

UNIVERSITE DE NGAOUNDERE

FACULTE DES SCIENCES



THE UNIVERSITY OF NGAOUNDERE

FACULTY OF SCIENCE

DEPARTEMENT DE MATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

DEPARTMENT OF MATHEMATICS AND COMPUTER SCIENCES

Modélisation mathématique de la diffusion de la résistance à un médicament antipaludéen

MEMOIRE N° 2010-95

Présenté et soutenu publiquement le 06 avril 2010 en vue de l'obtention du

diplôme de Master Sciences et Technologies

Mention : *Ingénierie Mathématique*

Parcours : *Epidémiologie Mathématique*

Par

GUIEM Richard

Licencié ès STI, Option Calcul Scientifique

Matricule : 03H163FS

Devant le jury d'examen composé de:

DIMI Jean Luc	Professeur, Université Marien Ngouabi (Congo), Président
HOUPA D.D. Elvis	Chargé de cours, Université de Ngaoundéré, Rapporteur
DAMAKOA Irépran	Chargé de cours, Université de Ngaoundéré, Examineur

A l'Université de Ngaoundéré

Année académique : 2008/2009.

Dédicaces

A

Mes parents KADE Jean Pierre, MATALE Honorée et MADOULI KADA Marie pour leur soutien, leur encouragement et leur profonde affection pour moi. Qu'en retour, ils se sentent honorés et retrouvent en ce mémoire tout mon amour et ma reconnaissance.

Tous mes frères Benjamin, Justin, Patrice, Armand, Fouba, Clovis, Emmanuel, Dama, Rodrigue, Florent, Francky pour leur soutien moral.

Toutes mes soeurs Fidèle, Désy, Vicky, Philomène, Stéphy, Bénita, Prisca pour leur attention.

Mes cousins KADE Félix et PAGOU Serge.

Tous mes oncles, tantes, cousins, cousines, neveux et nièces.

Remerciements

* Je remercie tout particulièrement le Seigneur Dieu Tout Puissant pour le courage, la force et la santé qu'il m'a accordés tout au long de mes études et particulièrement pendant la rédaction de ce mémoire.

* Je suis très heureux d'exprimer ici tous mes remerciements et ma profonde gratitude au Professeur BEKOLLE D., Vice Recteur Chargé du Contrôle Interne et de l'Evaluation de l'Université de Ngaoundéré et Chef de département de Mathématiques et Informatique, pour sa disponibilité et les efforts consentis pour faire de nos laboratoires, de véritables cadres de recherche.

* Mes remerciements vont à l'endroit du Docteur HOUPA D.D. Elvis pour la proposition de ce thème de recherche. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour les conseils, la disponibilité, la rigueur et le suivi de ce travail.

* Mes remerciements vont également à l'endroit du Docteur DAMAKOA Irépran pour sa disponibilité malgré ses multiples occupations.

* Je tiens à remercier tous les enseignants de la Faculté des Sciences de l'Université de Ngaoundéré, particulièrement ceux du Département de Mathématiques et Informatique au rang desquels Dr. TCHOUA P., Dr SIGNING L., Dr NLONG II J.M., M. GUIDANA et autres, pour leur encadrement.

* Je ne pourrais oublier de remercier les enseignants du département de Mathématiques et Informatique de l'ENSAI au rang desquels Dr. TIEUDJIO D., Dr. KAMGANG J.C. et Dr. KAMLA V.C. pour leur encadrement.

* Que ma grande soeur YANGNE V. soit remerciée comme il se doit. Tous les sacrifices que tu as consentis pour mes études me vont droit au coeur !

* Que DONG ETCHIKE A.B. soit également remercié comme il se doit. Merci mon frère pour l'hospitalité et pour tout ce que cela entraîne !

* Je remercie NNANGA Y., TCHABA G., FENDJI J.L. et sa soeur Danielle, MI-BAILE J., SANDRO DEGUECHE, CIDJEU D., TCHAPPI I., GUISSAI BIRWE, VROUMSIA D., KELMAMO E., ALOUA A., les familles AMBASSA, NGUET-SUSSI, BAGARI et celle de MANFOUO, ceci pour tous les encouragements et exhortations. Qu'ils retrouvent dans ces lignes mon affection et mon profond respect pour eux.

