i E_I \\
\dot{E}_C &= (1-\alpha_1)(\beta_{1,1} E_I S_1 + \beta_{1,2} E_C S_1 + \beta_{1,3} I_3 S_1 + \beta_{1,4} I_4 S_1) + ... \\
&+(1-\alpha_2)(\beta_{2,1} I E_I S_2 + \beta_{2,2} E_C S_2 + \beta_{2,3} I_3 S_2 + \beta_{2,4} I_4 S_2) + ... \\
&+(1-\alpha_3)(\beta_{3,1} E_I S_3 + \beta_{3,2} E_C S_3 + \beta_{3,3} I_3 S_3 + \beta_{3,4} I_4 S_3) + ... \\
&+(1-\alpha_4)(\beta_{4,1} E_I S_4 + \beta_{4,2} E_C S_4 + \beta_{4,3} I_3 S_4 + \beta_{4,4} I_4 S_4) + ... \\
&+(1-\alpha_5)(\beta_{5,1} E_I S_5 + \beta_{5,2} E_C S_5 + \beta_{5,3} I_3 S_5 + \beta_{5,4} I_4 S_5) - \mu_I E_I - \gamma_C E_C + \mathbf{pbI_4} \\
\dot{I}_3 &= \gamma_i E_I - (\mu_I + \gamma_3) I_3 \\
\dot{I}_4 &= \gamma_C E_C - (\mu_C + \gamma_4) I_4 \\
\dot{R} &= \gamma_3 I_3 + \gamma_4 I_4 - \mu R
\end{cases} \tag{5.6}$$

5.4 Calcul du DFE et du $\mathcal{R}_0$ du modèle avec la transmission verticale

Le dernier compartiment R ne dépends que des compartiments I et C, nous pouvons l'ignorer dans l'analyse du système.

$$\mathrm{S} = \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \\ S_3 \\ S_4 \\ S_5 \end{pmatrix}, \ \Lambda = \begin{pmatrix} \Lambda \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}_+^5, \mathrm{I} = \begin{pmatrix} E_I \\ E_C \\ I_3 \\ I_4 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}_+^4,$$

$$A_S = \begin{pmatrix} -p_1 & 0 & \cdots & 0 \\ p_1 & p_2 & \vdots & 0 \\ \vdots & \vdots & -p_4 & 0 \\ 0 & \cdots & p_4 & 0 \end{pmatrix} \in \mathcal{M}_5(\mathbb{R})$$

Nous avons le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - diag(\mu)\, S + A_S S - diag(B\, I)\, S - M_{vert}^S I \\ \dot{I} &= P diag(B\, I) S \, + A\, I + M_{vert}^I I \end{cases} \tag{5.7}$$

Avec les notations suivantes :

$$\mathrm{P} = \begin{pmatrix} 0.1 & 0.2 & 0.45 & 0.7 & 0.9 \\ 0.9 & 0.8 & 0.55 & 0.3 & 0.1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \mathrm{M}_{\mathrm{vert}}^{\mathrm{I}} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & pb \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \in \mathcal{M}_4(\mathbb{R})$$

$$\mathrm{A} = \begin{pmatrix} -\mu_{I_1} - \gamma_i & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_{I_2} - \gamma_C & 0 & 0 \\ \gamma_i & 0 & -\mu_{I_3} - \gamma_3 & 0 \\ 0 & \gamma_C & 0 & -\mu_{I_4} - \gamma_4 \end{pmatrix} \in \mathcal{M}_4(\mathbb{R}),$$

$$\mathrm{B} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \beta_{1,3} & \beta_{1,4} \\ 0 & 0 & \beta_{2,3} & \beta_{2,4} \\ 0 & 0 & \beta_{3,3} & \beta_{3,4} \\ 0 & 0 & \beta_{4,3} & \beta_{4,4} \\ 0 & 0 & \beta_{5,3} & \beta_{5,4} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}_+^4 \times \mathbb{R}_+^5, \ \mathrm{M}_{\mathrm{vert}}^{\mathrm{S}} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & pb \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}_+^4 \times \mathbb{R}_+^5$$

5.4.1 Calcul du DFE (point d'équilibre sans maladie)

Il existe un unique point d'équilibre sans maladie (DFE) pour le système (5.6). Ce DFE est donné par $(S^*, 0) \in \mathbb{R}_+^5 \times \mathbb{R}_+^4$ où

$$S^* = -\left(diag(-\mu_S) + A_S\right)^{-1} \Lambda.$$

Nous avons, $S^* = -\left(diag(-\mu_S) + A_S\right)^{-1} \Lambda \gg 0$ si $\Lambda \gg 0$ car nous avons la matricequi est $(diag(-\mu_S) + A_S)$ qui est une matrice Metzler-Hurwitz. Dans le cas général, si $\Lambda > 0$, il peut arriver, pour le DFE, que certaines des composantes de S^* soient égales à zéro.

5.4.2 Calcul du $\mathcal{R}_0$

Notons que notre matrice $\mathcal{V}$, pour le calcul de $\mathcal{R}_0$, est l'opposée de la matrice $\mathcal{V}$ qui est utilisée dans [108].

On a :

$$\mathcal{F}_{vert}(S, I) = \begin{bmatrix} 0 \\ Pdiag(B\,I)S + M_{vert}^I I \end{bmatrix}$$

et

$$\mathcal{V}(S, I) = \begin{bmatrix} \Lambda - diag(\mu)\,S + A_S S - diag(B\,I)\,S + M_{vert}^S I \\ A\,I \end{bmatrix}.$$

Les jacobiennes de ces matrices sont données respectivement par :

$$D\mathcal{F}_{vert}(S, I) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ Pdiag(B\,I) & Pdiag(S)B + M_{vert}^I \end{bmatrix},$$

et

$$D\mathcal{V}(S, I) = \begin{bmatrix} -diag(\mu_S) + A_S - diag(BI) & -diag(S)\,B + M_{vert}^S \\ 0 & A \end{bmatrix}.$$

Au DFE nous avons :

$$D\mathcal{F}_{vert}(S^*, 0) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & Pdiag(S^*)B + M_{vert}^I \end{bmatrix},$$

et

$$D\mathcal{V}(S^*, 0) = \begin{bmatrix} -diag(\mu_S) + A_S & -diag(S^*)\,B + M_{vert}^S \\ 0 & A \end{bmatrix}.$$

D'où le nombre de reproduction de base est donné par :

$$\mathcal{R}_0^{vert} = \rho(-F_{vert}V^{-1})$$

avec

$$F_{vert} = Pdiag(S^*)B + M_{vert}^I = F + M_{vert}^I \ \ et \ \ V = A$$

Nous allons utiliser ce résultat pour calculer la valeur de $\mathcal{R}_0$ dans les simulations.

Remarque 1 *: Nous pouvons remarquer que :*

$$\mathcal{R}_0^{vert} \geq \mathcal{R}_0$$

car $M_{vert}^I \geq 0$

5.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé deux modèles mathématiques déterministes pour la transmission du virus de l'hépatite B. Ces modèles découlent de l'état de l'art et de l'épidémiologie actuelle du virus de l'hépatite B. Le fait de proposer deux modèles avec ou sans transmission verticale pour l'hépatite B, va nous permettre de faire une étude comparative des modèles avec les simulations numériques que nous allons faire dans la dernière partie de ce travail. Ainsi, nous allons évaluer l'incidence des transmissions verticale ou/et périnatale sur l'endémie de l'hépatite B.

Chapitre 6

Un modèle général à susceptibilité et infectivité différentielles

Dans ce chapitre, nous allons étudier une forme générale de systèmes. Cette forme contiendra, comme cas particuliers, les systèmes du chapitre cinq, excepté le modèle avec transmission verticale du (5.6).
Pour ces systèmes, nous calculerons $\mathcal{R}_0$, nous prouverons la stabilité du DFE si $\mathcal{R}_0 < 1$, l'existence et l'unicité d'un équilibre endémique quand $\mathcal{R}_0 > 1$. Ces résultats sont publiés dans un article [1] publié dans JMB [2].

6.1 Introduction

Pour un bon nombre de maladies infectieuses, un des défis que rencontre la modélisation en épidémiologie est la prise en compte des hétérogénéités. L'hypothèse que les individus se rencontrent au hasard n'est pas réaliste. Beaucoup de populations sont divisées en sous-populations à l'intérieur desquelles, on peut admettre l'hypothèse de rencontre aléatoire. En revanche, les rencontres entre groupes différents sont soumises à une certaine structuration. La division en groupes se fait selon le mode de transmission, la période de latence, la période infection, la période infectieuse, l'âge, la susceptibilité génétique, le comportement ou la réaction par rapport à la vaccination mais aussi sur les facteurs sociologiques, culturels, économiques, démographiques voire géographiques.

Chaque groupe (compartiment ou classe) est composé d'individus qui ont des caractéristiques presque identiques. L'étude mathématique des maladies sexuellement transmissibles, comme le VIH Sida, est à l'origine des modèles multi-groupes. En effet, les études

1. http ://www.springerlink.com/content/0612425711325kh4/
2. Journal of Mathematical Biology

cliniques de la transmission du VIH montrent une variabilité de l'infectivité au cours de la longue période asymptomatique où l'individu séropositif n' a pas encore déclaré un SIDA.

Ce type de modèle est applicable aux maladies qui changent d'infectivité suivant leurs périodes infectieuses telles que le VIH Sida ou l'hépatite B (HBV) qui sont des maladies avec des porteurs asymptomatiques. L'infectivité différentielle vient du fait que la population d'infectés est subdivisée en différent sous groupes, suivant leur taux d'infectivité.

6.2 Modèle général

Ce modèle ne prend pas en compte la transmission verticale.
On considère le modèle suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - diag(\mu_S)\, S + A_S\, S - diag(B\, I)\, S \\ \dot{I} &= P\, diag(B\, I)\, S - diag(\mu_I + \gamma_I)\, I + A_I\, I \\ \dot{R} &= L\, I - diag(\mu_R)\, R + A_R\, R \end{cases} \tag{6.1}$$

où $S \in \mathbb{R}_+^n$ représente l'état des individus susceptibles, $I \in \mathbb{R}_+^m$ les individus infectés, $R \in \mathbb{R}_+^p$ les individus guéris ou immunisés. Le recrutement dans le compartiment des susceptibles est modélisé par le vecteur positif $\Lambda > 0$. Le vecteur positif $\mu_S \gg 0$ représente le taux de mortalité dans les différentes classes de susceptibles. La matrice A_S modélise les différents flots entre les classes de susceptibles. Jacquez appelle les coefficients de A_S, *coefficients de transferts* [58]. Comme la matrice A_S représente seulement les transferts dans les compartiments S, A_S est une matrice compartimentale, une matrice de Metzler, dans laquelle, la somme des éléments de chaque colonne est nulle. La matrice $B > 0$ modélise les coefficients des contacts entre les différents compartiments de I et de S, $B(i,j) = \beta_{ij}$ est le contact adéquat de l'infecté du compartiment I_j au compartiment de susceptibles S_i. La matrice B est souvent appelée la matrice « WAIFW » (Who Acquire Infection From Whom [2]). La matrice P est une matrice colonne-stochastique de dimension $m \times n$:

$$P = \begin{pmatrix} p_{11} & p_{12} & \cdots & p_{1n} \\ p_{21} & p_{22} & \cdots & p_{2n} \\ \vdots & \cdots & \ddots & \cdots \\ p_{m1} & p_{m2} & \cdots & p_{mn} \end{pmatrix}$$

Cette matrice représente la distribution des individus susceptibles, après leur infection dans les différents compartiments des infectés I_j de I. Un susceptible qui est infecté du

compartiment S_i passe dans le compartiment des infectés I_j avec une probabilité p_{ji}, d'où $\sum_{j=1}^{m} p_{ji} = 1$.

Par analogie à ce qui précède, la matrice A_I représente les échanges entre le différents compartiments des infectés I. Les vecteurs $\mu_I \gg 0$ et $\gamma_I > 0$ représentent respectivement le taux de mortalité et le taux de guérison des individus infectés et/ou infectieux des différents compartiments d'infectés de I. On suppose que le vecteur γ_I est positif ou nul, parce qu'un individu infecté peut ne pas guérir et plus généralement passer dans un autre compartiment d'infecté.

Enfin, la matrice L représente la distribution des infectés de I vers le compartiment R. Le vecteur μ_R et la matrice A_R correspondent de façon analogue aux mouvements entre les compartiments de R.

On peut remarquer avec nos hypothèses que la matrice $B \geq 0$, car dans le modèle (6.1), il peut y exister des compartiments d'infectés et non infectieux que l'on appelle des individus latents. Ceux-ci ne transmettent pas l'infection. Par conséquent, dans ces compartiments, il n'y a pas de transmission de la maladie, c'est-à-dire dans un compartiment I_j sans transmission, on a $B_{i,j} = 0$, pour tout i. En d'autres termes, la matrice B peut contenir des colonnes dont tous les éléments sont nuls.

En effet, pour tout $i \in \{1, \ldots, n\}$, il existe $k \in \{1, \ldots, m\}$ tel que $B_{i,k} \neq 0$, ou s'il existe un indice i_0 tel que $B_{i_0,k} = 0$ pour tout $k \in \{1, \ldots, m\}$, c'est-à-dire les individus du compartiment S_{i_0} ne seront pas infecté et ne sont pas susceptibles.

En utilisant le théorème Gershgorin, il est clair que les matrices :

$$-diag(\mu_S) + A_S,\ -diag(\mu_I) + A_I, \text{ et } -diag(\mu_R) + A_R$$

sont des matrices de Metzler stables et en particulier non singulières. Ceci implique que quand il n'y a pas d'infection, les individus du compartiment I et R disparaissent.

Nous utilisons la propriété suivante : une matrice de Metzler M est stable si et seulement si $-M^{-1} > 0$ [10, 103].

Ceci a comme conséquence que si $x \gg 0$ alors $-M^{-1}\, x \gg 0$.

Il y a deux écoles en ce qui concerne cette catégorie de matrice. La première utilise les matrices de Metzler qui sont aussi appelées matrices quasi-positives. Cette école est représentée par J.A. Jacquez, D. Luenberger, H.L. Smith ou H. Thieme [57, 58, 83, 103, 107]. La deuxième école, représentée par Bermans et Plemmons ou Van Den Driessche

([10, 108]), utilise les M-matrices. L'opposée d'une matrice de Metzler inversible est une M-matrice.

Nous avons choisi l'approche de Jacquez, qui est plus adaptée pour la modélisation compartimentale où notre matrice A va représenter les échanges entre les différents compartiments.

Pour l'étude de la stabilité, nous omettons la dernière équation :

$$\dot{R} = L\,I - diag(\mu_R)\,R + A_R\,R.$$

car la variable R ne figure pas dans les deux premières équations. Donc pour l'étude de la stabilité du système, nous pouvons réduire le système original (6.1) au système suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - diag(\mu_S)\,S + A_S\,S - diag(B\,I)\,S \\ \dot{I} &= P\,diag(B\,I)\,S - diag(\mu_I + \gamma_I)\,I + A_I\,I, \end{cases} \tag{6.2}$$

Soit la matrice A définie par :

$$A = -diag(\mu_I + \gamma_I)\ + A_I$$

Il existe un unique point d'équilibre sans maladie (DFE) pour le système (6.2). Le DFE est donné par $(S^*, 0) \in \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^m$ où

$$S^* = -\left(diag(-\mu_S) + A_S)\right)^{-1}\ \Lambda.$$

En effet, au point d'équilibre endémique nous avons le système suivant :

$$0 = \Lambda - diag(\mu_S)\,S^* + A_S\,S^*$$

$$\Lambda = -(diag(-\mu_S)\ + A_S\,)S^*$$

comme la matrice $-(diag(-\mu_S)+A_S)$ est inversible (théorème de Gershgorin) : nous avons le résultat.

Nous avons, $S^* = -(diag(-\mu_S) + A_S)^{-1}\Lambda \gg 0$ si $\Lambda \gg 0$ car la matrice $(diag(-\mu_S) + A_S)$ est une matrice de Metzler. Dans le cas général, si $\Lambda > 0$, il peut arriver, pour le DFE, que certaines composantes de S^* soient égales à zéro.

Dans ce cas, cela veut dire, pour le système général, que la population de certains compartiments de susceptibles tend asymptotiquement vers zéro. Alors, nous pouvons négliger

ces compartiments et nous supposons dans la suite que $S^* \gg 0$. Plutôt que de donner une condition compliquée sur Λ et A_S, nous préférons donner une condition simple que nous allons vérifier au cas par cas suivant les modèles.

Hypothèses supplémentaires : Pour notre système général, nous ajoutons des hypothèses supplémentaires pour le rendre biologiquement raisonnable. Pour formuler ces hypothèses, nous avons besoin de quelques définitions de la théorie des graphes [10]. En ce qui concerne notre système, nous allons l'associer à un graphe orienté de façon classique.

Nous avons $m+n$ sommets : n sommets correspondent aux compartiments de susceptibles et les m autres sommets correspondent à des compartiments d'infectés/infectieux.

Nous pouvons écrire le système (6.2) sous une forme canonique de système compartimental [58] :

$$\begin{bmatrix} \dot{S} \\ \dot{I} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \Lambda \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -diag(\mu_S) + A_S - diag(BI) & 0 \\ 0 & diag(S)B - diag(\mu_I + \gamma_I) + A_I \end{bmatrix} \begin{bmatrix} S \\ I \end{bmatrix} \tag{6.3}$$

La matrice qui apparaît dans cette équation est une matrice de Metzler, dite compartimentale [58].
On note $M(S,I)$ cette matrice :

$$M(S,I) = \begin{bmatrix} -diag(\mu_S) + A_S - diag(BI) & 0 \\ 0 & diag(S)B - diag(\mu_I + \gamma_I) + A_I \end{bmatrix}$$

Dans le graphe associé au système, un arc mène du sommet j au sommet $i \neq j$ si $M(S,I)_{i,j} > 0$ pour un certain (S,I). On dit alors que j est accessible depuis i, si dans le graphe, il y a un chemin orienté de j vers i. Ceci équivaut à dire que pour un entier $p > 0$, $M^p(S,I)_{i,j} > 0$ [**10**].
Nous utilisons la notation duale de la notation habituelle, ceci pour nous adapter au produit matriciel. Autrement dit, il y a un arc du sommet j vers le sommet i si il existe un flot de matière de j vers i.
On va maintenant supposer l'hypothèse suivante.

Hypothèse 1 *: Nous supposons pour la suite que, tout compartiment « susceptible » est accessible depuis un compartiment de « susceptible avec recrutement ».*

Cette propriété dépend seulement de la matrice A_S et du recrutement Λ. Pour tout vecteur $x \geq 0$, la matrice $-diag(\mu_S) + A_S - diag(x)$ est une matrice de Hurwitz-Metzler.

Lemme 4 *: Pour tout $x \geq 0$, nous avons :*

$$-[-diag(\mu_S) + A_S - diag(x)]^{-1}\,\Lambda \gg 0$$

Ceci implique, en particulier que le point d'équilibre sans maladie (DFE) du système (6.2), donné par $(S^*, 0) = (-[A_S - diag(\mu_S)]^{-1}\,\Lambda, 0)$ vérifie $S^* \gg 0$.

Nous considérons seulement les composantes connexes issues d'un recrutement. Autrement dit, tous les sommets sont accessibles depuis un compartiment avec recrutement. Nous notons par e_1, le vecteur de la base canonique correspondant au compartiment où il y a recrutement (on peut toujours le faire), par $M(x)$ la matrice $-[diag(\mu_S)+A_S-diag(x)]^{-1}$. Nous allons prouver pour tout e_i accessible à partir de e_1, nous avons :

$$\langle -M(x)^{-1}\,e_1|e_i\rangle > 0$$

Comme $M(x)$, pour vecteur x fixé et constant, est une matrice de Hurwitz, on a :

$$\langle -M(x)^{-1}\,e_1|e_i\rangle = \int_0^\infty \langle \exp(t\,M(x))\,e_1|e_i\rangle\,dt$$

L'expression sous l'intégrale est positive ou nulle pour un certain $t \geq 0$, car $M(x)$ est Metzler. Comme l'expression sous l'intégrale est analytique en t, il suffit pour que l'intégrale soit strictement positive, de prouver que pour tout $k > 0$:

$$\frac{d^k}{dt^k}\langle \exp(t\,M(x))\,e_1|e_i\rangle\Big|_{t=0} = \langle M(x)^k\,e_1|e_i\rangle > 0$$

Ce qui est vrai pour un certain k puisque j est accessible à partir de 1. En effet, choisissons k tel qu'il vérifie $\langle A_S^k\,e_1\,|\,e_i\rangle > 0$ et $\langle A_S^p\,e_1\,|\,e_i\rangle = 0$ pour $0 \leq p < k$. En se référant à l'hypothèse (1), on voit un tel k existe. Alors, nous avons :

$$\frac{d^k}{dt^k}\langle e^{t\,M(x)}\,e_1\,|\,e_i\rangle\Big|_{t=0} = \langle M(x)^k\,e_1\,|\,e_i\rangle$$

$$\langle M(x)^k\,e_1\,|\,e_i\rangle = \textstyle\sum_{p=0}^{k} C_k^p\,(-1)^{k-p}(\mu_{S_1} + x_1)^{k-p}\langle A_S^p\,e_1\,|\,e_i\rangle = \langle A_S^k\,e_1\,|\,e_i\rangle > 0.$$

Ce qui complète la preuve du lemme.

Ξ

Il existe dans le modèle des compartiments dans lesquels, nous avons des individus infectés et non infectieux, nous ainsi avons la possibilité d'ajouter des compartiments I_j pour lesquels $B_{i,j} = 0$. On peut dire que les individus infectieux n'apparaissent qu'en évoluant à partir d'une transmission. Si nous avons une classe typique de susceptibles, nous aurons une proportion $c \gg 0$ d'individus susceptibles qui deviennent infectés avec une distribution de $P * c$ dans les compartiment infectés-infectieux. Ces individus nouvellement infectés évolueront dans les compartiments d'infectés-infectieux. Nous pouvons formuler cette hypothèse d'une autre manière :

Hypothèse 2 *: Tout compartiment d'infecté-infectieux est accessible à partir d'un compartiment avec une « entrée d'infection ».*

Une « entrée d'infection » est un flux qui provient des classes susceptibles. Il s'agit d'individus qui viennent d'être infectés par un contact adéquat avec les infectieux. C'est-à-dire si i est l'indice de ce compartiment, alors la composante p_i de $P\,\mathbb{1}$ est positive.
Une des conséquences de cette hypothèse (2) est : $-A^{-1}\,P\,c \gg 0$ pour tout $c \gg 0$. La preuve est semblable à celle du lemme précédent.

Remarque 2 *: Avec ces deux hypothèses, lorsque nous avons une infection, alors toutes les trajectoires du système sont dans l'orthant positif. Cependant, notre hypothèse est plus faible que celle de l'irréductibilité du graphe de notre système.*

6.2.1 Le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0$

Pour calculer le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0$, nous utilisons les techniques qui sont développées dans [22, 23, 40, 41, 108], puisque $\mathcal{R}_0$ est donné par le rayon spectral de la matrice de seconde génération « next generation matrix ». En général, il est impossible d'obtenir son expression analytique.
Cependant, il y a deux cas où nous pouvons aboutir à une formule explicite. Il s'agit des cas où la matrice distribution stochastique P ou la matrice du « WAIFW » B sont de rang 1.

6.2.1.1 Modèle avec distribution stochastique P de rang 1

Nous supposons dans ce cas que, nous pouvons considérer que $P = p\,\mathbb{1}^T$ ou $p \in \mathbb{R}^m$ est un vecteur stochastique positif non nul, c'est-à-dire $\sum_{i=1}^{m} p_i = 1$ et $\mathbb{1} = (1, \cdots, 1)^T \in \mathbb{R}^n$.

En effet, d'après le théorème de Perron-frobenius, nous pouvons écrire $P = u\,v^T$, pour deux vecteurs positifs $u \in \mathbb{R}^n$, $v \in \mathbb{R}^m$. Comme une nouvelle infection est représentée par un mouvement d'un compartiment S vers un compartiment I, nous avons $v \gg 0$. En utilisant le fait P est un vecteur stochastique, nous avons le résultat suivant :

$$p\,\mathbb{1}^T\,diag(B\,I)\,S = \langle \mathbb{1} \mid diag(B\,I)\,S\rangle\,p = \langle B\,I \mid S\rangle\,p,$$

Nous obtenons le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - diag(\mu_S)\,S + A_S\,S - diag(B\,I)\,S \\ \dot{I} &= \langle B\,I \mid S\rangle\,p - diag(\mu_I + \gamma_I)\,I + A_I\,I, \end{cases} \tag{6.4}$$

Ce modèle ne prends pas en compte l'origine des individus susceptibles à l'infection. Une fois infectés, les individus entrent dans le compartiment I et sont distribués suivant le vecteur stochastique p dans I.
Dans ce cas particulier, l'hypothèse (2) a pour conséquence $-A_I^{-1}\,p \gg 0$, qui implique à son tour $-B\,A_I^{-1}\,p \gg 0$.

Pour obtenir l'expression de nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0$, nous utilisons les techniques développées dans [108].

Nous avons :

$$\mathcal{R}_0 = \langle B\,(-A^{-1})\,p \mid S^*\rangle = S^{*T}\,B\,(-A^{-1})\,p. \tag{6.5}$$

où la matrice A est définie par :

$$A = -diag(\mu_I + \gamma_I) + A_I.$$

Nous utilisons l'expression $(-A^{-1})$, pour insister sur le fait que $(-A^{-1}) > 0$ car cette matrice est Metzler stable. En utilisant les notations de [108] (au signe près), on note par $\mathcal{F}_i(S, I)$ le taux d'apparition de nouvelles infections dans le compartiment I et par $\mathcal{V}_i(S, I)$, le taux de transfert des individus dans ou en dehors du compartiment I pour tout autre raison. La matrice $\mathcal{V}$ représente les transferts des flux dans les différents compartiments de I.

Remarque 3 *: Notons que notre matrice $\mathcal{V}$ est l'opposée de la matrice qui est utilisée dans [108].*

On a :

$$\mathcal{F}(S,I) = \begin{bmatrix} 0 \\ \langle B\,I \mid S\rangle\, p \end{bmatrix},$$

et

$$\mathcal{V}(S,I) = \begin{bmatrix} \Lambda - diag(\mu_S)\,S + A_S\,S - diag(B\,I)\,S \\ A\,I \end{bmatrix}.$$

Les jacobiennes de ces matrices sont données respectivement par :

$$D\mathcal{F}(S,I) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ p\,(BI)^T & p\,S^T\,B \end{bmatrix},$$

et

$$D\mathcal{V}(S,I) = \begin{bmatrix} -diag(\mu_S) + A_S - diag(BI) & -diag(S)\,B \\ 0 & A \end{bmatrix}.$$

Notons, en comparaison avec [108], que nous avons mis les variables dans l'ordre opposé. On obtient alors : $F = p\,S^{*T}\,B$ et $V = A$. Ceci est explicite dans [108]. Le nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ est alors donné par le rayon spectral de la matrice de seconde génération notée $-FV^{-1}$, calculée au point d'équilibre sans maladie (DFE).

Remarque 4 *: Le signe - vient du fait que l'on a utilisé une matrice de Metzler à la place de M-matrices de [108].*

Donc, le nombre de reproduction de base est donné par :

$$\mathcal{R}_0 = \rho(-FV^{-1}) = \rho(p\,S^{*T}\,B\,(-A^{-1})).$$

Il est évident que $p\,S^{*T}\,B\,(-A^{-1})$ est une matrice de rang 1, et que la seule valeur propre non nulle est : $S^{*T}\,B\,(-A^{-1})\,p$.
D'où le nombre de reproduction de base est donné par : $\mathcal{R}_0 = S^{*T}\,B\,(-A^{-1})\,p$.

6.2.1.2 Modèle avec une matrice WAIFW B de rang 1

Dans ce cas, on note $B = \alpha\,\beta^T$, où $\alpha \gg 0$ est un vecteur positif de $\mathbb{R}^n$ et $\beta > 0$ est un vecteur strictement positif de $\mathbb{R}^m_+$. Du point de vue de la modélisation, cela veut dire que pour un compartiment donné de susceptible S_i, les coefficients de contact adéquats aux différents compartiments d'infectés sont multipliés par le même coefficient α_i.
En utilisant $B = \alpha\,\beta^T$, nous pouvons réécrire le modèle (6.2) sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - diag(\mu_S)\, S + A_S\, S - \langle \beta | I \rangle\, diag(\alpha)\, S, \\ \dot{I} &= \langle \beta | I \rangle\, P\, diag(\alpha)\, S - diag(\mu_I + \gamma_I)\, I + A_I\, I. \end{cases} \tag{6.6}$$

Pour ce modèle

$$\mathcal{R}_0 = \left\langle \beta \,\middle|\, (-A^{-1})\, P\, diag(\alpha)\, S^\star \right\rangle$$

La preuve est identique à la preuve précédente.

6.2.2 Un ensemble compact positivement invariant et absorbant pour le système

Nous allons montrer qu'il existe un compact positivement invariant et absorbant K pour le système (6.2). Un ensemble absorbant K pour un système dynamique est tel que, pour toute condition initiale, toute trajectoire issue de cette condition initiale finit par rentrer, sans en ressortir, suivant le temps dans l'ensemble K. On note par $N(t)$ la population totale au temps t, alors nous avons : $N = \langle S|\, \mathbb{1} \rangle + \langle I | \mathbb{1} \rangle$.

En utilisant le fait que les matrices A_S, A_I sont des matrices telles que la somme de chaque colonne est nulle et que pour P, la somme de chaque colonne vaut 1, nous avons les relations suivantes :

$$\langle A_S\, S|\, \mathbb{1} \rangle = \langle S | A_S^T\, \mathbb{1} \rangle = 0\,, \quad \langle A_I\, I | \mathbb{1} \rangle = \langle I | A_I^T\, \mathbb{1} \rangle = 0\,,$$

et

$$\langle P\, diag(B\, I)\, S|\, \mathbb{1} \rangle = \langle diag(B\, I)\, S | P^T\, \mathbb{1} \rangle = \langle diag(B\, I)\, S|\, \mathbb{1} \rangle = \langle B\, I \mid S \rangle.$$

Nous obtenons alors :

$$\dot{N} = \langle \Lambda|\, \mathbb{1} \rangle - \langle diag(\mu_S)\, S | \mathbb{1} \rangle - \langle diag(\mu_I + \gamma_I)\, I | \mathbb{1} \rangle.$$

Lemme 5 *: Soit μ_0 définie par $\mu_0 = \min(\mu_S, \mu_I + \gamma_I) > 0$, c'est-à-dire :*

$$\dot{N} \leq \langle \Lambda|\, \mathbb{1} \rangle - \mu_0\, N$$

Pour tout $\varepsilon > 0$, le sous ensemble K_ε de l'orthant positif $\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^m$, définie par :

$$K_\varepsilon = \left\{ (S, I) \,\middle|\, S \geq 0 \;\; ; I \geq 0 \;\; ; N \leq (\langle \Lambda|\, \mathbb{1} \rangle + \varepsilon)/\mu_o \right\},$$

est un compact positivement invariant et absorbant pour le système (6.2).

Il est simple de voir que l'orthant positif est positivement invariant pour le système (6.2). Si on utilise la relation $\dot{N} \leq \langle \Lambda | \mathbb{1} \rangle - \mu_0 N$, on voit nettement la preuve du lemme.
Nous pouvons remarquer que $(S^*, 0) \in K_\varepsilon$. Car nous avons $\langle \Lambda | \mathbb{1} \rangle = \langle \mu_S | S^\star \rangle$ et $\mu_0 \leq \mu_S$. Nous avons ainsi un ensemble positivement invariant contenu dans K_ε.

Lemme 6 *: L'ensemble Ω définie par :*

$$\Omega = \Big\{ (S, I) \in K_\varepsilon \,\Big|\, S \leq S^* \Big\},$$

est un compact positivement invariant pour le système (6.2).

Sur le bord, $S = S^*$ alors nous avons $\dot{S} = -diag(B\,I)\,S^* \leq 0$. Ce qui prouve que Ω est positivement invariant.

6.2.3 Stabilité globale du point d'équilibre sans maladie (DFE)

Nous allons prouver la stabilité globale de DFE pour les deux catégories de modèles.

6.2.3.1 Modèle avec distribution stochastique $P = p\,\mathbb{1}^T$ de rang 1

Théorème 7 *: Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$ alors le DFE du système (6.4) est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, le DFE est instable.*

Preuve : Si $\mathcal{R}_0 > 1$, l'instabilité du DFE est classique et elle découle des résultats contenus dans [22].

Maintenant, on suppose $\mathcal{R}_0 < 1$, et nous considérons la fonction de Lyapunov candidate suivante :

$$V_{DFE}(S, I) = \langle B(-A^{-1})\,I \mid S^* \rangle.$$

Cette fonction est positive sur l'orthant positif et elle est nulle au DFE. La dérivée de cette fonction le long des trajectoires du système (6.2) est donnée par :

$$\dot{V}_{DFE} = \langle BI \mid S \rangle \langle B(-A^{-1})\,p \mid S^* \rangle - \langle BI \mid S^* \rangle = \langle BI \mid \mathcal{R}_0\,S - S^* \rangle.$$

En tenant compte de la formule de (6.5) pour $\mathcal{R}_0$, il est évident de voir que dans le compact Ω, nous avons $\dot{V}_{DFE} \leq 0$.
Soit $\mathcal{L}$, le plus grand ensemble invariant contenu dans $\{(S, I) \in \Omega \mid \dot{V}_{DFE}(S, I) = 0\}$.
Puisque $\mathcal{R}_0 < 1$ et $S^* \gg 0$ (par l'hypothèse **H1**), nous avons si $S \leq S^*$, la relation $\mathcal{R}_0\,S - S^* \ll 0$. Ce qui implique que $BI = 0$, d'où $\dot{I} = A\,I$. Puisque A est une matrice

de Metzler stable, le plus grand ensemble invariant contenu dans $\mathcal{L}$ satisfait $I = 0$, par conséquent, on a : $S = S^*$.

Par le principe d'invariance de Lasalle [71](on peut aussi voir [11], Theorem 3.7.11, page 346), puisque nous sommes dans un compact positivement invariant, le DFE est globalement asymptotiquement stable dans Ω si $\mathcal{R}_0 < 1$.

Pour le cas $\mathcal{R}_0 = 1$, nous avons :

$$\dot{V}_{DFE} = \langle BI \mid \ S - S^* \rangle \leq 0, \text{ pour tout } (S, I) \in \Omega.$$

Pour cela, il suffit de montrer que $\mathcal{L}$ est réduit à $\{(S^*, 0)\}$. Soit $(S, I) \in \mathcal{L}$, la trajectoire du système (6.4) issue de ce point initial vérifie $\langle BI(t) \mid \ S(t) - S^* \rangle = 0$, pour tout $t \geq 0$. Supposons $I > 0$, par l'hypothèse (2), nous avons :

$$B\,I(t) \gg 0 \text{ pour tout } \ t > 0 \ \text{ et } \ S(t) - S^* = 0 \ \text{ pour tout } \ t > 0.$$

Ceci, combiné avec la première équation du système (6.4), implique $BI(t) \equiv 0$, ce qui est une contradiction avec $I > 0$. D'où, si $(S, I) \in \mathcal{L}$ alors, on a nécessairement $I = 0$ et $S = S^*$ grâce à la première équation du système (6.4).

Si $\dot{V}_{DFE} = 0$, alors le système (6.4), nous donne le système suivant :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \dot{S} = & \tilde{A}_S(S - S^*) - diag(S^*)\,B\,I \\ \dot{I} = & (p\,S^{*T}\,B + A)\,I \end{array} \right. = J \begin{pmatrix} S - S^* \\ I \end{pmatrix}. \tag{6.7}$$

où

$$J = \begin{pmatrix} \tilde{A}_S & -diag(S^*)\,B \\ 0 & p\,S^{*T}\,B + A \end{pmatrix}, et\, \tilde{A}_S = -diag(\mu_S) + A_S$$

Le module de stabilité de la matrice J est égal à zéro puisque $1 = \mathcal{R}_0 = \rho(p\,S^{*T}\,B\,(-A^{-1}))$. Par conséquent, le DFE est globalement asymptotiquement stable dans Ω quand $\mathcal{R}_0 = 1$. Nous avons démontré la stabilité globale sur Ω.

Comme K_ε est absorbant, il reste maintenant à examiner les trajectoires qui commencent dans l'ensemble $K_\varepsilon \setminus \Omega$.

L'ensemble définie par $I = 0$ est invariant par le système. Par conséquent toute trajectoire qui commence par un point contenu dans l'ensemble $K_\varepsilon \setminus \Omega$, avec $I = 0$, convergera vers $(S^*, 0)$.

Maintenant, si une trajectoire commence par un point de $K_\varepsilon \setminus \Omega$, on a $I > 0$ alors avec l'hypothèse (2), nous avons $B\,I(t) \gg 0$, pour tout $t > 0$. De ce fait, à partir de la première équation, la trajectoire va entrer dans Ω et alors va converger vers le DFE. Ce qui prouve que le DFE $(S^*, 0)$ est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif.

□

6.2.3.2 Modèle avec une matrice WAIFW $B = \alpha\,\beta^T$ de rang 1

Théorème 8 *: Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, alors le DFE du système (6.6) est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, le DFE du système (6.6) est instable.*

Preuve : Considérons la fonction de lyapunov candidate suivante :

$$V(S, I) = \langle \beta | - A^{-1}\, I \rangle$$

Calculons la dérivée de $V(S, I)$ le long des trajectoires du système (6.6) dans Ω.

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \langle \beta |\, I \rangle\ \langle \beta | - A^{-1}\, P\, diag(\alpha)\, S \rangle - \langle \beta |\, I \rangle \\ &= \langle \beta |\, I \rangle\ (\langle \beta | - A^{-1}\, P\, diag(\alpha)\, S \rangle - 1) \\ &= \langle \beta |\, I \rangle\, (\mathcal{R}_0 - 1) \leq 0 \end{aligned}$$

• $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le plus grand ensemble invariant contenu dans l'ensemble $\dot{V} = 0$ qui est contenu dans Ω, vérifie $\langle \beta |\, I \rangle = 0$. Comme A est une matrice de Metzler stable, cet ensemble est réduit à $I = 0$. Par conséquent, on a $S = S^*$. Par le principe d'invariance de Lasalle, comme nous travaillons dans un compact positivement invariant [11, 71], le DFE est globalement asymptotiquement stable dans Ω. La fin de la preuve du théorème (7), nous permet de conclure sur la stabilité globale du système dans l'orthant positif.

• Si $\mathcal{R}_0 = 1$, nous pouvons écrire :

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \langle \beta |\, I \rangle\ \big\langle \beta | - A^{-1}\, P\, diag(\alpha)\, S \big\rangle - \langle \beta |\, I \rangle \\ &= \langle \beta |\, I \rangle\ \Big(\big\langle \beta | - A^{-1}\, P\, diag(\alpha)\, S^* - A^{-1}\, P\, diag(\alpha)\, (S - S^*) \big\rangle - 1 \Big) \\ &= \langle \beta |\, I \rangle \Big(\big\langle \beta | - A^{-1}\, P\, diag(\alpha)\, S^* \big\rangle + \big\langle \beta | - A^{-1}\, P\, diag(\alpha)\, (S - S^*) \big\rangle - 1 \Big) \\ &= \langle \beta |\, I \rangle \Big(\mathcal{R}_0 - 1 + \langle \beta | - A^{-1}\, P\, diag(\alpha)\, (S - S^*) \rangle \Big) \\ &= \langle \beta |\, I \rangle\ \langle \beta | - A^{-1}\, P\, diag(\alpha)\, (S - S^*) \rangle\,. \end{aligned}$$

Par conséquent $\dot{V}(S, I) = 0$ si et seulement si :

$\langle \beta |\, I \rangle = 0$ or $\langle \beta | - A^{-1}\, P\, diag(\alpha)\, (S - S^*) \rangle = 0$.

Soit $(S, I) \in \mathcal{L}$ où $\mathcal{L}$ est le plus grand ensemble invariant contenu dans :

$$E = \{(S, I) \in \Omega \,:\, \dot{V}(S, I) = 0\}$$

Si $\langle \beta | \, I \rangle = 0$ alors nous pouvons conclure comme dans le cas où $\mathcal{R}_0 < 1$.
Soit f l'application définie par :

$$f(S) = \left\langle \beta | - A^{-1} \, P \, diag(\alpha) \, S \right\rangle = \left\langle diag(\alpha) \, P^T \, (-A^{-1})^T \, \beta | S \right\rangle$$

L'application $f(S)$ n'est pas identiquement nulle car $f(S^*) = \mathcal{R}_0$. Puisque le vecteur $diag(\alpha) \, P^T \, (-A^{-1})^T \, \beta > 0$, c'est-a-dire, il existe au moins des composantes non nulles, en d'autres termes, $(diag(\alpha) \, P^T \, (-A^{-1})^T \, \beta)_i \neq 0$ pour quelques $i \in \{1, \ldots, n\}$.
Donc $\langle \beta | - A^{-1} \, P \, diag(\alpha) \, (S - S^*) \rangle = 0$ implique qu'il existe au moins $S_i(t) \equiv S_i^*$. Donc l'équation qui d'écrit l'évolution de $S_i(t)$ est :

$$\dot{S}_i = -\mu_{S_i}(S_i(t) - S_i^*) + e_i^T A_S \, (S(t) - S^*) - \langle \beta | \, I(t) \rangle \, \alpha_i S_i(t)$$

Comme $S_i(t) \equiv S_i^*$, la matrice A_S est une matrice de Metzler et $S \leq S^*$ dans Ω, on obtient alors $e_i^T A_S \, (S(t) - S^*) = \langle \beta | \, I(t) \rangle \, \alpha_i S_i^* = 0$. En particulier, nous avons $\langle \beta | \, I(t) \rangle = 0$ et alors nous pouvons conclure dans le cas où $\mathcal{R}_0 \leq 1$.

6.2.3.3 Existence et unicité d'un équilibre endémique

La preuve, pour les deux cas, est similaire et on y utilise le même principe. Cependant, les calculs sont différents, c'est pourquoi nous allons faire la preuve pour chaque cas.

6.2.3.4 Modèle avec distribution stochastique $P = p \, \mathbb{1}^T$ de rang 1

Théorème 9 *: Il existe un unique point d'équilibre endémique dans l'orthant positif pour le système (6.4), si et seulement si $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Preuve : Nous cherchons un équilibre $(\bar{S}, \bar{I})$ avec $\bar{I} > 0$. Il doit satisfaire les relations suivantes :

$$\begin{cases} 0 &= \Lambda - diag(\mu_S) \, \bar{S} + A_S \, S - diag(\bar{B} \, \bar{I}) \, \bar{S}, \\ 0 &= \langle \bar{B} \, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle \, p + A \, \bar{I} \end{cases} \tag{6.8}$$

Nous en déduisons, puisque A est une matrice de Metzler stable, que

$$\bar{I} = \langle \bar{B} \, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle \, (-A^{-1}) \, p.$$

A partir de la seconde équation du système (6.8) et du produit scalaire avec p nous obtenons :

$$\|p\|_2^2 = \langle p \mid p \rangle$$

$$\|p\|_2^2 \, \langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle = -\langle A\, \bar{I} \mid p \rangle.$$

Finalement,

$$\bar{I} = -\frac{1}{\|p\|_2^2} \, \langle A\, \bar{I} \mid p \rangle \, (-A^{-1})\, p. \tag{6.9}$$

Pour le calcul de $\bar{I}$, nous avons besoin de l'expression de $-\langle A\, \bar{I} \mid p \rangle$.
D'autre part, avec l'expression de $\bar{I} = \langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle \, (-A^{-1})\, p$, nous avons :

$$\langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle = \langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle \, \langle B(-A^{-1})p \mid \bar{S} \rangle.$$

La condition $\langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle = 0$ implique, puisque A est une matrice de Metzler stable, $\bar{I} = 0$, alors $\bar{S} = S^*$. Ce qui correspond au DFE et non à un point d'équilibre endémique
Alors, si $\langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle \neq 0$, en faisant une simplification des relations précédentes, nous avons :

$$\langle B(-A^{-1})p \mid \bar{S} \rangle = 1. \tag{6.10}$$

A partir de la première équation du système (6.8), nous avons :

$$\bar{S} = -\big[-diag\left(\mu_S + B\bar{I}\right) + A_S \big]^{-1} \Lambda \tag{6.11}$$

En utilisant la valeur de $\bar{I}$ à partir de la relation (6.9), nous avons :

$$\begin{aligned} \bar{S} = & -\left[-diag\left(\mu_S + \frac{(-\langle A\, \bar{I} \mid p \rangle)}{\|p\|_2^2} \, B\, (-A^{-1})\, p \right) + A_S \right]^{-1} \Lambda \\ = & -M\left(-\langle A\, \bar{I} \mid p \rangle\right)^{-1} \Lambda. \end{aligned} \tag{6.12}$$

Où $M(x)$ est définie par, pour $x \geq 0$:

$$M(x) = -diag\left(\mu_S + \frac{x}{\|p\|_2^2} \, B\, (-A^{-1})\, p \right) + A_S$$

La matrice $M(x)$ est une matrice de Metzler stable dépendant du réel positif x.

En remplaçant $\bar{S}$, par son expression donnée dans l'égalité (6.12), dans la relation (6.10), on obtient :

$$\left\langle B(-A^{-1})\, p \;\middle|\; -M(-\langle A\, \bar{I} \mid p \rangle)^{-1} \Lambda \right\rangle = 1.$$

En d'autres termes, le scalaire $-\langle A\,\bar{I} \mid p\rangle$ est une solution de l'équation $H(x) = 1$ avec

$$H(x) = \left\langle B(-A^{-1})\,p \,\middle|\, -M(x)^{-1}\,\Lambda \right\rangle.$$

$H(x)$ est une fonction strictement décroissante en x. La dérivée de H est donnée par :

$$H'(x) = \left\langle B(-A^{-1})\,p \,\middle|\, -M(x)^{-1}\,diag\left(\frac{B\,(-A^{-1})\,p}{\|p\|_2^2}\right)\,M(x)^{-1}\,\Lambda \right\rangle.$$

D'une part, nous avons $B\,(-A^{-1})\,p \gg 0$ avec l'hypothèse (2). Et d'autre part, l'hypothèse (1) implique que $-M(x)^{-1}\Lambda \gg 0$, alors, on a $H'(x) < 0$. Ce qui prouve que $H(x)$ est strictement décroissante.

La fonction $H(x)$ vérifie $\lim\limits_{x\to+\infty} H(x) = 0$. Alors il existe une unique solution positive si et seulement si $H(0) > 1$. Comme $H(0) = \mathcal{R}_0 > 1$, nous avons une unique solution positive. A partir de la relation (**6.11**), nous avons $S^* > \bar{S} > 0$ et de l'égalité (**6.9**), tel que $-\langle A\,\bar{I} \mid p\rangle > 0$. Avec l'hypothèse (2), nous en déduisons $\bar{I} \gg 0$, d'où le point d'équilibre est un équilibre dit fortement endémique.
De l'analyse précédente, nous avons vu que si $\mathcal{R}_0 = 1$, il existe un unique point d'équilibre qui est le DFE. Dans le cas où $\mathcal{R}_0 < 1$, nous avons $\bar{I} < 0$, ce cas n'est pas biologiquement acceptable.

□

6.2.3.5 Modèle avec une matrice WAIFW $B = \alpha\,\beta^T$ de rang 1

Théorème 10 *: Il existe un unique point d'équilibre endémique sur l'orthant positif pour le système (6.6) si et seulement si $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Preuve : Cette preuve est analogue au cas du modèle avec distribution stochastique $P = p\,\mathbb{1}^T$ de rang 1. Nous avons les relations suivantes pour l'équilibre $(\bar{S}, \bar{I})$.

$$\begin{cases} 0 &= \Lambda + \tilde{A}_S\,\bar{S} - \langle\beta|\bar{I}\rangle\,diag(\alpha)\,\bar{S}, \\ 0 &= \langle\beta|\bar{I}\rangle\,P\,diag(\alpha)\,\bar{S} + A\,\bar{I}. \end{cases} \tag{6.13}$$

Posons $\tilde{A}_S = -diag(\mu_S) + A_S$ et par analogie A.
A partir de la première équation, nous avons :

$-diag(\mu_S) - \langle\beta|\bar{I}\rangle\,diag(\alpha) + A_S$ est une matrice de metzler stable pour tout $\bar{I}$,

$$\begin{aligned}\bar{S} = & -\left[-diag(\mu_S) - \langle\beta|\bar{I}\rangle\, diag(\alpha) + A_S\right]^{-1}\Lambda \\ = & -M(\langle\beta \mid \bar{I}\rangle)^{-1}\Lambda.\end{aligned} \tag{6.14}$$

où la matrice M est définie par :

$$M(x) = -diag\left(\mu_S + x\,\alpha\right)) + A_S,$$

est une matrice de Metzler stable, dépendant linéairement de $x > 0$

A partir de la deuxième équation de (6.13), puisque A est une matrice de Metzler stable, nous avons :

$$\bar{I} = \langle\beta \mid \bar{I}\rangle\,(-A^{-1})\,P\,diag(\alpha)\,\bar{S}. \tag{6.15}$$

Pour calculer $(\bar{S}, \bar{I})$, il suffit de déterminer $\langle\beta \mid \bar{I}\rangle$.

En utilisant les relations du système (6.15), nous avons :

$$\langle\beta \mid \bar{I}\rangle = \langle\beta \mid \bar{I}\rangle\,\left\langle\beta\,\middle|\,(-A^{-1})\,P\,diag(\alpha)\,\bar{S}\right\rangle.$$

Si $\langle\beta \mid \bar{I}\rangle = 0$, alors la relation (**6.13**) implique $\bar{I} = 0$ et $\bar{S} = S^*$, c'est-à-dire, le DFE. Alors, nous pouvons simplifier l'expression en remplaçant par les valeurs $\left\langle\beta\,\middle|\,(-A^{-1})\,P\,diag(\alpha)\,\bar{S}\right\rangle$ par 1. En remplaçant $\bar{S}$ par sa valeur dans l'égalité (6.14) :

$$\left\langle\beta\,\middle|\,(-A^{-1})\,P\,diag(\alpha)\,\left[-M(\langle\beta \mid \bar{I}\rangle)^{-1}\right]\,\Lambda\right\rangle = 1$$

En d'autres termes, $\langle\beta \mid \bar{I}\rangle$ est une solution de l'équation $H(x) = 1$ avec

$$H(x) = \left\langle\beta\,\middle|\,(-A^{-1})\,P\,diag(\alpha)\,\left[-M(x)^{-1}\right]\,\Lambda\right\rangle.$$

$H(x)$ est une application strictement décroissante. La preuve est presque identique à celle qui se trouve dans le théorème (9). Il nous reste seulement à montrer que la dérivée $H'(x)$ est négative.

$$H'(x) = \left\langle\beta\,\middle|\,(-A^{-1})\,P\,diag(\alpha)\,M(x)^{-1}(\,-diag(\alpha))\,M(x)^{-1}\Lambda\right\rangle$$

Par l'hypothèse (1), nous avons $-M(x)^{-1}\Lambda \gg 0$, et $\alpha \gg 0$. Nous avons aussi

$$diag(\alpha)\,M(x)^{-1}(\,-diag(\alpha))\,M(x)^{-1}\Lambda \gg 0$$

De plus, en utilisant l'hypothèse (2), nous avons :

$$(-A^{-1})\,P\,diag(\alpha)\,M(x)^{-1}(\,-diag(\alpha))\,M(x)^{-1}\Lambda \ll 0$$

Ce qui implique $H'(x) < 0$ car $\beta > 0$.

Comme $H(x)$ vérifie $\lim_{x \to +\infty} H(x) = 0$, il existe une unique solution positive si et seulement si $H(0) > 1$. Comme $H(0) = \mathcal{R}_0$, nous avons un unique équilibre endémique. Puisque d'après l'égalité (6.14), nous avons $S^* > \bar{S} \gg 0$ et de l'égalité (6.15), avec $\langle \beta \mid \bar{I} \rangle > 0$, $\bar{I} \gg 0$, alors l'équilibre est un équilibre endémique. De plus $\langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle \neq 0 > 0$.

D'après ce qui précède, nous avons vu que si $\mathcal{R}_0 = 1$ alors l'unique point d'équilibre est réduit au DFE. Dans le cas où $\mathcal{R}_0 < 1$, nous avons $\bar{I} < 0$, alors ce point n'est pas biologiquement intéressant.

6.3 Stabilité globale de l'équilibre endémique d'un modèle avec une susceptibilité différentielle et une infectivité en progression de stades

Pour montrer la stabilité de l'équilibre endémique, nous utilisons les propriétés des matrices A_I et A_S. Nous étudierons la stabilité globale de l'équilibre endémique d'un modèle avec une susceptibilité différentielle et une infectivité en progression de stades. Ce modèle est de la même forme que le modèle (**6.4**) avec $A_S = 0$.

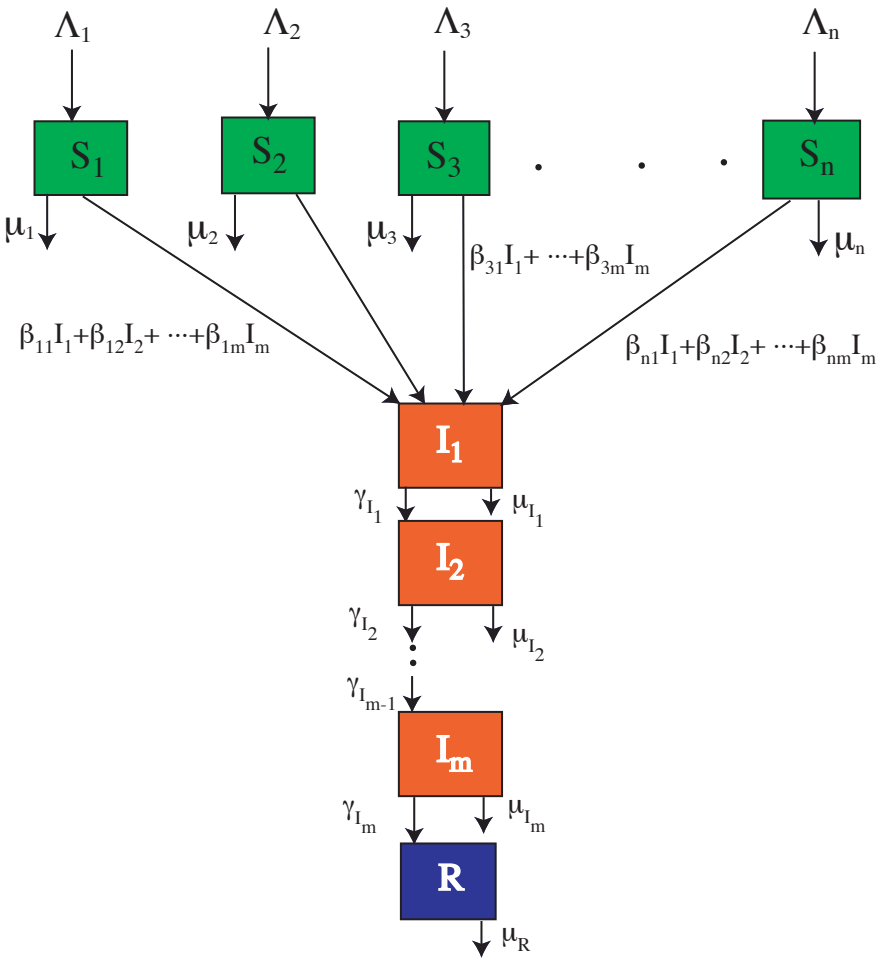


FIGURE 6.1 – Modèle à susceptibilité différentielle et une infectivité en progression de stades : n classes susceptibles et m classes d'infectés

On peut avoir dans le modèle quelques I_i qui peuvent être infectés et non infectieux. Le modèle est donné par le système différentiel ordinaire suivant :

$$\begin{cases} \dot{S}_1 = \Lambda_1 - \mu_1 S_1 - \beta_{11}\, I_1\, S_1 - \beta_{12}\, I_2\, S_1 - .... - \beta_{1m}\, I_m\, S_1 \\ \dot{S}_2 = \Lambda_2 - \mu_2 S_2 - \beta_{21}\, I_1\, S_2 - \beta_{22}\, I_2\, S_2 - .... - \beta_{2m}\, I_m\, S_2 \\ \dot{S}_3 = \Lambda_3 - \mu_3 S_3 - \beta_{31}\, I_1\, S_3 - \beta_{32}\, I_2\, S_3 - .... - \beta_{3m}\, I_m\, S_3 \\ \vdots \\ \dot{S}_n = \Lambda_n - \mu_n S_n - \beta_{n1}\, I_1\, S_n - \beta_{n2}\, I_2\, S_3 - .... - \beta_{nm}\, I_m\, S_n \\ \dot{I}_1 = \beta_{11}\, I_1\, S_1 + \beta_{12}\, I_2\, S_1 + ... + \beta_{1m}\, I_m\, S_1 + ...+ \\ \qquad +\beta_{n1}\, I_1\, S_n + \beta_{n2}\, I_2\, S_3 + ... + \beta_{nm}\, I_m\, S_n - (\mu + \gamma_{I_1})\, I_1 \\ \dot{I}_2 = \gamma_{I_1}\, I_1 - (\mu_{I_1} + \gamma_{I_2})\, I_2 \\ \vdots \\ \dot{I}_m = \gamma_{I_{m-1}}\, I_{m-1} - (\mu_{I_{m-1}} + \gamma_{I_m})\, I_m \\ \dot{R} = \gamma_{I_m}\, I_m - \mu_{I_m}\, R \end{cases} \tag{6.16}$$

Pour l'analyse de la stabilité globale du système, nous omettons le compartiment des R puisqu'il n'interviennent pas dans les deux premières équations. Le système (6.16) peut s'écrire sous une forme beaucoup plus compacte, en utilisant les notations matricielles de Scilab :

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - diag(\mu_S)\, S - diag(B\, I)\, S \\ \dot{I} &= \langle B\, I \mid S \rangle\, e_1 + A\, I \end{cases} \tag{6.17}$$

$$\mathrm{S} = \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \\ \vdots \\ S_n \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{\mathrm{n}}_+ \ , \ \Lambda = \begin{pmatrix} \Lambda_1 \\ \Lambda_2 \\ \vdots \\ \Lambda_n \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{\mathrm{n}}_+ \ , \ \mathrm{I} = \begin{pmatrix} I_1 \\ I_2 \\ \vdots \\ I_m \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{\mathrm{m}}_+$$

Les vecteurs μ_S et μ_I représentent ici respectivement la mortalité des classes ou compartiments susceptibles et infectés. La matrice A est définie par :

$$A = \begin{bmatrix} -\mu_{I_1} - \gamma_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\mu_{I_2} - \gamma_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{m-1} & -\mu_{I_m} - \gamma_m \end{bmatrix} \in \mathcal{M}_m(\mathbb{R})$$

Pour simplifier l'écriture, on écrit A au lieu de A.

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - diag(\mu_S)\, S - diag(B\, I)\, S \\ \dot{I} &= \langle B\, I \mid S \rangle\, e_1 + A\, I. \end{cases} \tag{6.18}$$

où le vecteur $S \in \mathbb{R}_+^n$ représente les états des individus susceptibles. Le vecteur $I \in \mathbb{R}_+^k$ représente les différents stades d'infection. Le vecteur Λ est le recrutement dans le compartiment des susceptibles par conséquent on a : $\Lambda \in \mathbb{R}_+^n$. La matrice $B \geq 0$ représente les coefficients d'infectivité. Le terme $B(i,j)$ est le taux de contact et l'infectivité de I_j avec le compartiment S_i.

La matrice A est une matrice de Metzler stable et représente l'évolution à travers les stades infectieux. En effet, A décrit les échanges entre les compartiments infectés et les mortalités éventuelles. C'est donc une matrice de Metzler. Dire qu'elle est stable revient à dire que sans transmission, l'infection disparaît.

Nous avons généralisé le modèle obtenu dans [48, 52]. Avec e_1 le premier vecteur de la base canonique de $\mathbb{R}^m$ et la matrice A est la matrice donnée par :

$$A = \begin{bmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{m-1} & -\alpha_m \end{bmatrix} \in \mathcal{M}_m(\mathbb{R}).$$

Nous avons posé $\alpha_i = \gamma_{I_i} + \mu_{I_i}$ et $\gamma_i = \gamma_{I_i}$. La matrice B est définie par :

$$B = \begin{bmatrix} \beta_{1,1} & \beta_{1,2} & \beta_{1,3} & \dots & \beta_{1,n} \\ \beta_{2,1} & \beta_{2,2} & \beta_{2,3} & \dots & \beta_{2,n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \dots \\ \beta_{m,1} & \beta_{m,2} & \beta_{4,3} & \dots & \beta_{m,n} \end{bmatrix} \in \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^m$$

On va vérifié que l'orthant positif est positivement invariant pour le système et qu'il existe un ensemble compact positivement invariant et absorbant sur cet orthant positif.

Le point d'équilibre sans maladie (DFE) est donné par :

$$(S^*, 0) \in \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^m \quad ou \quad S^* = diag(\mu_S)^{-1}\, \Lambda$$

En effet, au point d'équilibre sans maladie, on a $I^* = 0$ donc le système (6.2) devient :

$$\Lambda - diag(\mu_S)\ S^* = 0$$

La stabilité du système au DFE est donné par le théorème (7). La variété stable du DFE est dans l'ensemble $\{(S, I) \in \mathbb{R}_+^{n+m} \ : I = 0\}$.

Théorème 11 *: Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors l'unique point d'équilibre endémique du système (6.18) est globalement asymptotiquement stable dans $\mathbb{R}_+^{n+m} \setminus \{(S, I) \ : I = 0\}$, l'orthant positif moins la variéte stable du point d'équilibre sans maladie (DFE).*

Preuve :
Nous utilisons la fonction de Lyapunov $V_{EE}(S, I)$ suivante dans l'orthant positif. Ce même type de fonction de Lyapunov a été utilisée par différents auteurs, par exemple dans [1, 6, 20, 54, 56, 65, 67, 80]. Nous montrons que la dérivée de cette fonction de Lyapunov $V_{EE}(S, I)$ est négative le long des trajectoires.

$$V_{EE}(S, I) = \Big\langle S - diag(\bar{S}) \ln S \,|\, \mathbb{1} \Big\rangle + \Big\langle B(-A^{-1}) \ \big(I - diag(\bar{I}) \ \ln I\big) \ | \, \bar{S} \Big\rangle - \Pi.$$

où Π est donnée par :

$$\Pi = \langle \bar{S} - diag(\bar{S}) \ \ln \bar{S} \,|\, \mathbb{1} \rangle + \langle B(-A^{-1}) \ \big(\bar{I} - diag(\bar{I}) \ \ln \bar{I}\big) \ | \, \bar{S} \rangle.$$

Avec la matrice A donnée dans cette partie, nous avons $(-A^{-1}) \, e_1 \gg 0$.
En se référant à la section (6.2.3.3), on a $\bar{I} \gg 0$.

Puisque $\bar{S} \gg 0$, alors l'hypothèse $B > 0$ implique $B^T \, \bar{S} > 0$. La matrice A étant une matrice de Metzler stable $-A^{-1} > 0$, nous pouvons conclure que : $-(A^{-1})^T \, B^T \, \bar{S} > 0$. Par ailleurs, la fonction $V(S, I)$ est positive et le point d'équilibre endémique vérifie $V(\bar{S}, \bar{I}) = 0$.
La dérivée de $\dot{V}_{EE}$ le long des trajectoires du système (6.18) est donnée par :

$$\begin{aligned}
\dot{V}_{EE} = \ & \langle \Lambda \,|\, \mathbb{1} \rangle - \langle diag(\mu_S) \, S \,|\, \mathbb{1} \rangle - \langle diag(BI) \, S \,|\, \mathbb{1} \rangle \\
& - \langle \bar{S} \,|\, diag(S)^{-1} \, \Lambda \rangle + \langle \bar{S} \,|\, \mu_S \rangle + \langle \bar{S} \,|\, diag(S)^{-1} \, diag(BI) \, S \rangle \\
& + \langle BI \,|\, S \rangle \, \langle B(-A^{-1}) \, e_1 \,|\, \bar{S} \rangle + \langle B(-A^{-1}) \, A \, I \,|\, \bar{S} \rangle \\
& - \langle B \, I \,|\, S \rangle \, \langle B(-A^{-1}) \, \frac{\bar{I}_1}{I_1} \, e_1 \,|\, \bar{S} \rangle - \langle B(-A^{-1}) \, diag(\bar{I}) diag(I)^{-1} \, A \, I \,|\, \bar{S} \rangle \, .
\end{aligned}$$

on peut aussi écrire

$$\begin{aligned}
\dot{V}_{EE} = \ & \langle \Lambda \,|\, \mathbb{1} \rangle - \langle \, S \,|\, \mu_S \rangle - \langle BI \,|\, S \rangle - \langle \, diag(S)^{-1} \bar{S} \,|\, \Lambda \rangle + \langle \mu_S \,|\, \bar{S} \rangle + \langle \bar{S} \,|\, B \, I \rangle \\
& + \langle B \, I \,|\, S \rangle \, \langle B(-A^{-1}) \, e_1 \,|\, \bar{S} \rangle - \langle B \, I \,|\, \bar{S} \rangle \\
& - \langle B \, I \,|\, S \rangle \, \langle B(-A^{-1}) \, \frac{\bar{I}_1}{I_1} \, e_1 \,|\, \bar{S} \rangle - \langle B(-A^{-1}) \, diag(\bar{I}) diag(I)^{-1} \, A \, I \,|\, \bar{S} \rangle \, .
\end{aligned}$$

En utilisant la relation (**6.10**), nous avons $\langle B(-A^{-1})\, e_1 \,|\, \bar{S}\rangle = 1$, d'où :

$$\begin{aligned}\dot{V}_{EE} = \;& \langle \Lambda \,|\, \mathbb{1}\rangle - \langle\, S \,|\, \mu_S\rangle - \langle\, diag(S)^{-1}\bar{S} \,|\, \Lambda\rangle + \langle \bar{S} \,|\, \mu_S\rangle \\ & -\frac{\bar{I}_1}{I_1}\,\langle B\, I \,|\, S\rangle - \Big\langle B(-A^{-1})\, diag(\bar{I}) diag(I)^{-1}\, A\, I \,|\, \bar{S}\Big\rangle .\end{aligned}$$

Comme $\Lambda = diag(\mu_S)\,\bar{S} + diag(B\,\bar{I})\,\bar{S}$, nous avons alors

$$\begin{aligned}\dot{V}_{EE} = \;& \langle \bar{S} \,|\, \mu_S\rangle + \langle B\,\bar{I} \,|\, \bar{S}\rangle - \langle\, S \,|\, \mu_S\rangle \\ & -\langle\, diag(S)^{-1}\bar{S} \,|\, diag(\mu_S)\,\bar{S}\rangle - \langle\, diag(S)^{-1}\bar{S} \,|\, diag(B\,\bar{I})\,\bar{S}\rangle + \langle \bar{S} \,|\, \mu_S\rangle \\ & -\frac{\bar{I}_1}{I_1}\,\langle B\, I \,|\, S\rangle - \Big\langle B(-A^{-1})\, diag(\bar{I}) diag(I)^{-1}\, A\, I \,|\, \bar{S}\Big\rangle . \\ \dot{V}_{EE} = \;& \Big\langle diag(\mu_S)\,\bar{S} \,|\, \mathbf{2} - \; diag(S)^{-1}\bar{S} - \; diag(\bar{S})^{-1}\, S\Big\rangle \\ & +\langle B\,\bar{I} \,|\, \bar{S}\rangle - \langle\, diag(S)^{-1}\bar{S} \,|\; diag(B\,\bar{I})\,\bar{S}\rangle \\ & -\frac{\bar{I}_1}{I_1}\,\langle B\, I \,|\, S\rangle - \Big\langle B(-A^{-1})\, diag(\bar{I}) diag(I)^{-1}\, A\, I \,|\, \bar{S}\Big\rangle .\end{aligned}$$

L'inégalité de la moyenne arithmétique et géométrique, nous permet de dire que :

$$\Big\langle diag(\mu_S)\,\bar{S} \,|\, \mathbf{2} - \; diag(S)^{-1}\bar{S} - \; diag(\bar{S})^{-1}\, S\Big\rangle$$

est définie négative.

Ainsi, pour montrer que $\dot{V}_{EE}$ est définie négative, il suffit d'établir que le reste de l'expression de $\dot{V}_{EE}$, les quatre autres expressions sont, chacune, définies négatives. Pour cela, nous posons :

$$\Omega_1 = \langle B\,\bar{I} \,|\, \bar{S}\rangle = \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} \beta_{ij}\bar{S}_i\,\bar{I}_j\,.$$

$$\Omega_2 = -\langle\, diag(S)^{-1}\bar{S} \,|\; diag(B\,\bar{I})\,\bar{S}\rangle = -\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} \beta_{ij}\bar{S}_i\,\bar{I}_j\,\frac{\bar{S}_i}{S_i}\,.$$

$$\Omega_3 = -\frac{\bar{I}_1}{I_1}\,\langle B\, I \,|\, S\rangle = -\sum_{i=1}^{n}\beta_{i1}\,\bar{S}_i\bar{I}_1\,\frac{S_i}{\bar{S}_i} - \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=2}^{m}\beta_{ij}\bar{S}_i\,\bar{I}_j\,\frac{S_i}{\bar{S}_i}\,\frac{\bar{I}_1}{I_1}\,\frac{I_j}{\bar{I}_j}$$

et enfin la dernière expression :

$$\Omega_4 = -\Big\langle B(-A^{-1})\, diag(\bar{I}) diag(I)^{-1}\, A\, I \,|\, \bar{S}\Big\rangle .$$

nous avons, pour $k = 1, \cdots m-1$, les relations $A\, e_k = -\alpha_k\, e_k + \gamma_k\, e_{k+1}$ et pour le dernier indice $A\, e_m = -\alpha_m\, e_m$. D'où,

$$\begin{aligned}\Omega_4 &= -\sum_{k=1}^{m} I_k \left\langle B(-A^{-1})\, diag(\bar{I}) diag(I)^{-1}\, A\, e_k \,|\, \bar{S} \right\rangle \\ &= \sum_{k=1}^{m} \alpha_k\, \bar{I}_k \left\langle B(-A^{-1})\, e_k \,|\, \bar{S} \right\rangle - \sum_{k=1}^{m-1} I_k\, \gamma_k\, \frac{\bar{I}_{k+1}}{I_{k+1}} \left\langle B(-A^{-1})\, e_{k+1} \,|\, \bar{S} \right\rangle.\end{aligned}$$

Soit u_k définie par : $u_k = \langle B(-A^{-1})\, e_k \,|\, \bar{S}\rangle$. Il en découle les relations suivantes :

$$\gamma_{k-1}\, u_k\, \bar{I}_{k-1} = \sum_{j=k}^{m} \bar{I}_j\, \langle B\, e_j \,|\, \bar{S}\rangle, \quad k = 2, \cdots, m. \tag{6.19}$$

Nous montrerons cette relation (6.19) à la fin de cette partie, nous l'admettons pour le moment.

Si nous tenons compte du fait que : $\alpha_k\, \bar{I}_k = \gamma_{k-1}\, \bar{I}_{k-1}$ pour $k = 2, \cdots, m$ et $\alpha_1\, \bar{I}_1 = \langle B\bar{I} \,|\, \bar{S}\rangle$, nous obtenons :

$$\begin{aligned}\Omega_4 &= \sum_{k=1}^{m} \left(\sum_{j=k}^{m} \bar{I}_j\, \langle B\, e_j \,|\, \bar{S}\rangle \right) - \sum_{k=1}^{m-1} \frac{I_k}{\bar{I}_k} \frac{\bar{I}_{k+1}}{I_{k+1}} \left(\sum_{j=k+1}^{m} \bar{I}_j\, \langle B\, e_j \,|\, \bar{S}\rangle \right), \\ &= \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{m} j\, \beta_{ij} \bar{S}_i\, \bar{I}_j - \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=2}^{m} \beta_{ij} \bar{S}_i\, \bar{I}_j \left(\sum_{k=1}^{j-1} \frac{I_k}{\bar{I}_k} \frac{\bar{I}_{k+1}}{I_{k+1}} \right).\end{aligned}$$

alors nous avons la somme de ces quatre expressions :

$$\begin{aligned}\sum_{i=1}^{4} \Omega_i = &\sum_{i=1}^{n} \beta_{i1}\, \bar{S}_i\, \bar{I}_1 \left[2 - \frac{\bar{S}_i}{S_i} - \frac{S_i}{\bar{S}_i} \right] \\ &+ \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=2}^{m} \beta_{ij}\, \bar{S}_i\, \bar{I}_j \left[j + 1 - \frac{\bar{S}_i}{S_i} - \frac{S_i}{\bar{S}_i} \frac{\bar{I}_1}{I_1} \frac{I_j}{\bar{I}_j} - \sum_{k=1}^{j-1} \frac{I_k}{\bar{I}_k} \frac{\bar{I}_{k+1}}{I_{k+1}} \right].\end{aligned}$$

En utilisant l'inégalité de la moyenne arithmétique et géométrique, on a :

$$\left[2 - \frac{\bar{S}_i}{S_i} - \frac{S_i}{\bar{S}_i} \right] \leq 0$$

et

$$\left[j + 1 - \frac{\bar{S}_i}{S_i} - \frac{S_i}{\bar{S}_i} \frac{\bar{I}_1}{I_1} \frac{I_j}{\bar{I}_j} - \sum_{k=1}^{j-1} \frac{I_k}{\bar{I}_k} \frac{\bar{I}_{k+1}}{I_{k+1}} \right] \leq 0$$

d'où

$$\dot{V}_{EE} \leq 0$$

A l'équilibre endémique, nous avons les relations suivantes à partir du système :

$$\langle \Lambda \,|\, \mathbb{1} \rangle - \langle \, diag(\mu_S)\bar{S} \,|\, \mathbb{1} \rangle + \langle \, A\bar{I} \,|\, \mathbb{1} \rangle = 0$$

Puisque $\langle \, A\bar{I} \,|\, \mathbb{1} \rangle = -\gamma_m \bar{I}_m - \langle \, \mu_I \bar{I} \,|\, \mathbb{1} \rangle$, et en utilisant la définition de μ_0 du Lemme (5), nous avons $\langle \, \bar{S} \,|\, \mathbb{1} \rangle + \langle \, \bar{I} \,|\, \mathbb{1} \rangle \leq \dfrac{\langle \Lambda \,|\, \mathbb{1} \rangle}{\mu_0}$ ce qui prouve que l'équilibre endémique $(\bar{S}, \bar{I})$ est dans K_ε pour tout $\varepsilon \geq 0$.

Soit $\mathcal{L}$, le plus grand sous ensemble invariant de K_ε, contenant $\dot{V}_{EE} = 0$. Tout élément (S, I) de $\mathcal{L}$ doit satisfaire :

$$\Big\langle diag(\mu_S) \,|\, \mathbf{2} - \, diag(S)^{-1}\bar{S} - \, diag(\bar{S})^{-1} \, S \Big\rangle = 0.$$

Puisque $\mu_S \gg 0$, alors nous avons $S = \bar{S}$, et il est dans l'ensemble $\mathcal{L}$, il en découle que $diag(BI)\,\bar{S} = \Lambda - diag(\mu_S)\,\bar{S}$. D'autre part, nous avons $diag(B\bar{I})\,\bar{S} = \Lambda - diag(\mu_S)\,\bar{S}$. Alors dans $\mathcal{L}$, la dynamique de I est définie par :

$$\dot{I} = \langle B\,\bar{I} \,|\, \bar{S} \rangle - A\,I$$

La matrice A étant une matrice de Metzler stable, alors le plus grand ensemble invariant $\mathcal{L}$ est réduit à $\{(\bar{S}, \bar{I})\}$. Avec le principe d'invariance de Lasalle, ceci prouve la stabilité globale de l'équilibre endémique $(\bar{S}, \bar{I})$ qui est dans l'intérieur de K_ε [11, 71]. La stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique dans $\mathbb{R}^n_+ \times \mathbb{R}^m_+ \setminus \{(S, 0)\}$ vient du fait que K_ε est un ensemble absorbant et en dehors de la variété stable de DFE la frontière de l'orthant positif n'est pas invariant par le système (**6.18**).

Pour terminer la preuve, nous allons établir la relation de l'égalité (**6.19**). Pour ce faire, nous procédons par récurrence sur k.

• Pour $k = 2$, en utilisant l'égalité : $\langle B\,(-A^{-1})\,e_i \,|\, \bar{S} \rangle = 1$, nous avons les égalités suivantes :

$$\begin{aligned}
A\,e_1 &= -\alpha_1\,e_1 + \gamma_1\,e_2 \\
-e_1 &= -\alpha_1\,(-A^{-1})\,e_1 + \gamma_1\,(-A^{-1})\,e_2 \\
\gamma_1\,\bar{I}_1\,\langle B\,(-A^{-1})\,e_2 \,|\, \bar{S} \rangle &= \alpha_1\,\bar{I}_1\,\langle B\,(-A^{-1})\,e_1 \,|\, \bar{S} \rangle - \bar{I}_1\,\langle B\,(-A^{-1})\,e_1 \,|\, \bar{S} \rangle \\
\gamma_1\,u_2\,\bar{I}_1 &= \alpha_1\,\bar{I}_1 - \bar{I}_1 \\
\gamma_1\,u_2\,\bar{I}_1 &= \langle B\,(-A^{-1})\,e_1 \,|\, \bar{S} \rangle\,\bar{I}_1 - \bar{I}_1 + \sum_{i=2}^{m} \langle B\,(-A^{-1})\,e_i \,|\, \bar{S} \rangle \\
\gamma_1\,u_2\,\bar{I}_1 &= \sum_{i=2}^{m} \langle B\,(-A^{-1})\,e_i \,|\, \bar{S} \rangle
\end{aligned}$$

• Supposons maintenant que la relation est vraie pour $k-2$, c'est-à-dire que, nous avons :

$$\gamma_{k-2}\, u_{k-1}\, \bar{I}_{k-2} = \sum_{j=k-1}^{m} \langle B\,(-A^{-1})\, e_i \,|\, \bar{S}\rangle$$

alors, on a la relation suivante :

$$\begin{aligned}
A\, e_{k-1} &= -\alpha_{k-1}\, e_{k-1} + \gamma_{k-1}\, e_k \\
-e_{k-1} &= -\alpha_{k-1}\,(-A^{-1})\, e_{k-1} + \gamma_{k-1}\,(-A^{-1})\, e_k \\
\gamma_{k-1}\, \bar{I}_{k-1}\, \langle B\,(-A^{-1})\, e_k \,|\, \bar{S}\rangle &= \alpha_{k-1}\, \bar{I}_{k-1}\, \langle B\,(-A^{-1})\, e_{k-1} \,|\, \bar{S}\rangle \\
&\quad - \bar{I}_{k-1}\, \langle B\,(-A^{-1})\, e_{k-1} \,|\, \bar{S}\rangle \\
\gamma_{k-1}\, u_k\, \bar{I}_{k-1} &= \alpha_{k-1}\, \bar{I}_{k-1}\, u_{k-1} - \bar{I}_{k-1}\, \langle B\,(-A^{-1})\, e_{k-1} \,|\, \bar{S}\rangle \\
\gamma_{k-1}\, u_k\, \bar{I}_{k-1} &= \gamma_{k-2}\, \bar{I}_{k-2}\, u_{k-1} - \bar{I}_{k-1}\, \langle B\,(-A^{-1})\, e_{k-1} \,|\, \bar{S}\rangle \\
\gamma_{k-1}\, u_k\, \bar{I}_{k-1} &= \sum_{j=k-1}^{m} \langle B\,(-A^{-1})\, e_i \,|\, \bar{S}\rangle - \bar{I}_{k-1}\, \langle B\,(-A^{-1})\, e_{k-1} \,|\, \bar{S}\rangle \\
\gamma_{k-1}\, u_k\, \bar{I}_{k-1} &= \sum_{j=k}^{m} \langle B\,(-A^{-1})\, e_i \,|\, \bar{S}\rangle
\end{aligned}$$

Ce qui montre que la relation est vraie pour $k-1$, donc on a bien la relation :

$$\gamma_{k-1}\, u_k\, \bar{I}_{k-1} = \sum_{j=k}^{m} \langle B\,(-A^{-1})\, e_i \,|\, \bar{S}\rangle$$

Ξ

6.4 Conclusion

Nous avons étudié un modèle général dans lequel, on considère une différentiabilité au niveau des susceptibles de même qu'au niveau dans les infectieux. Comme on a montré, l'existence et l'unicité de l'équilibre endémique il est souvent difficile de se prononcer sur la stabilité de l'équilibre endémique des systèmes dans le cas général. Par contre, on peut parfois montrer la stabilité de l'équilibre endémique pour des cas particuliers en utilisant la structure des matrices de transmission comme nous l'avons fait dans la dernière partie de ce chapitre. A défaut de cela, on peut faire des simulations numériques pour avoir une idée sur la stabilité, ce que nous allons faire dans le chapitre suivant pour les modèles de l'hépatite B.

Chapitre 7

Application des modèles à l'hépatite B et simulations numériques

> "Donnez-moi cent paramètres et je vous ferai un éléphant. Donnez-m'en un cent-unième et je lui ferai remuer la queue !"
>
> *éléphant de Hadamard*

Dans ce chapitre, nous analysons numériquement les modèles formulés dans la section (5.1, 5.6). Nous proposons une estimation des différents paramètres collectés du modèle dans la littérature et provenant du programme de lutte contre l'hépatite B au Sénégal. Ensuite, nous utilisons ces données pour vérifier la validité des résultats théoriques obtenus avec l'étude du système général (6.1). Nous concluons par le bilan des simulations numériques.

7.1 Introduction

Tout modélisateur se retrouve à un moment ou un autre de son analyse face à une série de données correspondant à un certain échantillonnage de grandeurs qui varient de façon continue ou non dans l'espace et/ou dans le temps. Dans de nombreux domaines (scientifiques, économiques, épidémiologiques...), on a besoin de connaître certaines caractéristiques d'une population. Mais, en règle générale, il n'est pas facile de les évaluer du fait de l'effectif trop important des populations concernées. Que ce soit pour réaliser l'analyse de ces données, pour les représenter graphiquement ou pour ajuster un mo-

dèle numérique, il est alors souvent nécessaire de les interpoler pour en reconstituer les variations continues.

De nombreux modèles ont été publiés pour évaluer l'épidémiologie et les stratégies de contrôle de l'hépatite B. Ces modèles reposent sur des hypothèses fortes concernant les paramètres de l'histoire naturelle de l'hépatite B, ses modes de transmission et sur l'efficacité des mesures de contrôle. En complément des travaux de modélisation, il est important de documenter ces paramètres dans la vie réelle, via des études observationnelles et des stratégies visant à mesurer, par exemple, l'incidence du virus de l'hépatite B, le pronostic suivant l'âge d'infection vers un état d'infection chronique, le taux de guérison, etc.

7.2 Identification de paramètres

Le Sénégal fait partie de la liste des pays de haute endémicité pour le portage du virus de l'hépatite B. La prévalence du portage du virus de l'hépatite B au niveau de la population sénégalaise est estimée à 17% selon le programme de lutte contre cette maladie. Les responsables du programme estiment que 85% de la population ont déjà été en contact avec le virus de l'hépatite B.
Le taux brut de natalité de la population Sénégalaise selon l'ANSD [1] est estimé à $40,6$ pour mille habitants. La mortalité infantile est estimée à $58,3$ pour mille pour l'année 2008 et la mortalité générale à $10,72$ pour mille habitants.