* Que ma formidable famille soit remerciée, je pense particulièrement à son «général» KADE Jean-pierre. Qu'elle accepte à travers ce travail mes remerciements pour tout.

* Je remercie tous mes camarades de promotion qui m'ont aidé à la rédaction et l'arrangement de ce travail notamment DANGBE Ezékiel, KPOUMIE Moussa, TCHOUMI Yanick et ABOUBAKAR Hamadjam sans oublier toute la famille SLED et tous mes camarades de promotion de l'ENS de Maroua.

* Merci à tous les frères et soeurs dans le Seigneur qui sont dispersés dans le monde entier pour leur soutien dans le secret. Que Dieu vous bénisse !

* Merci enfin à tous les parents, amis et connaissances que je n'ai pas nommés et qui m'ont soutenu moralement, matériellement et financièrement tout au long de mes études et particulièrement pendant la rédaction de ce mémoire.

Résumé

Nous avons développé un modèle mathématique de la diffusion de la résistance à un médicament antipaludéen qui prend en compte l'aspect spatial et l'aspect temporel. Ce modèle convient à la situation actuelle du paludisme dans nos pays. Il est basé sur le modèle compartimental introduit en épidémiologie par Ronald Ross en 1911. Nous avons trois seuils que nous avons désignés par «nombres de reproduction de base» correspondants à trois souches : souches sensibles, partiellement résistantes et totalement résistantes. Ce modèle détermine les conditions pour qu'il y ait propagation de la résistance. Si l'un des nombres de reproduction de base des parasites résistants est strictement supérieur à un, et est strictement supérieur au nombre de reproduction de base des parasites sensibles, alors la résistance peut se propager. Le modèle permet également d'obtenir une expression de la vitesse de propagation de cette résistance. Au regard des stratégies actuelles de contrôle du paludisme, ces résultats pourraient contribuer à la lutte contre cette parasitose en réduisant la propagation de la résistance aux antipaludiques.

Mots clés : Modèle mathématique, paludisme, résistance, nombre de reproduction de base, vitesse de propagation.

Abstract

We have developed a mathematical model of the spatial spread of resistance to an antimalarial drug which considers spatial and temporal aspects. The model is suitable for actual malarial situations in our countries. It is based on the compartmental model introduced by Ronald Ross in 1911. We have three thresholds that we named «basic reproduction numbers» corresponding to three strains: sensitive strains, partially resistant strains and totally resistant strains. This model determines the condition under which resistance can spread. If the basic reproduction number for one strain of resistant parasites is strictly greater than one and is strictly greater than the basic reproduction number of sensitive parasites, then the resistant can spread. The model also provides an expression for the speed of propagation of the resistance. In regards to control strategy in the field, these results could give a good understanding of means of slowing down the spread of antimalarial drugs resistance.

Key words : mathematical model, malaria, resistance, basic reproduction number, speed of propagation.

Table des matières

Dédicaces	i
Remerciements	ii
Résumé	iv
Abstract	v
Table des matières	v
Liste des figures	vii
Introduction générale	1
1 Généralités sur le paludisme et sur la modélisation mathématique	3
1.1 Généralités sur le paludisme	3
1.1.1 Les maladies à transmission vectorielle	3
1.1.2 Epidémiologie du paludisme	4
1.1.3 Résistance aux antipaludiques	10
1.2 Généralités sur la modélisation mathématique	13
1.2.1 Notion de modèle mathématique	13
1.2.2 Méthodologie de modélisation d'un phénomène épidémiologique	14
1.2.3 Analyse des modèles	15
1.2.4 Techniques de modélisation	16
1.2.5 Quelques modèles mathématiques	23
2 Rappels mathématiques	29
2.1 Rappels d'algèbre linéaire et matrices compartimentales	29
2.1.1 Rappels d'algèbre linéaire	29
2.1.2 Matrice compartimentale	34
2.2 Matrices de Metzler	35
2.2.1 Rappels et notations	35
2.2.2 Matrices de Metzler : Propriétés dynamiques	37