Dans la période 2001-2005, 61 bébés vivants sur 1000 sont décédés avant d'atteindre leur premier anniversaire, dont 35 pour mille entre 0 et 1 mois et 26 pour mille entre 1 et 12 mois. Parmi les enfants âgés d'un an, 64 pour mille n'ont pas atteint leur cinquième anniversaire. Durant cette même période, le risque global de décès entre la naissance et le cinquième anniversaire est estimé à 121 sur 1000, soit plus d'un enfant sur dix [97].
Les indicateurs de mortalité présentés ici sont calculés à partir d'informations sur l'historique des naissances recueillies. Au cours de leurs enquêtes, ont été enregistrées toutes les naissances vivantes de la femme et certaines de leurs caractéristiques, notamment le sexe, l'âge, l'état de survie, ainsi que l'âge au décès pour les enfants morts. L'âge au décès est déterminé de la manière la plus précise possible (au jour près pour les décès de moins d'un mois, au mois près pour ceux de moins de deux ans, et en années pour les décès survenus

1. Agence Nationale de la Statistique et de la Démographie Août 2007

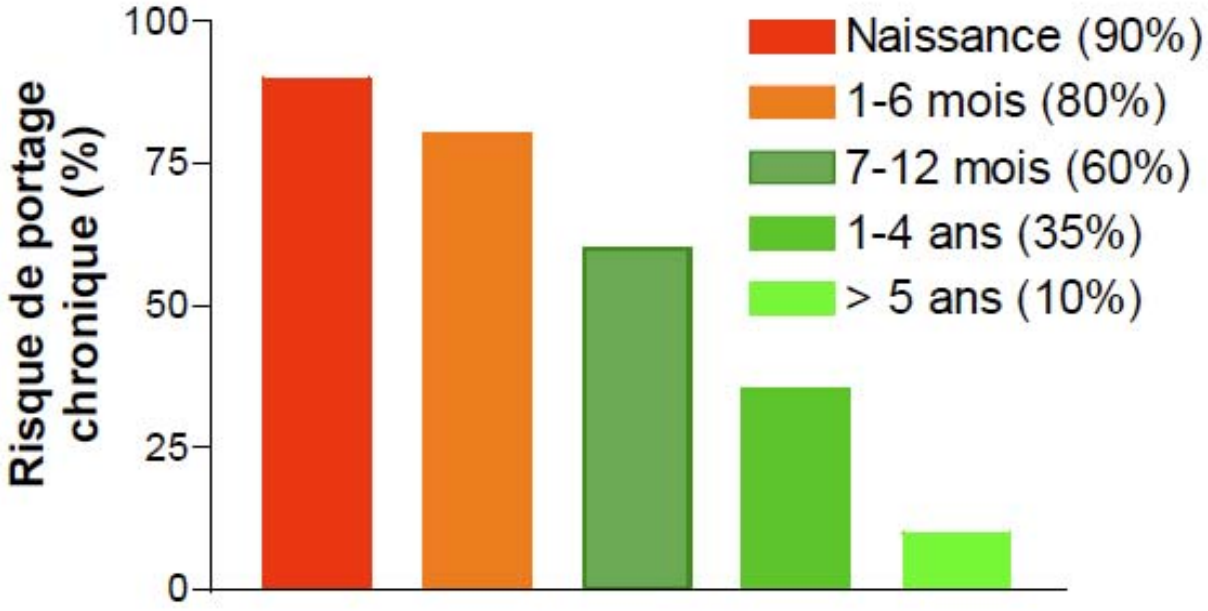
TABLE 7.1 – Mortalité infantile dans la période 2001-2005

Tranches d'âges	Taux de mortalité sur 1000 enfants de même tranches d'âges	Source
moins de 1 mois	35	[97]
1 mois à 1 ans	26	[97]
1 ans à 5 ans	64	[97]
supérieur à 5 ans	10,72	[21]

Source : Enquête démographique et de santé Sénégal 2007 et ANSD

à deux ans ou plus) pour le calcul exact de ces indicateurs.

Les professionnels de santé ont pu évaluer le risque d'évolution vers un état chronique suivant l'âge d'infection. Cette évaluation se résume dans le graphe suivant :



Source : CDC(Center of Disease Control) et A. S. Diallo

FIGURE 7.1 – Risque d'évolution vers un portage chronique suivant l'âge d'infection.

Avec ce graphe, on voit que l'estimation de la probabilité de passage à la chronicité décroît avec l'âge. Par ailleurs, on voit que la probabilité de passage à une hépatite chronique est 9 fois supérieure pour les nouveaux-nés à celle des enfants âgés de plus de 5 ans.

Nous avons eu à collecter un ensemble paramètres de notre modèle de transmission de l'hépatite B, à travers la littérature, portant sur des études de la sous région de l'Afrique de l'ouest, correspondant à une zone de haute transmission de même caractéristique que le Sénégal. Les paramètres recueillis sont présentés dans le tableau suivant :

TABLE 7.2 – Quelques paramètres recueillis dans la littérature

paramètres	valeur estimée
force d'infection relative des chroniques/infections	0.16
taux de passage des latents	6 par ans
taux de guérison des infections aiguë	4,8 par an
taux de guérison des infections chroniques	0.023 par an (durée 2.5 par mois)
force d'infection âge 0-1 an	0.159
force d'infection âge 1-5 ans	0.144
force d'infection âge 5-10 ans	0.116
force d'infection âge 15-80 ans	0.030

Source : CDC

Pour ces paramètres, les données de la littérature montrent que la force d'infection est décroissante suivant l'âge. En effet, on voit que la force d'infection des enfants qui sont âgés de 0 à 1 an est de 0.159, et va décroître à 0.144 pour les enfants qui sont âgés de 1 à 5 ans et ainsi de suite.

Pour nos simulations, nous avons besoin de la distribution de l'infection de l'hépatite B dans la population Sénégalaise. En exploitant les données récentes et les publications sur l'hépatite B, nous avons fait les estimations qui se trouvent dans le tableau suivant.

L'estimation de cette distribution de portage de l'hépatite B s'est faite sur des tranches d'âges qui ne sont pas uniformes. Ceci est justifié par les besoins de nos modèles de la transmission de l'hépatite B avec ou sans transmission verticale. Une enquête réalisée chez 2962 enfants sénégalais âgés de moins de 5 ans montre que 38% d'entre eux présentent la présence des marqueurs du virus de l'hépatite B et que 59,4% d'entre eux ont au moins un de ces marqueurs [98].

TABLE 7.3 – Prévalence de virus de l'hépatite B dans la population

Tranches d'âges	Taux de prévalence de l'antigène AgHBs
moins de 1 an	11.5 %
2 à 4 ans	12 à 14 %
4 à 6 ans	14 %
6 à 8 ans	14 à 16 %
8 à 10 ans	12 à 16 %
11 à 14 ans	11 %
15 à 19 ans	11 à 12 %
20 à 24 ans	11.5 %
25 à 29 ans	11.5 %
29 à 34 ans	8 %
35 à 39 ans	6 %
plus de 40 ans	5%

Source : littérature

7.3 Simulations

Dans cette partie, nous envisageons différents scénarios pour voir l'impact de la transmission verticale ou périnatale dans la transmission du virus de l'hépatite B dans une zone de haute endémicité comme l'Afrique subsaharienne en général et le Sénégal en particulier.

7.3.1 Effet de la transmission périnatale

Pour ce cas, nous simulons le modèle sans transmission verticale en faisant varier les coefficients de transmission de la matrice B, qui caractérisent la transmission périnatale dans le modèle. Les paramètres correspondant à la transmission périnatale sont représentés par les coefficients de contacts des compartiments S_1, S_2, S_3, S_4, correspondant aux enfants âgés de moins de cinq ans.

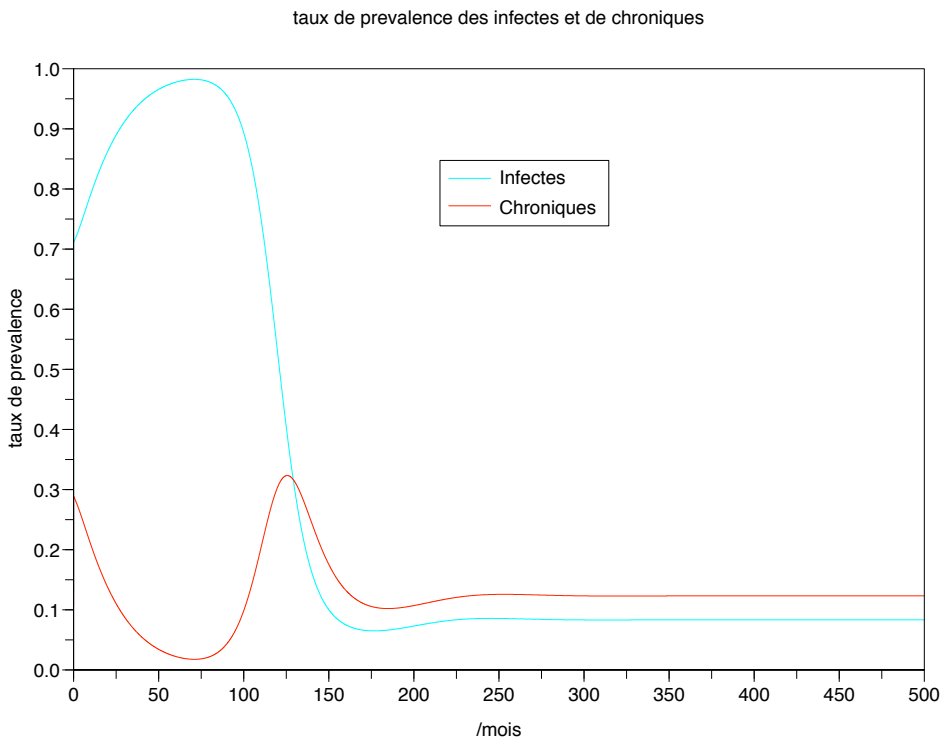


FIGURE 7.2 – Prévalence des infectés et des chroniques du modèle sans transmission verticale. cas : transmission périnatale normale

• La simulation du modèle sans la transmission verticale donne un état d'équilibre endémique correspondant à 19% de prévalence de la maladie (infectés et chroniques) de la population générale. Les simulations que l'on a faite, indique que cet état d'équilibre est atteint au bout de 230 pas de temps qui est égal à 20 ans car le pas de temps est de un mois.

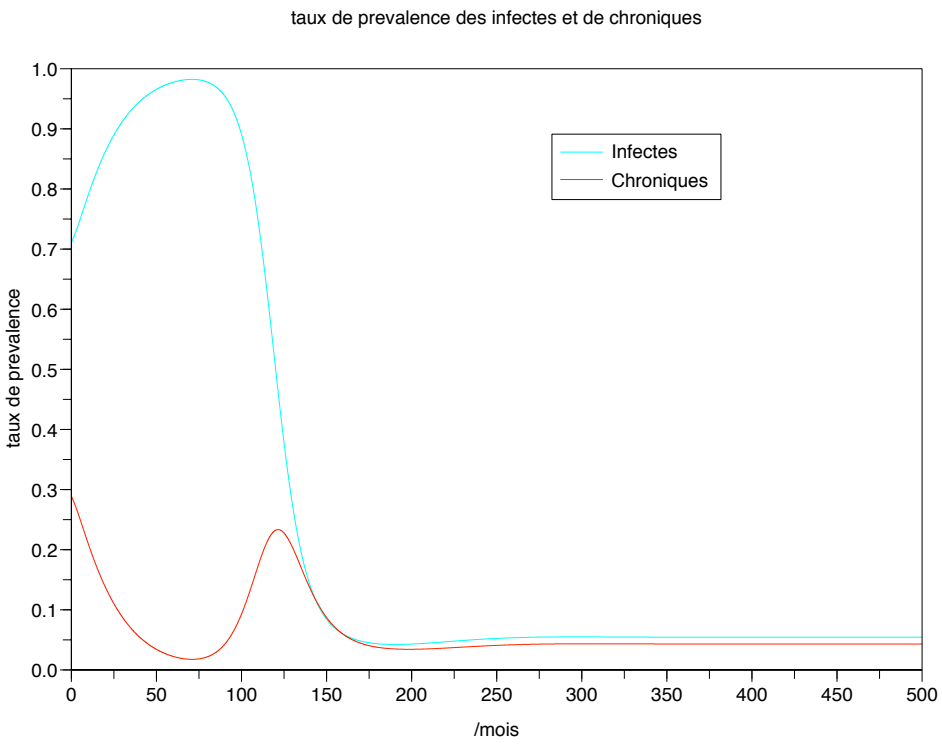


FIGURE 7.3 – Prévalence des infectés et des chroniques du modèle sans transmission verticale. cas : Transmission périnatale normale amoindrie de 0.09

• La diminution légère, d'amplitude maximale de 0.09 des coefficients correspondant à la transmission périnatale, donne un état d'équilibre endémique correspondant à une prévalence de 9% de malades de la population. Avec le même état initial que précédemment, la population se stabilise à son point d'équilibre au bout de 175 mois, environ 15 ans.

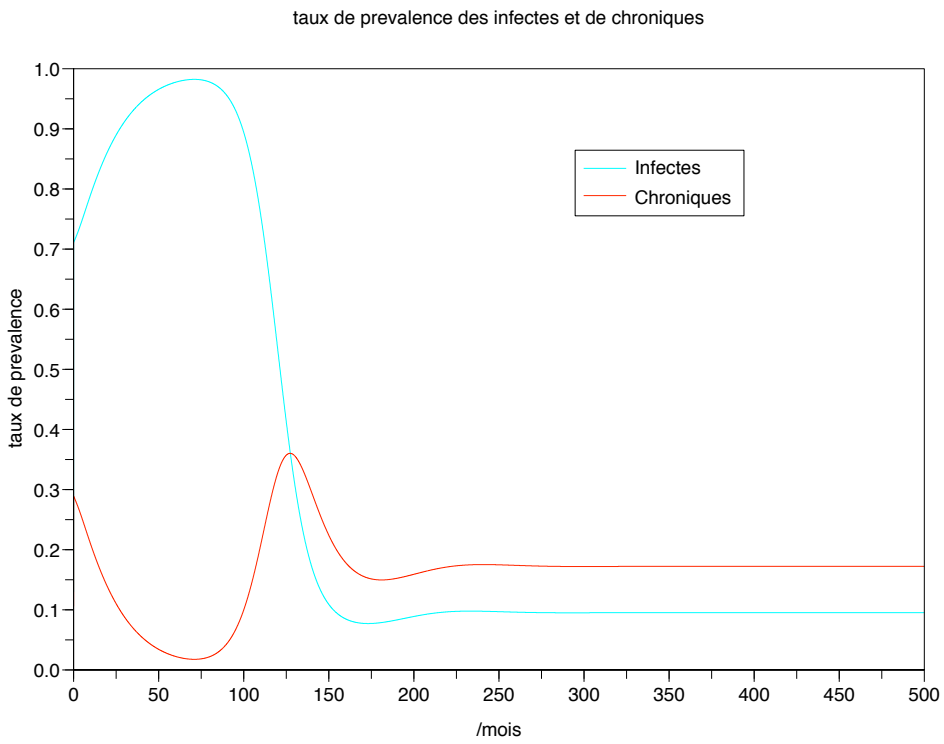


FIGURE 7.4 – Prévalence des infectés et des chroniques du modèle sans transmission verticale. cas : Transmission perinatale normale + amplifiée de 0.09

• Une augmentation légère, d'amplitude maximale de 0.09 des coefficients de la matrice B correspondant à la transmission périnatale, fait passer l'état d'équilibre endémique, au bout de 19 ans, de 20% à 26% de prévalence de malades dans la population générale.
Avec la variation de ces paramètres qui caractérisent la transmission périnatale, nous voyons que celle-ci jouerait un rôle important sur la prévalence de la maladie dans la population générale ; sur le temps au bout duquel, nous obtenons l'état d'équilibre endémique.

7.3.2 Effet de la transmission verticale

Pour cette partie, l'objectif est de mesurer l'incidence de la transmission verticale dans le maintien de l'endémicité de l'épidémie du virus de l'hépatite B. Pour ce faire, nous simulons le modèle avec transmission verticale en faisant varier la probabilité de cette forme de transmission. Nous commençons par le cas $p_{vert} = 0$, qui correspond au modèle sans transmission verticale, puis nous faisons varier la probabilité de transmission verticale.

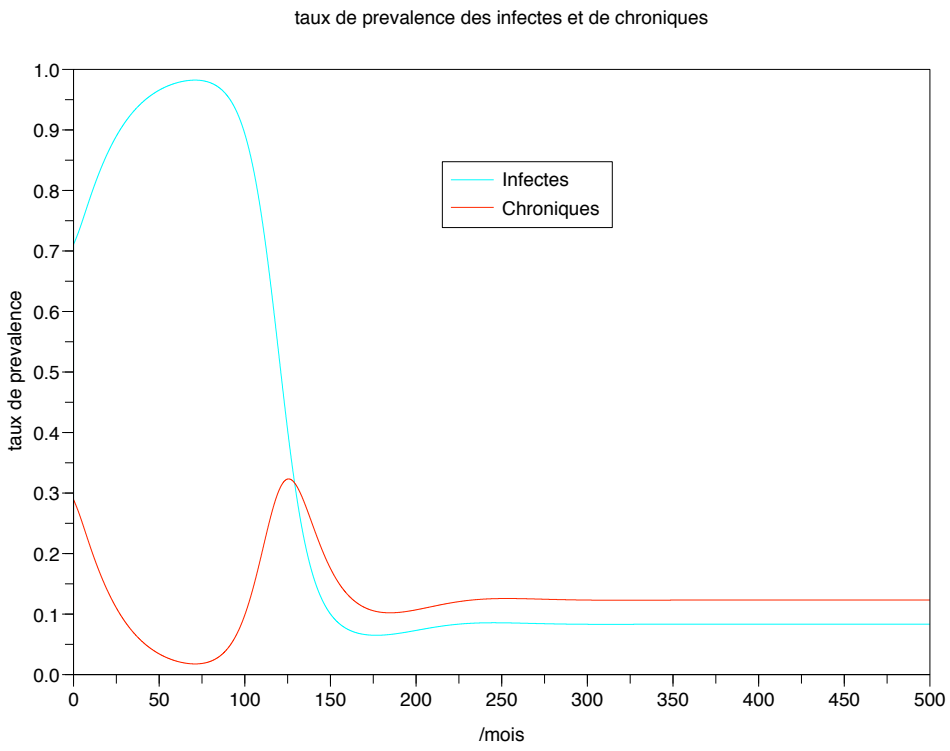


FIGURE 7.5 – cas : prévalence des infectés et des chroniques du modèle sans transmission verticale ($p_{vert} = 0$)

• En prenant $p_{vert} = 0$, ce qui correspond au modèle sans transmission verticale, nous avons un état d'équilibre endémique correspondant à une prévalence de 19% de malades (infectés et chroniques) dans la population totale.

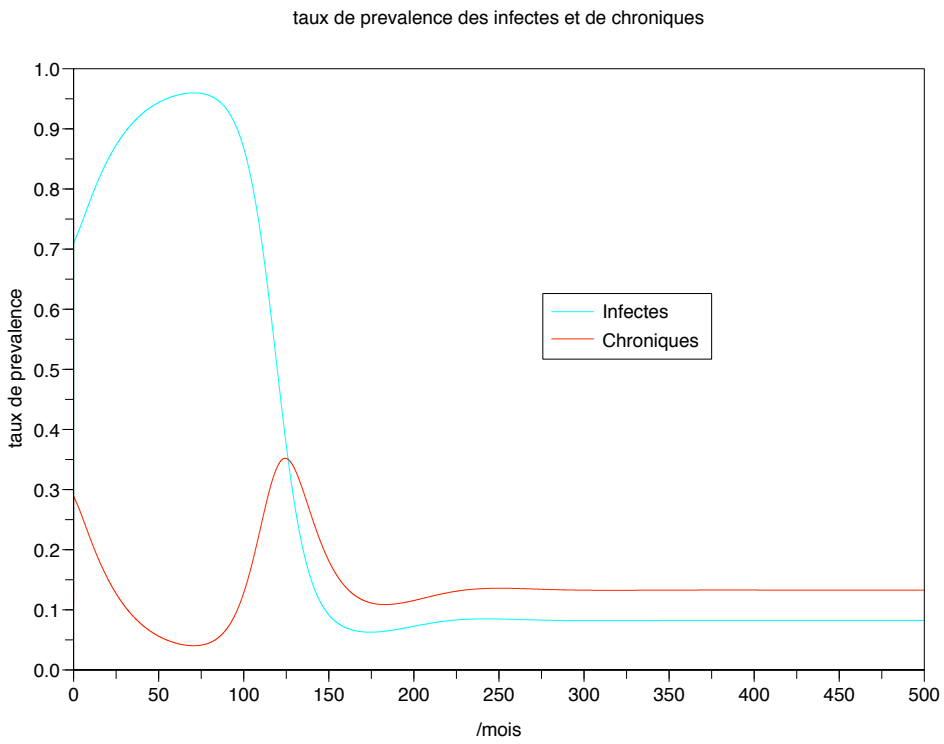


FIGURE 7.6 – Prévalence des infectés et des chroniques du modèle avec transmission verticale ($p_{vert} = 0.2$).

• Si nous faisons varier p_{vert} de 0 à 20%, nous observons un état d'équilibre endémique de la maladie au bout de 19 ans ; une prévalence de malades (infectés et chroniques) de la population totale qui passe de 19% à 21.5%.

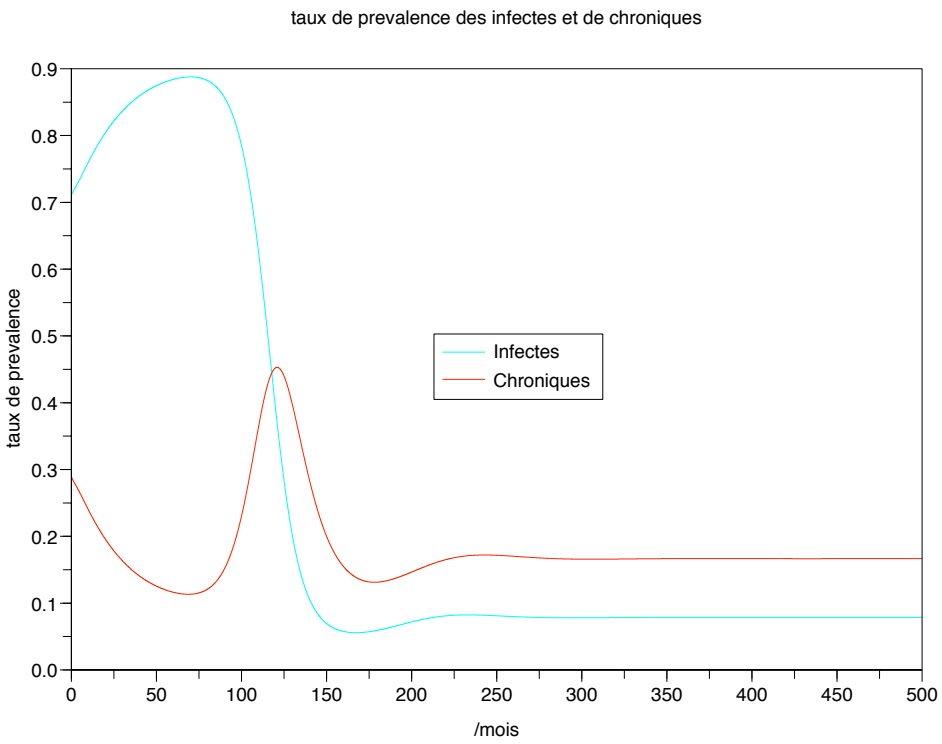


FIGURE 7.7 – Prévalence des infectés et des chroniques du modèle avec transmission verticale ($p_{vert} = 0.4$).

• Lorsque p_{vert} passe de 0 à 40%, le temps au bout duquel on a l'état d'équilibre endémique est toujours de 19 ans ; la prévalence de malades (infectés et chroniques) dans la population totale passe de 19% à 24.5%. De ces simulations, il ressort que la transmission verticale est un facteur important du maintien de l'endémicité dans les zones démunies de programme de lutte contre la transmission mère-enfant.

7.3.3 Effet des transmissions verticale et périnatale

Simulons le modèle avec transmission verticale, en faisant varier simultanément les coefficients de la transmission périnatale et la probabilité de transmission verticale afin de mesurer l'incidence des transmissions verticale et périnatale.

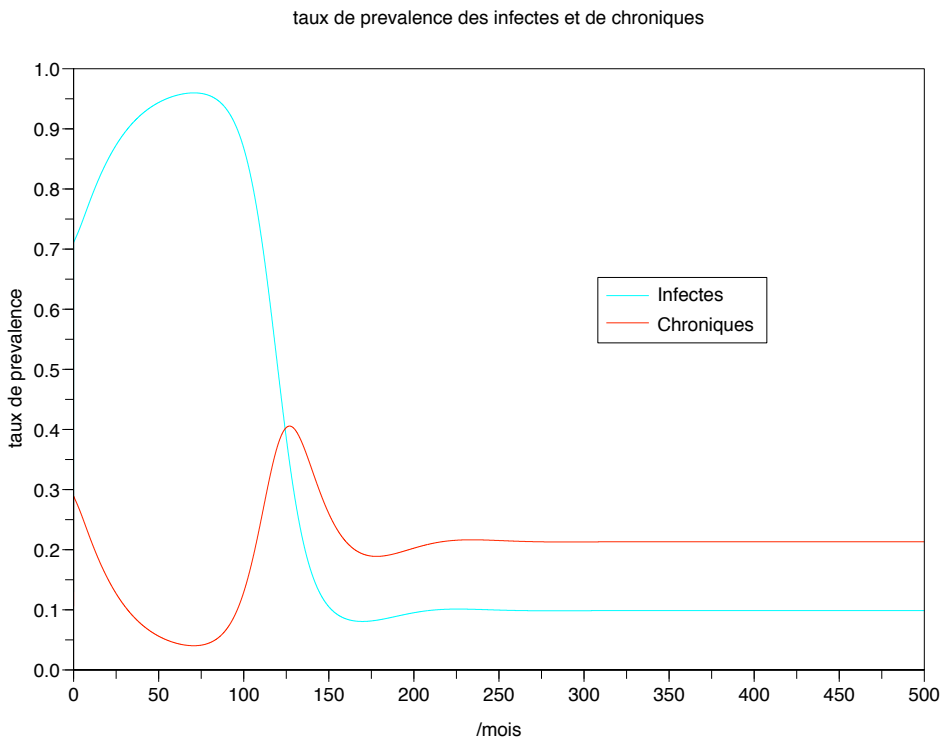


FIGURE 7.8 – Prévalence des infectés et des chroniques du modèle avec transmission verticale ($p_{vert} = 0.1$) et une petite perturbation positive sur la transmission périnatale.

• Une transmission verticale avec une valeur de p_{vert} à 10%, associée à une légère augmentation des coefficients de la matrice B correspondant à la transmission périnatale, fait passer à l'état d'équilibre endémique définie dans la section (7.3.2) de la prévalence des malades (infectes et chroniques) de 19% à 31% de la population.

A la lumière de ces résultats, on déduit que le contrôle de l'épidémie de l'hépatite B passe par une diminution, voire une éradication de la transmission verticale et de la transmission périnatale.

7.4 Conclusion

Dans cette partie, nous avons fait varier les différents paramètres des transmissions verticale et/ou périnatale pour voir leurs incidences sur le pronostic de l'évolution de l'épidémie de l'hépatite B.

En faisant varier la probabilité p_{vert}, qui représente la transmission verticale, on re-

marque que lorsque p_{vert} augmente, on a la proportion de chroniques de la population générale qui augmente à l'équilibre endémique, de même que la prévalence de malades (infectés et chroniques). Cela explique l'importance de la transmission verticale dans la transmission du virus de l'hépatite B.

Une variation des paramètres d'infection suivant l'âge des susceptibles montre que si la transmission périnatale est faible, la proportion de chroniques diminue à l'équilibre endémique ; la prévalence de malades dans la population diminue aussi. La corrélation entre l'âge d'infection, la proportion de chroniques et le taux de prévalence montre que la transmission périnatale est un facteur important dans le maintien de l'endémicité de l'épidémie de l'hépatite B dans une zone donnée.

Nos simulations montrent que la transmission verticale, contrairement à la transmission périnatale, ne change pas le temps au bout duquel l'équilibre endémique est atteint.

La combinaison des transmissions verticale et périnatale conduit à une augmentation significative (de 20% à 31%) de la prévalence de malades. De ce fait, **le contrôle de l'hépatite B passe inexorablement par un contrôle des transmissions verticale et périnatale**.

Chapitre 8

Conclusion et perspectives

Les travaux exposés dans cette thèse ont pour objet la modélisation et l'analyse de la transmission de l'hépatite B dans une zone de haute endémicité en l'occurrence l'Afrique subsaharienne de façon globale, le Sénégal en particulier. Nous avons essayé de cerner l'incidence des transmissions verticale et périnatale de la maladie afin d'aider à améliorer les politiques de santé publique pour la lutte et la prévention de l'hépatite B dans cette zone. Nous avons eu à faire une synthèse des différents travaux sur l'épidémiologie et sur la modélisation de la transmission du virus de l'hépatite B. C'est ainsi que nous avons pu identifier, dans les publications [17, 18, 24, 91, 95, 96, 112] sur la transmission de l'hépatite B, deux éléments déterminants que sont la susceptibilité différentielle et les transmissions verticale et périnatale, qui ne sont pas pris en compte dans les modèles précédents.

Pour ce qui concerne les publications sur la modélisation du virus de l'hépatite B, les différents auteurs ont négligé un facteur important, à savoir l'évolution de la maladie suivant l'âge d'infection.

Notre effort de modélisation, nous a conduit à étudier, des modèles à susceptibilité différentielle et à infectivité en progression de stades, mais aussi des modèles à susceptibilité et infectivité différentielles. Ces modèles sont applicables aux maladies qui changent d'infectivité suivant leurs périodes infectieuses telle que le VIH Sida ou l'hépatite B qui sont des maladies avec des porteurs asymptomatiques. L'infectivité différentielle vient du fait que la population infectée est subdivisée en différents sous groupes suivant leur taux d'infectivité. La susceptibilité différentielle est justifiée par le fait que la population de susceptibles est divisée en tranches d'âges. Pour ces deux modèles, qui ont fait l'objet de deux publications dans **MMNP** [1] et **JMB** [2], nous avons pu montrer la stabilité globale

1. Mathematical Modelling of Natural Phenomena
2. Journal of Mathematical Biology, accepted

de l'équilibre sans maladie (DFE) si le nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ est inférieur à 1 et l'existence d'un point d'équilibre endémique si $\mathcal{R}_0$ est supérieur à 1.

Pour tenir compte de ces insuffisances notées dans les modèles du chapitre de l'état de l'art et aussi de l'épidémiologie actuelle de la transmission du virus de l'hépatite B, nous avons formulé deux modèles mathématiques déterministes pour décrire la dynamique de transmission du virus de l'hépatite B. Un premier modèle sans transmission verticale, qui est justifié par la position de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui préconise que la transmission verticale du virus de l'hépatite B n'a pas trop d'incidence au niveau de la zone de haute endémicité Afrique contrairement au continent Asiatique. Le deuxième modèle, avec transmission verticale est justifié par la position des professionnels de Santé de la lutte contre transmission du virus de l'hépatite B au Sénégal. Avec ces modèles, nous avons divisé la population de susceptibles en cinq compartiments pour prendre compte l'âge d'infection. Dans ces modèles, la population qui est en contact avec le virus est divisée en quatre compartiments, deux compartiments de latents (E_I, E_C) et deux compartiments d'infectieux (I, C).

L'élaboration des ces modèles de transmission de l'hépatite B, nous a conduit à des simulations, justifiées par le fait que dans nos modèles généraux, nous avons seulement montré l'existence de l'équilibre endémique. Dans ces différents cas étudiés, la stabilité de l'équilibre endémique n'a pu être établie. Pour mettre en oeuvre les simulations numériques, une étape préliminaires et nécessaire, nous a conduit à faire une identification des différents paramètres de nos modèles. Nous avons rencontré pas mal de problèmes dans cette identification, d'une part en raison de la structure des données disponibles, mais aussi en raison du manque d'information concernant certains paramètres.

Les résultats obtenus lors des simulations numériques des modèles avec ou sans transmission verticale ou périnatale, nous montrent que la transmission verticale ou périnatale joue un rôle très important dans le maintien de la haute endémicité. Notamment, dans les zones où il n'y pas de protocoles de lutte contre la transmission mère-enfant et aussi de la transmission durant la petite enfance en milieu familial et scolaire. Effectivement, ces observations suggèrent que le contrôle de l'épidémie du virus de l'hépatite B, dans les zones comme l'Afrique subsaharienne en général, le Sénégal en particulier, se fera avec des protocoles de vaccination et de lutte contre deux modes de transmission.

En perspective pour ce travail, nous pensons pouvoir intégrer dans l'élaboration de la modélisation une vaccination, car on note souvent des politiques de vaccination, même si c'est parfois ponctuel au niveau du Sénégal, pour en évaluer leur impact pour le contrôle de la transmission de la maladie mais aussi la prévention et la surveillance. Il serait aussi intéressant de voir le comportement de nos modèles et faisant varier la population totale car dans la réalité la démographie n'est pas constante.

Par ailleurs, avec une bonne collaboration avec les professionnels de santé, nous pensons pouvoir concevoir, avec nos modèles des outils pour fournir des informations importantes en matière de santé publique pour le contrôle de l'épidémie du virus de l'hépatite B.

Enfin il reste à étudier mathématiquement les modèles généraux avec une transmission verticale.

Annexe A

Quelques outils Mathématiques

La modélisation épidémiologique conduit à l'analyse des systèmes dynamiques. Ces systèmes pouvant être différentiels, discrets ou à dérivées partielles. Les systèmes différentiels étudiés dans cette thèse sont en général non linéaires. La plupart des résultats que nous allons énoncés, sont des résultats classiques liés au systèmes dynamiques [10, 11, 71, 103].

A.1 Notations et pré-requis

L'espace vectoriel ordonné $\mathbb{R}^n$

De façon standard si $x \in \mathbb{R}^n$ est un vecteur, on désigne par x_i sa i-ème composante.

Définition 1 *: On définit un ordre sur $\mathbb{R}^n$ par $x \geq y$ si pour tout indice i on a l'inégalité*

$$x_i \geq y_i$$

Il est facile de voir que cette relation est une relation d'ordre qui fait de $\mathbb{R}^n$ est espace vectoriel ordonné.

On note $\mathbb{R}^n_+$ l'orthant positif. On a l'équivalence $x \geq y$ et $x - y \in \mathbb{R}^n_+$, en particulier

$$x \geq 0 \iff \textit{pour tout indice } i, \textit{ on a} \quad x_i \geq 0$$

La notation $x > 0$ signifie $x \geq 0$ et $x \neq 0$

On notera $x \gg 0$ si x est dans l'intérieur de $\mathbb{R}^n_+$ soit

$$x \gg 0 \iff \textit{pour tout indice } i, \textit{ on a} \quad x_i > 0$$

De même on étend ces notations aux matrices en assimilant l'espace vectoriel des matrices $M(n, n, \mathbb{R})$ avec $\mathbb{R}^{n^2}$. On note $A \geq B$ si pour tout coupe d'indices (i, j) on a $a_{i,j} \geq b_{i,j}$ et l'on a l'analogue pour $A > B$ et $A \gg B$.
Pour cet ordre sur $\mathbb{R}^n$ on définit l'intervalle fermé

$$[\mathbf{a}, \mathbf{b}] = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{\mathbf{n}} \mid \mathbf{a} \leq \mathbf{x} \leq \mathbf{b}\} = [\mathbf{a_1}, \mathbf{b_1}] \times \cdots \times [\mathbf{a_n}, \mathbf{b_n}]$$

Cette notation est utilisée pour ne pas confondre avec le segment

$$[a, b] = \{ta + (1 - t)b \ \mid \ 0 \leq t \leq 1\}$$

On définit de même l'intervalle ouvert

$$]]\mathbf{a}, \mathbf{b}[[= \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{\mathbf{n}} \mid \mathbf{a} \ll \mathbf{x} \ll \mathbf{b}\} =]\mathbf{a_1}, \mathbf{b_1}[\times \cdots \times]\mathbf{a_n}, \mathbf{b_n}[$$

Si E et F sont des sous-ensembles de $\mathbb{R}^n$, on définit classiquement

$$\mathbb{R}_+ E = \{\lambda\, x \ \mid \ \lambda \in \mathbb{R}_+ \quad x \in E\}$$

et

$$E + F = \{x + y \ \mid \ x \in E \quad y \in F\}$$

On notera $\langle x \mid y \rangle$ le produit scalaire de deux vecteurs. Si A est une matrice A^T désignera sa transposée. Si l'on identifie les vecteurs de $\mathbb{R}^n$ et les vecteurs colonnes $n \times 1$, on a l'expression du produit scalaire $\langle x \mid y \rangle = x^T\, y$
On notera par e_i le i-ème vecteur de la base canonique de $\mathbb{R}^n$.

A.2 Stabilité et point d'équilibres

A.2.1 Généralités et définitions

Définition 2 *:*

Un point x_0 est appelé point d'équilibre si pour tout t, on a

$$f(t, x_0) = x_0$$

Si f est localement Lipschitz alors pour tout $t \in \mathbb{R}$, $x(t, t_0, x_0) = x_0$.
On dit aussi que x_0 est un point singulier ou encore un point critique.
On considérera maintenant le cas des systèmes autonomes.

Définition 3 *: [stabilité]*
On dit que x_0, point d'équilibre du système $\dot{x} = f(x)$ est stable (au sens de Lyapunov) si pour tout ouvert U contenant x_0, il existe un ouvert V de conditions initiales, $V \subset U$ tel que pour tout $y \in V$ et pour tout $t \geq 0$, on ait : $x(t, y) \in U$

Définition 4 *: [attractivité]*
On dit que x_0 est attractif sur l'ouvert V si pour tout $y \in V$

$$\lim_{t \to +\infty} x(t, y) = x_0$$

Définition 5 *: [stabilité asymptotique]*
On dit que x_0 est asymptotiquement stable (localement) s'il est stable et s'il existe un ouvert V de x_0 pour lequel il est attractif.

Remarque 5 *:*
Attention l'attractivité n'implique pas la stabilité. Cependant c'est vrai pour les systèmes linéaires $\dot{x} = A\,x$.

A.2.2 Propriétés dynamiques

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

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

Définition 9 *: **(ensemble absorbant)***
*Supposons que le système (A.1) est tel que f 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 voisinage D de Ω est dit **absorbant** suivant (A.1) si tout voisinage borné de K de Ω satisfait $f(t, K) \subset \overset{\circ}{D}$ pour tout $t \geq 0$(resp. $t \leq 0$).*

On considère maintenant que le système autonome (A.1) est de classe $\mathcal{C}^1$ et qu'il satisfait $f(t, K) \subset \overset{\circ}{D}$. On peut, quitte à reparamétrer les trajectoires considérer qu'il est complet. Cela signifie que l'on peut trouver une fonction $\varphi(x)$ telle que $\dot{x} = \varphi(x)\, f(x)$ soit complet.

Définition 6 *: [ensemble invariant]*
On dit qu'un ensemble M est positivement invariant pour le système $\dot{x} = f(x)$ si pour tout $x_0 \in M$ on a $x(t, x_0) \in M$ pour tout $t \geq 0$
On définit de façon analogue négativement invariant. On dit qu'un ensemble est invariant s'il est positivement et négativement invariant.

Définition 7 *: [orbite]*
On appelle orbite positive $\gamma^+(x_0)$ issue de x_0 l'ensemble

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

L'orbite est définie par :

$$\gamma(x_0) = \{x(t, x_0) \mid t \in \mathbb{R}\}$$

Un ensemble est positivement invariant si $\gamma^+(M) \subset M$, invariant s'il contient l'orbite de chacun de ses points.

Définition 8 *:*
Un point p est appelé point ω-limite de l'orbite $\gamma(x_0)$, s'il existe une suite strictement croissante de réels t_1, ..., t_k telle que

$$\lim_{k \to +\infty} x(t_k, x_0) = p$$

Cette définition ne dépend que de l'orbite γ et non de x_0.

Théorème 12 *:*
Si l'orbite positive $\gamma^+(x_0)$ est bornée alors l'ensemble des points ω-limites, $\omega(\gamma)$ est un ensemble non vide, compact, connexe, invariant.

A.2.3 Poincaré-Bendixson

Théorème 13 *: [Poincaré-Bendixson]*
On considère l'équation $\dot{x} = f(x)$ dans $\mathbb{R}^2$. On suppose que γ^+ est une orbite positive bornée et que $\omega(\gamma^+)$ ne contient pas de points singuliers (équilibres). Alors $\omega(\gamma^+)$ est une orbite périodique. Si $\omega(\gamma^+) \neq \gamma^+$ cette orbite périodique s'appelle un cycle-limite.

A.2.4 Linéarisation

Définition 9 *:*
Soit un système autonome $\dot{x} = f(x)$ de classe $\mathcal{C}^1$ et un point d'équilibre x_0, on appelle système linéarisé en x_0 le système linéaire

$$\dot{x} = Df(x_0)\,x$$

où $Df(x_0)$ est la dérivée de f en x_0.

Théorème 14 *: [Poincaré-Lyapunov]*
On considère le système $\mathcal{C}^1$, $\dot{x} = f(x)$ et x_0 un point d'équilibre.

1. *Si $Df(x_0)$ a toute ses valeurs propres à partie réelle strictement négative, alors x_0 est asymptotiquement stable.*
2. *Si $Df(x_0)$ a (au moins) une valeur propre à partie réelle strictement positive alors x_0 est instable.*

A.3 Matrices de Metzler

Définition 10 *: [Matrice de Metzler]*
Une matrice dont les termes hors de la diagonale sont positifs, i.e. si $i \neq j$ alors $a_{ij} \geq 0$ est appelée une matrice de Metzler.

Le terme de la diagonale est donné par :

$$\mathcal{D}A(i,i) = -f_{0i} - \sum_{j \neq i} f_{ji} \leq 0 \tag{A.2}$$

Autrement dit le terme $A(i,i)$ est obtenu en retranchant la somme des termes de la colonne i au terme $-f_{0i}$. La matrice A a la propriété que la somme de chaque colonne est négative. Une matrice de Metzler, qui en plus vérifie que la somme des termes de chaque colonnes est négative (donc nécessairement la diagonale est négative) est dite **matrice compartimentale**. [57]
On va montrer que les matrices de Metzler, considérées comme un champ de vecteurs linéaire, laissent « dynamiquement » invariant l'orthant positif et que cela les caractérise. Plus précisément, on va étudier les systèmes linéaires $\dot{x} = Ax$ et chercher parmi ces systèmes ceux qui laissent positivement invariant l'orthant positif.

Théorème 15 *: Le système linéaire $\dot{x} = Ax$ laisse invariant l'orthant positif si et seulement si A est une matrice de Metzler.*

Preuve :
La condition est suffisante. En effet le système s'écrit

$$\dot{x}_i = a_{ii}\, x_i + \sum_{j \neq i} a_{i,j}\, x_j$$

Sur la face $x_i = 0$ de l'orthant on a $\dot{x}_i = \mathcal{D} \sum_{j \neq i} a_{i,j}\, x_j \geq 0$, comme A est Metzler et puisque sur la face de l'orthant $x_j \geq 0$. Le champ est bien rentrant ou tangent. Aucune solution ne peut sortir par cette face.
Réciproquement sur toute face de l'orthant le champ Ax doit soit être tangent soit pointer vers l'intérieur de l'orthant. Sur la face $H_i = \{x \geq 0 \mid x_i = 0\}$ on doit avoir pour tout x, $\dot{x}_i \geq 0$. Autrement dit pour tout $x \in \mathbb{R}^n_+$ on a $(Ax)_i \geq 0$. En particulier, pour $j \neq i$ on a $(Ae_j)_i = \langle Ae_j \mid e_i \rangle = a_{i,j} \geq 0$. La matrice doit être une matrice de Metzler.

Ξ

Proposition 1 *:*
Le système linéaire $\dot{x} = Ax + b$ laisse invariant l'orthant positif si et seulement si A est une matrice de Metzler et $b \geq 0$

La démonstration est analogue à la précédente. Il est évident que la condition est suffisante par le théorème de la barrière (17). La condition est nécessaire il suffit de regarder à l'origine pour obtenir $b \geq 0$ et suffisamment loin de l'origine pour les coefficients de A. En effet $\lambda\, a_{i,j} + b_i \geq 0$ pour tout $\lambda \geq 0$ entraîne $a_{i,j} \geq 0$ pour A Metzler.

Il existe un analogue discret de ce résultat. On se demande quelles sont les matrices A telles que le système discret $x_{n+1} = A\, x_n$ laisse positivement invariant l'orthant positif. Il est clair que l'on recherche les matrices A qui laissent invariant l'orthant $A\, \mathbb{R}^n_+ \subset \mathbb{R}^n_+$. Il est immédiat que ce sont les matrices positives $A \geq 0$.
Les matrices positives laissent l'orthant positif invariant, quand on les considère comme des opérateurs linéaires. Par conséquent, elles respectent la relation d'ordre associée. On a ainsi démontré une relation entre l'infinitésimal et le global : les matrice de Metzler comme champ de vecteurs, engendrent des matrices positives.

A.3.1 Matrices de Metzler-Hurwitz : Caractérisation

Le livre de Berman et Plemmons donne 50 conditions équivalentes pour qu'une matrice de Metzler soit une matrice d'Hurwitz [10].

Théorème 16 *: Si A est une matrice de Metzler, les conditions suivantes sont équivalentes*

1. *La matrice de Metzler A est une matrice d'Hurwitz*
2. *La matrice de Metzler A est inversible et $-A^{-1} \geq 0$*
3. *Si b est un vecteur tel que $b \gg 0$ alors il existe $x \gg 0$ tel que $Ax + b = 0$*
4. *Il existe $c > 0$ tel que $A\,c \ll 0$*
5. *Il existe $c \gg 0$ tel que $A\,c \ll 0$*

Preuve :

$(1 \Rightarrow 2)$:
On choisit une norme sur $\mathbb{R}^n$. Puisque A est une matrice d'Hurwitz on sait [46] qu'il existe une constante K telle que pour tout x_0 et tout $t \geq 0$ on ait

$$\|e^{tA}\,x_0\| \leq K\,e^{\alpha(A)\,t}\,x_0$$

Cela entraîne que l'intégrale

$$\int_0^{+\infty} e^{tA}\,x_0\,dt$$

est normalement convergente pour tout x_0.
On en déduit l'existence de $\mathcal{D}\int_0^{+\infty} e^{tA}\,dt$.
La matrice A étant une matrice d'Hurwitz on a $\mathcal{D}\lim_{t\to+\infty} e^{tA} = 0$. Elle est aussi inversible.
On en déduit

$$-A^{-1} = \int_0^{+\infty} e^{tA}\,dt = \left[A^{-1}e^{tA}\right]_0^{+\infty}$$

En utilisant que la composante (i,j) de $-A^{-1}$ est donnée par $\langle -A^{-1}\,e_j \mid e_i\rangle$, on obtient

$$(-A^{-1})_{i,j} = \int_0^{+\infty} \langle e^{tA}\,e_j \mid e_i\rangle\,dt \geq 0$$

En effet d'après le théorème (15), on a $e^{tA}\,e_j \geq 0$

$(2 \Rightarrow 3)$:

La solution de $Ax + b = 0$ est donnée, si A est inversible, par $-A^{-1}b$. Comme $b \gg 0$ et $-A^{-1} \geq 0$ et qu'aucune ligne de $-A^{-1}$ ne peut être identiquement nulle ; on en déduit $x = -A^{-1}b \gg 0$

$(3 \Rightarrow 4)$:

On choisit $b \gg 0$ d'après 3, il existe $c > 0$ tel que $Ac + b = 0$ (on a affaibli la conclusion) et donc $Ac = -b \ll 0$

$(4 \Rightarrow 5)$:

Il suffit de perturber 4. En effet soit $\varepsilon > 0$ et $c_1 = c + \varepsilon \sum_{i=1}^{n} e_i \gg 0$.
Alors $Ac_1 = Ac + \varepsilon \sum_{i=1}^{n} Ae_i$. Par continuité on peut choisir $\varepsilon > 0$ suffisamment petit tel que $Ac_1 \ll 0$.

$(5 \Rightarrow 1)$:

On considère sur l'orthant positif l'équation différentielle $\dot{x} = A^T x$. On choisit

$$V(x) = \langle c \mid x \rangle$$

Puisque $c \gg 0$ la fonction V est définie positive sur $\mathbb{R}^n_+$.

$$\dot{V} = \langle c \mid Ax \rangle = \langle A^T c \mid x \rangle$$

cette dernière quantité est nulle si et seulement si $x = 0$. Cela prouve la stabilité asymptotique de A^T sur $\mathbb{R}^n_+$ par le théorème de Lyapunov (22). Comme toute condition initiale x_0 peut s'écrire $x_0 = x_0^+ - x_0^-$ avec x_0^+ et x_0^- dans l'orthant, on en déduit que $e^{tA}x_0$ converge vers l'origine. Cela prouve que A^T donc A est une matrice d'Hurwitz .

Ξ

A.3.2 Les barrières

On va démontrer un résultat concernant les champs de vecteurs Lipschitziens. Intuitivement cela dit que si un champ de vecteur pointe vers l'intérieur où est tangent à une hypersurface, le demi-espace fermé dont la frontière est l'hypersurface est positivement invariant.

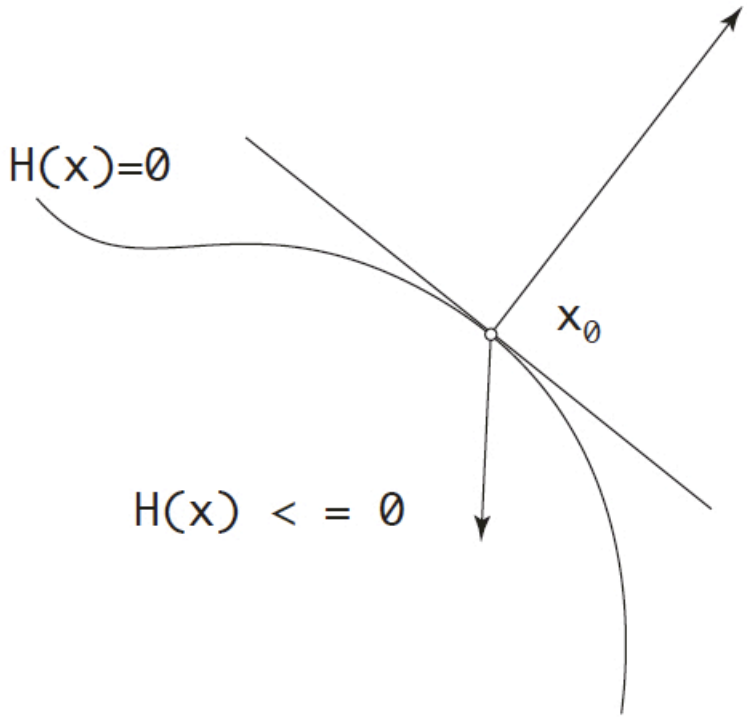


FIGURE A.1 – Champ pointant vers l'intérieur

Théorème 17 *: On considère une fonction $H : \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}$. On suppose qu'en tout point x tel que $H(x) = 0$, on a $\nabla H(x) \neq 0$ et*

$$\langle X(x) \mid \nabla H(x) \rangle \leq 0$$

Alors l'ensemble $G = \{x \in \mathbb{R}^n \mid H(x) \leq 0\}$ est positivement invariant par X

En fait, on va démontrer que aucune trajectoire ne peut quitter le demi-espace par l'ensemble des points de la frontière où

$$\langle X(x) \mid \nabla H(x) \rangle \leq 0$$

Théorème 18 *:*
Soit Ω un ouvert contenant un point x_0 de la frontière de G, $\partial G = \{x \mid H(x) = 0\}$. On suppose qu'en tout point x de $\partial G \cup \Omega$ on a $\nabla H(x) \neq 0$ et

$$\langle X(x) \mid \nabla H(x) \rangle \leq 0$$

Alors aucune trajectoire de X ne sort de G par $\partial G \cup \Omega$.

Preuve :

On va décomposer la démonstration en deux cas. Dans le premier cas, on suppose qu'en x_0 on a :

$$\langle X(x_0) \mid \nabla H(x_0) \rangle < 0$$

Par un argument de continuité, il existe $\varepsilon > 0$ et une boule de centre η telle que pour tout $y \in B(x_0, \eta)$ on ait :

$$\langle X(y) \mid \nabla H(y) \rangle < \varepsilon < 0$$

On considère la trajectoire$X_t(x_0)$ issue de x_0. Pour $t \geq 0$ suffisamment petit, elle reste dans la boule $B(x_0, \eta)$. On a

$$\frac{d}{dt} H(X_t(x_0) = \langle \nabla H(X_t(x_0) \ \mid \ X\left(X_t(x_0)\right) \rangle < \varepsilon < 0$$

Ce qui prouve que $X_t(x_0) \in \overset{\circ}{G}$

Supposons maintenant que $\langle X(x_0) \mid \nabla H(x_0) \rangle = 0$. On considère le champ

$$X^{\varepsilon}(x) = X(x) - \varepsilon \frac{\nabla H(x)}{\|\nabla H(x)\|}$$

Ce champ vérifie, pour tout $\varepsilon > 0$ l'hypothèse de la démonstration suivante sur $\Omega \cup \partial G$. Soit η tel que la boule fermée $B(x_0, \eta)$ soit dans Ω. On choisit $t \leq T$ suffisamment petit tel que $X_t(x_0) \in B(x_0, \eta)$. Comme X^{ε} est un champ ε-approché de X, on applique le lemme de Gronwall :

$$\|X_t^{\varepsilon}(x_0) - X_t(x_0)\| \leq \varepsilon \frac{e^{LT} - 1}{L}$$

Ceci prouve qu'en choisissant T suffisamment petit on aura

$$X_t^{\varepsilon}(x_0) - X_t(x_0) \in B(x_0, \eta)$$

Ceci montre par le même argument que la Preuve précédente que $X_t^\varepsilon(x_0) \in \overset{\circ}{G}$, par conséquent $X_t(x_0)$ est limite de points de G qui est fermé, donc dans G. La trajectoire issue de x_0 ne peut quitter G localement. Comme ceci est vrai pour tout point x_0 de ∂G, on a montré le résultat sur Ω.

Ξ

A.3.2.1 Matrices irréductibles

Définition 11 *: [Matrices irréductibles]*
Une matrice $A \in M_n(K)$ est dite réductible si :

- $n = 1$ *et* $A = 0$ *ou*
- $n \leq 2$, *il existe une matrice de permutation* $P \in M_n(K)$ *et un entier naturel* r *avec* $1 \leq r \leq n-1$ *tel que :*

$$P^T A P = \begin{bmatrix} A_1 & A_2 \\ 0 & A_4 \end{bmatrix}$$

ou $A_1 \in M_r(K)$, $A_2 \in M_{r,n-r}(K)$, $A_4 \in M_{n-r}(K)$ *et* $0 \in M_{n-r,r}(K)$

Une matrice non réductible est dit irréductible.

Exemple : Une matrice positive ayant tous ses coefficients non nuls est irréductible.

A.3.2.2 Matrices de Metzler irréductibles

On va caractériser par une propriété dynamique l'irréductibilité des matrices de Metzler. Une matrice de Metzler laisse positivement invariant l'orthant positif. Que se passe t-il à la frontière, autrement dit sur les faces de l'orthant ?
On va d'abord démontrer une première proposition.

La définition d'irréductibilité, pour les matrices de Metzler est équivalente à la propriété suivante :

Proposition 2 *: [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 :

$$F = \{x \geq 0 \mid i \in I \;\; \langle e_i \mid x \rangle = 0\}$$

il existe un indice $i \in I$ tel que $\langle e_i \mid x \rangle = 0$ et $\langle e_i \mid A\,x \rangle > 0$.

Preuve : On va montrer que la condition est nécessaire. D'après la remarque suivant le théorème (19), on peut toujours remplacer A par $A + \lambda I$ pour λ suffisamment grand. La condition d'irréductibilité est équivalente, comme la condition du théorème. S'il existe i tel que $\langle e_i \mid x\rangle = 0$ et $\langle e_i \mid A\,x\rangle > 0$ 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 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 $\langle e_i \mid A\,x\rangle = 0$. Soit $F_x = \mathbb{R}^+\,[0, x]$ la face engendrée par x. Puisque $A \geq 0$, on a $A\,F_x = \mathbb{R}^+\,[0, Ax]$. 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 $\langle e_i \mid A\,x\rangle = 0$. Et donc $A\,F_x \subset F_x$. La matrice A n'est pas irréductible.
La condition est nécessaire.

Si A est réductible, il existe une face, que l'on peut écrire F_x, telle que $A\,F_x \subset F_x$. Pour tout indice tel que $\langle e_i \mid x\rangle = 0$ on a donc $\langle e_i \mid A\,x\rangle = 0$.

Ξ

Définition 12 *: Un graphe orienté $G = (X, U)$ est un couple constitué par un ensemble $X = \{x_1, \cdots, x_n\}$ et une partie U de $X \times X$*
Les éléments de X s'appellent les sommets du graphe. Un élément $(x, y) \in U$ s'appelle un arc, x est son origine et y son extrémité.

Un graphe est donc un ensemble de sommets avec des flèches liant certains sommets.

Définition 13 *: Un chemin est une une suite d'arcs $(u_1, \cdots, u_p)$ tel que chaque arc u_i ait pour l'extrémité terminale l'origine de u_{i+1}. On dit que le chemin joint l'origine de u_1 à l'extrémité de u_p*
Un graphe est dit fortement connexe si tout couple de sommets distincts peut être joint par un chemin

On peut maintenant associer à toute matrice un graphe.

Définition 14 *: On considère une matrice carrée $A = (a_{ij})$. On considère le graphe avec n sommets $X = \{1, \cdots, n\}$. Un arc joint le sommet i au sommet j si $a_{ji} \neq 0$. On notera l'inversion des coefficients. Nous utilisons cette définition pour être en accord avec les notations des modèles compartimentaux. Ce n'est pas important car la notation alternative introduit la transposée ce notre matrice et cela revient à changer le sens des*

arcs du graphe. On verra plus loin qu'une matrice est irréductible si sa transposée est irréductible.
Réciproquement à tout graphe d'ordre n, on associe une matrice $n \times n$, où $a_{ij} = 1$ s'il existe un arc entre 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 associé :

Théorème 19 *:*
La matrice A est irréductible si et seulement si son graphe $G(A)$ est fortement connexe.

Preuve :
La condition est 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 de joignant i à j.

L'ensemble I est non vide. En effet si on considère l'ensemble J le complémentaire du singleton $\{i\}$, puisque 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 $I \neq \{1, \cdots, n\}$. Par l'irréductibilité de A, il existe $j \in I$ et $k \notin I$ tel que $a_{kj} \neq 0$. Il y a un arc allant de j à k. Mais comme j est dans I il est accessible depuis i, donc k est accessible depuis i. C'est une contradiction

La condition est suffisante. On suppose par l'absurde que le graphe associé est fortement connexe et que A est réductible. Il existe donc 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 possible puisque I est propre. Il existe un chemin joignant i à j. Il existe donc une ensemble d'indices $\{k_1, \cdots, k_p\}$ tels que les coefficients suivants soient tous non nuls :

$$a_{j,k_1}, a_{k_1,k_2}, \cdots, a_{k_p,i}$$

Avec les hypothèses sur I et 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 $j \in I$, une contradiction.

Ξ

Remarque 6 *: Une conséquence du théorème précédent c'est que l'irréductibilité ne dépend que des termes hors diagonale. Il est équivalent d'étudier l'irréductibilité de A où de $A + \lambda I$.*

Si une matrice A est réductible elle peut se mettre sous une forme triangulaire bloc

$$P^T A P = \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} & \cdots & A_{1p} \\ 0 & A_{22} & \cdots & A_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & A_{pp} \end{bmatrix}$$

où les blocs diagonaux A_{ii} sont des matrices irréductibles et P une matrice de permutation Il suffit d'appliquer le processus de réduction un nombre fini de fois.

Proposition 3 *: Si A est une matrice de Metzler irréductible alors aucune trajectoire ne peut rester dans 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 $e^{t\,A} \in \partial\mathbb{R}_+^{n^2}$. 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 (théorème 15). Elle est inversible. Par conséquent si $e^{s\,A} \gg 0$ cela entraîne $e^{t\,A} \gg 0$. On vient de montrer que $e^{s\,A}$ n'est pas fortement positive pour tout $0 \leq s \leq t$. Il existe un $x > 0$ de la frontière de l'orthant, tel que $e^{t\,A}\, x$, soit dans la frontière de l'orthant.

D'après la proposition (2), il existe un indice i tel que $\langle e_i | e^{t\,A}\, x\rangle = 0$ et $\langle e_i | A\, e^{t\,A}\, x\rangle > 0$. La fonction $\varphi(s) = \langle e_i | e^{s\,A}\, x\rangle$ est positive pour tout s. Elle s'annule en $t = s$. C'est un minimum, donc sa dérivée s'annule en t. Or

$$\varphi'(t) = \langle e_i | A\, e^{t\,A}\, x\rangle > 0$$

C'est la contradiction cherchée.
Réciproquement si A est réductible, alors A peut s'écrire :

$$P^T A P = \begin{bmatrix} A_1 & A_2 \\ 0 & A_4 \end{bmatrix}$$

d'où

$$P^T\, e^{t\,A}\, P = \begin{bmatrix} \mathcal{D}e^{t\,A_1} & M(t) \\ 0 & \mathcal{D}e^{t\,A_4} \end{bmatrix}$$

La matrice $e^{t\,A}$ est réductible et positive, il existe donc un vecteur de la frontière $x > 0$ tel que $e^{t\,A}\,x$ soit dans la frontière de l'orthant. $e^{t\,A}$ ne peut vérifier $e^{t\,A} \gg 0$.

Ξ

A.3.3 Quelques propriétés des matrices compartimentales linéaires

Théorème 20 *: [disques de Gerschgorin]*
Le spectre d'une matrice A est contenu dans la réunion des disques

$$\{z \mid \ |z - a_{ii}| \leq \sum_{j \neq i} |a_{ij}| \quad i = 1, \cdots, n\}$$

Preuve :
On va d'abord montrer que si une matrice A est inversible alors il existe un indice i_0 tel que :

$$|a_{i_0 i_0}| \leq \sum_{j \neq i_0} |a_{i_0 j}|$$

En effet si A n'est pas inversible, soit $x \neq 0$ tel que $A\,x = 0$. Soit i_0 un indice tel que $x_{i_0} : \|x\|_\infty$. On a

$$a_{i_0 i_0}\, x_{i_0} = -\sum_{j \neq i_0} a_{i_0 j}\, x_j$$

Ce qui donne

$$|a_{i_0 i_0}|\, \|x\|_\infty \leq \sum_{j \neq i_0} |a_{i_0 j}|\, |x_j|$$

et

$$|a_{i_0 i_0}| \ \leq \sum_{j \neq i_0} |a_{i_0 j}|\, \frac{|x_j|}{\|x\|_\infty} \leq \sum_{j \neq i_0} |a_{i_0 j}|$$

Si on applique de résultat à la matrice $A - \lambda\, I$, qui n'est pas inversible pour $\lambda \in Spec(A)$, on en déduit qu'il existe un i_0 tel que

$$|\lambda - a_{i_0 i_0}| \leq \sum_{j \neq i} |a_{i_0 j}|$$

Ce qui termine la démonstration Ξ

Remarque 7 *: On a un résultat analogue pour les rayons des disques : en la somme des valeurs absolues des termes hors diagonaux colonnes. Il suffit de remarquer que le spectre de A^T est égal au spectre de A et d'appliquer le théorème précédent à A^T.*

Corollaire 1 *: [spectre d'une matrice compartimentale]*
Le spectre d'une matrice compartimentale est contenu dans la réunion du demi-plan ouvert gauche du plan complexe et du singleton $\{0\}$.

En effet, en prenant le résultat en colonne, la relation (A.2) et le théorème de Gerschgorin, on obtient que le spectre de A est contenu dans des disques centré sur l'axe ds x négatif et passant au plus par l'origine.
On dit que A est à **diagonale dominante**.
Le spectre est constitué de nombre complexes à partie réelle strictement négative et peut-être de la valeur propre 0.

Définition 15 *: On dit qu'un modèle compartimental est «outflow connected» si de tout compartiment, on a un chemin vers un compartiment qui a une sortie vers l'extérieur.*

Proposition 4 *: La matrice d'un modèle compartimental linéaire «outflow connected» est une matrice d'Hurwitz.*

Preuve : On va montrer que la matrice est inversible, 0 ne sera pas valeur propre, cela démontrera la proposition en raison du corollaire précédent.
On raisonne par l'absurde. Si A n'est pas inversible, A^T aussi. Si A^T n'est pas inversible, soit $x \neq 0$ tel que $A^T x = 0$. Soit i_0 un indice quelconque qui est tel que x_{i_0} : $\|x\|_\infty$. On a

$$a_{i_0 i_0}\, x_{i_0} = -\sum_{j \neq i_0} a_{i_0 j}\, x_j$$

Ce qui donne

$$|a_{i_0 i_0}|\,\|x\|_\infty \leq \sum_{j\neq i_0} |a_{i_0 j}|\,|x_j|$$

et

$$|a_{i_0 i_0}| \leq \sum_{j\neq i_0} |a_{i_0 j}|\,\frac{|x_j|}{\|x\|_\infty} \leq \sum_{j\neq i_0} |a_{i_0 j}| \leq |a_{i_0 i_0}| \tag{A.3}$$

Nous avons la dernière inégalité parce que A est une matrice compartimentale.
Si i_0 est indice pour lequel le compartiment à une sortie extérieure, la dernière égalité est stricte, ce qui est une contradiction.
Si ce n'est pas le cas, alors on a l'égalité de tous les termes et en particulier

$$\sum_{j\neq i_0} |a_{i_0 j}| \left(1 - \frac{|x_j|}{\|x\|_\infty}\right) = 0$$

Autrement dit $|x_j| = \|x\|_\infty$ pour tout indice pour lequel $a_{i_0 j} \neq 0$, c'est à dire un indice tel qu'il ait un chemin venant de i_0. Pour ces indices là, la relation (A.3) est satisfaite. On recommence. On finit par atteindre un indice de compartiment où il y a une sortie, qui vérifie (A.3) avec inégalité stricte : contradiction.

Ξ

Corollaire 2 *: Un système compartimental «outflow connected» linéaire avec entrées constantes est stable.*

Le système $\dot{x} = A\,x + b$ admet comme équilibre $-A^{-1}\,b$, puisque A est inversible. En faisant le changement de variable $\bar{x} = -A^{-1}\,b$ et $X = x - \bar{x}$ on obtient $\dot{X} = A\,X$ qui est asymptotiquement stable.

A.3.4 Compléments sur les matrices de Metzler

On va démontre un résultat dû à Varga [109,110] qui est important dans l'élaboration du concept de $\mathcal{R}_0$.

Définition 16 *: [décomposition régulière] Soit une matrice de Metzler A inversible. On appelle décomposition régulière de A toute décomposition de A de la forme*

$$A = F + V$$

où $F \geq 0$ et V est une matrice de Metzler-Hurwitz

On a le théorème suivant démontré par Varga

Théorème 21 *: Il est équivalent de dire, pour toute décomposition régulière d'une matrice de Metzler inversible.*

- *A est une matrice d'Hurwitz*
- $\rho(-F\,V^{-1}) < 1$

Preuve : Supposons que A est une matrice d'Hurwitz. Alors d'après le théorème (16), on a $-A^{-1} \geq 0$.
Les matrices $V = A - F$ et A étant inversibles, on peut écrire

$$-F\,V^{-1} = -F\,(A-F)^{-1} = -F\,A^{-1}\,(I - F\,A^{-1})$$

On note $G = -F\,A^{-1}$. C'est une matrice positive. Pour chercher son rayon spectral, d'après Perron-Frobenius, il suffit de se restreindre aux vecteurs positifs. Soit $v > 0$ un vecteur propre de G correspondant à une valeur propre $\lambda \geq 0$, soit $G\,v = \lambda\,v$. On a

$$-F\,V^{-1}\,v = G(I+G)^{-1}\,v = \frac{\lambda}{1+\lambda}\,v$$

La matrice $-F\,V^{-1}$ 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 matrice G et $(I+G)^{-1}$ commutent, on en déduit $G\,v = \mu\,(I+G)\,v$. Cela entraîne que nécessairement $\mu \neq 1$ et v est un vecteur propre de G relativement à la valeur propre $\mathcal{D}\frac{\mu}{1-\mu}$.
La fonction de $\mathbb{R}^+$ dans $[0,1[$, définie par $x \mapsto \mathcal{D}\frac{x}{1+x}$ est une bijection entre les valeurs propres de $G = -F\,A^{-1}$ sur celles de $-F\,V^{-1}$. C'est une fonction monotone. Par conséquent on a

$$\rho(-F\,V^{-1}) = \frac{\rho(G)}{1+\rho(G)} \;<\; 1$$

Réciproquement supposons $\rho(-F\,V^{-1}) < 1$. Alors la matrice $-I - F\,V^{-1}$ est inversible, c'est une matrice de Metzler. Puisque $\rho(-F\,V^{-1}) < 1$ on a $s(-I - F\,V^{-1}) < 1$. C'est une matrice de Metzler-Hurwitz. Son inverse est positive et par conséquent

$$-A^{-1} = (-I - F\,V^{-1})^{-1}\,V^{-1} \geq 0$$

Ce qui montre que A est Metzler-Hurwitz d'après le théorème (16). Cela termine la démonstration.

Ξ

A.4 Méthodes de Lyapunov

Définition 17 *: [fonction de Lyapunov]*
On appelle fonction de Lyapunov en x_0, point d'équilibre du système $\dot{x} = f(x)$, une fonction V telle que

- $V(x_0) \geq 0$
- $V(x) = 0$ *si et seulement si* $x = x_0$
- *il existe un voisinage de x_0 tel que sur ce voisinage on ait*

$$\dot{V}(x) = \langle \nabla V(x) \mid f(x) \rangle \leq 0$$

Une fonction qui vérifie les deux première propriétés est dite définie positive en x_0

Théorème 22 *: [Lyapunov]*
Si x_0 est un point d'équilibre du système autonome $\dot{x} = f(x)$, s'il existe une fonction de Lyapunov en x_0 pour ce système alors x_0 est un point d'équilibre stable.

Si en outre $\dot{V}$ est définie négative, i.e. si $\dot{V}(x) = 0$ si et seulement si $x = x_0$ alors x_0 est un point d'équilibre asymptotiquement stable.

Théorème 23 *: [LaSalle]*
Si V est une fonction de Lyapunov propre alors le plus grand ensemble invariant contenu dans

$$\mathcal{L} = \{x \mid \dot{V}(x) = 0\}$$

est un ensemble attractif.
Si $\mathcal{L} = \{x_0\}$ alors x_0 est globalement asymptotiquement stable.

Ce théorème a été longtemps ignoré par les biomathématiciens. Il est prouvé dans le livre de Diekmann en 2000 [23] Théorème 6.13, avec une référence à Nold en 1980 [94]. On retrouve une démonstration dans [108] en 2002.

Remarque 8 *: En fait ce théorème est démontré par Varga en 1960, et présent dans son livre en 1964 [110]. Ce résultat est cité dans Berman et Plemmons [10](1974). C'est la*

condition O_{47} du fameux théorème aux 50 équivalences pour qu'une matrice de Metzler soit une matrice d'Hurwitz. Berman et Plemmons les énoncent en terme de M-matrices, il suffit de changer de signe !

A.4.1 Systèmes triangulaires

On considère un système triangulaire, plus précisément il s'agit d'un système sur $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m$ du type

$$\begin{cases} \dot{x}_1 &= f_1(x_1) \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2) \end{cases} \tag{A.4}$$

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 mÍme projection sur $\mathbb{R}^n \times \{0\}$, ce sont celle du système $\dot{x}_1 = f_1(x_1)$ sur $\mathbb{R}^n$.

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 hiérarchiques. On va démontrer un résultat de stabilité du théorème de Vidyasagar [111]. La version que nous présentons est dans le cas autonome. C'est beaucoup plus simple que le cas général de Vidyasagar.

Théorème 24 *On considère un système de classe $\mathcal{C}^1$*

$$\begin{cases} \dot{x}_1 &= f_1(x_1) \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2) \end{cases} \tag{A.5}$$

Tel que l'origine de $\mathbb{R}^n$ est globalement asymptotiquement stable (GAS) pour le système isolé $\dot{x}_1 = f_1(x_1)$ sur $\mathbb{R}^n$ et tel que l'origine de $\mathbb{R}^m$ est GAS pour $\dot{x}_2 = f_2(x_1, x_2)$.
Alors l'origine est asymptotiquement stable.
Si toutes les trajectoires sont bornées alors l'origine est GAS sur $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m$.

preuve

On va montrer la stabilité. Soit le voisinage 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

$$\dot{V}_1 = \langle \nabla V_1(x_1) | f_1(x_1) \rangle \leq 0$$

$$\dot{V}_2 = \langle \nabla V_2(x_2) | f_2(0, x_2) \rangle \leq 0$$

et ces deux fonctions $\dot{V}_1$ et $\dot{V}_2$ sont définies négatives sur $B(0, \varepsilon)$ pour ε suffisamment petit. Puisque f_1 et V_1 sont de de classe $\mathcal{C}^1$ soit

$$L = \max_{(x_1,x_2)\in B(0,\varepsilon)} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(x_1, x_2)$$

et

$$M = \max_{(x_1,x_2)\in B(0,\varepsilon)} \nabla V_2(x_2)$$

Puisque V_2 est une fonction de Lyapunov, on peut choisir $\delta_1 < \frac{\varepsilon}{2}$ suffisamment petit tel que

$$\max_{\|x_2\|\leq\delta_1} V_2(x_2) \ < \ \min_{\frac{\varepsilon}{2}\leq\|x_2\|\leq\varepsilon} V_2(x_2)$$

$$\dot{V}_2(x_2) = \langle \nabla V_2(x_2) | f_2(x_1, x_2) \rangle = \langle \nabla V_2(x_2) | f_2(0, x_2) \rangle + \langle \nabla V_2(x_2) | f_2(x_1, x_2) - f_2(0, x_2) \rangle$$

On a la relation

$$f_2(x_1, x_2) - f_2(0, x_2) = \int_0^1 \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(t\, x_1, x_2)\, x_1\, dt$$

qui entraîne sur $B(0, \varepsilon)$

$$\| f_2(x_1, x_2) - f_2(0, x_2) \| \leq L \, \|x_1\|$$

et

$$\dot{V}_2(x_2) \leq \langle \nabla V_2(x_2) | f_2(0, x_2) \rangle + L\, M\, \|x_1\| \tag{A.6}$$

la fonction $\langle \nabla V_2(x_2) | f_2(0, x_2) \rangle$ est définie négative, par conséquent si l'on définit la fonction φ par

$$\varphi(c) = \min_{c\leq\|x_2\|\leq\varepsilon} -\langle \nabla V_2(x_2) | f_2(0, x_2) \rangle$$

La fonction φ, définie sur $\mathbb{R}$, est continue croissante, tend vers 0 quand c tend vers 0 et vérifie $\varphi(c) > 0$ 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 si la condition initiale vérifie $\|x_1(0)\| \leq \delta_2$ alors on a pour tout $t \geq 0$, l'inégalité $\|x_1(t)\| \leq \frac{\varphi(\delta_1)}{L\,M}$.
Si on a $\|x_1\| \leq \delta_2$ et $\|x_2\| \geq \delta_1$, avec l'inégalité (A.6), on en déduit la relation

$$\langle \nabla V_2(x_2) | f_2(0, x_2) \rangle + L\,M\,\|x_1\| < 0 \tag{A.7}$$

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

$$\mathcal{U} = \{(x_1, x_2) |\; \|x_1\| \leq \delta_3; \|x_2\| \leq \delta_3\}$$

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 dans $\mathbb{R}^n$).
Soit $\|x_2(0)\| \leq \delta_3$. Comme

$$\max_{\|x_2\| \leq \delta_3} V_2(x_2) \;\leq\; \max_{\|x_2\| \leq \delta_1} V_2(x_2) \;<\; \min_{\frac{\varepsilon}{2} \leq \|x_2\| \leq \varepsilon} V_2(x_1)$$

La trajectoire issue de $(x_1(0), x_2(0))$ tant qu'elle vérifie $\|x_2(t)\| \leq \delta_1$

$$V_2(x_2(t)) \leq \min_{\delta_1 \leq \|x_2\| \leq \varepsilon} V_2(x_1)$$

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.7), l'inégalité $\dot{V}_2(x_2) \leq 0$.
Comme V_2 est décroissante sur les trajectoires contenues dans l'anneau

$\|x_1\| \leq \delta_2$, $\delta_1 \leq \|x_2\| \leq \frac{\varepsilon}{2}$, on en déduit qu'une trajectoire ne peut atteindre la sphère de rayon $\frac{\varepsilon}{2}$ dans $\mathbb{R}^m$. On a prouvé $\|x_1(t)\| \leq \delta_2 < \varepsilon$ et $\|x_2(t)\|\dagger \leq \frac{\varepsilon}{2}$. Ceci termine la démonstration de la stabilité.
On va démontrer l'attractivité locale par le principe d'invariance de LaSalle. Puisque l'origine est stable il existe un voisinage compact $\mathcal{U}$, de l'origine positivement invariant. On va se restreindre $\mathcal{U}$.

On considère la fonction V_1. C'est une fonction de Lyapunov-LaSalle. Par hypothèse

$$\dot{V}_1 = \langle \nabla V_1(x_1) | f_1(x_1) \rangle \leq 0$$

On considère dans $E = \{\dagger(x_1, x_2) \in \mathcal{U} \mid \dot{V}_1(x_1) = 0\}$ 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 ce 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 prÍt que l'on veut de l'origine pour y retourner. La fermeture de cette trajectoire étant compacte, cela contredit la stabilité. La propriété énoncée est vraie.

Cela signifie que le plus grand ensemble invariant contenu dans E est réduit $\{0\}$. Cela montre l'attractivité dans $\mathcal{U}$.

Si une trajectoire est relativement compacte, alors les poins ω-limites sont dans $\{0\} \times \mathbb{R}^m$. En effet pour $t_n \to \infty$ on a $x_1(t_n) \to 0$. Si toutes les trajectoires sont compactes, alors l'ensemble des points ω-lmites 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.

Ξ

Remarque 9 *Si les trajectoires ne sont pas bornées alors on ne peut conclure qu'avec la locale asymptotique stabilité. L'exemple suivant dans $\mathbb{R}^2$, Seibert et Suarez [99], en fourni un contre-exemple.*

$$\begin{cases} \dot{x} &= -x \\ \dot{y} &= y\,(x^2\,y^2 - 1) \end{cases} \tag{A.8}$$

Il est facile de voir que 0 est bien un équilibre globalement asymptotiquement stable du premier système et du système $\dot{y} = -y$. Par symétrie il suffit de considérer les trajectoires dans l'orthant positif.

On considère la famille de fonctions $H_K(x, y) = x\,y - k$

$$\dot{H}_k = \left\langle \nabla H_k \;\middle|\; \begin{bmatrix} -x \\ y\,(x\,y-1) \end{bmatrix} \right\rangle = x\,y\,(x^2\,y^2-2)$$

On voit que les hyperboles $xy-\sqrt{2}=0$ sont invariantes. Les hyperboles $xy-a$ o˘ $a>\sqrt{2}$ sont des frontières et le champ pointe vers les xy croissants. L'origine n'est pas un équilibre globalement asymptotiquement stable . On obtient la figure

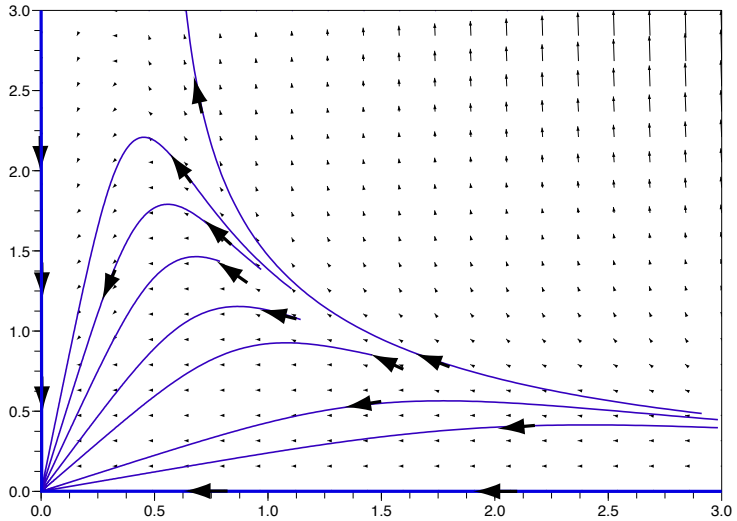


FIGURE A.2 – asymptotique stabilité locale

A.5 Calcul du taux de reproduction de base R_0

Le nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ est un concept clé en épidémiologie et sans conteste une des idées importantes que les mathématiques ont apporté à la théorie des épidémies.

Cette quantité, sans dimension, est le nombre moyen de cas secondaires, engendré par un individu infectieux typique durant sa période d'infectiosité, quand il est introduit dans une population constituée entiérement de susceptibles. On suppose également qu'il y a pas eu d'intervention.

Ce concept est utilisé en écologie, démographie et en épidémiologie. L'apparition de $\mathcal{R}_0$ est relativement récente en épidémiologie et date des années 80. Depuis une trentaine

d'années $\mathcal{R}_0$ est de plus en plus utilisé dans les situations de plus en plus réalistes et sur des modéles de plus en plus compliqués.
Le concept trouve sa base en démographie. Le directeur de bureau des statistiques de Berlin, Richard Böckh introduit et calcule ce qu'il appelle "la propagation totale de la population" (K. Dietz). Dans ce contexte $\mathcal{R}_0$ est le nombre moyen de naissance de filles produit par une femme durant sa vie entiére. C'est A. Lokta (1913) qui introduit la notation $\mathcal{R}_0$ et reconnaît la formule de Böckh

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^\infty p(a)\delta(a)da$$

où $p(a)$ désigne la probabilité pour une femme de survivre à l'âge a et $\beta(a)$ le taux de naissance des filles à l'âge a.
En épidémiologie la premiére note qui anticipe la notion de $\mathcal{R}_0$ est due à Theophil Lotz (1980) (Nichiura, Dietz, Eichner 2006). Il se trouve que $\mathcal{R}_0$ est un seuil. A savoir si $\mathcal{R}_0 < 1$ l'équilibre sans maladie est localement asymptotiquement stable et si $\mathcal{R}_0 > 1$ il est instable. Mais bien d'autres quantités peuvent jouer ce rôle, par exemple $\mathcal{R}_0^n$ pour $n > 0$. C'est Ross qui décrit le premier modéle différentiel et donne les conditions de seuil. Mais le concept en lui-même n'est pas dégagé. La notion fut d'abord introduite par MacDonald dans le contexte du paludisme (1952). En 1975 quatre articles qui montrent l'importance du concept (Dietz, Hethcote, Becker). L'atelier de Dahlem, organisé par May et Anderson en 1982 popularise la notion. Enfin l'article de Diekmann et al. fonde mathématiquement le concept pour toute une série de modéles.

Définition 10 *: Le nombre de reproduction de base est le nombre de cas secondaires produit par un individu infectieux typique au cours de sa période d'infectivité, dans une population constituée entiérement de susceptibles.*

A.5.1 Algorithme de calcul de $\mathcal{R}_0$

Dans ce paragraphe, nous allons considéré la définition du $\mathcal{R}_0$ suivant l'article de P. Van Den Driessche et J. Watmough [108]. On considére le systéme épidémiologique comportant n classes ou compartiments homogénes. Le vecteur x représente l'état du systéme, et x_i est le nombre (ou concentration) d'individus dans le compartiment i. On donne les compartiments de façon que les derniers compartiments correspondent aux compartiments des individus infectés (latents, infectieux...). Les m premiers compartiments sont les indi-

vidus libres de l'infection.
Soit $\mathcal{F}_i(x)$ la vitesse d'apparition des infectieux dans le compartiments i. On note $\mathcal{V}_i^+$ la vitesse de transfert des individus dans le compartiment i par tout autre moyen et $\mathcal{V}_i^-$ la vitesse de transfert hors du compartiment i. On a donc

$$\dot{x} = \mathcal{F}_i(x) + \mathcal{V}_i^+ - \mathcal{V}_i^-$$

On suppose que les fonctions sont au moins C^1. On dit qu'un état du systéme x_0 est sans maladie si les compartiments "infectés" sont vides, ie $(x_0)_i = 0$ pour $i > m$.
On dit qu'un équilibre est un DFE si $X(x_0) = 0$ et x_0 est un état sans maladie.
Pour des raisons biologiques évidentes, on a les propriétés suivant pour ces fonctions

1. $x \geq 0$, $\mathcal{F}_i(x) \geq 0$, $\mathcal{V}_i^+(x) \geq 0$, $\mathcal{V}_i^-(x) \geq 0$
2. si $x_i = 0$ alors $\mathcal{V}_i^- = 0$. Cela dit simplement qu'il ne peut rien sortir d'un compartiment vide.
3. Si $i \leq m$ alors $\mathcal{F}_i(x) = 0$. Cela signifie qu'il ne rentre pas d'infectés dans les compartiments, non infectés.
4. Si x_0 est un état sans maladie alors $\mathcal{F}_i(x_0) = 0$ et pour $i > m$ $\mathcal{V}_i^+(x_0) = 0$. Quand il n'y a aucun infecté, il ne peut y avoir de maladie, donc on reste sans infection.

On va essayer de définir le nombre moyen de ré-infections produit par un individu typique infecté dans une population au voisinage d'un DFE.
Pour cela on va considérer la dynamique du systéme linéarisé au voisinage du DFE, avec la ré-infection bloquée :

$$\dot{x} = D\mathcal{V}(x_0)(x - x_0) = D\mathcal{V}^+(x_0)(x - x_0) - D\mathcal{V}^-(x_0)(x - x_0)$$

Le lemme suivant précise la structure du systéme linéarisé $DX(x_0)$.