2.2.3	Matrices de Metzler stables : Caractérisation	37
2.2.4	Matrices irréductibles	38
2.2.5	Complément sur les matrices de Metzler	39
2.3	Equations différentielles	39
2.3.1	Equations différentielles ordinaires (EDO)	39
2.3.2	Equations aux dérivées partielles (EDP)	43
3	Modèle de transmission et vitesse de propagation	51
3.1	Le modèle de transmission	51
3.1.1	Formulation du problème	51
3.1.2	Conceptualisation	56
3.1.3	Analyse mathématique du modèle	59
3.2	Vitesse de propagation de la résistance	70
4	Simulation et discussions	77
4.1	Simulation de la vitesse de propagation	77
4.2	Discussions	80
	Conclusion générale	81
	Bibliographie	83
	Annexe	86

Table des figures

1.1	Schéma de la transmission d'une maladie vectorielle.	4
1.2	Situation géographique du paludisme dans le monde	5
1.3	Situation géographique de la chloroquinorésistance du plasmodium falciparum.	12
1.4	Cycle de l'eau	20
1.5	Représentation symbolique d'un compartiment	20
1.6	Echanges permis entre deux compartiments	21
1.7	Graphe complet de transmission du modèle de Ross	26
1.8	Modèle SIR de Kermack-McKendrick	27
3.1	Un modèle compartimental de la transmission du paludisme	56

Introduction générale

Le paludisme est une terrible parasitose qui se transmet d'un être humain à un autre via les anophèles femelles et qui décime énormément les victimes. En 2006, on a estimé à 247 millions de cas de paludisme dont près d'un million de cas mortels (OMS, 2006). La mort causée par cette maladie peut être évitée en utilisant les médicaments antipaludéens. Ces derniers, très efficaces au départ, sont devenus de plus en plus inefficaces. En effet, certains parasites avec des souches particulières de résistance à un médicament peuvent survivre au traitement. On a ainsi observé depuis quelques décennies une forte croissance de cette résistance. Le traitement et le contrôle du paludisme sont devenus de plus en plus difficiles, à cause de la résistance des parasites aux antipaludiques. L'émergence de la résistance des parasites à la chloroquine, l'antipaludique le plus important et le plus utilisé depuis quelques décennies, a été observé il y a plus de 30 ans dans plusieurs pays (OMS, 1973). Les autorités publiques en charge de la santé dans les pays concernés par cette parasitose s'investissent financièrement pour remplacer les médicaments qui sont devenus inefficaces (et moins coûteux) par ceux qui sont efficaces (mais plus coûteux). Malgré ces efforts, de nouvelles formes de résistance à ces médicaments ont été observées. C'est par exemple les cas de résistance aux antipaludiques tels que : la sulfadoxine-pyriméthamine, la méfloquine et la quinine. Il est donc généralement admis que l'utilisation d'un nouveau antipaludique entraînerait l'apparition des souches résistantes chez les parasites.

L'introduction d'un nouveau antipaludique peut être vu comme un problème complexe faisant intervenir : les êtres humains, les moustiques, le prix des médicaments donc le budget alloué par les autorités publiques de la santé (contraintes économiques) et même le pourcentage d'individus remis suite à l'utilisation du médicament. Face à un tel système faisant intervenir entre autres la relation hôtes-parasites, l'accumulation des données sur le terrain est insuffisante pour comprendre les mécanismes à l'oeuvre. Les interactions sont très complexes entre de multiples facteurs. De plus, le processus dynamique de la transmission, depuis un individu malade à un individu sain (qui ne porte pas encore les germes de la maladie) est un processus non linéaire puisqu'il repose à la fois sur les effectifs ou les densités d'individus malades et d'individus sains. La compréhension de la dynamique d'une maladie

est donc difficile sans une structure formelle d'un modèle mathématique [17]. Les modèles mathématiques, dits épidémiologiques, sont devenus des outils incontournables dans l'analyse de la propagation et le contrôle des maladies infectieuses. Le premier modèle épidémiologique a été présenté par D. Bernoulli en 1760 dans «Modèle mathématique pour évaluer l'efficacité des techniques de variolation». Dans la suite, et particulièrement à partir du 20^e siècle, une variété de modèles ont été formulés, mathématiquement analysés et appliqués aux maladies infectieuses. La modélisation du paludisme a été envisagée à différents niveaux : les modélisations intra-hôtes, la modélisation de la dynamique des populations plasmodiales et enfin la dynamique de la transmission.