Lemme 1 *: (P. Van Driessche et J. Watmough [108])*
Si x_0 est un DFE, alors les matrices $D\mathcal{F}(x_0)$ et $D\mathcal{V}(x_0)$ se décomposent en blocs

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

et

$$D\mathcal{V}(x_0) = \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ 0 & V \end{bmatrix}$$

où $F \geq 0$ et est une matrice de Metzler.

Preuve : De part la propriété (3) de $\mathcal{F}$ alors $\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) = 0$ si $i \leq m$. En effet la propriété (3) implique $\mathcal{F}_i(x) = 0$ si $i \leq m$.
De même de la propriété (2), on a $\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) = 0$ si $j \leq m$. En effet, on a d'aprés la propriété (2) et puisque x_0 est un état sans maladie

$$\mathcal{F}_i(x_0^1, \cdots, x_0^m, \cdots, x_0^j + h, \cdots, x_0^n) = \mathcal{F}_i(0, \cdots, 0, x_0^m, \cdots, x_0^j + h, \cdots, x_0^n) = 0$$

La positivité de F vient du fait que $\mathcal{F}_i(x) - \mathcal{F}_i(x_0) = \mathcal{F}_i(x) \geq 0$

Si e_j désigne $j^{\text{iéme}}$ vecteur de la base canonique de $\mathbb{R}^n$, on a :

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

mais pour $i > m$ et $j \leq m$ on a $\mathcal{V}_i^+(x_0 + te_j) = 0$ car ($x_0 + te_j$ est un état sans maladie et en raison de la propriété (4). De même $\mathcal{V}_i^-(x_0 + te_j) = 0$, car les compartiments à partir de m sont vides (propriétés 2). Cela montre pour $i \geq m$ et $j \leq m$, on a

$$\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) = 0$$

Maintenant pour $i > m$ on a encore $\mathcal{V}_i(x_0) = 0$. Si de plus $i \neq j$, alors la $i^{\text{éme}}$ composante de $x_0 + he_j$ est nulle, par conséquent d'aprés la propriété (2), on a $\mathcal{V}_i(x_0 + he_j) = \mathcal{V}_i^+(x_0 + he_j) \geq 0$. Ce qui prouve bien que les éléments hors diagonale de V sont positifs par passage à la limite de quantité positives. La matrice V est bien une matrice de Metzler. Ce qui achéve la preuve du lemme.

On suppose maintenant que V est une matrice stable. Si $x_i(0)$ est un petit nombre d'individus infectés dans le compartiment $i > m$ au départ. Alors au bout du temps t, la ré-infection étant bloquée on aura pour $j > m$, en raison de la structure de la structure de $D\mathcal{V}(x_0)$

$$x(t)(m+1:n) = (e^{tV} x_0(m+1:n))$$

où l'on note $(x(t)(m+1:n)$ les coordonnées de $m+1$ à n d'un vecteur x.
Pour obtenir le nombre moyen de cas engendrés, il suffit de calculer

$$\int_0^{+\infty} F e^{tV} x_0(m+1:n) dt = -FV^{-1} x_0(m+1:n)$$

car on a supposé V stable. De plus $-V^{-1} \geq 0$ car V est Metzler stable. On peut maintenant interpréter la matrice $-FV^{-1}$. Considérons un individu infecté introduit dans un

compartiment $k > m$ d'une population sans maladie. L'entrée (j, k) de la matrice $-V^{-1}$ est le temps moyen des individu passera dans le compartiment j au cours de sa vie, en supposant que la population reste prés du DFE et que l'on bloque la ré-infection. La valeur (i, j) de la matrice F est la vitesse à laquelle un infecté dans le compartiment j produit des infections dans le compartiment i. Par conséquent l'entrée (i, k) de $-FV^{-1}$ est le nombre espéré de nouvelles infections dans le compartiment i produit par un individu infecté introduit originellement dans le compartiment k. On appellera cette matrice la "next generation matrix".

Définition 11 *: on appelle nombre de reproduction de base le rayon spectral de* $-FV^{-1}$

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

Bibliographie

[1] P. Adda, J.L. Dimi, A. Iggidr, J.C. Kamgang, G. Sallet, and J.J. Tewa. General models of host-parasite systems. global analysis. *DCDS series B*, 8(1) :1–17, 2007.

[2] R M Anderson and R M May. *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control.* Oxford science publications, 1991.

[3] Denise Antona. Connaître l'évolution de l'épidémiologie de l'infection par hbv connaître l'état actuel et l'évolution souhaitable de la couverture vaccinale en france. *post'u*, 2006.

[4] Denise Antona. L'hépatite b aiguë en france : aspects épidémiologiques. Hépato-Gastro,, Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, 12, rue du Val d'Osne, 94415 St Maurice Cedex, vol. 13 n ° 1, janvier-fevrier 2006.

[5] J. Arino, C. C. McCluskey, and P. van den Driessche. Global results for an epidemic model with vaccination that exhibits backward bifurcation. *SIAM J. Appl. Math.*, 64(1) :260–276, 2003.

[6] N. Bame, S. Bowong, J. Mbang, G. Sallet, and J.J. Tewa. Global stability for SEIS models with n latent classes. *Math. Biosci. Eng.*, 5(1) :20–33, 2008.

[7] R P Beasley, L Y Hwang, C C Lin, M L Leu, C E Stevens, W Szmuness, and K P Chen. Incidence of hepatitis b virus infections in preschool children in taiwan. *J Infect Dis*, 146(2) :198–204, 1982 Aug.

[8] E. Beretta and V. Capasso. On the general structure of epidemic systems. Global asymptotic stability. *Comput. Math. Appl., Part A*, 12 :677–694, 1986.

[9] E. Beretta and Y. Takeuchi. Global stability of lotka-volterra diffusion models with continuous time delay. *SIAM J. Appl. Math.*, 48 :627–651, 1988.

[10] Abraham Berman and Robert J. Plemmons. *Nonnegative matrices in the mathematical sciences.* SIAM, 1994.

[11] Nam P. Bhatia and George P. Szegö. *Dynamical systems : Stability theory and applications*. Lecture Notes in Mathematics, No. 35. Springer Verlag, Berlin, 1967.

[12] DÉPARTEMENT VACCINS ET PRODUITS BIOLOGIQUES. Introduction du vaccin contre l'hépatite b dans les services de vaccination infantile. *Organisation mondiale de la Santé*, 2001.

[13] P. Y BOELLE. Theoretical epidemiology and vaccine. *le revue de medecine interne*, 28(161-165), 2007.

[14] B Bonzi, A A Fall, A Iggidr, and G Sallet. Stability of differential susceptibility and infectivity epidemic models. *J Math Biol*, Feb 2010.

[15] Margaret L. Brandeau. Infectious disease control policy : A role for simulation. *Proceedings of the 2008 Winter Simulation Conference*.

[16] S. Busenberg and P. van den Driessche. A method for proving the non-existence of limit cycles. *J. Math. Anal. Appl.*, 172 :463–479, 1993.

[17] B Cvjetanovic, B Delimar, M Kosicek, M Likar, and B Spoljaric. Epidemiological model of hepatitis b. *Ann Acad Med Singapore*, 13(2) :175–184, 1984 Apr.

[18] B Cvjetanovic, N Delimar, M Kosicek, and M Likar. Epidemiological model of hepatitis B with age structure. *Ann Acad Med Singapore*, 16(4) :595–607, 1987.

[19] M. C. de Jong, O. Diekmann, and H. Heesterbeek. How does transmission of infection depend on population size ? In D. Mollison, editor, *Epidemic models. Their structure and relation to data*, pages 85–94. Cambridge University Press, 1995.

[20] Patrick De Leenheer and Sergei S. Pilyugin. Multistrain virus dynamics with mutations : a global analysis. *Mathematical Medicine and Biology*, 25(4) :285–322, 12 2008.

[21] AGENCE NATIONALE DE LA STATISTIQUE ET DE LA DEMOGRAPHIE. Troisième recensement général de la population et de l'habitat – rgph – 2002. 2002.

[22] 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(4) :365–382, 1990.

[23] Odo Diekmann and J. A. P. Heesterbeek. *Mathematical epidemiology of infectious diseases*. Wiley Series in Mathematical and Computational Biology. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2000. Model building, analysis and interpretation.

[24] W J Edmunds, G F Medley, and D J Nokes. The transmission dynamics and control of hepatitis B virus in the gambia. *Stat Med*, 15(20) :2215–2233, 1996.

[25] W J Edmunds, G F Medley, D J Nokes, A J Hall, and H C Whittle. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 253(1337) :197–201, 1993.

[26] W J Edmunds, G F Medley, D J Nokes, C J O'Callaghan, H C Whittle, and A J Hall. Epidemiological patterns of hepatitis b virus (hbv) in highly endemic areas. *Epidemiol Infect*, 117(2) :313–325, 1996.

[27] A. Fall, A. Iggidr, G. Sallet, and J. J. Tewa. Epidemiological models and Lyapunov functions. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 2(1) :55–73, 2007.

[28] Office fédéral de la santé publique. Recommandations pour la prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite b. *Commission fédérale pour les vaccinations*, Mai 2007.

[29] Antoine Flahault. Evolution de l'endémie vhb en france et impact de différents scénarios de vaccination : modèles prévisionnels. *Réunion internationale de consensus*, 2003.

[30] S. Gandon, M. J. Mackinnon, S. Nee, and A. F. Read. Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence. *Nature*, 414(6865) :751–756, 2001.

[31] S. Gandon and D. Troy. The evolutionary epidemiology of vaccination. *J. R. Soc. Interface*, 4 :803–817, 2007.

[32] Sylvain Gandon, Margaret Mackinnon, Sean Nee, and Andrew Read. Imperfect vaccination : some epidemiological and evolutionary consequences. *Proc Biol Sci*, 270(1520) :1129–1136, 2003.

[33] R Garuz, J L Torrea, J M Arnal, T Forcen, C Trinxet, F Anton, and F Antonanzas. Vaccination against hepatitis b virus in spain : a cost-effectiveness analysis. *Vaccine*, 15(15) :1652–1660, Oct 1997.

[34] B. S. Goh. Global stability in many-species systems. *Amer.Naturalist*, (11) :135–143, 1977.

[35] A.B. Gumel, C. C. McCluskey, and P. van den Driessche. Mathematical study of a staged-progression HIV model with imperfect vaccine. *J. Theoret. Biol.*, 68 :2105–2128, 2006.

[36] A.B. Gumel, C. C. McCluskey, and J. Watmough. An SVEIR model for assessing the potential impact of an imperfect anti-sars vaccine. *Math. Biosci. Eng.*, 3(3), 2006.

[37] H. Guo and M.Y. Li. Global dynamics of a staged progression model for infectious diseases. *Math. Biosci. Eng.*, 3(3) :513–525, 2006.

[38] J.K. Hale. *Ordinary differential equations.* Krieger, 1980.

[39] Gary W. Harrison. Global stability of predator-prey interactions. *J. Math. Biol.*, 8 :159–171, 1979.

[40] J. A. P. Heesterbeek. A brief history of R_0 and a recipe for its calculation. *Acta Biotheorica*, 50 :189–204, 2002.

[41] J. A. P. Heesterbeek and K. Dietz. The concept of R_0 in epidemic theory. *Statist. Neerlandica*, 50(1) :89–110, 1996.

[42] Herbert W. Hethcote. Qualitative analyses of communicable disease models. *Math. Biosci.*, 28 :335–356, 1976.

[43] Herbert W. Hethcote. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev.*, 42(4) :599–653 (electronic), 2000.

[44] Herbert W. Hethcote and Horst R. Thieme. Stability of the endemic equilibrium in epidemic models with subpopulations. *Math. Biosci.*, 75(2) :205–227, 1985.

[45] M.W. Hirsch. Systems of differential equations that are competitive or cooperative. iv : Structural stability in three-dimensional systems. *SIAM J. Appl. Math.*, 21 :1125–1234, 1990.

[46] W. Hirsch and S. Smale. *Ordinary differential equations.* Academic Press, 1974.

[47] J. M. Hyman and J. Li. Threshold conditions for the spread of the hiv infection in age-structured populations of homosexual men. *J.theor. Biol.*, 166 :9–31, 1994.

[48] J. M. Hyman and J. Li. Differential susceptibility and infectivity epidemic models. *Math. Biosci. Eng.*, 3, 2006.

[49] James M. Hyman and Jia Li. The reproductive number for an HIV model with differential infectivity and staged progression. *Linear Algebra Appl.*, 398 :101–116, 2005.

[50] James M. Hyman, Jia Li, and E.Ann Stanley. The differential infectivity and staged progression models for the transmission of HIV. *Math. Biosci.*, 155(2) :77–109, 1999.

[51] J.M. Hyman and J. Li. An intuitive formulation for the reproductive number for the spread of diseases in heterogeneous populations. *Math. Biosci.*, 167, 2000.

[52] J.M. Hyman and J. Li. Differential susceptibility and infectivity epidemic models. *J. Math. Biol.*, 50 :626–644, 2005.

[53] J.M. Hyman, J. Li, and E.A. Stanley. The initialization and sensitivity of multigroup models for the transmission of hiv. *J. Theoret. Biol.*, 208 :227–249, 2001.

[54] 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(1) :260–278, 2006.

[55] A. Iggidr, J. Mbang, and G. Sallet. Stability analysis of within-host parasite models with delays. *Math. Biosci.*, 209 :51–75, 2007.

[56] A. Iggidr, J. Mbang, G. Sallet, and J.J. Tewa. multi-compartment models. *DCDS series B*, suppl. volume(Proceedings of the 6th AIMS International Conference, Dynamical Systems and Differential Equations.) :506–519, 2007.

[57] J. A. Jacquez. *Modeling with compartments.* BioMedware, 1999.

[58] J. A. Jacquez and C. P. Simon. Qualitative theory of compartmental systems. *SIAM Rev.*, 35(1) :43–79, 1993.

[59] J. A. Jacquez, C. P. Simon, and J.S. Koopman. The reproduction number in deterministic models of contagious diseases. *Comment. Theor. Biol.*, 2(3), 1991.

[60] J. A. Jacquez, C. P. Simon, J.S. Koopman, L. Sattenspiel, and T. Perry. modeling and analyzing HIV transmission : the effect of contact patterns. *Math. Biosci.*, 92, 1988.

[61] John A. Jacquez, Carl P. Simon, and J. Koopman. Core groups and the r0s for subgroups in heterogeneous sis and si models. In D.Mollison ed., editor, *Epidemics models : their structure and relation to data*, pages 279–301. Cambridge University Press, 1996.

[62] C. F. Kiire. *The epidemiology and prophylasis of hepatitis B in sub-saharan Africa : a view from tropical and subtropical Africa.* Prentice-Hall, 1996.

[63] A. Korobeinikov. Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS models. *Math. Med. Biol.*, 21 :75–83, 2004.

[64] A. Korobeinikov and P.K Maini. A Lyapunov function and global properties for SIR and SEIR epidemiolgical models with nonlinear incidence. *Math. Biosci. Eng.*, 1(1) :57–60, 2004.

[65] A. Korobeinikov and P.K. Maini. A lyapunov function and global properties for sir and seir epidemiological models with nonlinear incidence. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 1(1) :57–60, June 2004.

[66] A. Korobeinikov and P.K Maini. Non-linear incidence and stability of infectious diseases. *Math. Med. Biol.*, 22 :113–128, 2005.

[67] A. Korobeinikov and G.C. Wake. Lyapunov functions and global stability for SIR, SIRS, and SIS epidemiological models. *Appl. Math. Lett.*, 15(8) :955–960, 2002.

[68] Andrei Korobeinikov. Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS epidemic models. *Math. Med. Biol.*, 21(2) :75–83, 2004.

[69] M Kretzschmar, G A de Wit, L J M Smits, and M J W van de Laar. Vaccination against hepatitis b in low endemic countries. *Epidemiol Infect*, 128(2) :229–244, 2002 Apr.

[70] A. Lajmanovich and J.A. Yorke. A deterministic model for gonorrhea in a nonhomogeneous population. *Math. Biosci.*, 28 :221–236, 1976.

[71] 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.

[72] Michael Y. Li, John R. Graef, Liancheng Wang, and János Karsai. Global dynamics of a SEIR model with varying total population size. *Math. Biosci.*, 160(2) :191–213, 1999.

[73] Michael Y. Li and James S. Muldowney. Global stability for the SEIR model in epidemiology. *Math. Biosci.*, 125(2) :155–164, 1995.

[74] Michael Y. Li and James S. Muldowney. A geometric approach to global-stability problems. *SIAM J. Math. Anal.*, 27(4) :1070–1083, 1996.

[75] Michael Y. Li, James S. Muldowney, and P. van den Driessche. Global stability of SEIRS models in epidemiology. *Canad. Appl. Math. Quart.*, 7(4) :409–425, 1999.

[76] Michael Y. Li, Hal L. Smith, and Liancheng Wang. Global dynamics an SEIR epidemic model with vertical transmission. *SIAM J. Appl. Math.*, 62(1) :58–69 (electronic), 2001.

[77] Michael Y. Li and Liancheng Wang. Global stability in some SEIR epidemic models. In *Mathematical approaches for emerging and reemerging infectious diseases : models, methods, and theory (Minneapolis, MN, 1999)*, volume 126 of *IMA Vol. Math. Appl.*, pages 295–311. Springer, New York, 2002.

[78] M.Y. Li and J. S. Muldowney. On r.a. smith's automonmous convergence theorem. *Rocky Mountain J. Math.*, 25 :365–379, 1995.

[79] Yi Li and James S. Muldowney. On Bendixson's criterion. *J. Differ. Equations*, 106(1) :27–39, 1993.

[80] Xiaodong Lin and Joseph W.-H. So. Global stability of the endemic equilibrium and uniform persistence in epidemic models with subpopulations. *J. Aust. Math. Soc., Ser. B*, 34(3) :282–295, 1993.

[81] Wei Min Liu, Herbert W. Hethcote, and Simon A. Levin. Dynamical behavior of epidemiological models with nonlinear incidence rates. *J. Math. Biol.*, 25(4) :359–380, 1987.

[82] Hoofnagle Lok AS, Heathcote JH. management of hepatiis b. Gastroenterology, 2001, 120 : 1828-1853.

[83] David G. Luenberger. *Introduction to dynamic systems. Theory, models, and applications.* John Wiley & Sons Ltd., 1979.

[84] Z.M. Ma, J. Liu, and J. Li. Stability analysis for differential infectivity epidemic models. *Nonlinear Anal. : Real world applications*, (4) :841–856, 2003.

[85] H McCallum, N Barlow, and J Hone. How should pathogen transmission be modelled ? *Trends Ecol Evol*, 16(6) :295–300, 2001.

[86] C. C. McCluskey. Lyapunov functions for tuberculosis models with fast and slow progression. *Math. Biosci. Eng.*, to appear, 2006.

[87] C. C. McCluskey. Global stability fo a class of mass action systems allowing for latency in tuberculosis. *J. Math. Anal. Appl.*, 2007.

[88] C.Connell McCluskey. A model of HIV/AIDS with staged progression and amelioration. *Math. Biosci.*, 181(1) :1–16, 2003.

[89] C.Connell McCluskey and P. van den Driessche. Global analysis of two tuberculosis models. *J. Dyn. Differ. Equations*, 16(1) :139–166, 2004.

[90] B J McMahon, W L Alward, D B Hall, W L Heyward, T R Bender, D P Francis, and J E Maynard. Acute hepatitis b virus infection : relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*, 151(4) :599–603, 1985 Apr.

[91] G F Medley, N A Lindop, W J Edmunds, and D J Nokes. Hepatitis-B virus endemicity : heterogeneity, catastrophic dynamics and control. *Nat Med*, 7(5) :619–624, 2001.

[92] Jaime Mena-Lorca and Herbert W. Hethcote. Dynamic models of infectious diseases as regulators of population sizes. *J. Math. Biol.*, 30(7) :693–716, 1992.

[93] P. Merle. Epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *cancer radiothérapie*, 9 :452–457, 2005.

[94] A Nold. Heterogeneity in disease-transmission modeling. *Math. Biosci.*, 52 :227, 1980.

[95] P Pasquini and B Cvjetanovic. Mathematical models of hepatitis b infection. *Ann Ist Super Sanita*, 24(2) :245–250, 1987.

[96] P Pasquini, N Delimar, M Kosicek, R De Blasio, R Raschetti, and B Cvjetanovic. Impact of hepatitis b immunization strategies on infection rates in italy : a deterministic computer simulation. *Eur J Epidemiol*, 3(1) :19–24, 1987 Mar.

[97] Mohamed Ayad Salif Ndiaye. Enquête démographique et de santé sénégal 2005. *ORC Macro Calverton, Maryland, USA*, Ministère de la Santé et de la Prévention Médicale Centre de Recherche pour le Développement Humain Dakar, Sénégal, Avril 2006.

[98] A Sall Diallo, M. Sarr, Fall Y., C. Diagne, and M. O. Kane. Hepatitis b infection in infantile population of sénégal. Dakar Med, 2004.

[99] P. Seibert and R. Suarez. Global stabilization of nonlinear cascade systems. *Syst. Control Lett.*, 14 :347–352, 1990.

[100] 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(2) :541–576, 1992.

[101] Hadziyannis SJ and Vassilopoulos D. Hepatitis b e antigen-negative chronic hepatitis b. Hepatology, 2001.

[102] H.L. Smith. Periodic orbits of competitive and cooperative systems. *J. Differential Equations*, (65) :361–373, 1986.

[103] H.L. Smith. *Monotone dynamical systems. An introduction ot the theory of competitive and cooperative systems.* AMS, Providence, R.I., 1995.

[104] Y Takeuchi and N. Adachi. The existence of globally stable equilibria of ecosystems of the generalized volterra type. *J. Math. Biol.*, (10) :401–415, 1980.

[105] Horst R. Thieme. Global asymptotic stability in epidemic models. In *Equadiff 82, Proc. int. Conf., Würzburg 1982,*, number 1017 in Lectures Notes in Biomath., pages 608–615. Springer-Verlag, 1983.

[106] Horst R. Thieme. Local stability in epidemic models for heterogeneous populations. In *Mathematics in biology and medicine, Proc. Int. Conf., Bari/Italy 1983,*, Lect. Notes Biomath. 57, pages 185–189. Springer-Verlag, 1985.

[107] Horst R. Thieme. *Mathematics in population biology.* Princeton Series in Theoretical and Computational Biology. Princeton University Press, Princeton, NJ, 2003.

[108] P. van den Driessche and J. Watmough. reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math. Biosci.*, (180) :29–48, 2002.

[109] R.S. Varga. Factorization and normalized iterative methods. In R.E. Langer, editor, *Boundary problems in differential equations*, pages 121–142. university of Wisconsin Press, 1960.

[110] R.S. Varga. *matrix iterative analysis.* Prentice-Hall, 1962.

[111] M. Vidyasagar. Decomposition techniques for large-scale systems with nonadditive interactions : Stability and stabilizability. *IEEE Trans. Autom. Control*, 25 :773–779, 1980.

[112] J R Williams, D J Nokes, G F Medley, and R M Anderson. The transmission dynamics of hepatitis B in the UK : a mathematical model for evaluating costs and effectiveness of immunization programmes. *Epidemiol Infect*, 116(1) :71–89, 1996.

[113] J N Wilson, D J Nokes, and W F Carman. Predictions of the emergence of vaccine-resistant hepatitis b in the gambia using a mathematical model. *Epidemiol Infect*, 124(2) :295–307, 2000.

[114] Jamie N Wilson, D James Nokes, Graham F Medley, and Daniel Shouval. Mathematical model of the antibody response to hepatitis b vaccines : implications for reduced schedules. *Vaccine*, 25(18) :3705–3712, 2007.

[115] J.N. Wilson, D.J. Nokes, and W.F. Carman. Current status of hbv vaccine escape variants - a mathematical model of their epidemiology. *J. viral hepat.*, 5(suppl 2), 1998.

Annexe B

Publications

Math. Model. Nat. Phenom.
Vol. 2, No. 1, 2007, pp. 62-83

Epidemiological Models and Lyapunov Functions

A. Fall[a,c], A. Iggidr [a], G. Sallet [a1] and J.J. Tewa[a,b]

[a] INRIA Lorraine & Université Paul Verlaine, Metz LMAM (UMR CNRS 7122)
I.S.G.M.P. Bât A, Ile du Saulcy, 57045 Metz Cedex 01, France
[b] Université de Yaoundé, Cameroun
[c] Université de Saint-Louis, Sénégal

Abstract. We give a survey of results on global stability for deterministic compartmental epidemiological models. Using Lyapunov techniques we revisit a classical result, and give a simple proof. By the same methods we also give a new result on differential susceptibility and infectivity models with mass action and an arbitrary number of compartments. These models encompass the so-called differential infectivity and staged progression models. In the two cases we prove that if the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0 \leq 1$, then the disease free equilibrium is globally asymptotically stable. If $\mathcal{R}_0 > 1$, there exists an unique endemic equilibrium which is asymptotically stable on the positive orthant.

Key words: nonlinear dynamical systems, global stability, Lyapunov methods, differential susceptibility models
AMS subject classification: 34A34, 34D23, 34D40, 92D30

1. Introduction

The primary objective of this paper is to give two results on global stability for some epidemiological models using Lyapunov techniques. Using a new result for systems of the type $\dot{x} = A(x)\,x$, we revisit a celebrated result of Lajmanovitch and Yorke [39] and give a simple proof. The second result is for differential susceptibility and infectivity models with mass action. We generalize a result of [28, 24]. But before we will give an overview of the literature concerning the problem of stability in epidemiological models

[1]Corresponding author. E-mail: sallet@loria.fr

Article available at http://www.mmnp-journal.org or http://dx.doi.org/10.1051/mmnp:2008011

In [59] J.A. Jacquez says :

> 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.

We denote in this paper by $\mathcal{R}_0$ the basic reproduction number. The basic reproduction number, a key concept in epidemiology, is defined as the expected number of new cases of infection caused by a typical infected individual in a population of susceptibles only and is an ingredient in almost all papers using mathematical modeling for infectious diseases. An abundant literature have been devoted to $\mathcal{R}_0$ (see [8, 10, 67, 17, 18, 34, 59, 66] and the references therein) after the seminal paper [9].

The citation before was written in 1982, at this time no too many results was known. What is the situation 25 year later ? As early as 1976 the stability analysis for the classic SIR or SIRS models was well known [20, 19]. The reason was that the study of stability for these models was reduced to the study of 2-dimensional systems, hence phase methods could be used : Poincaré-Bendixson theorem. Periodic orbits are ruled out using Dulac criteria or condition of Busenberg and van den Driessche [7].

For many infectious diseases the transmission occurs in a heterogeneous population, so the epidemiological model must divide the population into subpopulations or groups, in which the members have similar characteristics. This division into groups can be based not only on mode of transmission, contact patterns, latent period, infectious period, genetic susceptibility or resistance, and amount of vaccination or chemotherapy, but also on social, cultural, economic, demographic, or geographic factors. This is the rationale for the introduction of multi-group models. In the epidemiological literature, the term "multi-group" usually refers to the division of a heterogeneous population into several homogeneous groups based on individual behaviour. The interest in multi-group endemic models origina lly stems from sexual transmitted diseases such as gonorrhea or HIV/AIDS. The pioneering paper of Lajmanovitch and Yorke in 1976 [39] provides a complete description of the dynamics of n groups of SIS systems for subpopulations of constant size. The authors use Lyapunov techniques to prove that either all trajectories in $\mathbb{R}^n_+$ tends to 0, or else there is a unique endemic equilibrium $\bar{x}$ in the positive orthant and trajectories in $\mathbb{R}^n_+ \backslash \{0\}$ tends to $\bar{x}$.

Other types of high dimensional systems are the so-called differential infectivity (DI) and staged progression (SP) models. The staged progression model [59, 29, 34] has a single uninfected compartment, and infected individuals progress through several stages of the disease with changing infectivity. This model is applicable to disea se with changing infectivity during the infectious period such that HIV or disease with asymptomatic carriers such that HBV or tuberculosis. The differential infectivity model has been also introduced to take into account some specificity of HIV/AIDS. In a DI model the infected population is subdivided into subgroups of different infectivity. Upon infection, an individual enters some subgroup with a certain probability and stays in this subgroup until becoming inactive in transmission.

For multigroup SEIRS models of constant size many results have demonstrated the global stability of the disease free equilibrium when $\mathcal{R}_0 < 1$ and the local asymptotic stability of an

unique endemic equilibrium when $\mathcal{R}_0 > 1$ [21, 64, 65]. The most difficult task is the global stability of the endemic equilibrium when $\mathcal{R}_0 > 1$, when this is possible. Actually for general multigroup models the uniqueness of the endemic equilibrium non longer holds and the disease free equilibrium may be locally, but not globally, asymptotically stable [67, 34, 59].

The global stability when $\mathcal{R}_0 > 1$ of SEIR models with constant size has long been conjectured but only proven in 1995 [43]. The proof relies heavily on the competitive structure of the system, and the fact that 3 dimensional competitive systems satisfy the Poincaré-Bendixson theorem [22, 61, 60]. When the system is not competitive another approach consists to show that the system satisfies a Bendixson criterion which is robust under $\mathcal{C}^1$ perturbation [44, 62, 41, 48].

Since these path-breaking papers numerous results of global stability for the endemic equilibrium have been obtained for low dimensional systems;

- For SEIRS systems, with fraction of classes (then the system reduces to a 3-dimensional systems) for small or large temporary immunity [45],
- For SEIR model with vertical transmission [46]. The study of stability is reduced to a 3-dimensional system. Since this system is not competitive the second approach is used,
- For SEIR model with varying population size [42] for the system of fraction of classes,
- For SIRV models (V for vaccinate class) with constant population size and mild parameters constraints [2],
- For SVEIR models [14] with small mortality,
- For Staged progression models in dimension 3 and 4 [53],
- For SEI models with immigration of latent and infectious [54],
- A model of dengue which is reduced to a 3 dimensional competitive system [67],
- A 5 dimensional staged progression model [13], for which the asymptotic stability of the endemic equilibrium reduces to a 3 dimensional system permitting to apply the Li-Muldowney technique [44].

For arbitrary dimensional system, the most promising method may be that of Lyapunov. The systematic use of Lyapunov function in studying stability problems is relatively recent. The exception is the result of Lajmanovitch and Yorke evoked before. However, Lasalle-Lyapunov theory has been used in [50, 57, 34, 59] to study the stability of classic SIRS models.

In 2004, Korobeinikov and Maini using a Lyapunov function [36] demonstrate simply the result of Li and Muldowney for the endemic equilibrium. The Lyapunov function used is $V = \sum_{i=1}^{n} a_i(x_i - \bar{x}\,\ln x_i)$. This function has a long history of application to Lotka-Volterra models [5, 12, 16, 63] and was originally discovered by Volterra himself, although he did not use the

vocabulary and the theory of Lyapunov functions. Since epidemic models are "Lotka-Volterra" like models, the pertinence of this function is not surprising. This Volterra-Lyapunov function has been used in epidemiological models at the end of the eighties.

Beretta and Capasso [4] use a skew-symmetry condition on the Jacobian of the matrix of the system to give a necessary condition for the global stability of the endemic equilibrium.

For a SIRS multigroup model with constant subgroup sizes, Lin and So [49] show that the endemic equilibrium is globally asymptotically stable if the contact rate between subgroups is small. These two results are actually perturbation results of the situation where the endemic equilibrium is known to be globally stable.

Since the publication of the result of Korobeinikov and Maini the "Volterra-like" Lyapunov functions has been used to address the stability of high-dimensional systems with mass action. The difficulty is in choosing the coefficient and in proving that the derivative is nonnegative. The global stability of DI model with mass action is demonstrated in [52]. The global stability of SP model, eventually with latent classes, with mass action is proved in [15, 32]. Stability of intra-host models with different strains [30] (which contained as a particular case, $SE_1 \cdots E_k IR$ models with multiple strains) is treated in [1, 30]. The stability of differential and staged progression latent classes, with one infectious class is solved in [32]. Two models of tuberculosis are studied in [55]. The stability of a model with complex graph interaction between latent classes and one infectious class is addressed in [56].

We give a brief outline of the paper. In Section 2, we consider a system similar to the system in [39]. We compute $\mathcal{R}_0$ and prove that if $\mathcal{R}_0 \leq 1$, the DFE is globally asymptotically stable and if $\mathcal{R}_0 > 1$, then a unique equilibrium exists which is globally asymptotically stable on $\mathbb{R}^n_+ \backslash \{0\}$. In Section 3, we present a system with different classes of susceptible individuals and staged progression through latency and infectious classes. Using a "Volterra-like" Lyapunov function we obtain results as before : if $\mathcal{R}_0 \leq 1$ the DFE is globally asymptotically stable and if $\mathcal{R}_0 > 1$ then a unique equilibrium exists which is globally asymptotically stable on the positive orthant.

2. A n groups SIS model

Throughout the paper we will use the following classical notations. We identify vectors of $\mathbb{R}^n$ with $n \times 1$ column vectors. The Euclidean inner product is denoted by $\langle \, | \, \rangle$, then $\|z\|_2^2 = \langle z \mid z \rangle$ is the usual Euclidean norm. The family $\{e_1, \cdots, e_n\}$ denotes the canonical basis of the vector space $\mathbb{R}^n$. We denote by $\mathbf{1}$ the vector with all components equal to 1, i.e. $\mathbf{1} = e_1 + \cdots + e_n$.

If $x \in \mathbb{R}^n$ we denote by x_i the i-th component of x. Equivalently $x_i = \langle x \mid e_i \rangle$. For a matrix A we denote by $A(i,j)$ the entry in row i, column j. For matrices A, B we write $A \leq B$ if $A(i,j) \leq B(i,j)$ for all i and j, $A < B$ if $A \leq B$ and $A \neq B$, $A \ll B$ if $A(i,j) < B(i,j)$ for all i and j. The notation A^T denotes the transpose of A. Then $\langle v_1 \mid v_2 \rangle = v_1^T v_2$. The notation A^{-T} will denote the transpose of the inverse of A. If $x \in \mathbb{R}^n$, we denote by $\mathrm{diag}(x)$ the diagonal matrix whose diagonal elements are given by x.

A Metzler matrix A is a matrix such that $A(i,j) \geq 0$ for any indices $i \neq j$ [6, 33, 51]. These matrices are also called quasipositive matrices [61]. Metzler matrices are the opposite of M-

matrices [6, 67]. We prefer to use Metzler matrices since they appear naturally in compartmental systems.

In this section we will consider the following system

$$\dot{x} = \Big[D + B - \text{diag}(x)\, B\Big]\, x. \tag{2.1}$$

where D is a stable Metzler matrix and $B \geq 0$ is a nonnegative irreducible matrix.

To motivate the consideration of such a system we consider n groups with constant population size and a disease which confer no immunity after recovery. We model the contact by the mass action law. If we denote by S_i and I_i the respective number of susceptible and infectious individuals in group i, $N_i = S_i + I_i$, the system is, for $i = 1, \cdots, n$

$$\begin{cases} \dot{S}_i &= \mu_i\, N_i - \mu_i\, S_i - \sum_{j=1}^{n} \beta_{i,j}\, \frac{S_i}{N_i}\, I_i + \gamma_i\, I_i \\ \\ \dot{I} &= \sum_{j=1}^{n} \beta_{i,j}\, \frac{S_i}{N_i}\, I_i \, - (\gamma_i + \mu_i)\, I_i. \end{cases} \tag{2.2}$$

Since the population is constant, it is sufficient to know the I_i. If we set $x_i = \dfrac{I_i}{N_i}$, $\tilde{\beta}_{i,j} = \beta_{i,j}\, N_j$ and $\alpha_i = \gamma_i + \mu_i$ we obtain a system of ODE

$$\dot{x}_i = \, (1 - x_i) \sum \tilde{\beta}_{i,j}\, x_j - \alpha_i\, x_i. \tag{2.3}$$

that we can write in compact form

$$\dot{x} = \Big[D + B - \text{diag}(x)\, B\Big]\, x. \tag{2.4}$$

with $B = \Big(\tilde{\beta}_{i,j}\Big)$ and $D = -\text{diag}(\alpha_i)$. This system is the system considered in [39], where the system addressed has the structure of (2.1). In this model, the matrix B describes the contact interaction between groups. We recall the following definition [6, 61, 66].

Definition 2..1. *A matrix A of size $n \times n$, $n \geq 2$ is called irreducible if for any proper subset I of $\{1, \cdots, n\}$ there are $i \in I$ and $j \notin I$ such that $A(i, j) \neq 0$.*

Epidemiogically speaking the irreducibility of B (or Q) means that no group is contact isolated in and out from the remaining groups. It is now easy to interpret the meaning of the system (2.1). The matrix D describes the transfer of individuals out of compartments and $B - \text{diag}(x)\, B$ the disease transmission. The model can also be written $\dot{x} = [D + \text{diag}(1 - x)\, B]\, x$. It is clear that $[0, 1]^n$ is a compact positively invariant absorbing set for this system.

2.1. The basic reproduction number

We denote by $\rho(A)$ the spectral radius of a matrix A, which is defined, if $\text{Sp}(A)$ denotes the spectrum of A, by

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

and the stability modulus $\alpha(A)$

$$\alpha(A) = \max\{\Re(\lambda) \ \mid \lambda \in (Sp(A)\}.$$

Using the framework of [67] the matrix $-D^{-1}B$ is the next generation matrix of (2.1) and the basic reproduction number is $\mathcal{R}_0 = \rho(-D^{-1}B)$. We now will use a result of Varga [69, 68] (rewritten in term of Metzler matrices)

Definition 2..2 (Regular splitting)**.** *: For a real Metzler matrix* $\mathbf{M}$*,* $\mathbf{M} = \mathbf{\Lambda} + \mathbf{N}$ *is a regular splitting if* $\mathbf{\Lambda}$ *is a Metzler stable matrix and* $\mathbf{N} \geq \mathbf{0}$ *is a nonnegative matrix.*

Now we can give the following classical theorem.

Proposition 2..1 (Varga, 1962, Theorem 3.13, [69])**.** *Let* $\mathbf{M} = \mathbf{\Lambda} + \mathbf{N}$ *be a regular splitting of* $\mathbf{M}$*, a real Metzler matrix. Then* $\mathbf{M}$ *is Metzler stable if and only if* $\rho(-\mathbf{N}\mathbf{\Lambda}^{-1}) < 1$.

The proof of Proposition 2..1 is in Varga (1960). It is also in Bermann and Plemmons [6]: the condition N_{45} expressed in terms of M-matrices. We see from this proposition, by a continuity argument, that for any regular splittings of a Metzler matrix $\mathbf{M}$ we have

$$\begin{aligned} \alpha(\mathbf{M}) < 0 &\Longleftrightarrow \rho(-\mathbf{N}\mathbf{\Lambda}^{-1}) < 1, \\ \alpha(\mathbf{M}) = 0 &\Longleftrightarrow \rho(-\mathbf{N}\mathbf{\Lambda}^{-1}) = 1. \end{aligned} \tag{2.5}$$

Thus any regular splitting gives an equivalent threshold condition $\alpha(M)$ on the parameters. This has a consequence for our system : $D + B$ is a regular splitting and the stability of $D + B$ is completely related to $\mathcal{R}_0$ and its position relatively to 1. Since this equivalence is independent from the splitting, we can replace the system (2.1) by the same system where we assume that D is a diagonal matrix and incorporating the off-diagonal elements in B, this modification let the new matrix B still irreducible. This does not change the generality of the conclusion. However only the original $\rho(-D^{-1}B)$ has a biological meaning, the others are equivalent thresholds. From now on we will assume that D is a diagonal matrix.

2.2. Existence and uniqueness of an endemic equilibrium

We will show that there exists a unique equilibrium $\bar{x} \gg 0$ if and only if $\mathcal{R}_0 > 1$. An equilibrium such that $\bar{x} \gg 0$ is called a strongly endemic equilibrium. The method of proof is inspired by the methods used by Thieme [21, 66, 64]. We show that if there exists an endemic equilibrium $\bar{x} > 0$ then $\mathcal{R}_0 > 1$. For the convenience of the reader we recall the following result on Metzler matrices [6]

Theorem 2..1. *Let* A *be an irreducible Metzler matrix*

1. *If there exists* $x > 0$ *such that* $A\,x > \lambda\,x$ *then* $\alpha(A) > \lambda$.

2. *If there exists $x > 0$ such that $\mu\, x > A\, x$ then $\mu > \alpha(A)$.*

If A is only Metzler, the preceding relations hold with $>$ replaced by $\geq$. If A is an irreducible nonnegative matrix, we have analogous inequalities, obtained in replacing the stability modulus $\alpha(A)$ by the spectral radius $\rho(A)$ in the preceding inequalities.

If there exists an endemic equilibrium $\bar{x} > 0$ it satisfies

$$\bar{x} = -D^{-1} B\, \bar{x} + \text{diag}(\bar{x})\, D^{-1} B\, \bar{x}.$$

Since D is a Metzler matrix, then $-D^{-1} > 0$ [61]. As B is irreducible and $-D$ diagonal, with positive diagonal terms, $-D^{-1}B$ is also irreducible. Therefore $-D^{-1}B\,\bar{x} \gg 0$ and from the preceding relation, we deduce $\bar{x} \gg 0$. A consequence is also $\text{diag}(\bar{x})\, D^{-1}B\,\bar{x} \ll 0$. Finally we obtain

$$\bar{x} \;<\; -D^{-1} B\, \bar{x}.$$

which in turn implies using Theorem 2..1

$$\mathcal{R}_0 = \rho(-D^{-1}B) > 1.$$

Conversely, we have to show that if $\mathcal{R}_0 > 1$, then there exists a unique strongly endemic equilibrium. An equilibrium satisfies

$$(D + B)\, \bar{x} = \text{diag}(\bar{x})\, B\, \bar{x},$$

equivalently,

$$\bar{x} + \text{diag}(\bar{x})\, \left(-D^{-1} B\, \bar{x}\right) = \bar{x} + \text{diag}(-D^{-1} B\, \bar{x})\, \bar{x} = -D^{-1} B\, \bar{x},$$

which can be written

$$\left[I + \text{diag}\left(-D^{-1} B\, \bar{x}\right)\right] \bar{x} = -D^{-1} B\, \bar{x}.$$

Hence

$$\bar{x} = \left[\text{diag}\, \left(\mathbf{1} - D^{-1} B\, \bar{x}\right)\right]^{-1} \left(-D^{-1} B\right)\, \bar{x}.$$

We are reduced to find a fixed point for the application $H : [0,1]^n$ in $[0,1]^n$

$$H(x) = \left[\text{diag}\, \left(1 - D^{-1} B\, x\right)\right]^{-1} \left(-D^{-1} B\right)\, x.$$

Let be $A = D^{-1}B$ the next generation matrix. Since $\mathcal{R}_0 = \rho(-D^{-1}B)$ and $A = -D^{-1}B$ is a nonnegative irreducible matrix, from the Perron-Frobenius Theorem there exists $v \gg 0$ such that

$$A\, v = \mathcal{R}_0\, v.$$

We choose ε sufficiently small such that for any index i

$$1 + \varepsilon\, \mathcal{R}_0\, v_i \leq \mathcal{R}_0.$$

This is possible since $\mathcal{R}_0 > 1$. We deduce

$$1 \leq \frac{\mathcal{R}_0}{1 + \varepsilon\, \mathcal{R}_0\, v_i},$$

and

$$\varepsilon\, v_i \leq \frac{\mathcal{R}_0 \varepsilon v_i}{1 + \varepsilon\, \mathcal{R}_0\, v_i} = \frac{(A\, \varepsilon\, v)_i}{1 + (A\, \varepsilon\, v)_i}.$$

We have proved that there exists $\varepsilon > 0$ such that $\varepsilon\, v \leq H(\varepsilon\, v)$. We also have $\varepsilon > 1$ and $\varepsilon\, v \leq v$.

A similar argument shows that we can choose λ with $0 < \lambda\, v_i \leq 1$ and λ large enough such that

$$\frac{\mathcal{R}_0}{1 + \mathcal{R}_0\, \lambda\, v_i} \leq 1,$$

which is equivalent to $\dfrac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0} \leq \lambda\, v_i$. This implies $H(\lambda\, v) \leq \lambda\, v$. Choosing $\varepsilon \leq \lambda$ we have $\varepsilon\, v \leq H(\varepsilon\, v)$ and $H(\lambda\, v) \leq \lambda\, v \leq 1$. Since H is a monotone function, H maps the parallelepiped

$$K = \{x \mid \varepsilon\, v \leq x \leq \lambda\, v\} \subset]0, 1[^n,$$

into itself. By Brouwer fixed point Theorem we know that H has a fixed point ω in K. This is an endemic equilibrium since $0 \ll \varepsilon\, v \leq \omega$.

It remains to show the uniqueness.

Lemma 2..1. *If $\omega \gg 0$ is a strongly endemic equilibrium and if $\bar{x}$ is another equilibrium then $\bar{x} \leq \omega$.*

Proof Let $\xi = \max\limits_{i=1,\cdots,n} \dfrac{\bar{x}_1}{\omega_1}$. We have $\bar{x} \leq \xi\omega$ and there exists an index i_0 such that $\bar{x}_{i_0} = \xi\, \omega_{i_0}$. Since A is nonnegative and $\bar{x}$ a fixed point of H we have the following inequalities

$$\bar{x}_{i_0} = \frac{(A\bar{x})_{i_0}}{1 + (A\bar{x})_{i_0}} \leq \frac{(A\xi\, \omega)_{i_0}}{1 + (A\, \xi\, \omega)_{i_0}} = \frac{\xi\ (A\, \omega)_{i_0}}{1 +\ \xi\ (A\ \omega)_{i_0}}.$$

By contradiction assume that $\xi > 1$. From the last inequality we have

$$\bar{x}_{i_0}\ <\ \frac{\xi\ (A\, \omega)_{i_0}}{1 +\ (A\ \omega)_{i_0}}.$$

But since $\bar{\omega}$ is a fixed point

$$\bar{x}_{i_0}\ <\ \frac{\xi\ (A\, \omega)_{i_0}}{1 +\ (A\ \omega)_{i_0}} = \xi\, \omega_{i_0} = \bar{x}_{i_0}.$$

Therefore we obtain a contradiction. □

We need a second lemma to end the proof.

Lemma 2..2. *If $\omega > 0$ is an endemic equilibrium and if A is irreducible then $\omega \gg 0$.*

Proof Since $\omega > 0$ and A is irreducible, then we have $A\,\omega \gg 0$. Since components of ω are given by

$$\omega_j = \frac{(A\,\omega)_j}{1 + (A\,\omega)_j} > 0,$$

the assertion of the lemma is obtained. □

The two lemmas prove that there exists an unique strongly endemic equilibrium.

2.3. A theorem on stability

To study the stability we need the following result which can be considered as a dual result to LaSalle's theorem [40].

Theorem 2..2. *Let G be an open set, containing the origin, which is positively invariant for the system $\dot{x} = A(x).x$, where $A(x)$ is a Metzler matrix, depending continuously on x. We assume that there exists $c^T \gg 0$ such that $c^T\,A(x) \ll 0$ for any $x \in G$, $x \neq 0$. Then the origin is globally asymptotically stable on G.*

Proof Let us consider on G the Lyapunov function

$$V(x) = \sum_{i=1}^{n} c_i \mid x_i \mid .$$

We define $\varepsilon_z = \text{sign}(z)$, i.e. $|x_i| = \varepsilon_{x_i}\,x_i$. This function is locally Lipschitz. The Dini derivative can be defined [40]. We have

$$\begin{aligned}
\dot{V} &= \sum_{i=1}^{n} c_i\,\varepsilon_{x_i}\,\dot{x}_i \\
&= \sum_{i=1}^{n} c_i\,\varepsilon_{x_i} \sum_{j=1}^{n} a_{ij}\,x_j \\
&= \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} c_i\,\varepsilon_{x_i}\;a_{ij}\,x_j \\
&= \sum_{j=1}^{n} \varepsilon_{x_j} x_j \sum_{i=1}^{n} c_i\,\varepsilon_{x_j}\varepsilon_{x_i}\,a_{ij} \\
&= \sum_{j=1}^{n} \varepsilon_{x_j} x_j \left[c_j\,a_{jj} + \sum_{i \neq j} c_i\,\varepsilon_{x_j}\varepsilon_{x_i}\,a_{ij} \right] \\
&\leq \sum_{j=1}^{n} \varepsilon_{x_j} x_j \left[c_j\,a_{jj} + \sum_{i \neq j} c_i\;a_{ij} \right] = \sum_{j=1}^{n} |x_j|\,(c^T\,A)_j \leq 0.
\end{aligned}$$

Since $c^T A(x) \ll 0$ on G, then the function $\dot{V}$ is negative definite. This ends the proof by the Lyapunov theorem.

□

2.4. Global stability of the DFE

We have the following result.

Theorem 2..3. *The DFE of the system (2.1), which is the origin, is globally asymptotically stable if and only if* $\mathcal{R}_0 \leq 1$.

Proof Assume that $\mathcal{R}_0 = \rho(-D^{-1}B) \leq 1$. We have seen from Proposition 2..1 that this is equivalent to the stability of the matrix $D + N$. From the Perron-Frobenius theorem, since $D + B$ is irreducible, it follows that there exists an eigenvector $c \gg 0$ such that $(D+B)^T c = \alpha(D+B)\, c$. We choose the Lyapunov function

$$V(x) = \langle c \mid x \rangle,$$

positive definite on $\mathbb{R}^n_+$ and we have

$$\dot{V}(x) = \langle (D+B)^T\, c \mid x \rangle - \langle diag(x)Bx \mid c \rangle \leq 0.$$

If $D + B$ is stable, i.e. $\alpha(D + B) < 0$, the proof is finished, since this quantity is negative definite. It remains to study the case where $\alpha(D + B) = 0$, or equivalently $\mathcal{R}_0 = 1$.

We apply Lasalle's invariance principle. We consider the largest invariant set contained in

$$E = \{x \mid \text{diag}(x)Bx = 0\}.$$

The irreducibility of B implies $\mathcal{L} = \{0\}$. Indeed if $x \in \mathcal{L} \subset E$ we have for all (i, j),

$$x_i \sum_j \beta_{ij}\, x_j = 0.$$

The quantities are positive, this implies that for any couple of indices $\beta_{ij}\, x_i\, x_j = 0$. By contradiction assume that i_0 is such that $x_{i_0} \neq 0$. There exists an index i_1 such that $\beta_{i_1,i_0} \neq 0$, from the irreducibility of B. It follows $x_{i_1} = 0$. The trajectory $x(t)$ from x, satisfies for a small positive time $x(t)_{i_0} \neq 0$. Hence $x(t)_{i_1} = 0$. By invariance of $\mathcal{L}$ we must have

$$\dot{x}_{i_1} = -\sum_j \beta_{i_1,j}\, x_j = 0.$$

Which in turn implies $x_{i_2} = 0$ for any $\beta_{i_1,i_2} \neq 0$. In the other words, if the node i_2 is connected by an oriented path to the node i_1, then $x_{i_2} = 0$. By a finite induction we deduce that we have $x_i = 0$ for any node connected to the node i_1. Since by irreducibility [6] the graph associated to B is strongly connected, we have $x_{i_0} = 0$. This gives a contradiction.

□

2.5. Global stability of the endemic equilibrium

Theorem 2..4. *The endemic equilibrium of the system (2.1) is globally asymptotically stable on* $\mathbb{R}^n \setminus \{0\}$ *if and only if* $\mathcal{R}_0 > 1$.

Proof Since $\mathcal{R}_0 > 1$, then there exists an unique equilibrium $\omega \gg 0$. We write (2.4) under new coordinates $x + X + \omega$. Using the definition of $\omega : (D + B)\,\omega - \text{diag}(x)Bx = 0$, we get

$$\dot{X} = \left[D + \text{diag}(1 - X - \omega)\,B - \text{diag}(B\,\omega)\right] X. \tag{2.6}$$

Since ω is in $]0, 1[^n$ which is an absorbing set, it is sufficient to consider (2.1) on this set, or equivalently, when $x \leq 1$. In this case $\text{diag}(1 - X - \omega) = \text{diag}(1 - x)$ and the matrix

$$A(X) = D + \text{diag}(1 - X - \omega)\,B - \text{diag}(B\,\omega)$$

is Metzler. X is in the compact set $-\omega + [0, 1]^n$.

We apply (2..2). We know that for any irreducible $B \geq 0$, for any Metzler stable D such that $\rho(-D^{-1}B) > 1$ there exists $\omega \gg 0$ such that

$$(D - \text{diag}(B\,\omega)\ + B)\,\omega = 0.$$

In other words $A(-\omega)$ satisfies $A(-\omega)\,\omega = 0$. From Proposition (2..1) we deduce $\alpha(A(-\omega)) = 0$. Since this matrix is irreducible, and transposing, we know that there exists $c \gg 0$ such that

$$c^T\,A(-\omega) = c^T\,(D - \text{diag}(B\,\omega)\ + B) = 0.$$

Then for $X + \omega \gg 0$ (i.e. $x \gg 0$, we have

$$c^T\,A(X) = -c^T\,(X + \omega)\,B \ll 0.$$

This proves the stability on $]0, 1[^n$. Since the vector field is strictly entrant, this ends the proof on $\mathbb{R}^n \setminus \{0\}$.

□

3. A differential susceptibility and infectivity model

We consider the following model

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - \mu\,S - \text{diag}(B\,I)\,S \\ \dot{I} &= \langle B\,I \mid S\rangle\,e_1 + A\,I, \end{cases} \tag{3.1}$$

where $S \in \mathbb{R}^n_+$ is the state of susceptible individuals and $I \in \mathbb{R}^k_+$ is the state of infectious. The matrix $B \geq 0$ represents the coefficients of infectivity, actually $B(i, j)$ is the contact and infectivity of I_j in the group S_i. As usual, e_1 is the first vector of the canonical basis of $\mathbb{R}^k$. Finally, A is a stable Metzler matrix and represents the evolution through the infectious stages. This model

encompass known models of DI, SP, or differential susceptibility models . We generalize the results obtained in [28, 24].

It is straightforward to check that the nonnegative orthant is positively invariant by this system, that there exists a compact positively invariant absorbing set. The DFE is given by $(S^*, 0) \in \mathbb{R}^n_+ \times \mathbb{R}^k_+$ where $S^* = \frac{1}{\mu}\,\Lambda$.

3.1. Basic reproduction ratio

We can give a simple elegant formula for the $\mathcal{R}_0$ (compare with [28, 24]). To obtain $\mathcal{R}_0$ we can use the techniques developed in [67]. We claim that

$$\mathcal{R}_0 = \langle B(-A^{-1})\, e_1 \mid S^* \rangle. \tag{3.2}$$

We use the expression $(-A^{-1})$ to put the emphasis on the fact that $(-A^{-1}) > 0$ because A is Metzler stable. Using the framework of [67], we denote by $\mathcal{F}_i(S, I)$ the rate of appearance of new infections in compartment i, and by $\mathcal{V}_i(S, I)$ the rate of transfer of individuals in and out the compartment i by all other means. The matrix $\mathcal{V}$ is the "mass" balance of the compartments. Note that our $\mathcal{V}$ is the opposite of the same used in [67]. Then

$$\mathcal{F}(S, I) = \begin{bmatrix} 0 \\ \langle B\, I \mid S \rangle\, e_1 \end{bmatrix},$$

and

$$\mathcal{V}(S, I) = \begin{bmatrix} \Lambda - \mu\, S - \text{diag}(B\, I)\, S \\ A\, I \end{bmatrix}.$$

The Jacobian matrices are

$$D\mathcal{F}(x, y) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ e_1\,(BI)^T & e_1\, S^T\, B \end{bmatrix}, \quad D\mathcal{V}(x, y) = \begin{bmatrix} -\mu\, I - \text{diag}(BI) & -\text{diag}(S)\, B \\ 0 & A \end{bmatrix}$$

Noting that we have sorted the variables in the reverse order in comparison with [67], we set $F = x^*\, \mathbf{b}\, \beta^T$ and $V = A$. It is proved in [67] that the basic reproduction number is the spectral radius of the next generation matrix for the model, namely $-FV^{-1}$ computed at the DFE (the minus sign comes from Metzler matrices used in place of M-matrices),

$$\mathcal{R}_0 = \rho(-FV^{-1}) = \rho(e_1\, S^{*T}\, B\, (-A^{-1})).$$

It is clear that $e_1\, S^{*T}\, B\, (-A^{-1})$ is a rank one matrix, the only nonzero eigenvalue is given by $S^{*T}\, B\, (-A^{-1})\, e_1$, which is exactly our claim.

3.2. Global stability of the DFE

We have the following theorem.

Theorem 3..1. *If $\mathcal{R}_0 \leq 1$ then the DFE is globally asymptotically stable on the nonnegative orthant. If $\mathcal{R}_0 > 1$ the DFE is unstable.*

Proof We will introduce some notation to simplify the exposition of the proof. Actually these notations are used in MATLAB and SCILAB. For two matrices M and N of same size we denote by $D = M./N$ the matrix which is defined by $D(i,j) = M(i,j)/N(i,j)$. In the same spirit $L = \ln M$ will denote the matrix defined by $L(i,j) = \ln(M(i,j))$. We can now define the Lyapunov-LaSalle function on $\mathbb{R}^n_+ \times \mathbb{R}^k_+ \setminus \{S^*\} \times \mathbb{R}^k_+$:

$$V_{DFE}(S,I) = \mathcal{R}_0 \langle \mathbf{1} \mid S - S^* \rangle - \mathcal{R}_0 \langle S^* \mid \ln S - \ln S^* \rangle + \langle B(-A^{-1})\, I \mid S^* \rangle.$$

We have, using the fact that $\Lambda = \mu\, S^*$:

$$\begin{aligned} \dot{V}_{DFE} = \mu\, \mathcal{R}_0 \langle \mathbf{1} \mid S^* \rangle - \mathcal{R}_0 \langle \mathbf{1} \mid \mathrm{diag}(BI)\, S \rangle - \mu\, \mathcal{R}_0 \langle \mathbf{1} \mid S \rangle \\ - \mu\, \mathcal{R}_0 \langle S^*./S \mid S^* \rangle + \mathcal{R}_0 \langle \mathrm{diag}(BI)\, \mathbf{1} \mid S^* \rangle + \mu\, \mathcal{R}_0 \langle \mathbf{1} \mid S^* \rangle \\ + \langle BI \mid S \rangle \langle B(-A^{-1})\, e_1 \mid S^* \rangle - \langle BI \mid S^* \rangle. \end{aligned} \tag{3.3}$$

Taking into account the formula (3.2) on $\mathcal{R}_0$ with the relations

$$\langle \mathbf{1} \mid \mathrm{diag}(BI)\, S \rangle = \langle BI \mid S \rangle,\ \langle \mathrm{diag}(BI)\, \mathbf{1} \mid S^* \rangle = \langle BI \mid S^* \rangle$$

and $\langle \mathbf{1} \mid S \rangle = \langle S^* \mid S./S^* \rangle$ the preceding equation becomes

$$\dot{V}_{DFE} = \mu\, \mathcal{R}_0 \langle \mathbf{2} - S^*./S - S./S^* \mid S^* \rangle + (\mathcal{R}_0 - 1) \langle BI \mid S^* \rangle.$$

The inequality between the arithmetic and the geometric means and $\mathcal{R}_0 \leq 1$ imply $\dot{V}_{DFE} \leq 0$. The largest invariant set contained in the set $\{(S,I) \mid \dot{V}_{DFE}(S,I) = 0\}$ satisfies the relation $S = S^*$. Since A is a stable Metzler matrix, by Lasalle's invariance principle [40] the DFE is globally asymptotically stable. This ends the proof

□

3.3. Endemic equilibrium

Theorem 3..2. *There exists a unique endemic equilibrium in the nonnegative orthant if and only if $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Proof. We look for an equilibrium $(\bar{S}, \bar{I})$ with $\bar{I} > 0$. From the relations

$$\begin{cases} 0 &= \Lambda - \mu\, \bar{S} - \mathrm{diag}(\bar{B}\, \bar{I})\, \bar{S}, \\ 0 &= \langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle\, e_1 + A\, \bar{I} \end{cases} \tag{3.4}$$

we deduce, since A is Metzler stable, that $\bar{I} = \langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle\, (-A^{-1})\, e_1$. From the second relation of (3.4) and taking the inner product with e_1 we obtain $\langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle = -\langle A\, \bar{I} \mid e_1 \rangle$. Finally

$$\bar{I} = -\langle A\,\bar{I} \mid e_1\rangle\,(-A^{-1})\,e_1. \tag{3.5}$$

Then to compute $\bar{I}$ it is sufficient to find $-\langle A\,\bar{I} \mid e_1\rangle$.

Again with the expression $\bar{I} = \langle \bar{B}\,\bar{I} \mid \bar{S}\rangle\,(-A^{-1})\,e_1$, we get

$$\langle \bar{B}\,\bar{I} \mid \bar{S}\rangle = \langle \bar{B}\,\bar{I} \mid \bar{S}\rangle\,\langle B(-A^{-1})e_1 \mid \bar{S}\rangle.$$

If $\langle \bar{B}\,\bar{I} \mid \bar{S}\rangle \neq 0$ then we have

$$\langle B(-A^{-1})e_1 \mid \bar{S}\rangle = 1. \tag{3.6}$$

From the first equation in (3.4) we have

$$\bar{S} = \left[\text{diag}(\mu\,\mathbf{1} + B\bar{I})\right]^{-1}\Lambda = \left[\text{diag}(\mathbf{1} + \frac{1}{\mu}B\bar{I})\right]^{-1} S^*. \tag{3.7}$$

Using this value of $\bar{S}$ and of $B\bar{I}$ in (3.6) gives

$$\left\langle B(-A^{-1})e_1 \;\middle|\; \left[\text{diag}(\mathbf{1} - \frac{\langle A\,\bar{I} \mid e_1\rangle}{\mu}B(-A^{-1})e_1)\right]^{-1} S^* \right\rangle = 1.$$

In other words $-\langle A\,\bar{I} \mid e_1\rangle$ is a solution of $H(x) = 1$ with

$$H(x) = \left\langle B(-A^{-1})e_1 \;\middle|\; \left[\text{diag}(\mathbf{1} + \frac{x}{\mu}B(-A^{-1})e_1)\right]^{-1} S^* \right\rangle.$$

It is clear that $H(x)$ is a strictly decreasing function satisfying $\lim_{x\to+\infty} H(x) = 0$. Then a unique positive solution exists if and only if $H(0) > 1$. Since $H(0) = \mathcal{R}_0$ we have a positive solution. Since, from (3.7) we have $\bar{S} \gg 0$ and from (3.5), with $-\langle A\,\bar{I} \mid e_1\rangle > 0$, $\bar{I} > 0$, then the equilibrium is endemic. Moreover $\langle \bar{B}\,\bar{I} \mid \bar{S}\rangle \neq 0 > 0$. From the preceding analysis we see that if $\mathcal{R}_0 = 1$ then the unique equilibrium is the DFE. In the case $\mathcal{R}_0 < 1$ we have $\bar{I} < 0$, that is the equilibrium is not biologically feasible. □

3.4. Global stability of the endemic equilibrium

To prove the global stability of the endemic equilibrium we need to study in more detail the structure of A. We will treat in this section one example. For the sake of brevity we will consider a model of two susceptible classes and two infective classes with stage progression. It is not difficult, but certainly more involved, to treat exactly in the same way the case of n susceptible compartments and k infectious compartments. The compartimental model is represented in figure 3.4..
The model is given by the following system of ordinary differential equations.

$$\begin{cases} \dot{S}_1 = p_1\,\Lambda - \mu S_1 - \beta_{11}\,I_1\,S_1 - \beta_{12}\,I_2\,S_1 \\ \dot{S}_2 = p_2\,\Lambda - \mu S_2 - \beta_{21}\,I_1\,S_2 - \beta_{22}\,I_2\,S_2 \\ \dot{I}_1 = \beta_{11}\,I_1\,S_1 + \beta_{12}\,I_2\,S_1 + \beta_{21}\,I_1\,S_2 + \beta_{22}\,I_2\,S_2 - (\mu+\gamma_1+\delta_1)\,I_1 \\ \dot{I}_2 = \gamma_1\,I_1 - (\mu+\gamma_1+\delta_2)\,I_2 \\ \dot{R} = \gamma_2\,I_2 - \mu\,R. \end{cases} \tag{3.8}$$

Theorem 3..3. *If $\mathcal{R}_0 > 1$, then the unique endemic equilibrium is globally asymptotically stable. The basic reproduction number is given by*

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\gamma_1(\beta_{12}S_1^* + \beta_{22}S_2^*) + (\mu+\gamma_1+\delta_2)(\beta_{11}S_1^* + \beta_{21}S_2^*)}{(\mu+\gamma_1+\delta_1)(\mu+\gamma_1+\delta_2)}\ .$$

Proof. The basic reproduction ratio is obtained by applying (3.2). From the general theory we know that there exists a unique endemic equilibrium which satisfies the following relations

$$\begin{cases} p_1\,\Lambda = \mu\bar{S}_1 + \beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1 \\ p_2\,\Lambda = \mu\bar{S}_2 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2 \\ \beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2 = (\mu+\gamma_1+\delta_1)\,\bar{I}_1 \\ \gamma_1\,\bar{I}_1 = (\mu+\gamma_1+\delta_2)\,\bar{I}_2 \\ \gamma_2\bar{I}_2 = \mu\bar{R}. \end{cases} \tag{3.9}$$

Let us consider a possible Lyapunov function

$$V_{EE} = (S_1 - \bar{S}_1\,ln\,S_1) + (S_2 - \bar{S}_2\,ln\,S_2) + (I_1 - \bar{I}_1\,ln\,I_1) + (\frac{\beta_{12}\bar{S}_1 + \beta_{22}\bar{S}_2}{(\mu+\gamma_1+\delta_2)})\,(I_2 - \bar{I}_2\,ln\,I_2)$$

Setting $d = \frac{\beta_{12}\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{S}_2}{(\mu+\gamma_1+\delta_2)}$, its derivative along the trajectories of (3.8) is

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= [p_1\,\Lambda - \mu S_1 - \beta_{11}\,I_1\,S_1 - \beta_{12}\,I_2\,S_1 - p_1\,\Lambda\frac{\bar{S}_1}{S_1} + \mu\bar{S}_1 + \beta_{11}\,I_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,I_2\,\bar{S}_1] \\ &+[p_2\,\Lambda - \mu S_2 - \beta_{21}\,I_1\,S_2 - \beta_{22}\,I_2\,S_2 - p_2\,\Lambda\frac{\bar{S}_2}{S_2} + \mu\bar{S}_2 + \beta_{21}\,I_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,I_2\,\bar{S}_2] \\ &+[\beta_{11}\,I_1\,S_1 + \beta_{12}\,I_2\,S_1 + \beta_{21}\,I_1\,S_2 + \beta_{22}\,I_2\,S_2 - (\mu+\gamma_1+\delta_1)\,I_1 \\ &-\beta_{11}\,\bar{I}_1\,S_1 - \beta_{12}\,I_2\,\frac{\bar{I}_1}{I_1}S_1 - \beta_{21}\,\bar{I}_1\,S_2 - \beta_{22}\,I_2\,\frac{\bar{I}_1}{I_1}S_2 + (\mu+\gamma_1+\delta_1)\,\bar{I}_1] \\ &+d\,[\gamma_1\,I_1 - (\mu+\gamma_1+\delta_2)\,I_2 - \gamma_1\,I_1\frac{\bar{I}_2}{I_2} + (\mu+\gamma_1+\delta_2)\,\bar{I}_2]. \end{aligned}$$

By using the endemic relations in the system (3.9) we obtain,

$$
\begin{aligned}
\dot{V}_{EE} &= [\mu\bar{S}_1 + \beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1 - \mu\bar{S}_1\tfrac{S_1}{\bar{S}_1} \\
&-(\mu\bar{S}_1 + \beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1)\tfrac{\bar{S}_1}{S_1} + \mu\bar{S}_1 + \beta_{11}\,I_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,I_2\,\bar{S}_1] \\
&+[\mu\bar{S}_2 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2 - \mu\bar{S}_2\tfrac{S_2}{\bar{S}_2} \\
&-(\mu\bar{S}_2 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2)\tfrac{\bar{S}_2}{S_2} + \mu\bar{S}_2 + \beta_{21}\,I_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,I_2\,\bar{S}_2] - (\mu+\gamma_1+\delta_1)\,I_1 \\
&-\beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1\tfrac{S_1}{\bar{S}_1} - \beta_{12}\,\bar{I}_2\bar{S}_1\,\tfrac{S_1}{\bar{S}_1}\tfrac{\bar{I}_1}{I_1}\tfrac{I_2}{\bar{I}_2} + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2\tfrac{S_2}{\bar{S}_2} - \beta_{22}\,\bar{I}_2\bar{S}_2\,\tfrac{S_2}{\bar{S}_2}\tfrac{\bar{I}_1}{I_1}\tfrac{I_2}{\bar{I}_2} \\
&+\beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2 \\
&+d\,[\gamma_1\,I_1 - (\mu+\gamma_1+\delta_2)\,I_2 - \gamma_1\,I_1\tfrac{\bar{I}_2}{I_2} + \gamma_1\,\bar{I}_1] \\
&= \mu\bar{S}_1[2 - \tfrac{\bar{S}_1}{S_1} - \tfrac{S_1}{\bar{S}_1}] + \mu\bar{S}_2[2 - \tfrac{\bar{S}_2}{S_2} - \tfrac{S_2}{\bar{S}_2}] \\
&+\beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1[2 - \tfrac{\bar{S}_1}{S_1} - \tfrac{S_1}{\bar{S}_1}] + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1)[2 - \tfrac{\bar{S}_1}{S_1} - \tfrac{S_1}{\bar{S}_1}\tfrac{\bar{I}_1}{I_1}\tfrac{I_2}{\bar{I}_2}] \\
&+\beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2[2 - \tfrac{\bar{S}_2}{S_2} - \tfrac{S_2}{\bar{S}_2}] + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2[2 - \tfrac{\bar{S}_2}{S_2} - \tfrac{S_2}{\bar{S}_2}\tfrac{\bar{I}_1}{I_1}\tfrac{I_2}{\bar{I}_2}] \\
&+(\beta_{11}\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{S}_2 + d\,\gamma_1 - (\mu+\gamma_1+\delta_1))\,I_1 \\
&+(\beta_{12}\bar{S}_1 + \beta_{22}\,\bar{S}_2 - d\,(\mu+\gamma_1+\delta_2))\,I_2 - d\,\gamma_1\,\bar{I}_1\tfrac{I_1}{\bar{I}_1}\tfrac{\bar{I}_2}{I_2} + d\,\gamma_1\,\bar{I}_1.
\end{aligned}
$$

Using the expression for d, we observe that

$$\beta_{12}\bar{S}_1 + \beta_{22}\,\bar{S}_2 - d\,(\mu+\gamma_1+\delta_2) = 0$$

and

$$
\begin{aligned}
\beta_{11}\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{S}_2 + d\,\gamma_1 - (\mu+\gamma_1+\delta_1) &= \beta_{11}\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{S}_2 + \tfrac{\beta_{12}\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{S}_2}{(\mu+\gamma_1+\delta_2)}\,\gamma_1 - (\mu+\gamma_1+\delta_1) \\
&= \tfrac{(\mu+\gamma_1+\delta_2)(\beta_{11}\,\bar{S}_1+\beta_{21}\,\bar{S}_2)+\gamma_1\,(\beta_{12}\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{S}_2)}{(\mu+\gamma_1+\delta_2)} - (\mu+\gamma_1+\delta_1) \\
&= (\mu+\gamma_1+\delta_1)[\tfrac{(\mu+\gamma_1+\delta_2)(\beta_{11}\,\bar{S}_1+\beta_{21}\,\bar{S}_2)+\gamma_1\,(\beta_{12}\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{S}_2)}{(\mu+\gamma_1+\delta_1)(\mu+\gamma_1+\delta_2)} - 1] \\
&= 0.
\end{aligned}
$$

Substituting the endemic relations in the third equation of system (3.9), we obtain

$$
\begin{aligned}
&\beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1 + \beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2 + \beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2 = (\mu+\gamma_1+\delta_1)\,\bar{I}_1, \\
&(\beta_{11}\,\bar{S}_1 + \beta_{21}\,\bar{S}_2 + \tfrac{\gamma_1}{(\mu+\gamma_1+\delta_2)}(\beta_{12}\,\bar{S}_1 + \beta_{22}\,\bar{S}_2)) = (\mu+\gamma_1+\delta_1), \\
&\tfrac{(\mu+\gamma_1+\delta_2)(\beta_{11}\,\bar{S}_1+\beta_{21}\,\bar{S}_2)+\gamma_1\,(\beta_{12}\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{S}_2)}{(\mu+\gamma_1+\delta_1)(\mu+\gamma_1+\delta_2)} = 1,
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
d\,\gamma_1\,\bar{I}_1 &= \tfrac{\beta_{12}\bar{S}_1+\beta_{22}\bar{S}_2}{(\mu+\gamma_1+\delta_2)}\gamma_1\,\bar{I}_1 \\
&= \tfrac{\gamma_1}{(\mu+\gamma_1+\delta_2)}(\beta_{12}\bar{I}_1\bar{S}_1 + \beta_{22}\bar{I}_1\bar{S}_2) \\
&= \beta_{12}\bar{I}_2\bar{S}_1 + \beta_{22}\bar{I}_2\bar{S}_2.
\end{aligned}
$$

and finally we have the following expression for $\dot{V}_{EE}$

$$\begin{aligned}\dot{V}_{EE} &= \mu\bar{S}_1[2-\tfrac{\bar{S}_1}{S_1}-\tfrac{S_1}{\bar{S}_1}]+\mu\bar{S}_2[2-\tfrac{\bar{S}_2}{S_2}-\tfrac{S_2}{\bar{S}_2}]\\ &+\beta_{11}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_1[2-\tfrac{\bar{S}_1}{S_1}-\tfrac{S_1}{\bar{S}_1}]+\beta_{12}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_1)[3-\tfrac{\bar{S}_1}{S_1}-\tfrac{S_1}{\bar{S}_1}\tfrac{\bar{I}_1}{I_1}\tfrac{I_2}{\bar{I}_2}-\tfrac{I_1}{\bar{I}_1}\tfrac{\bar{I}_2}{I_2}]\\ &+\beta_{21}\,\bar{I}_1\,\bar{S}_2[2-\tfrac{\bar{S}_2}{S_2}-\tfrac{S_2}{\bar{S}_2}]+\beta_{22}\,\bar{I}_2\,\bar{S}_2[3-\tfrac{\bar{S}_2}{S_2}-\tfrac{S_2}{\bar{S}_2}\tfrac{\bar{I}_1}{I_1}\tfrac{I_2}{\bar{I}_2}-\tfrac{I_1}{\bar{I}_1}\tfrac{\bar{I}_2}{I_2}]\\ &\leq 0\end{aligned}$$

Using the comparison between the arithmetical and the geometrical means we see that $\dot{V}_{EE}$ is negative definite. This ends the proof of the theorem.

References

[1] P. Adda, J. Dimi, A. Iggidr, J. Kamgang, G. Sallet, J. Tewa.*General models of host-parasite systems.* Global Analysis, DCDS series B, 8 (2007), 1-17.

[2] J. Arino, C. C. McCluskey, P. van den Driessche.*Global results for an epidemic model with vaccination that exhibits backward bifurcation.* SIAM J. Appl. Math., 64 (2003), 260-276.

[3] N. Bame, S. Bowong, J. Mbang, J., G. Sallet, J. Tewa. *Global stability analysis for SEIS models with n latent classes.* Math. Biosci. Eng., (to appear).

[4] E. Beretta, V. Capasso. *On the general structure of epidemic systems. Global asymptotic stability.* Comput. Math. Appl., Part A, 12 (1986), 677-694.

[5] E. Beretta, Y. Takeuchi. *Global stability of Lotka-Volterra di?usion models with continuous time delay.* SIAM J. Appl. Math., 48 (1988), 627-651.

[6] A. Berman, R. J. Plemmons. Nonnegative matrices in the mathematical sciences. SIAM, 1994.

[7] S. Busenberg, P. van den Driessche. *A method for proving the nonexistence of limit cycles.* J. Math. Anal. Appl., 172 (1993), 463-479.

[8] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek. Mathematical epidemiology of infectious diseases, Wiley Series in Mathematical and Computational Biology, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2000. Model building, analysis and interpretation.

[9] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, J. A. J. Metz. *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations.* J. Math. Biol., 28 (1990), 365-382.

[10] K. Dietz. *The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases.* Statist. Meth. Med. Res., (1993), 23-41.

[11] L. Esteva, C. Vargas. *A model for dengue disease with variable human population.* J. Math. Biol., (1998), 220-240.

[12] B. S. Goh. *Global stability in manyspecies systems.* Amer.Naturalist, (1977), 135-143.

[13] A. Gumel, C. C. McCluskey, P. van den Driessche. *Mathematical study of a staged progression HIV model with imperfect vaccine.* J. Theoret. Biol., 68 (2006), 2105-2128.

[14] A. Gumel, C. C. McCluskey, J. Watmough. *An sveir model for assessing the potential impact of an imperfect anti-sars vaccine.* Math. Biosci. Eng., 3 (2006).

[15] H. Guo, M. Li. *Global dynamics of a staged progression model for infectious diseases.* Math. Biosci. Eng., 3 (2006), 513-525.

[16] G. W. Harrison. *Global stability of predator-prey interactions.* J. Math. Biol., 8 (1979), 159-171.

[17] J. A. P. Heesterbeek. *A brief history of R0 and a recipe for its calculation.* Acta Biotheorica, 50 (2002), 189-204.

[18] J. A. P. Heesterbeek, K. Dietz. *The concept of R0 in epidemic theory.* Statist. Neerlandica, 50 (1996), 89-110.

[19] H. W. Hethcote. *Qualitative analyses of communicable disease models.* Math. Biosci., 28 (1976), 335-356.

[20] H. W. Hethcote. *The mathematics of infectious diseases.* SIAM Rev., 42 (2000), 599-653 (electronic).

[21] H. W. Hethcote, H. R. Thieme. *Stability of the endemic equilibrium in epidemic models with subpopulations.* Math. Biosci., 75 (1985), 205- 227.

[22] M. Hirsch. *Systems of differential equations that are competitive or cooperative. iv: Structural stability in three-dimensional systems.* SIAM J. Appl. Math., 21 (1990), 1125-1234.

[23] J. Hyman, J. Li. *An intuitive formulation for the reproductive number for the spread of diseases in heterogeneous populations.* Math. Biosci., 167 (2000).

[24] J. Hyman, J. Li.*Differential susceptibility and infectivity epidemic models.* J. Math. Biol., 50 (2005),626-644.

[25] J. Hyman, J. Li, E. Stanley. *The initialization and sensitivity of multi-group models for the transmission of HIV.* J. Theoret. Biol., 208 (2001), 227-249.

[26] J. M. Hyman, J. Li. *Threshold conditions for the spread of the HIV infection in age structured populations of homosexual men.* J.theor. Biol., 166 (1994), 9-31.

[27] J. M. Hyman,J. Li. *The reproductive number for an HIV model with differential infectivity and staged progression.* Linear Algebra Appl., 398 (2005), 101-116.

[28] J. M. Hyman, J. Li. *Differential susceptibility and infectivity epidemic models.* Math. Biosci. Eng., 3 (2006).

[29] J. M. Hyman, J. Li, E. Stanley. *The differential infectivity and staged progression models for the transmission of HIV.* Math. Biosci., 155 (1999), 77-109.

[30] A. Iggidr, J. Kamgang, G. Sallet, J. Tewa. *Global analysis of new malaria intra-host models with a competitive exclusion principle.* SIAM J. Appl. Math., 67 (2006), 260-278.

[31] A. Iggidr, J. Mbang, G. Sallet. *Stability analysis of within-host parasite models with delays.* Math. Biosci., available online (2007).

[32] A. Iggidr, J. Mbang, G. Sallet, J. Tewa. *Multi-compartment models.* DCDS series B, to appear (2007).

[33] J. A. Jacquez, C. P. Simon. *Qualitative theory of compartmental systems.* SIAM Rev., 35 (1993), 43-79.

[34] J. A. Jacquez, C. P. Simon, J. Koopman. *The reproduction number in deterministic models of contagious diseases.* Comment. Theor. Biol., 2 (1991).

[35] J. A. Jacquez, C. P. Simon, J. Koopman, L. Sattenspiel, T. Perry. *Modeling and analyzing HIV transmission : the effect of contact patterns.* Math. Biosci., 92 (1988).

[36] A. Korobeinikov. *Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS models.* Math. Med. Biol., 21 (2004), 75-83.

[37] A. Korobeinikov, P. Maini. *A Lyapunov function and global properties for SIR and SEIR epidemiolgical models with nonlinear incidence.* Math. Biosci. Eng., 1 (2004), 57-60.

[38] A. Korobeinikov, P. Maini. *Nonlinear incidence and stability of infectious diseases.* Math. Med. Biol., 22 (2005), 113-128.

[39] A. Lajmanovich, J. Yorke. *A deterministic model for gonorrhea in a nonhomogeneous population.* Math. Biosci., 28 (1976), 221-236.

[40] 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.

[41] M. Li, J. S. Muldowney. *On r.a. Smith’s autonomous convergence theorem.* Rocky Mountain J. Math., 25 (1995), 365-379.

[42] M. Y. Li, J. R. Graef, L. Wang, J. Karsai. *Global dynamics of a SEIR model with varying total population size.* Math. Biosci., 160 (1999), 191-213.

[43] M. Y. Li, J. S. Muldowney. *Global stability for the SEIR model in epidemiology.* Math. Biosci., 125 (1995), 155-164.

[44] M. Y. Li, J. S. Muldowney. *A geometric approach to global stability problems.* SIAM J. Math. Anal., 27 (1996), 1070-1083.

[45] M. Y. Li, J. S. Muldowney, P. van den Driessche. *Global stability of SEIRS models in epidemiology.* Canad. Appl. Math. Quart., 7 (1999), 409-425.

[46] M. Y. Li, H. L. Smith, L. Wang. *Global dynamics an SEIR epidemic model with vertical transmission.* SIAM J. Appl. Math., 62 (2001), 58-69 (electronic).

[47] M. Y. Li, L. Wang. *Global stability in some SEIR epidemic models, in Mathematical approaches for emerging and reemerging infectious diseases: models, methods, and theory.* (Minneapolis, MN, 1999), vol. 126 of IMA Vol. Math. Appl., Springer, New York, (2002), 295-311.

[48] Y. Li, J. S. Muldowney. *On Bendixson's criterion.* J. Differ. Equations, 106 (1993), 27-39.

[49] X. Lin, J. W.H. So. *Global stability of the endemic equilibrium and uniform persistence in epidemic models with subpopulations.* J. Aust. Math. Soc., Ser. B, 34 (1993), 282-295.

[50] W. M. Liu, H. W. Hethcote, S. A. Levin. *Dynamical behavior of epidemiological models with nonlinear incidence rates.* J. Math. Biol., 25 (1987), 359-380.

[51] D. G. Luenberger. Introduction to dynamic systems. Theory, models, and applications. John Wiley & Sons Ltd., 1979.

[52] Z. Ma, J. Liu, J. Li. *Stability analysis for differential infectivity epidemic models.* Nonlinear Anal. : Real world applications, (2003), 841- 856.

[53] C. McCluskey. *A model of HIV/AIDS with staged progression and amelioration.* Math. Biosci., 181 (2003), 1-16.

[54] C. McCluskey, P. van den Driessche. *Global analysis of two tuberculosis models.* J. Dyn. Differ. Equations, 16 (2004), 139-166.

[55] C. C. McCluskey. *Lyapunov functions for tuberculosis models with fast and slow progression.* Math. Biosci. Eng., to appear (2006).

[56] C. C. McCluskey. *Global stability for a class of mass action systems allowing for latency in tuberculosis.* J. Math. Anal. Appl., (2007).

[57] J. MenaLorca, H. W. Hethcote. *Dynamic models of infectious diseases as regulators of population sizes.* J. Math. Biol., 30 (1992), 693- 716.

[58] J. S. Muldowney. *Compound matrices and ordinary di?erential equations.* Rocky Mountain J. Math., 20 (1990), 857-872.

[59] C. P. Simon, J. A. Jacquez. *Reproduction numbers and the stability of equilibria of SI models for heterogeneous populations.* SIAM J. Appl. Math., 52 (1992), 541-576.

[60] H. Smith. *Periodic orbits of competitive and cooperative systems.* J. Differential Equations, (1986), 361-373.

[61] H. Smith. Monotone dynamical systems. An introduction to the theory of competitive and cooperative systems. AMS, Providence, R.I., 1995.

[62] R. Smith. *Some applications of Hausdorff dimension inequalities for ordinary differential equations.* Proc. Roy. Soc. Edinburgh, 104 (1986), 235-259.

[63] Y. Takeuchi, N. Adachi. *The existence of globally stable equilibria of ecosystems of the generalized volterra type.* J. Math. Biol., (1980), 401- 415.

[64] H. R. Thieme. *Global asymptotic stability in epidemic models.* In: Equadiff 82, Proc. int. Conf., Wurzburg 1982, No. 1017 in Lectures Notes in Biomath., Springer Verlag, (1983), 608-615.