Les modèles intra-hôtes concernent l'infection chez un individu. La modélisation des populations plasmodiales vise à mieux comprendre les déterminants de la sélection, de l'extension et de la diffusion des souches résistantes aux antipaludiques. La modélisation de la transmission du paludisme concerne les variations de la fréquence des infections chez les hôtes humains et les vecteurs. Le modèle le plus ancien de la transmission du paludisme est celui proposé par Ross en 1911. Depuis lors, plusieurs autres modèles de la dynamique du paludisme ont été développés parmi lesquels le modèle de McKendrick (1926), Kostitzin (1934), N. Bacaër et C. Sokhna (2005) et H. Tasman (2009). Dans toute la suite, on définit un susceptible (noté S) comme un individu capable de contracter la maladie et de devenir infecté. Un exposé (noté E) est un individu latent qui ayant contracté la maladie ne la transmet pas encore. Un infecté (noté I) est un individu malade capable de transmettre la maladie. Un remis (noté R) est celui qui ne transmet pas la maladie (guéri, mort, immunisé,...)[14].

Il est question dans ce travail de construire un modèle de transmission du paludisme dans lequel les êtres humains prennent un traitement à l'aide de la chloroquine, et de déterminer la vitesse de propagation des parasites résistants. Nous choisissons dans le cadre de ce document d'étudier la diffusion de la résistance à la chloroquine. Cette étude aura pour intérêt une bonne compréhension du phénomène de diffusion de la résistance dans le but de prévoir la résistance par rapport aux autres médicaments.

Le premier chapitre expose d'une part les généralités sur le paludisme et d'autre part les généralités sur la modélisation mathématique. Le second chapitre présente les rappels sur l'algèbre linéaire, les matrices de Metzler, les équations différentielles ordinaires et les équations aux dérivées partielles. Le troisième chapitre est basé sur les articles [4,16] et propose un modèle de transmission et la vitesse de propagation des parasites résistants. Le quatrième chapitre est réservé à la simulation numérique et la discussion des résultats obtenus au chapitre 3.

Chapitre 1

Généralités sur le paludisme et sur la modélisation mathématique

1.1 Généralités sur le paludisme

Le paludisme se range parmi les maladies vectorielles. Ces maladies figurent parmi les plus importantes en santé humaine et en santé animale, tant par la morbidité que par la mortalité qu'elles entraînent.

1.1.1 Les maladies à transmission vectorielle

Les maladies à transmission vectorielle sont des maladies pour lesquelles l'agent pathogène (virus, bactérie ou parasite) est transmis d'un individu infecté (un hôte vertébré : homme ou animal) à un autre par l'intermédiaire d'un arthropode (insecte, tique) hématophage [1].

Ces maladies, notamment les maladies humaines comme le paludisme, contribuent de façon majeure à l'impact global des maladies dans le monde [OMS, 2004]. La production animale est également souvent sérieusement affectée par des maladies vectorielles comme la trypanosomose animale, la fièvre de la vallée du Rift ou la fièvre catarrhale du mouton [OIE, 2003]. Ces maladies ont ainsi des effets non seulement sur la santé mais également sur le développement socio-économique des pays touchés.

Ainsi, le contrôle des maladies vectorielles constitue aujourd'hui un enjeu majeur. Ce contrôle passe par la compréhension des mécanismes de transmission de la maladie, qui sont généralement complexes du fait du mode de transmission indirect des maladies à transmission vectorielle (figure 1.1) faisant intervenir de nombreux acteurs : plusieurs vecteurs impliqués dans le cycle de transmission, éventuellement plusieurs hôtes, ou la présence d'un réservoir (population de vertébrés ou d'invertébrés, assurant le maintien de l'agent infectieux dans la nature [Rodhain et al., 1985]).

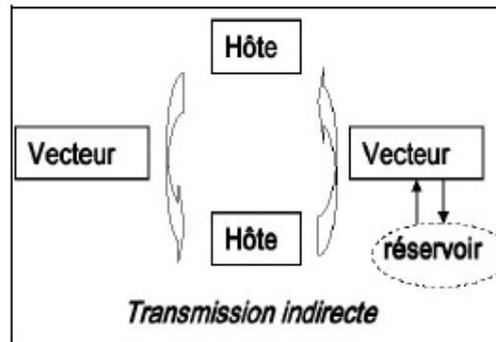


FIG. 1.1 – Schéma de la transmission d'une maladie vectorielle.