[65] H. R. Thieme. *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), 185-189.

[66] H. R. Thieme. Mathematics in population biology. Princeton Series in Theoretical and Computational Biology. Princeton University Press, Princeton, NJ, 2003.

[67] P. van den Driessche, J. Watmough. *Reproduction numbers and subthreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission.* Math. Biosci., (2002), 29-48.

[68] R. Varga. *Factorization and normalized iterative methods in Boundary problems in differential equations.* R. Langer, ed., university of Wisconsin Press, (1960), 121-142.

[69] R. Varga. Matrix iterative analysis. Prentice Hall, 1962.

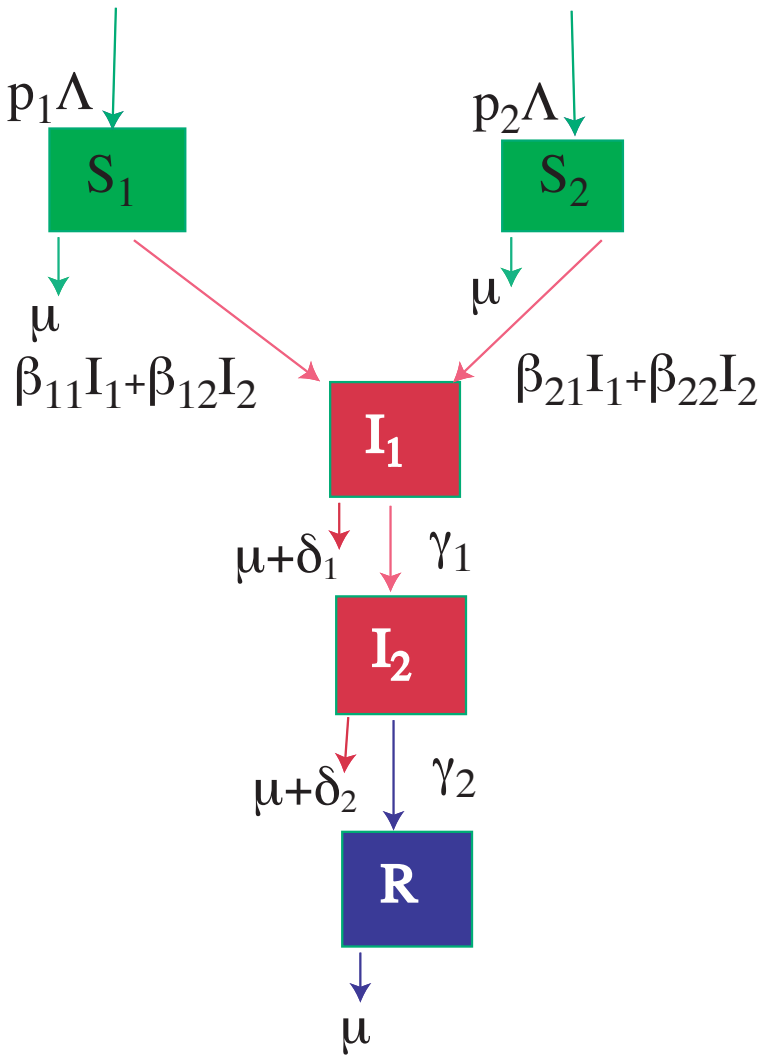


Figure 1: The two susceptible classes and two infectious classes model

J. Math. Biol.
DOI 10.1007/s00285-010-0327-y

Mathematical Biology

Stability of differential susceptibility and infectivity epidemic models

B. Bonzi · A. A. Fall · A. Iggidr · G. Sallet

Received: 28 June 2009 / Revised: 16 January 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract We introduce classes of differential susceptibility and infectivity epidemic models. These models address the problem of flows between the different susceptible, infectious and infected compartments and differential death rates as well. We prove the global stability of the disease free equilibrium when the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0 \leq 1$ and the existence and uniqueness of an endemic equilibrium when $\mathcal{R}_0 > 1$. We also prove the global asymptotic stability of the endemic equilibrium for a differential susceptibility and staged progression infectivity model, when $\mathcal{R}_0 > 1$. Our results encompass and generalize those of Hyman and Li (J Math Biol 50:626–644, 2005; Math Biosci Eng 3:89–100, 2006).

Keywords Nonlinear dynamical systems · Global stability · Lyapunov methods · Differential susceptibility models · Reproductive number · HBV

Mathematics Subject Classification (2000) 34A34 · 34D23 · 34D40 · 92D30

B. Bonzi
Université de Ouagadougou, UFR SEA, Ouagadougou, Burkina Faso
e-mail: benardk_bonzi@yahoo.fr

A. A. Fall · A. Iggidr (✉) · G. Sallet
MASAIE Team, INRIA-Nancy Grand Est, Université Paul Verlaine, Metz,
LMAM (UMR CNRS 7122), ISGMP Bât A, Ile du Saulcy, 57045 Metz Cedex 01, France
e-mail: iggidr@loria.fr; iggidr@math.univ-metz.fr

G. Sallet
e-mail: sallet@loria.fr

A. A. Fall
UMI 209 IRD, UMMISCO, Université de Saint-Louis, St. Louis, Senegal
e-mail: dabbakh@yahoo.fr

Published online: 11 February 2010

1 Introduction

The primary objective of this paper is to give results on global stability for epidemiological models with differentiation in susceptibility for infection and differentiation in infectivity. The first models with differential infectivity has been introduced for studying HIV infection (Jacquez et al. 1991, 1988; Simon and Jacquez 1992) by Jacquez et al. circa 1990s. The term differential infectivity has been coined by Hyman and Li (2005a,b) and Hyman et al. (1999, 2001). Models with differential susceptibility has been introduced in the references Hyman and Li (2005a, 2006).

The rationale to introduce differential infectivity and susceptibility is motivated by the heterogeneity, concerning the mode of infection, for the individuals.

For many reasons difference in susceptibility to infection can occur : genetic variations, different social behaviors, different states of immunization, different vaccines …

The infection by HBV, hepatitis B, is typically a disease where simultaneously differential susceptibility and infectivity appear:

Hepatitis B virus (HBV) is a bloodborne and sexually transmitted virus. The liver is the primary site of HBV replication. After a susceptible person is exposed, the virus enters the liver via the bloodstream. Hepatitis B is one of the major diseases of mankind and is a serious global public health problem. Of the 2 billion people who have been infected with the hepatitis B virus (HBV), more than 350 million have chronic (lifelong) infections. Rates of new infection and acute disease are highest among adults, but chronic infection is more likely to occur in persons infected as infants or young children. These chronically infected persons are at high risk of death from cirrhosis of the liver and liver cancer, diseases that kill about one million persons each year. According to CDC and WHO, risk for chronic infection is inversely related to age at infection: approximately 90% of infected infants and 30% of infected children aged under 5 years become chronically infected, compared with 5% of adults. This difference in the evolution of infection introduces naturally differential susceptibility.

Indeed hepatitis B is a major public health problem in developing countries of Africa and Asia (where prevalence is greater than 8%). In much of the developing world, (sub-Saharan Africa, most of Asia, and the Pacific), most people become infected with HBV during childhood, and 8–10% of people in the general population become chronically infected. In these regions liver cancer caused by HBV figures among the first three causes death by cancer in men.

Asymptomatic carriers play an important role in the transmission of HBV. Usually asymptomatic carriers are considered as less infectious than acute carriers, which is a reason for incorporating differential susceptibility. Vaccination is recognized as the most efficient way of preventing hepatitis B. But the problem of imperfect vaccine introduce naturally differential susceptibility. Even if HBV vaccine is very efficient it does not offer 100% protection against infection. According WHO, Hepatitis B vaccine is 95% effective in preventing HBV infection and its chronic consequences, Then vaccinated individuals form a class of individual with different susceptibility.

In Anderson and May (1991), May and Anderson consider a model of HBV infection. They distinguishes, in this model the susceptible individuals according to their response. They assume that a proportion of births to infected carriers are themselves

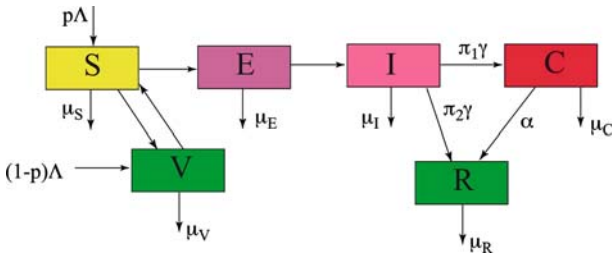


Fig. 1 A differential susceptibility and infectivity model

infected carriers, while the remaining fraction of these births give susceptibles in the carrier carrier group. This model is clearly a differential susceptibility and infectivity model.

In Edmunds et al. (1996), a SVEICR model is considered for modeling HBV infection (Fig. 1).

When different strains are taken into account differential susceptibility and infectivity models are given in Wilson et al. (1998, 2000).

More generally the stage-progression HIV model with imperfect vaccine of Gumel et al. (2006) is also a differential susceptibility systems and infectivity model.

We consider a general class of differential susceptibility systems and infectivity models with bilinear mass action as in Hyman and Li (2005a) and give stability results. We could have use a standard incidence mass action $c(N)\,\beta\frac{I}{N}$ (de Jong et al. 1995; McCallum et al. 2001). The stability results of the disease free equilibrium remain true by an easy adaptation. However the proof of existence and uniqueness of the endemic equilibrium, as well as the stability of this endemic equilibrium, work only with the bilinear mass action. This mass action becomes natural when N is constant or $c(N) = c_0\,N$ or else when the model is dealing with proportions. For homogeneity of exposition, we will use bilinear mass action throughout the paper.

The models considered in this paper address the issue of flows between the different compartments of infected and infectious individuals as well as flows between the different compartment of susceptible individuals. Moreover the differences of death-rates between classes are also taken into account. These models encompass the models with bilinear mass action of Gandon et al. (2001), Gandon and Troy (2007), Gumel et al. (2006), Hyman and Li (2005a) and Hyman and Li (2006).

We give a brief outline of the paper. In Sect. 2 we introduce the class of system considered. Our models are differential susceptibility and infectivity epidemic models. These models take into account flows between the different classes of susceptible, infected and infectious compartments. The death rate can be different for each compartment. Since our model is presented in a general setting we add hypotheses for biological soundness. These hypotheses are satisfied in the models in Gumel et al. (2006), Hyman and Li (2005a) and Hyman and Li (2006). In this section we give, for natural subclasses of our general systems, a simple analytical expression for the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$. We prove the global stability of the disease free equilibrium (DFE) when $\mathcal{R}_0 \leq 1$ and the existence and uniqueness of a strongly endemic equilibrium when $\mathcal{R}_0 > 1$. The proof of the global stability of the endemic equilibrium

is always a challenge. We give the global stability of the endemic equilibrium for a differential susceptibility and infectivity epidemic model which generalizes the results in Hyman and Li (2005a, 2006).

2 A general class of systems

Throughout this paper we will use the following notations. If x is a vector of $\mathbb{R}^n$ then $\mathrm{diag}(x)$ will be the $n \times n$ diagonal matrix, whose diagonal elements are the components of x. We will denote by $\langle \mid \rangle$ the usual inner product on $\mathbb{R}^n$. In $\mathbb{R}^n$ Let $\{e_1, \ldots, e_n\}$ be the canonical basis of $\mathbb{R}^n$. We will denote by $\mathbb{1}$ the vector given by $\mathbb{1} = (1, \ldots, 1)^T = e_1 + \cdots, e_n$, where the superscript T denotes transpose.

We use the ordering in $\mathbb{R}^n$ generated by the cone $\mathbb{R}^n_+$. We write $x \leq y$, if $y - x \in \mathbb{R}^n_+$ and $x < y$ if $x \leq y$ and $x \neq y$. Finally $x \ll y$ will means $x_i < y_i$ for any index i.

We consider the following general model

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \mathrm{diag}(\mu_S)\, S + A_S\, S - \mathrm{diag}(B\, I)\, S, \\ \dot{I} = P\, \mathrm{diag}(B\, I)\, S - \mathrm{diag}(\mu_I + \gamma_I)\, I + A_I\, I, \\ \dot{R} = L\, I - \mathrm{diag}(\mu_R)\, R + A_R\, R, \end{cases} \tag{1}$$

where $S \in \mathbb{R}^n_+$ is the state of susceptible individuals, $I \in \mathbb{R}^m_+$ is the state of infectious and infected individuals and $R \in \mathbb{R}^p_+$ the state of recovered and immune individuals. The recruitment, in each susceptible compartment, is described by a nonnegative vector $\Lambda > 0$. The positive vector $\mu_S \gg 0$ represents the death rate of the different classes of susceptible individuals. The matrix A_S represents the flows between the susceptible compartments. In the words of Jacquez the coefficients of A_I are the *fractional transfer coefficients* Jacquez and Simon (1993). Since A_S represents only the movement between the S compartments, A_S is a compartmental Metzler matrix, whose column sums are zero, i.e., the sum of the elements of each column is zero.

The matrix $B > 0$ represents the coefficients of infectivity, actually $B(i, j) = \beta_{ij}$ is the contact and infectivity of I_j in the group S_i. The matrix B is also known as the WAIFW matrix (Who Acquire Infection From Whom Anderson and May (1991)). The matrix P is a column-stochastic $m \times n$ matrix:

$$P = \begin{pmatrix} p_{11} & p_{12} & \cdots & p_{1n} \\ p_{21} & p_{22} & \cdots & p_{2n} \\ \vdots & \cdots & \ddots & \cdots \\ p_{m1} & p_{m2} & \cdots & p_{mn} \end{pmatrix}$$

This matrix represents the distribution of susceptible individual after infection. A susceptible individual in group S_i enters group I_j with probability p_{ji}, hence $\sum_{j=1}^{m} p_{ji} = 1$.

Analogously as before, the matrix A_I represents the movements between the I compartments. The vector $\mu_I \gg 0$ and $\gamma_I > 0$ represent respectively, the death rate

and the recovery rate of the infectious-infected compartments I_i. The vector γ_I is supposed only nonnegative, since an infected individual does not necessarily recover and usually move in an infected compartment.

Finally, the matrix L represents the distribution of the I compartment toward the R compartments. The vector μ_R and the matrix A_R are defined as their corresponding analogue in the S and I compartments.

We remark that in this setting, since B is a non zero nonnegative matrix, the model (1) can contain compartments of infected individuals that are not infectious or latent individuals. They are simply the I_j compartments, with no transmission, i.e., for which $B_{i,j} = 0$, for any i. However the matrix B cannot contain a row whose elements are all zero. In other words, for all $i \in \{1, \ldots, n\}$ there exist $k \in \{1, \ldots, m\}$ such that $B_{i,k} \neq 0$, otherwise if there is an index i_0 such that $B_{i_0,k} = 0$ for all $k \in \{1, \ldots, m\}$ this would mean that the individuals of compartment S_{i_0} can never be infected and hence the individuals of S_{i_0} would not be susceptible.

Using Gershgorin theorem it is clear that the matrices

$$-\mathrm{diag}(\mu_S) + A_S, \ -\mathrm{diag}(\mu_I) + A_I, \quad \text{and} \quad -\mathrm{diag}(\mu_R) + A_R$$

are stable Metzler matrices and are in particular non singular. This implies, that when there is no transmission, the infected, infectious and the removed individuals disappear.

We will use the following properties repeatedly in the sequel: a Metzler matrix (off-diagonal entries are nonnegative) M is stable if and only if $-M^{-1} > 0$ (Berman and Plemmons 1994; Smith 1995). This also has for consequence that if $x \gg 0$ then $-M^{-1}\, x \gg 0$. There are two schools for matrices like these matrices. The first one, uses Metzler matrices (called also quasipositive matrices) and it is represented by Jacquez (1999), Jacquez and Simon (1993), Luenberger (1979), Smith (1995) and Thieme (2003). The second one uses M-matrices : the negative of a stable Metzler matrix is a nonsingular M-matrix. This school is represented, for example, by Berman and Plemmons (1994) or van den Driessche and Watmough (2002). We choose to stick to the Jacquez formalism, natural for compartmental models, since our matrices A represent the exchanges between compartments.

For the stability analysis we can discard the last equation

$$\dot{R} = L\, I - \mathrm{diag}(\mu_R)\, R + A_R\, R.$$

Since the variables R do not play a part in the preceding equations, the stability analysis can be reduced to the system (1) without the last equation.

Therefore we will consider, from now on, the following system

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \mathrm{diag}(\mu_S)\, S + A_S\, S - \mathrm{diag}(B\, I)\, S \\ \dot{I} = P\, \mathrm{diag}(B\, I)\, S - \mathrm{diag}(\mu_I + \gamma_I)\, I + A_I\, I, \end{cases} \tag{2}$$

Throughout the paper, we shall use the matrix $\tilde{A}_I$ defined by

$$\tilde{A}_I = -\mathrm{diag}(\mu_I + \gamma_I) + A_I$$

Supplementary assumptions Our systems are general, we will add some hypotheses for to be biologically consistent. For formulating these hypothesis we will use some definitions from graph theory (Berman and Plemmons 1994). To our system we associate a directed graph as usual. We have $m+n$ vertices, n vertices corresponding to susceptible compartments, m vertices for infected or infectious compartments. Our system (2) can be rewritten under a canonical form for compartmental systems (Jacquez and Simon 1993):

$$\begin{bmatrix} \dot{S} \\ \dot{I} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \Lambda \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -\mathrm{diag}(\mu_S) + A_S - \mathrm{diag}(BI) & 0 \\ 0 & \mathrm{diag}(S)B - \mathrm{diag}(\mu_I + \gamma_I) + A_I \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} S \\ I \end{bmatrix} \tag{3}$$

The matrix appearing in this equation is a compartmental Metzler matrix (Jacquez and Simon 1993). We denote by $M(S, I)$ this matrix.

$$M(S, I) = \begin{bmatrix} -\mathrm{diag}(\mu_S) + A_S - \mathrm{diag}(BI) & 0 \\ 0 & \mathrm{diag}(S)B - \mathrm{diag}(\mu_I + \gamma_I) + A_I \end{bmatrix}$$

In our associated graph an edge leads from a vertex j to a different vertex $i \neq j$ if $M(S, I)_{i,j} > 0$ for some (S, I). We say that j has an access to i, if in the graph there is a path from j to i. This is equivalent to say that, for some $p > 0$, $M^p(S, I)_{i,j} > 0$ (Berman and Plemmons 1994). We thus shall assume that the following hypothesis is fulfilled:

H1 *We will assume in the sequel that any "susceptible" compartment is accessible from a "susceptible" compartment with recruitment.*

This property depends only of the matrix A_S and the location of recruitment. For any $x \geq 0$, the matrix $-\mathrm{diag}(\mu_S) + A_S - \mathrm{diag}(x)$ is a Hurwitz Metzler matrix. Hypothesis **H1** implies the following

Lemma 2.1 *For any $x \geq 0$, we have*

$$-[-diag(\mu_S) + A_S - diag(x)]^{-1}\,\Lambda \gg 0.$$

This implies, in particular, that the disease free equilibrium (DFE) of system (2) given by $(S^*, 0) = \left(-[A_S - diag(\mu_S)]^{-1}\,\Lambda,\ 0\right)$ satisfies $S^* \gg 0$.

Proof We have only to consider the connected components from the recruitment. If we denote by e_1, the vector of the canonical basis, corresponding to a recruitment compartment, by $M(x)$ the matrix $[-\mathrm{diag}(\mu_S) + A_S - \mathrm{diag}(x)]$, we have to prove that for any e_i accessible from e_1 we have

$$\left\langle -M(x)^{-1}\,e_1 \mid e_i \right\rangle > 0.$$

Since the matrix $M(x)$ is Hurwitz, it satisfies $\int_0^\infty e^{t\,M(x)}dt = -M(x)^{-1}$. Thus we can write

$$\left\langle -M(x)^{-1}\, e_1 \mid e_i \right\rangle = \int_0^\infty \left\langle e^{t\,M(x)}\, e_1 \mid e_i \right\rangle dt.$$

The expression under the integral, in the right hand side, is nonnegative and analytic in t. Hence, it suffices to prove that $\frac{d^k}{dt^k}\langle e^{t\,M(x)}\, e_1 \mid e_i\rangle|_{t=0} > 0$ for some $k > 0$. We choose for k the integer satisfying $\langle A_S^k\, e_1 \mid e_i\rangle > 0$ and $\langle A_S^p\, e_1 \mid e_i\rangle = 0$ for $0 \le p < k$. This integer exists thanks to Assumption **H1**. We then have

$$\frac{d^k}{dt^k}\langle e^{t\,M(x)}\, e_1 \mid e_i\rangle \Big|_{t=0} = \langle M(x)^k\, e_1 \mid e_i\rangle$$

$$\langle M(x)^k\, e_1 \mid e_i\rangle = \sum_{p=0}^{k} C_k^p\, (-1)^{k-p} (\mu_{S_1} + x_1)^{k-p} \langle A_S^p\, e_1 \mid e_i\rangle = \left\langle A_S^k\, e_1 \mid e_i \right\rangle > 0.$$

This completes the proof of the lemma. □

An entry-point compartment for infection is an infected-infectious compartment with an edge coming from the susceptible compartments. Equivalently this is the compartment with index for which the components of $P\,\mathbb{1}$ are positive.

Since this model can deal with infected people that are not infectious, i.e., we allow the possibility of having some compartments I_j for which $B_{i,j} = 0$, we must add some hypotheses. The infectious individuals must appear from transmission. If we have, a typical set of different susceptible, $c \gg 0$, becoming infected, then distributed in the infected-infectious compartments as $P\,c$ we assume that all these individuals will evolve through all the infected-infectious compartments. This hypothesis is the analogous of the preceding hypothesis. This can also be formulated in the following manner:

H2 *Any infected-infectious compartment is accessible from at least one compartment which is an "entry-point" for infection.*

A consequence of hypothesis **H2** is $-\tilde{A}_I^{-1}\, P\,c \gg 0$ for any $c \gg 0$. The proof is similar to the proof of the preceding lemma.

Remark 2.1 With these two hypotheses, when there are some infection, then the trajectories of our system are in the positive orthant. However our hypothesis are weaker than an irreducibility hypothesis on the flow graph of our system.

This model encompasses known models of differential infectivity (DI) staged progression (SP), or differential susceptibility models, with bilinear mass action. We will generalize the results obtained in Bame et al. (2008), Fall et al. (2007), Hyman and Li (2005a) and Hyman and Li (2006). In particular, we shall prove the global asymptotic stability of the endemic equilibrium when $\mathcal{R}_0 > 1$. This has been conjectured in Hyman and Li (2006) according to numerical simulations.

2.1 Basic reproduction ratio

It is not difficult using the results on $\mathcal{R}_0$ (Diekmann et al. 1990; Heesterbeek and Dietz 1996; Diekmann and Heesterbeek 2000; van den Driessche and Watmough 2002; Heesterbeek 2002) to obtain a formula for the basic reproduction ratio. Since this formula expresses $\mathcal{R}_0$ as the spectral radius $\rho(\mathcal{G})$ of the next generation matrix $\mathcal{G}$, we cannot expect, in general, to obtain an analytical expression.

Using the techniques developed in van den Driessche and Watmough (2002), we claim that the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$ for the general system (2) is

$$\mathcal{R}_0 = \rho\left(-P\,\mathrm{diag}(S^*)\,B\,\tilde{A}_I^{-1}\right) = \rho\left(-\tilde{A}_I^{-1}\,P\,\mathrm{diag}(S^*)\,B\right). \tag{4}$$

where

$$\tilde{A}_I = -\mathrm{diag}(\mu_I + \gamma_I) + A_I.$$

We use the expression $(-\tilde{A}_I^{-1})$ to put the emphasis on the fact that the matrix $(-\tilde{A}_I^{-1}) > 0$ because the matrix A is Metzler stable. Using the framework of van den Driessche and Watmough (2002), we denote by $\mathcal{F}_i(S, I)$ the rate of appearance of new infections in compartment i, and by $\mathcal{V}_i(S, I)$ the rate of transfer of individuals in and out the compartment i by all other means. The matrix $\mathcal{V}$ is the "mass" balance of the compartments. Note that our $\mathcal{V}$ is the opposite of the one used in van den Driessche and Watmough (2002). Then

$$\mathcal{F}(S, I) = \begin{bmatrix} 0 \\ P\,\mathrm{diag}(B\,I)\,S \end{bmatrix},$$

and

$$\mathcal{V}(S, I) = \begin{bmatrix} \Lambda - \mathrm{diag}(\mu_S)\,S + A_S\,S - \mathrm{diag}(B\,I)\,S \\ \tilde{A}_I\,I \end{bmatrix}.$$

The Jacobian matrices are

$$D\mathcal{F}(S, I) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ P\,\mathrm{diag}(B\,I) & P\,\mathrm{diag}(S)\,B \end{bmatrix},$$

and

$$D\mathcal{V}(S, I) = \begin{bmatrix} -\mathrm{diag}(\mu_S) + A_S - \mathrm{diag}(BI) & -\mathrm{diag}(S)\,B \\ 0 & \tilde{A}_I \end{bmatrix}.$$

Noting that we have sorted the variables in the reverse order in comparison with van den Driessche and Watmough (2002), we set $F = P\,\mathrm{diag}(S^*)\,B$ and $V = \tilde{A}_I$. It is proved in van den Driessche and Watmough (2002) that the basic reproduction number

is the spectral radius of the next generation matrix for the model, namely $-FV^{-1}$, computed at the DFE (the minus sign comes from Metzler matrices used in place of M-matrices). This proves our claim.

However there are two cases where we can get explicit formulas. These cases are when the distribution stochastic matrix P or when the WAIFW matrix B are rank one matrices. We will now specialize to these two subcategories. In these two cases we can give a simple elegant formula for the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$ (compare with (Hyman and Li 2005a, 2006).

2.1.1 Model with rank one stochastic distribution matrix P

We claim that in this case, the stochastic distribution matrix P we can always be written $P = p\,\mathbb{1}^T$, where $p \in \mathbb{R}^m$ is a nonnegative stochastic vector, i.e., $\sum_{i=1}^m p_i = 1$ and $\mathbb{1} \in \mathbb{R}^n$. This is quite evident since we can write, by Perron-Frobenius, $P = u\,v^T$ for two nonnegative vector $u \in \mathbb{R}^n$, $v \in \mathbb{R}^m$. Since upon infection a susceptible individual moves in the I compartments, we have $v \gg 0$. Using the stochasticity of P, the result follows. With this expression for P and the fact that

$$p\,\mathbb{1}^T \operatorname{diag}(B\,I)\,S = \langle \mathbb{1} \mid \operatorname{diag}(B\,I)\,S\rangle\,p = \langle B\,I \mid S\rangle\,p,$$

we obtain the following system

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \operatorname{diag}(\mu_S)\,S + A_S\,S - \operatorname{diag}(B\,I)\,S \\ \dot{I} = \langle B\,I \mid S\rangle\,p - \operatorname{diag}(\mu_I + \gamma_I)\,I + A_I\,I, \end{cases} \tag{5}$$

This model does not take into account the origin of the susceptible individuals upon infection. Once infected the individuals are distributed and enter the I compartment according to the stochastic vector p.

In this peculiar case, the hypothesis **H2** has for consequence $-\tilde{A}_I^{-1}\,p \gg 0$, which in turn implies $-B\,\tilde{A}_I^{-1}\,p \gg 0$.

We claim that for system (5), the basic reproduction number $\mathcal{R}_0$ is given by

$$\mathcal{R}_0 = \left\langle B\,\left(-\tilde{A}_I^{-1}\right)\,p \mid S^*\right\rangle = S^{*T}\,B\,\left(-\tilde{A}_I^{-1}\right)p. \tag{6}$$

Applying the preceding general formula (4) to system (5), we have

$$\mathcal{R}_0 = \rho\left(-\,p\,\mathbb{1}^T \operatorname{diag}(S^*)\,B\,\tilde{A}_I^{-1}\right) = \rho\left(p\,S^{*^T}\,B\,\left(-\tilde{A}_I^{-1}\right)\right)$$

It is clear that $p\,S^{*T}\,B(-\tilde{A}_I^{-1})$ is a rank one matrix. The only nonzero eigenvalue is given by $S^{*T}\,B(-\tilde{A}_I^{-1})\,p$, which is exactly our claim.

2.1.2 Model with rank one WAIFW matrix B

In this case we can write $B = \alpha\, \beta^T$, where $\alpha \gg 0$ is a positive vector of $\mathbb{R}^n$ and $\beta > 0$ is a nonzero nonnegative vector of $\mathbb{R}^m_+$. From the modeling point of view, this means that for a given class of susceptible S_i, the infectivity factor of the different classes of infected is multiplied by a same coefficient α_i.

For this model $\mathcal{R}_0 = \rho((-\tilde{A}_I^{-1})\, P\, \mathrm{diag}(S^*)\, \alpha\, \beta^T)$

We again have a rank one matrix, then the spectral radius is given by

$$\mathcal{R}_0 = \left\langle \beta \mid -\left(\tilde{A}_I^{-1}\right)\, P\, \mathrm{diag}(\alpha)\, S^\star \right\rangle$$

2.2 A compact positively invariant absorbing set

We will show that there exists a compact positively invariant absorbing set K for (2). An absorbing set K for a dynamical system is a set K such that, for any initial condition, the forward trajectory starting from the initial condition enters for a positive time the set K.

We denote by $N(t)$ the total population at time t. We have $N = \langle S \mid \mathbb{1}\rangle + \langle I \mid \mathbb{1}\rangle$.

Using the fact that A_S, A_I are zero column sum matrices and P is a one column sum matrix we have the relations

$$\langle A_S\, S \mid \mathbb{1}\rangle = \langle S \mid A_S^T\, \mathbb{1}\rangle = 0\,, \quad \langle A_I\, I \mid \mathbb{1}\rangle = \langle I \mid A_I^T\, \mathbb{1}\rangle = 0\,,$$

and

$$\langle P\, \mathrm{diag}(B\, I)\, S \mid \mathbb{1}\rangle = \langle \mathrm{diag}(B\, I)\, S \mid P^T\, \mathbb{1}\rangle = \langle \mathrm{diag}(B\, I)\, S \mid \mathbb{1}\rangle = \langle B\, I \mid S\rangle.$$

We get

$$\dot{N} = \langle \Lambda \mid \mathbb{1}\rangle - \langle \mu_S \mid S\rangle - \langle \mu_I + \gamma_I \mid I\rangle.$$

Let μ_0 be defined by $\mu_0 = \min\,(\mu_S, \mu_I + \gamma_I) > 0$, then we have

$$\dot{N} \leq \langle \Lambda \mid \mathbb{1}\rangle - \mu_0\, N$$

Lemma 2.2 *Let $\mu_0 = \min\,(\mu_S, \mu_I + \gamma_I) > 0$. For any $\varepsilon > 0$, The subset K_ε of the nonnegative orthant $\mathbb{R}^n_+ \times \mathbb{R}^m_+$, defined by*

$$K_\varepsilon = \{(S, I) | S \geq 0;\, I \geq 0;\, N \leq (\langle \Lambda \mid \mathbb{1}\rangle + \varepsilon)/\mu_o\}\,,$$

is a positively invariant compact absorbing set for (2)

It is straightforward to check that the nonnegative orthant is positively invariant by the system (2). If we use the relation $\dot{N} \leq \langle \Lambda \mid \mathbb{1}\rangle - \mu_0\, N$, then the lemma follows.

We also remark that $(S^*, 0) \in K_0$. Indeed we have $\langle \Lambda \mid \mathbb{1} \rangle = \langle \mu_S \mid S^\star \rangle$, the conclusion follows from $\mu_0 \, \mathbb{1} \leq \mu_S$.

We have also a positively invariant set contained in K_ε.

Lemma 2.3 *The set Ω defined by*

$$\Omega = \left\{ (S, I) \in K_\varepsilon | S \leq S^* \right\},$$

is a positively invariant compact set for system (2).

On the boundary $S = S^*$ we have $\dot{S} = -\mathrm{diag}(B\, I)\, S^* \leq 0$. This proves the positive invariance of Ω.

2.3 Global stability of the DFE

We will prove the global stability of the DFE for each category of models.

2.3.1 Model with rank one stochastic distribution matrix $P = p\, \mathbb{1}^T$

Theorem 2.1 *If $\mathcal{R}_0 \leq 1$ then the DFE of system* (5) *is globally asymptotically stable on the nonnegative orthant. If $\mathcal{R}_0 > 1$ the DFE is unstable.*

Proof If $\mathcal{R}_0 > 1$ the instability of the DFE is classical and is a consequence of the results of Diekmann et al. (1990).

We suppose now that $\mathcal{R}_0 \leq 1$, and we consider the following candidate Lyapunov function

$$V_{DFE}(S, I) = \left\langle B \left(-\tilde{A}_I^{-1} \right) I \mid S^* \right\rangle.$$

This function is nonnegative on the positive orthant and is zero at the DFE. The derivative of V along the trajectories is given by

$$\dot{V}_{DFE} = \langle BI \mid S \rangle \left\langle B \left(-\tilde{A}_I^{-1} \right) p \mid S^* \right\rangle - \left\langle BI \mid S^* \right\rangle = \left\langle BI \mid \mathcal{R}_0\, S - S^* \right\rangle.$$

Taking into account the formula (6) for $\mathcal{R}_0$, it is clear that on the compact set Ω we have $\dot{V}_{DFE} \leq 0$.

We consider the largest invariant set $\mathcal{L}$, contained in the set

$$\left\{ (S, I) \in \Omega \mid \dot{V}_{DFE}(S, I) = 0 \right\}.$$

- For $\mathcal{R}_0 < 1$, using $S^* \gg 0$ (by hypothesis **H1**) we have if $S < S^*$ the relation $\mathcal{R}_0\, S - S^* \ll 0$. This implies $BI = 0$, which gives $\dot{I} = \tilde{A}_I\, I$. Since $\tilde{A}_I$ is Metzler stable, the largest invariant set contained in Ω satisfies $I = 0$, which in turn implies $S = S^*$. By Lasalle's invariance principle (LaSalle 1976) (one can also see (Bhatia and Szegö 1967), Theorem 3.7.11, p 346) since we are in a positively invariant compact set, the DFE is globally asymptotically stable in Ω when $\mathcal{R}_0 < 1$.

- When $\mathcal{R}_0 = 1$, we have

$$\dot{V}_{DFE} = \langle BI \mid S - S^* \rangle \leq 0, \quad \text{for all } (S, I) \in \Omega.$$

Once again, it is sufficient to show that $\mathcal{L} = \{(S^*, 0)\}$. Let $(S, I) \in \mathcal{L}$, the trajectory of (5) corresponding to this initial point satisfy $\langle BI(t) \mid S(t) - S^* \rangle = 0$, for all $t \geq 0$. Suppose $I(0) > 0$, then by hypothesis **H2**, $B\,I(t) \gg 0$ for all $t > 0$ and hence, $S(t) - S^* = 0$ for all $t > 0$. This, together with the first equation of (5), would imply $BI(t) \equiv 0$ which contradict $I > 0$. Hence, if $(S, I) \in \mathcal{L}$ then necessarily $I = 0$ and so $S = S^*$ thanks to the first equation of (5). Therefore, the DFE is globally asymptotically stable in Ω when $\mathcal{R}_0 = 1$.

Since K_ε is absorbing, it remains to examine the trajectories starting in the set $K_\varepsilon \backslash \Omega$.

The set defined by $I = 0$ is invariant by the system. Therefore, any trajectory starting from a point in $K_\varepsilon \backslash \Omega$, with $I = 0$, will converge to $(S^*, 0)$.

Now if a starting point in $K_\varepsilon \backslash \Omega$ satisfies $I > 0$, then by hypothesis **H2**, $B\,I(t) \gg 0$, for all $t > 0$. Hence from the first equation the trajectory will enter Ω and then converge to the DFE. This proves the global asymptotic stability of the DFE $(S^*, 0)$ in the nonnegative orthant. □

2.3.2 Model with rank one WAIFW matrix $B = \alpha\,\beta^T$

With rank one WAIFW matrix $B = \alpha\,\beta^T$ the system is

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \operatorname{diag}(\mu_S)\,S + A_S\,S - \langle \beta \mid I \rangle \operatorname{diag}(\alpha)\,S, \\ \dot{I} = \langle \beta \mid I \rangle\,P \operatorname{diag}(\alpha)\,S - \operatorname{diag}(\mu_I + \gamma_I)\,I + A_I\,I. \end{cases} \tag{7}$$

Theorem 2.2 *Consider system (7). If $\mathcal{R}_0 \leq 1$, then the DFE is globally asymptotically stable on the nonnegative orthant. If $\mathcal{R}_0 > 1$, the DFE is unstable.*

We consider the following function

$$V(S, I) = \langle \beta \mid -\tilde{A}_I^{-1}\,I \rangle$$

We compute the derivative along the trajectories in Ω

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \langle \beta \mid I \rangle \left\langle \beta \mid -\tilde{A}_I^{-1}\,P \operatorname{diag}(\alpha)\,S \right\rangle - \langle \beta \mid I \rangle \\ &= \langle \beta \mid I \rangle \left(\left\langle \beta \mid -\tilde{A}_I^{-1}\,P \operatorname{diag}(\alpha)\,S \right\rangle - 1 \right) \\ &\leq \langle \beta \mid I \rangle\,(\mathcal{R}_0 - 1) \leq 0 \end{aligned}$$

- For $\mathcal{R}_0 < 1$, the largest invariant set contained in the set $\dot{V} = 0$ contained in the compact set Ω, satisfies $\langle \beta \mid I \rangle = 0$. Since $\tilde{A}_I$ is Metzler stable, this set is reduced to $I = 0$, which in turn, by invariance, implies $S = S^*$. By LaSalle invariance's principle, since we are in a positively invariant compact set (LaSalle 1976; Bhatia and Szegö 1967), the DFE is globally asymptotically stable in Ω. A similar

argument, as in the proof of Theorem 2.1, permits to conclude to the global stability in the nonnegative orthant.s

- For $\mathcal{R}_0 = 1$, we can write

$$\begin{aligned}
\dot{V} &= \langle \beta \mid I \rangle \left\langle \beta \mid -\tilde{A}_I^{-1} P \operatorname{diag}(\alpha) S \right\rangle - \langle \beta \mid I \rangle \\
&= \langle \beta \mid I \rangle \left(\left\langle \beta \mid -\tilde{A}_I^{-1} P \operatorname{diag}(\alpha) S^* - \tilde{A}_I^{-1} P \operatorname{diag}(\alpha) (S - S^*) \right\rangle - 1 \right) \\
&= \langle \beta \mid I \rangle \left(\left\langle \beta \mid -\tilde{A}_I^{-1} P \operatorname{diag}(\alpha) S^* \right\rangle + \left\langle \beta \mid -\tilde{A}_I^{-1} P \operatorname{diag}(\alpha) (S - S^*) \right\rangle - 1 \right) \\
&= \langle \beta \mid I \rangle \left(\mathcal{R}_0 - 1 + \left\langle \beta \mid -\tilde{A}_I^{-1} P \operatorname{diag}(\alpha) (S - S^*) \right\rangle \right) \\
&= \langle \beta \mid I \rangle \left\langle \beta \mid -\tilde{A}_I^{-1} P \operatorname{diag}(\alpha) (S - S^*) \right\rangle .
\end{aligned}$$

Therefore $\dot{V}(S, I) = 0$ if and only if

$$\langle \beta \mid I \rangle = 0 \quad \text{or} \quad \left\langle \beta \mid -\tilde{A}_I^{-1} P \operatorname{diag}(\alpha) (S - S^*) \right\rangle = 0.$$

Let $(S, I) \in \mathcal{L}$ the largest invariant set contained in $\{(S, I) \in \Omega : \dot{V}(S, I) = 0\}$. If $\langle \beta \mid I \rangle = 0$ then we conclude as in the case $\mathcal{R}_0 < 1$. Otherwise, we define $f(S) = \left\langle \beta \mid -\tilde{A}_I^{-1} P \operatorname{diag}(\alpha) S \right\rangle = \left\langle \operatorname{diag}(\alpha) P^T (-\tilde{A}_I^{-1})^T \beta \mid S \right\rangle$. The map $f(S)$ is not identically null since $f(S^*) = \mathcal{R}_0$. Hence the vector $\operatorname{diag}(\alpha) P^T (-\tilde{A}_I^{-1})^T \beta > 0$, i.e., it has at least one nonzero component, say, $(\operatorname{diag}(\alpha) P^T (-\tilde{A}_I^{-1})^T \beta)_i \neq 0$ for some $i \in \{1, \ldots, n\}$.

Thus $\left\langle \beta \mid -\tilde{A}_I^{-1} P \operatorname{diag}(\alpha) (S - S^*) \right\rangle = 0$ implies at least that $S_i(t) \equiv S_i^*$. The equation governing the evolution of $S_i(t)$ is (e_i being the ith vector of the canonical basis of $\mathbb{R}^n$):

$$\dot{S}_i = -\mu_{S_i} (S_i(t) - S_i^*) + e_i^T A_S (S(t) - S^*) - \langle \beta \mid I(t) \rangle \alpha_i S_i(t)$$

Since $S_i(t) \equiv S_i^*$, the matrix A_S is a Metzler matrix and $S \leq S^*$ in Ω, we obtain $e_i^T A_S (S(t) - S^*) = \langle \beta \mid I(t) \rangle \alpha_i S_i^* = 0$. In particular we have $\langle \beta \mid I(t) \rangle = 0$ and so we can conclude as in the case $\mathcal{R}_0 < 1$.

2.4 Endemic equilibrium

The proofs for the two systems are similar and use the same principle. However the computations are different so we distinguishes the two proofs.

2.4.1 Model with rank one stochastic distribution matrix $P = p\,\mathbb{1}^T$

Theorem 2.3 *There exists a unique endemic equilibrium in the nonnegative orthant for system (5) if and only if $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Proof We look for an equilibrium $(\bar{S}, \bar{I})$ with $\bar{I} > 0$. From the relations

$$\begin{cases} 0 = \Lambda - \mathrm{diag}(\mu_S)\, \bar{S} + A_S\, S - \mathrm{diag}(\bar{B}\, \bar{I})\, \bar{S}, \\ 0 = \langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle\, p + \tilde{A}_I\, \bar{I} \end{cases} \tag{8}$$

we deduce, since $\tilde{A}_I$ is Metzler stable, that $\bar{I} = \langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle\, (-\tilde{A}_I^{-1})\, p$. From the second relation of (8) and taking the inner product with p we obtain, setting $\|p\|_2^2 = \langle p \mid p \rangle$

$$\|p\|_2^2\, \langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle = -\langle \tilde{A}_I\, \bar{I} \mid p \rangle.$$

Finally

$$\bar{I} = -\frac{1}{\|p\|_2^2}\, \langle \tilde{A}_I\, \bar{I} \mid p \rangle\, \left(-\tilde{A}_I^{-1}\right) p. \tag{9}$$

Then to compute $\bar{I}$ it is sufficient to find $-\langle \tilde{A}_I\, \bar{I} \mid p \rangle$.

Again with the expression $\bar{I} = \langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle\, (-\tilde{A}_I^{-1})\, p$, we get

$$\langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle = \langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle\, \left\langle B\, \left(-\tilde{A}_I^{-1}\right) p \mid \bar{S} \right\rangle.$$

The condition $\langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle = 0$ implies, since $\tilde{A}_I$ is Metzler stable, $\bar{I} = 0$, hence $\bar{S} = S^*$. We obtain the DFE and not an endemic equilibrium.

Then if $\langle \bar{B}\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle \neq 0$, by simplifying the preceding relation, we get

$$\left\langle B\, \left(-\tilde{A}_I^{-1}\right) p \mid \bar{S} \right\rangle = 1. \tag{10}$$

From the first equation in (8) we have

$$\bar{S} = -\left[-\mathrm{diag}\left(\mu_S + B\bar{I}\right) + A_S\right]^{-1} \Lambda \tag{11}$$

Using the value of $B\bar{I}$ from relation (9) gives

$$\begin{aligned} \bar{S} &= -\left[-\mathrm{diag}\left(\mu_S + \frac{\left(-\langle \tilde{A}_I\, \bar{I} \mid p \rangle\right)}{\|p\|_2^2}\, B\, \left(-\tilde{A}_I^{-1}\right) p\right) + A_S\right]^{-1} \Lambda \\ &= -M\left(-\langle \tilde{A}_I\, \bar{I} \mid p \rangle\right)^{-1} \Lambda. \end{aligned} \tag{12}$$

Where we have set, for $x \geq 0$

$$M(x) = -\mathrm{diag}\left(\mu_S + \frac{x}{\|p\|_2^2}\, B\, \left(-\tilde{A}_I^{-1}\right) p\right) + A_S$$

The matrix $M(x)$ is a stable Metzler matrix depending linearly on the positive value x.

Replacing in relation (10), $\bar{S}$ by the expression given by (12) gives

$$\left\langle B\left(-\tilde{A}_I^{-1}\right)\, p \,\middle|\, -M\left(-\langle \tilde{A}_I\, \bar{I} \mid p\rangle\right)^{-1}\, \Lambda \right\rangle = 1.$$

In other words the scalar $-\langle \tilde{A}_I\, \bar{I} \mid p\rangle$ is a solution of $H(x) = 1$ with

$$H(x) = \left\langle B\left(-\tilde{A}_I^{-1}\right)\, p \,\middle|\, -M\,(x)^{-1}\, \Lambda \right\rangle.$$

We claim that that $H(x)$ is a strictly decreasing function. The derivative of H is given by

$$H'(x) = \left\langle B\left(-\tilde{A}_I^{-1}\right)\, p \,\middle|\, -M(x)^{-1}\, \mathrm{diag}\left(\frac{B\left(-\tilde{A}_I^{-1}\right) p}{\|p\|_2^2}\right) M(x)^{-1}\, \Lambda \right\rangle.$$

On the one hand, we have $B\,(-\tilde{A}_I^{-1})\, p \gg 0$ thanks to hypothesis **H2**. On the other hand hypothesis **H1** implies $-M(x)^{-1}\Lambda \gg 0$. Therefore $H'(x) < 0$. This proves that $H(x)$ is strictly decreasing.

The function $H(x)$ satisfies $\lim_{x\to+\infty} H(x) = 0$. Then a unique positive solution exists if and only if $H(0) > 1$. So we have a unique positive solution since $H(0) = \mathcal{R}_0 > 1$.

From (11) we have $S^* > \bar{S} > 0$ and from (9), with $-\langle \tilde{A}_I\, \bar{I} \mid p\rangle > 0$ and hypothesis **H2** we deduce $\bar{I} \gg 0$, and then the equilibrium is endemic. An endemic equilibrium such that $\bar{I} \gg 0$ is also called a strongly endemic equilibrium (Thieme 2003).

From the preceding analysis we see that if $\mathcal{R}_0 = 1$ then the unique equilibrium is the DFE. In the case $\mathcal{R}_0 < 1$ we have $\bar{I} < 0$, which means that the equilibrium is not biologically feasible. □

2.4.2 Model with rank one WAIFW matrix $B = \alpha\, \beta^T$

Theorem 2.4 *There exists a unique endemic equilibrium in the nonnegative orthant, for system (7) if and only if $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Proof The proof is in the same spirit as the proof for the case of rank one stochastic distribution matrix. We have the relations for an equilibrium $(\bar{S}, \bar{I})$

$$\begin{cases} 0 = \Lambda + \tilde{A}_S\, \bar{S} - \langle \beta \mid \bar{I}\rangle\, \mathrm{diag}(\alpha)\, \bar{S}, \\ 0 = \langle \beta \mid \bar{I}\rangle\, P\, \mathrm{diag}(\alpha)\, \bar{S} + \tilde{A}_I\, \bar{I}. \end{cases} \tag{13}$$

Where as usual we set $\tilde{A}_S = -\mathrm{diag}(\mu_S) + A_S$ and the analogous setting for $\tilde{A}_I$.

From the first equation we deduce, since the matrix $-\mathrm{diag}(\mu_S) - \langle \beta \mid \bar{I} \rangle \, \mathrm{diag}(\alpha) + A_S$ is Metzler stable for any $\bar{I}$,

$$\begin{aligned} \bar{S} &= -\left[-\mathrm{diag}(\mu_S) - \langle \beta \mid \bar{I} \rangle \, \mathrm{diag}(\alpha) + A_S\right]^{-1} \Lambda \\ &= -M(\langle \beta \mid \bar{I} \rangle)^{-1} \Lambda. \end{aligned} \tag{14}$$

Where have set

$$M(x) = -\mathrm{diag}\left(\mu_S + x\,\alpha\right)) + A_S,$$

as a stable Metzler matrix, depending linearly on $x > 0$.

From the second equation, since $\tilde{A}_I$ is Metzler stable, we get

$$\bar{I} = \langle \beta \mid \bar{I} \rangle \left(-\tilde{A}_I^{-1}\right) P \, \mathrm{diag}(\alpha) \, \bar{S}. \tag{15}$$

Then it is sufficient to determine $\langle \beta \mid \bar{I} \rangle$ in order to compute $(\bar{S}, \bar{I})$.

Using relation (15) we have

$$\langle \beta \mid \bar{I} \rangle = \langle \beta \mid \bar{I} \rangle \left\langle \beta \middle| \left(-\tilde{A}_I^{-1}\right) P \, \mathrm{diag}(\alpha) \, \bar{S} \right\rangle.$$

If $\langle \beta \mid \bar{I} \rangle = 0$, then the relations (13) imply $\bar{I} = 0$ and $\bar{S} = S^*$, i.e., the DFE. Otherwise we can simplify and obtain

$$\left\langle \beta \middle| \left(-\tilde{A}_I^{-1}\right) P \, \mathrm{diag}(\alpha) \, \bar{S} \right\rangle = 1.$$

Replacing $\bar{S}$ by its value in (14)

$$\left\langle \beta \middle| \left(-\tilde{A}_I^{-1}\right) P \, \mathrm{diag}(\alpha) \left[-M(\langle \beta \mid \bar{I} \rangle)^{-1}\right] \Lambda \right\rangle = 1.$$

In other words the scalar $\langle \beta \mid \bar{I} \rangle$ is a solution of $H(x) = 1$ with

$$H(x) = \left\langle \beta \middle| \left(-\tilde{A}_I^{-1}\right) P \, \mathrm{diag}(\alpha) \left[-M(x)^{-1}\right] \Lambda \right\rangle.$$

We claim that $H(x)$ is a strictly decreasing function. The proof is identical to preceding proof of Theorem 2.3, we have just to check carefully that the derivative $H'(x$ is negative.

$$H'(x) = \left\langle \beta \middle| \left(-\tilde{A}_I^{-1}\right) P \, \mathrm{diag}(\alpha) \, M(x)^{-1} \left(-\mathrm{diag}(\alpha)\right) M(x)^{-1} \Lambda \right\rangle$$

By hypothesis **H1**, we have $-M(x)^{-1}\Lambda \gg 0$, and since $\alpha \gg 0$, we have $\mathrm{diag}(\alpha) M(x)^{-1} \left(-\mathrm{diag}(\alpha)\right) M(x)^{-1} \Lambda \gg 0$. Therefore, by hypothesis **H2**, we conclude $(-\tilde{A}_I^{-1}) \, P \, \mathrm{diag}(\alpha) \, M(x)^{-1} \left(-\mathrm{diag}(\alpha)\right) M(x)^{-1} \Lambda \ll 0$. This, with $\beta > 0$, implies $H'(x) < 0$.

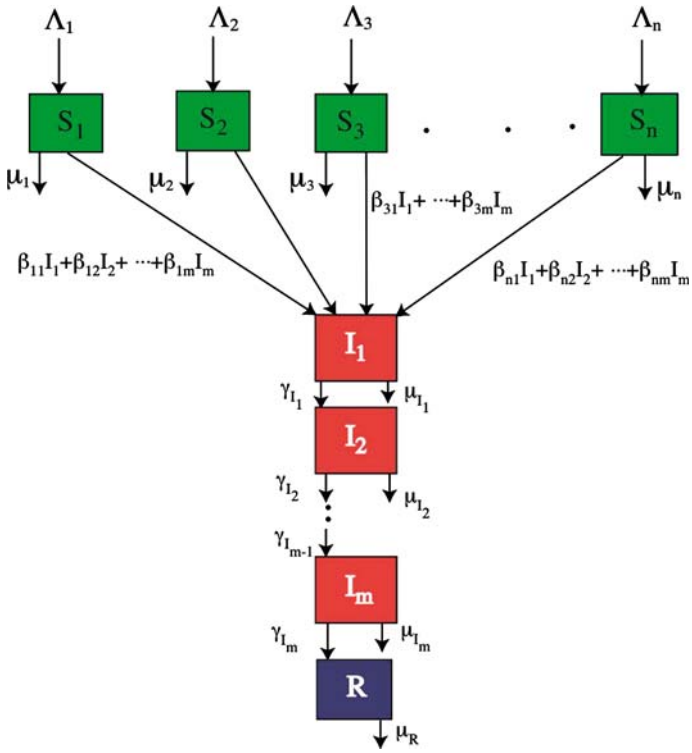


Fig. 2 The n susceptible classes and m infected classes model

Since $H(x)$ satisfies $\lim_{x\to+\infty} H(x) = 0$, a unique positive solution exists if and only if $H(0) > 1$. Since $H(0) = \mathcal{R}_0 > 1$, we then have a unique positive solution. Since, from (14) we have $S^* > \bar{S} \gg 0$ and from (15), with $\langle \beta \mid \bar{I} \rangle > 0$, we get $\bar{I} \gg 0$. Hence the equilibrium is strongly endemic.

From the preceding analysis we see that if $\mathcal{R}_0 = 1$ then the unique equilibrium is the DFE. In the case $\mathcal{R}_0 < 1$ we have $\bar{I} < 0$, which means that this equilibrium is not biologically feasible. □

3 Global stability of the endemic equilibrium for differential susceptibility and staged progression infectivity models

To prove the global stability of the endemic equilibrium we need to use in more details the structure of A_I and A_S. We will treat in this section a differential susceptibility with staged progression infectivity model. This system has the same form as system (5) with $A_S = 0$ (Fig. 2).

As before some I_i can be infected and non infectious compartments. For the stability analysis, we discard the removed compartments, by the argument given in the introduction.

The model is given by the following system of ordinary differential equations.

We write for simplicity A in lieu of $\tilde{A}_I$.

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \mathrm{diag}(\mu_S)\, S - \mathrm{diag}(B\, I)\, S \\ \dot{I} = \langle B\, I \mid S \rangle\, e_1 + A\, I. \end{cases} \tag{16}$$

With e_1 the first vector of the canonical basis of $\mathbb{R}^m$ and A the matrix given by

$$A = \begin{bmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{m-1} & -\alpha_m \end{bmatrix}.$$

Where we have set $\alpha_i = \gamma_{I_i} + \mu_{I_i}$ and $\gamma_i = \gamma_{I_i}$.

Using coordinates, system (16) can be written as follows

$$\begin{cases} \dot{S}_i = \Lambda_i - \mu_{S_i} S_i - \sum_{j=1}^{j=m} \beta_{ij}\, S_i\, I_j \quad \text{for } i = 1 \ldots n \\ \dot{I}_1 = \sum_{i=1}^{i=n} \sum_{j=1}^{j=m} \beta_{ij}\, S_i\, I_j - \alpha_1\, I_1 \\ \dot{I}_j = \gamma_{j-1}\, I_{j-1} - \alpha_j\, I_j \quad \text{for } j = 2 \ldots m \end{cases}$$

For system (16), the stability of the DFE is addressed by Theorem 2.1.

Theorem 3.1 *If $\mathcal{R}_0 > 1$ then the unique endemic equilibrium of system (16) is globally asymptotically stable on $\mathbb{R}_+^{n+m} \backslash \{(S, I) : I = 0\}$ the nonnegative orthant minus the stable manifold of the disease free equilibrium.*

The stable manifold of the DFE is the set $\{(S, I) \in \mathbb{R}_+^{n+m} : I = 0\}$.

Proof We use the following Lyapunov function on the positive orthant. This kind of Lyapunov function has been used, in a different way, in Adda et al. (2007), Bame et al. (2008), De Leenheer and Pilyugin ((2008)), Iggidr et al. (2006), Iggidr et al. (2007), Korobeinikov and Maini (2004), Korobeinikov and Wake (2002) and Lin and So (1993). The challenge is actually to prove that its derivative is nonpositive.

$$V_{EE}(S, I) = \left\langle S - \mathrm{diag}(\bar{S})\, \ln S \mid \mathbb{1} \right\rangle + \left\langle B \left(-A^{-1}\right) \left(I - \mathrm{diag}(\bar{I})\, \ln I\right) \mid \bar{S} \right\rangle - \Pi.$$

where Π is given by $\Pi = \langle \bar{S} - \mathrm{diag}(\bar{S})\, \ln \bar{S} \mid \mathbb{1} \rangle + \langle B(-A^{-1}) \left(\bar{I} - \mathrm{diag}(\bar{I})\, \ln \bar{I}\right) \mid \bar{S} \rangle$.

With the matrix A in this section, we have $(-A^{-1})\, e_1 \gg 0$, hence from Sect. 2.4 we have $\bar{I} \gg 0$. An equilibrium such that $\bar{I} \gg 0$ is called a strongly endemic equilibrium.

We know that $\bar{S} \gg 0$. Then the assumption $B > 0$ implies $B^T\, \bar{S} > 0$. Since A is Metzer stable $-A^{-1} > 0$ we conclude that $-(A^{-1})^T\, B^T\, \bar{S} > 0$. Therefore $V(S, I)$ is nonnegative and that the endemic equilibrium satisfies $V(\bar{S}, \bar{I}) = 0$.

The derivative $\dot{V}_{EE}$ along the trajectories of (16) is given by

$$\begin{aligned}\dot{V}_{EE} = &\langle \Lambda \mid \mathbb{1}\rangle - \langle \mathrm{diag}(\mu_S)\, S \mid \mathbb{1}\rangle - \langle \mathrm{diag}(B I)\, S \mid \mathbb{1}\rangle \\ &- \langle \bar{S} \mid \mathrm{diag}(S)^{-1}\, \Lambda\rangle + \langle \bar{S} \mid \mu_S\rangle + \left\langle \bar{S} \mid \mathrm{diag}(S)^{-1}\, \mathrm{diag}(B I)\, S\right\rangle \\ &+ \langle B I \mid S\rangle \left\langle B(-A^{-1})\, e_1 \mid \bar{S}\right\rangle + \left\langle B(-A^{-1})\, A\, I \mid \bar{S}\right\rangle \\ &- \langle B\, I \mid S\rangle \left\langle B(-A^{-1})\, \frac{\bar{I}_1}{I_1}\, e_1 \mid \bar{S}\right\rangle - \left\langle B(-A^{-1})\, \mathrm{diag}(\bar{I})\mathrm{diag}(I)^{-1}\, A\, I \mid \bar{S}\right\rangle.\end{aligned}$$

This can be written

$$\begin{aligned}\dot{V}_{EE} = &\langle \Lambda \mid \mathbb{1}\rangle - \langle\, S \mid \mu_S\rangle - \langle B I \mid S\rangle - \langle\, \mathrm{diag}(S)^{-1}\, \bar{S} \mid \Lambda\rangle + \langle \bar{S} \mid \mu_S\rangle + \langle \bar{S} \mid B\, I\rangle \\ &+ \langle B\, I \mid S\rangle \left\langle B(-A^{-1})\, e_1 \mid \bar{S}\right\rangle - \langle B\, I \mid \bar{S}\rangle \\ &- \langle B\, I \mid S\rangle \left\langle B(-A^{-1})\, \frac{\bar{I}_1}{I_1}\, e_1 \mid \bar{S}\right\rangle - \langle B(-A^{-1})\, \mathrm{diag}(\bar{I})\mathrm{diag}(I)^{-1}\, A\, I \mid \bar{S}\rangle.\end{aligned}$$

Using the relation (10), $\langle B(-A^{-1})\, e_1 \mid \bar{S}\rangle = 1$, we have

$$\begin{aligned}\dot{V}_{EE} = &\langle \Lambda \mid \mathbb{1}\rangle - \langle\, S \mid \mu_S\rangle - \left\langle \mathrm{diag}(S)^{-1}\, \bar{S} \mid \Lambda\right\rangle + \langle \bar{S} \mid \mu_S\rangle \\ &- \frac{\bar{I}_1}{I_1}\, \langle B\, I \mid S\rangle - \left\langle B(-A^{-1})\, \mathrm{diag}(\bar{I})\mathrm{diag}(I)^{-1}\, A\, I \mid \bar{S}\right\rangle.\end{aligned}$$

Using the relation $\Lambda = \mathrm{diag}(\mu_S)\, \bar{S} + \mathrm{diag}(B\, \bar{I})\, \bar{S}$ we obtain

$$\begin{aligned}\dot{V}_{EE} = &\langle \bar{S} \mid \mu_S\rangle + \langle B\, \bar{I} \mid \bar{S}\rangle - \langle\, S \mid \mu_S\rangle \\ &- \langle\, \mathrm{diag}(S)^{-1}\, \bar{S} \mid \mathrm{diag}(\mu_S)\, \bar{S}\rangle - \langle\, \mathrm{diag}(S)^{-1}\, \bar{S} \mid \mathrm{diag}(B\, \bar{I})\, \bar{S}\rangle + \langle \bar{S} \mid \mu_S\rangle \\ &- \frac{\bar{I}_1}{I_1}\, \langle B\, I \mid S\rangle - \left\langle B(-A^{-1})\, \mathrm{diag}(\bar{I})\mathrm{diag}(I)^{-1}\, A\, I \mid \bar{S}\right\rangle. \\ \dot{V}_{EE} = &\left\langle \mathrm{diag}(\mu_S)\, \bar{S} \mid \mathbf{2} - \mathrm{diag}(S)^{-1}\, \bar{S} - \mathrm{diag}(\bar{S})^{-1}\, S\right\rangle \\ &+ \langle B\, \bar{I} \mid \bar{S}\rangle - \langle\, \mathrm{diag}(S)^{-1}\, \bar{S} \mid \mathrm{diag}(B\, \bar{I})\, \bar{S}\rangle \\ &- \frac{\bar{I}_1}{I_1}\, \langle B\, I \mid S\rangle - \left\langle B\left(-A^{-1}\right)\, \mathrm{diag}(\bar{I})\mathrm{diag}(I)^{-1}\, A\, I \mid \bar{S}\right\rangle.\end{aligned}$$

The first line of the previous equation is non positive. We will prove that the sum of the 4 remaining expressions is also non positive. We will express the different expressions.

$$\Omega_1 = \langle B\,\bar{I} \mid \bar{S}\rangle = \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} \beta_{ij}\bar{S}_i\,\bar{I}_j.$$

$$\Omega_2 = -\langle \operatorname{diag}(S)^{-1}\bar{S} \mid \operatorname{diag}(B\,\bar{I})\,\bar{S}\rangle = -\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} \beta_{ij}\bar{S}_i\,\bar{I}_j\,\frac{\bar{S}_i}{S_i}.$$

$$\Omega_3 = -\frac{\bar{I}_1}{I_1}\,\langle B\,I \mid S\rangle = -\sum_{i=1}^{n}\beta_{i1}\,\bar{S}_i\bar{I}_1\,\frac{S_i}{\bar{S}_i} - \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=2}^{m}\beta_{ij}\bar{S}_i\,\bar{I}_j\,\frac{S_i}{\bar{S}_i}\,\frac{\bar{I}_1}{I_1}\,\frac{I_j}{\bar{I}_j}$$

We will rewrite the last expression

$$\Omega_4 = -\left\langle B(-A^{-1})\operatorname{diag}(\bar{I})\operatorname{diag}(I)^{-1}\,A\,I \mid \bar{S}\right\rangle.$$

We have, for $k = 1, \ldots m-1$, the relations $A\,e_k = -\alpha_k\,e_k + \gamma_k\,e_{k+1}$ and for the last index $A\,e_m = -\alpha_m\,e_m$. Then

$$\begin{aligned}\Omega_4 &= -\sum_{k=1}^{m} I_k\,\left\langle B(-A^{-1})\operatorname{diag}(\bar{I})\operatorname{diag}(I)^{-1}\,A\,e_k \mid \bar{S}\right\rangle\\ &= \sum_{k=1}^{m}\alpha_k\,\bar{I}_k\,\left\langle B(-A^{-1})\,e_k \mid \bar{S}\right\rangle - \sum_{k=1}^{m-1} I_k\,\gamma_k\,\frac{\bar{I}_{k+1}}{I_{k+1}}\,\left\langle B(-A^{-1})\,e_{k+1} \mid \bar{S}\right\rangle\end{aligned}$$

Let u_k be defined by $u_k = \langle B(-A^{-1})\,e_k \mid \bar{S}\rangle$. We claim that the following relation holds for $k = 2, \ldots, m$

$$\gamma_{k-1}\,u_k\,\bar{I}_{k-1} = \sum_{j=k}^{m}\bar{I}_j\,\langle B\,e_j \mid \bar{S}\rangle. \tag{17}$$

We will prove this expression later. For the moment we assume this relation. If we take into account $\alpha_k\,\bar{I}_k = \gamma_{k-1}\,\bar{I}_{k-1}$ for $k = 2, \ldots, m$ and $\alpha_1\,\bar{I}_1 = \langle B\bar{I} \mid \bar{S}\rangle$, we obtain

$$\begin{aligned}\Omega_4 &= \sum_{k=1}^{m}\left(\sum_{j=k}^{m}\bar{I}_j\,\langle B\,e_j \mid \bar{S}\rangle\right) - \sum_{k=1}^{m-1}\frac{I_k}{\bar{I}_k}\,\frac{\bar{I}_{k+1}}{I_{k+1}}\,\left(\sum_{j=k+1}^{m}\bar{I}_j\,\langle B\,e_j \mid \bar{S}\rangle\right),\\ &= \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} j\,\beta_{ij}\bar{S}_i\,\bar{I}_j - \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=2}^{m}\beta_{ij}\bar{S}_i\,\bar{I}_j\,\left(\sum_{k=1}^{j-1}\frac{I_k}{\bar{I}_k}\,\frac{\bar{I}_{k+1}}{I_{k+1}}\right).\end{aligned}$$

Then we get for the sum of these four expressions

$$\begin{aligned}\sum_{i=1}^{4}\Omega_i = &\sum_{i=1}^{n}\beta_{i1}\,\bar{S}_i\,\bar{I}_1\,\left[2 - \frac{\bar{S}_i}{S_i} - \frac{S_i}{\bar{S}_i}\right]\\ &+ \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=2}^{m}\beta_{ij}\,\bar{S}_i\,\bar{I}_j\,\left[j + 1 - \frac{\bar{S}_i}{S_i} - \frac{S_i}{\bar{S}_i}\,\frac{\bar{I}_1}{I_1}\,\frac{I_j}{\bar{I}_j} - \sum_{k=1}^{j-1}\frac{I_k}{\bar{I}_k}\,\frac{\bar{I}_{k+1}}{I_{k+1}}\right].\end{aligned}$$

Using the comparison between the arithmetical and the geometrical means we see that $\dot{V}_{EE} \leq 0$. It must be noticed however that $\dot{V}_{EE}$ is not negative definite since some β_{ij} can be zero.

The endemic equilibrium satisfies

$$\langle \Lambda \mid \mathbb{1} \rangle - \langle \mu_S \bar{S} \mid \mathbb{1} \rangle + \langle A \bar{I} \mid \mathbb{1} \rangle = 0$$

Since $\langle A \bar{I} \mid \mathbb{1} \rangle = -\gamma_m \bar{I}_m - \langle \mu_I \bar{I} \mid \mathbb{1} \rangle$, and using the definition of μ_0 (Lemma 2.2), we get $\langle \bar{S} \mid \mathbb{1} \rangle + \langle \bar{I} \mid \mathbb{1} \rangle \leq \frac{\langle \Lambda \mid \mathbb{1} \rangle}{\mu_0}$ which proves that the endemic equilibrium $(\bar{S}, \bar{I})$ belongs to K_ε for all $\varepsilon \geq 0$.

Let $\mathcal{L}$ be the largest invariant subset of K_ε, contained in $\dot{V}_{EE} = 0$. Each element (S, I) of $\mathcal{L}$ must satisfy

$$\left\langle \operatorname{diag}(\mu_S) \mid \mathbf{2} - \operatorname{diag}(S)^{-1} \bar{S} - \operatorname{diag}(\bar{S})^{-1} S \right\rangle = 0$$

Since $\mu_S \gg 0$ this implies $S = \bar{S}$, and so in $\mathcal{L}$, we must have $\operatorname{diag}(BI)\, \bar{S} = \Lambda - \operatorname{diag}(\mu_S)\, \bar{S}$. On the other hand we have $\operatorname{diag}(B\bar{I})\, \bar{S} = \Lambda - \operatorname{diag}(\mu_S)\, \bar{S}$. Thus in $\mathcal{L}$, the dynamics of I are governed by

$$\dot{I} = \langle B\, \bar{I} \mid \bar{S} \rangle - A\, I$$

Since A is stable the largest invariant set $\mathcal{L}$ is then reduced to $\{(\bar{S}, \bar{I})\}$. This proves the global asymptotic stability of the endemic equilibrium $(\bar{S}, \bar{I})$ in the interior of K_ε by Lasalle's invariance principle (LaSalle 1976; Bhatia and Szegö 1967). The global asymptotic stability of the endemic equilibrium on $\mathbb{R}^n_+ \times \mathbb{R}^m_+ \backslash \{(S, 0)\}$ follows from the fact that the set K_ε is an absorbing set and that the boundary of the positive orthant minus the stable manifold of the DFE is not invariant by (16).

To end the proof we have to prove our Claim 17. The proof of the validity of our claim is made by induction on k.

We prove the claim for $k = 2$. We have, using $\left\langle B\, (-A^{-1})\, e_i \mid \bar{S} \right\rangle = 1$, the following equalities

$$\begin{aligned}
A\, e_1 &= -\alpha_1\, e_1 + \gamma_1\, e_2 \\
-e_1 &= -\alpha_1\, (-A^{-1})\, e_1 + \gamma_1\, (-A^{-1})\, e_2 \\
\gamma_1\, \bar{I}_1 \left\langle B\, (-A^{-1})\, e_2 \mid \bar{S} \right\rangle &= \alpha_1\, \bar{I}_1 \left\langle B\, (-A^{-1})\, e_1 \mid \bar{S} \right\rangle - \bar{I}_1 \left\langle B\, (-A^{-1})\, e_1 \mid \bar{S} \right\rangle \\
\gamma_1\, u_2\, \bar{I}_1 &= \alpha_1\, \bar{I}_1 - \bar{I}_1 \\
\gamma_1\, u_2\, \bar{I}_1 &= \left\langle B\, (-A^{-1})\, e_1 \mid \bar{S} \right\rangle \bar{I}_1 - \bar{I}_1 + \sum_{i=2}^{m} \left\langle B\, (-A^{-1})\, e_i \mid \bar{S} \right\rangle \\
\gamma_1\, u_2\, \bar{I}_1 &= \sum_{i=2}^{m} \left\langle B\, (-A^{-1})\, e_i \mid \bar{S} \right\rangle
\end{aligned}$$

We now suppose that

$$\gamma_{k-2}\, u_{k-1}\, \bar{I}_{k-2} = \sum_{j=k-1}^{m} \left\langle B\left(-A^{-1}\right) e_i \mid \bar{S} \right\rangle$$

Then

$$\begin{aligned}
A\, e_{k-1} &= -\alpha_{k-1}\, e_{k-1} + \gamma_{k-1}\, e_k \\
-e_{k-1} &= -\alpha_{k-1}\left(-A^{-1}\right) e_{k-1} + \gamma_{k-1}\left(-A^{-1}\right) e_k \\
\gamma_{k-1}\, \bar{I}_{k-1} \left\langle B\left(-A^{-1}\right) e_k \mid \bar{S} \right\rangle &= \alpha_{k-1}\, \bar{I}_{k-1} \left\langle B\left(-A^{-1}\right) e_{k-1} \mid \bar{S} \right\rangle \\
&\quad - \bar{I}_{k-1} \left\langle B\left(-A^{-1}\right) e_{k-1} \mid \bar{S} \right\rangle \\
\gamma_{k-1}\, u_k\, \bar{I}_{k-1} &= \alpha_{k-1}\, \bar{I}_{k-1}\, u_{k-1} - \bar{I}_{k-1} \left\langle B\left(-A^{-1}\right) e_{k-1} \mid \bar{S} \right\rangle \\
\gamma_{k-1}\, u_k\, \bar{I}_{k-1} &= \gamma_{k-2}\, \bar{I}_{k-2}\, u_{k-1} - \bar{I}_{k-1} \left\langle B\left(-A^{-1}\right) e_{k-1} \mid \bar{S} \right\rangle \\
\gamma_{k-1}\, u_k\, \bar{I}_{k-1} &= \sum_{j=k-1}^{m} \left\langle B\left(-A^{-1}\right) e_i \mid \bar{S} \right\rangle - \bar{I}_{k-1} \left\langle B\left(-A^{-1}\right) e_{k-1} \mid \bar{S} \right\rangle \\
\gamma_{k-1}\, u_k\, \bar{I}_{k-1} &= \sum_{j=k}^{m} \left\langle B\left(-A^{-1}\right) e_i \mid \bar{S} \right\rangle
\end{aligned}$$

This ends the proof of the theorem. □

4 Summary and discussion

We have formulated a general differential susceptibility and infectivity model. Genetic variation of susceptible individuals may lead to differentiation of susceptibility on infection. For example it has been observed a resistance to Dengue hemorrhagic fever (DHF) in Cubans of African descent. Different behaviors, susceptibility varying with age …are also sources of heterogeneousness, and give rationale for introducing different classes of susceptible individuals.

There have been studies on variable infectivity (Hyman and Li 2005b; Hyman and Li 1994; Hyman et al. 2001; Iggidr et al. 2007; Hyman et al. 1999; Jacquez et al. 1988; Ma et al. 2003), but few models are incorporating variable susceptibility (Hyman and Li 2006; Fall et al. 2007; Hyman and Li 2005a).

In reference Hyman and Li (2005a) differential susceptibility is introduced with one class of infective. The authors derived an explicit formula for the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$. They prove, in the bilinear case, that the DFE is globally asymptotically stable when $\mathcal{R}_0 < 1$. They prove the existence and uniqueness of an endemic equilibrium when $\mathcal{R}_0 > 1$, and prove the global asymptotic stability when there is no disease-induced mortality.

The studies in Hyman et al. (1999) and Hyman and Li (2005a,b) give insight into the transmission dynamics of diseases with differential susceptibility or differential infectivity but not both. For many disease transmissions, the susceptibility and infectivity factors are coupled and cannot be completely separated. In Hyman and Li (2006) the authors propose a combined differential susceptibility and infectivity model. The susceptible individuals are divided into n susceptible groups. The infective individuals are divided into m groups, a susceptible S_i, upon infection, enters groups I_j with probability q_{ij} until becoming recovered or immune. There is no flows between the different susceptible compartments nor between the different infective compartments. The authors give an explicit formula for $\mathcal{R}_0$ and show that the DFE is globally asymptotically stable if $\mathcal{R}_0 < 1$, for the bilinear incidence or for constant total population.

In Hyman and Li (2005a, 2006) there are no flows between the different compartments of susceptibles, and no flows between the different compartments of infected individuals. But in many diseases the infectivity or the susceptibility can evolve. This is, for example, the case of diseases where stage progression are considered (Hyman and Li 2005b; Hyman et al. 1999). The case of hepatitis B virus (HBV) infection is an illuminating example. Infection with HBV can lead to long-term carriage of the virus, often resulting in chronic liver damage or hepatocellular carcinoma. The risk for chronic infection varies according to the age at infection and is greatest among young children. According to CDC approximately 90% of infants will remain chronically infected with HBV. By contrast, approximately 95% of adults recover completely from HBV infection and do not become chronically infected. Then there is a need for other models. For example, a model for HBV transmission can be derived from the flow graph of Fig. 3. When a susceptible is infected, he moves either in a latent compartment evolving to chronicity or to a latent compartment evolving to acute infection, according to the probability indicated in the flow graph. The given figures are taken from CDC data.

This model has five classes of susceptible individuals and four classes of infected/infectious individuals. There are flows between different classes of susceptible individuals and between different classes of infected individuals. This model can be written under the form of the general model (1) and satisfies hypotheses **H1** and **H2**. If we assume, as it is generally considered (Edmunds et al. 1996; Wilson et al. 1998, 2000) that chronic are relatively less infectious, independently of the susceptible class, the rank one hypothesis is satisfied. It must be noticed that this HBV model does not fit the form of the models introduced in Hyman and Li (2005b) and Hyman et al. (1999) whereas models introduced in Hyman and Li (2005b) and Hyman et al. (1999) can be put under the form of model (1), with hypotheses **H1** and **H2** and rank one assumption satisfied for the WAIFW matrix.

We give an explicit formula for $\mathcal{R}_0$, we prove that if $\mathcal{R}_0 \leq 1$ then the DFE is globally asymptotically stable, and if $\mathcal{R}_0 > 1$ there exists a unique endemic equilibrium. This contains the analogous results of Hyman and Li (2005b) and Hyman et al. (1999), for the bilinear case or for the constant population models. We prove the global stability of the endemic equilibrium when the infective compartments evolve according to a staged progression model, hence generalizing analogous result of Hyman and Li (2005a).

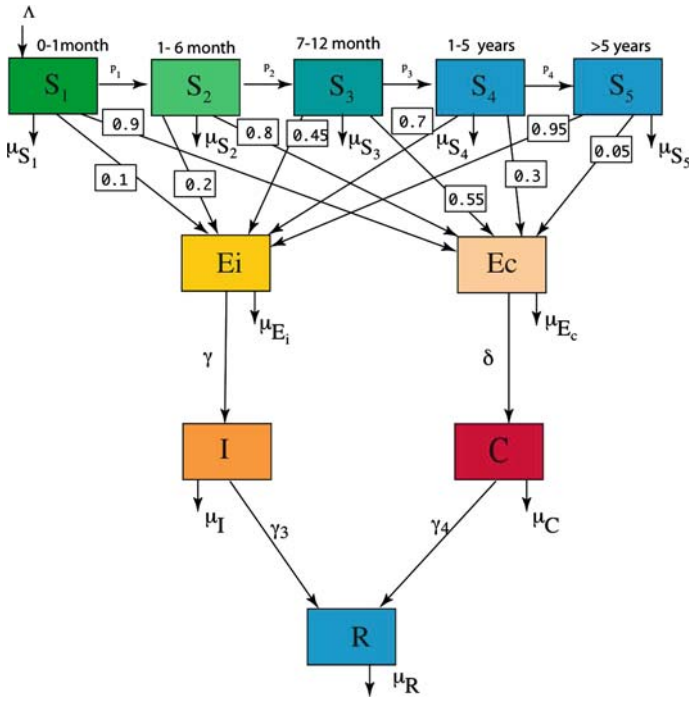


Fig. 3 A model for transmission of HBV

It would be interesting, but a difficult challenge, to prove the global asymptotic stability of the endemic equilibrium of the model considered in Hyman and Li (2006), where the infective compartments are represented in a differential infectivity setting.

Finally we would like to notice that our model does not take into account diseases with no immunity or non permanent immunity, then cannot deal, for example, with the models considered in Arino et al. (2003).

Acknowledgments We are grateful to the anonymous referees for their valuable comments and suggestions that have helped us to improve the presentation of this article.

References

Adda P, Dimi J, Iggidr A, Kamgang J, Sallet G, Tewa J (2007) General models of host-parasite systems: global analysis. DCDS Ser B 8:1–17

Anderson RM, May RM (1991) Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford Science Publications, Oxford

Arino J, McCluskey CC, van den Driessche P (2003) Global results for an epidemic model with vaccination that exhibits backward bifurcation. SIAM J Appl Math 64:260–276

Bame N, Bowong S, Mbang J, Sallet G, Tewa J (2008) Global stability for SEIS models with n latent classes. Math Biosci Eng 5:20–33

Berman A, Plemmons RJ (1994) Nonnegative matrices in the mathematical sciences. SIAM

Bhatia NP, Szegö GP (1967) Dynamical systems: stability theory and applications. Lecture Notes in Mathematics, No. 35. Springer, Berlin

de Jong MC, Diekmann O, Heesterbeek H (1995) How does transmission of infection depend on population size? In: Mollison D (ed) Epidemic models: their structure and relation to data. Cambridge University Press, Cambridge, pp 85–94

De Leenheer P, Pilyugin SS (2008) Multistrain virus dynamics with mutations: a global analysis. Math Med Biol 25:285–322

Diekmann O, Heesterbeek JAP (2000) Mathematical epidemiology of infectious diseases. Wiley Series in Mathematical and Computational Biology. Wiley, Chichester. Model building, analysis and interpretation

Diekmann O, Heesterbeek JAP, Metz JAJ (1990) On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. J Math Biol 28:365–382

Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ (1996) The transmission dynamics and control of hepatitis B virus in the Gambia. Stat Med 15:2215–2233

Fall A, Iggidr A, Sallet G, Tewa JJ (2007) Epidemiological models and Lyapunov functions. Math Model Nat Phenomena 2:55–73

Gandon S, Mackinnon MJ, Nee S, Read AF (2001) Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence. Nature 414:751–756

Gandon S, Troy D (2007) The evolutionary epidemiology of vaccination. J R Soc Interf 4:803–817

Gumel A, McCluskey CC, van den Driessche P (2006) Mathematical study of a staged-progression HIV model with imperfect vaccine. J Theoret Biol 68:2105–2128

Heesterbeek JAP (2002) A brief history of R_0 and a recipe for its calculation. Acta Biotheorica 50:189–204

Heesterbeek JAP, Dietz K (1996) The concept of R_0 in epidemic theory. Stat Neerlandica 50:89–110

Hyman J, Li J (2005) Differential susceptibility epidemic models. J Math Biol 50:626–644

Hyman J, Li J, Stanley E (2001) The initialization and sensitivity of multigroup models for the transmission of HIV. J Theor Biol 208:227–249

Hyman JM, Li J (1994) Threshold conditions for the spread of the hiv infection in age-structured populations of homosexual men. J Theor Biol 166:9–31

Hyman JM, Li J (2005) The reproductive number for an HIV model with differential infectivity and staged progression. Linear Algebra Appl 398:101–116

Hyman JM, Li J (2006) Differential susceptibility and infectivity epidemic models. Math Biosci Eng 3:89–100

Hyman JM, Li J, Stanley E (1999) The differential infectivity and staged progression models for the transmission of HIV. Math Biosci 155:77–109

Iggidr A, Kamgang J, Sallet G, Tewa J (2006) Global analysis of new malaria intrahost models with a competitive exclusion principle. SIAM J Appl Math 67:260–278

Iggidr A, Mbang J, Sallet G, Tewa J (2007) Multi-compartment models. DCDS Ser B suppl.:506–519

Jacquez JA (1999) Modeling with compartments. BioMedware, Ann Arbor

Jacquez JA, Simon CP (1993) Qualitative theory of compartmental systems. SIAM Rev 35:43–79

Jacquez JA, Simon CP, Koopman J (1991) The reproduction number in deterministic models of contagious diseases. Comment. Theor Biol 2:159–209

Jacquez JA, Simon CP, Koopman J, Sattenspiel L, Perry T (1988) modeling and analyzing HIV transmission: the effect of contact patterns. Math Biosci 92:119–199

Korobeinikov A, Maini P (2004) A lyapunov function and global properties for sir and seir epidemiological models with nonlinear incidence. Math Biosci Eng 1:57–60

Korobeinikov A, Wake G (2002) Lyapunov functions and global stability for SIR, SIRS, and SIS epidemiological models. Appl Math Lett 15:955–960

LaSalle JP (1976) The stability of dynamical systems. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia. With an appendix: limiting equations and stability of nonautonomous ordinary differential equations. In: Z. Artstein (ed) Regional conference series in applied mathematics

Lin X, So JW-H (1993) Global stability of the endemic equilibrium and uniform persistence in epidemic models with subpopulations. J Aust Math Soc Ser B 34:282–295

Luenberger DG (1979) Introduction to dynamic systems: theory, models, and applications. Wiley, New York

Ma Z, Liu J, Li J (2003) Stability analysis for differential infectivity epidemic models. Nonlinear Anal Real World Appl 4:841–856

McCallum H, Barlow N, Hone J (2001) How should pathogen transmission be modelled? Trends Ecol Evol 16:295–300

Simon CP, Jacquez JA (1992) Reproduction numbers and the stability of equilibria of SI models for heterogeneous populations. SIAM J Appl Math 52:541–576

Smith H (1995) Monotone dynamical systems: an introduction ot the theory of competitive and cooperative systems. AMS, Providence

Thieme HR (2003) Mathematics in population biology, Princeton Series in theoretical and computational biology. Princeton University Press, Princeton

van den Driessche P, Watmough J (2002) Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. Math Biosci 180:29–48

Wilson J, Nokes D, Carman W (1998) Current status of HBV vaccine escape variants—a mathematical model of their epidemiology. J Viral Hepat 5(Supp2):25–30

Wilson JN, Nokes DJ, Carman WF (2000) Predictions of the emergence of vaccine-resistant hepatitis B in The Gambia using a mathematical model. Epidemiol Infect 124:295–307