1.1.2 Épidémiologie du paludisme

Parmi les définitions de l'épidémiologie, la plus utilisée est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : c'est « l'étude de la distribution et des déterminants des états de santé et des maladies dans les populations humaines ainsi que des influences qui déterminent cette distribution ». L'épidémiologie d'une maladie constitue une référence indispensable aux parasitologues, virologues, bactériologues, aux tropicalistes, aux biologistes médicaux, aux médecins de santé publique, aux cliniciens exerçant en milieu tropical, aux modélisateurs et aux étudiants. Dans cette partie, nous nous intéressons à l'épidémiologie du paludisme.

Définition 1.1.2 (Du paludisme)

Le paludisme est une endémie parasitaire majeure des régions tropicales et tempérées chaudes causée par un parasite appelé plasmodium, transmise à l'homme par la piqûre infectante des moustiques du genre anophèles [20].

Le paludisme est donc une maladie à transmission vectorielle et occupe le premier rang des causes de mortalité et de morbidité dans les régions où elle sévit.

i)- Répartition géographique du paludisme

Près de trois milliards de personnes vivent dans des zones où le paludisme sévit ou réapparaît (OMS 2006) contre deux milliards huit ans plus tôt (OMS 1998). En 2006, on estime à près de 247 millions le nombre de cas de paludisme dont près d'un million de cas mortels contre 5 millions de cas enregistrés en 1998 et 300 000 cas en 1988 (OMS 1988, 1998, 2006). En 2008, le paludisme était endémique dans 148 pays dans le monde dont 45 situés en Afrique (OMS 2008). L'Afrique est ainsi le continent le plus touché avec 90% des cas de paludisme. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes, payent un lourd tribut à cette terrible parasitose (OMS, 1998). Cliniquement, l'affection est caractérisée par des accès fébriles, différents signes d'accompagnement et par le risque de complications parfois mortelles. Le traitement est

compliqué par l'apparition de résistances aux médicaments les plus employés.
Au Cameroun en particulier, le paludisme sévit de façon endémique. Il est la cause de (OMS 2008) :

- 35 à 40% du total des décès dans les formations hospitalières ;
- 40% du total des décès infanto-juvéniles ;
- 50% de morbidité chez les enfants de moins de 5 ans ;
- 40 à 50% des consultations médicales ;
- 57% des journées d'hospitalisations ;
- 26% des arrêts maladie ;
- 40% des dépenses annuelles de ménage pour la santé.

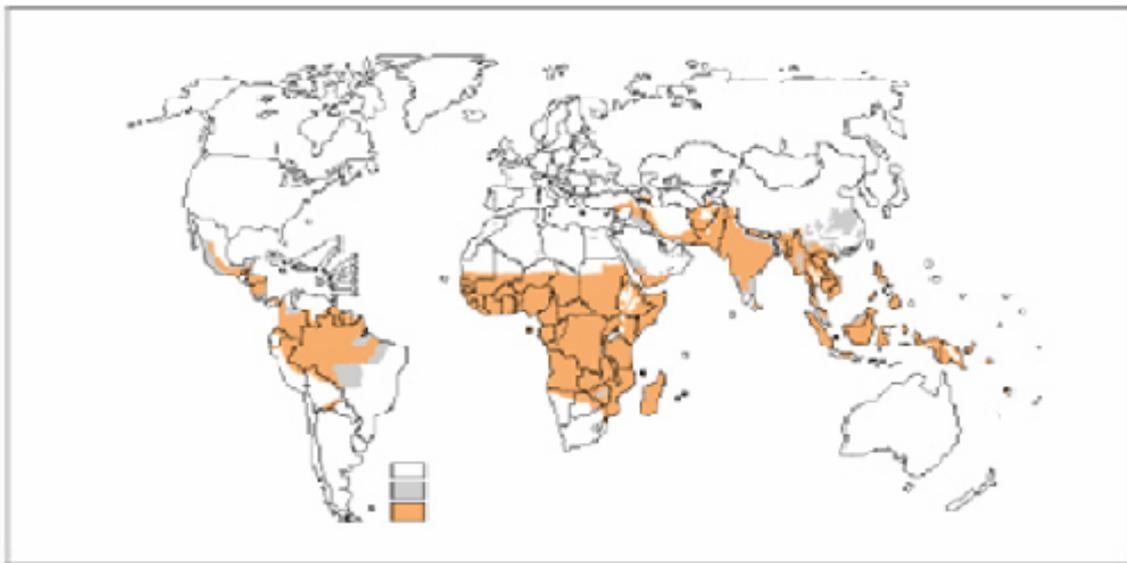


FIG. 1.2 – Situation géographique du paludisme dans le monde

La cause de cette maladie a été découverte le 6 novembre 1880 à l'hôpital militaire de Constantine (Algérie) par un médecin de l'armée française, Alphonse Laveran, qui reçut le prix Nobel de médecine et de physiologie en 1907. C'est en 1897 que le médecin anglais Sir Ronald Ross (prix Nobel 1902) prouva que les moustiques (anophèles) étaient les vecteurs de la malaria.

ii)- Agent pathogène et agent vecteur

- Agent pathogène

Chez l'homme, quatre espèces de plasmodium se partagent la responsabilité du paludisme [6] :

- **plasmodium falciparum** est l'espèce la plus pathogène et responsable des cas mortels. Elle est présente dans les zones tropicales d'Afrique, d'Amérique Latine et d'Asie, et elle est dominante en Afrique ;

- **plasmodium vivax** co-existe avec le plasmodium falciparum dans de nombreuses parties du monde, et est présente dans certaines régions tempérées ;
- **plasmodium ovale**, principalement trouvée en Afrique de l’ouest, ne tue pas mais peut entraîner des rechutes 4 à 5 ans après la primo infection ;
- **plasmodium malariae** a une distribution mondiale mais très inégale. Elle n’est pas meurtrière mais peut entraîner des rechutes jusqu’à 20 ans après la primo infection.

Il faut noter que seul le paludisme à plasmodium falciparum peut tuer car il est le seul à conduire aux accès pernecieux.

- Agent Vecteur

L’anophèle femelle, vecteur du paludisme, appartient à la famille des culicidés (ensemble des insectes connus sous le nom de moustiques). Il en existe environ 600 espèces dont 70 peuvent transmettre le paludisme. La plupart des moustiques mâles se nourrissent essentiellement de nectar de fleurs et de sucs de fruits et ne piquent jamais. La femelle quant à elle a besoin d’absorber un repas de sang avant chaque ponte. Elle vit généralement entre deux semaines et un mois. Sa durée de vie dépend des conditions climatiques et elle ne s’accouple qu’une seule fois. Après un accouplement, le stock de spermatozoïdes déposé dans le corps de la femelle assure la fécondation de tous les oeufs. Elle pond en moyenne 90 oeufs une fois tous les deux à trois jours. L’éclosion de ces oeufs donne des larves aquatiques qui restent horizontalement à la surface de l’eau. Ces larves se nourrissent d’algues unicellulaires. Leur évolution donnera des insectes adultes aériens. Selon les conditions climatiques, la durée du stade oeuf au stade adulte peut varier entre une à trois semaines. Les anophèles piquent généralement la nuit (du crépuscule à l’aube). Après leurs repas sanguins, celles-ci se dirigent vers leurs gîtes (dénomment les collections d’eau où vivent les larves de culicidés) respectives. Les anophèles se reproduisent surtout dans des zones humides, détenant des aires d’eau ; dans les zones marécageuses ; dans les concessions dans lesquelles traînent des récipients et objets pouvant contenir de l’eau et sont par conséquent très nombreux pendant la saison des pluies (période intense de transmission).

La transmission verticale du plasmodium n’a pas lieu chez le moustique [10].

Notons aussi qu’outre l’anophèle, la transmission peut se faire, avec une très faible proportion, de la mère à l’enfant encore appelée transmission verticale ; par transfusion de sang infecté par le parasite, l’usage d’aiguilles ou de seringues contaminées. Toutefois, dans ces derniers cas, le contrôle des banques de sang et l’utilisation de seringues à usage unique ont quasiment réduit à néant ces risques.

iii)- Cycle évolutif du plasmodium

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

- Dans l'organisme humain

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

- Dans l'organisme du moustique

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

iv)- Diagnostiques et symptôme généraux chez l'hôte

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du parasite dans le sang, par frottis sanguin et goutte épaisse.

La phase d'incubation varie de 7 jours à 28 jours selon l'espèce de plasmodium. La maladie se traduit essentiellement par une fièvre intermittente et présente les symptômes suivants : fatigue générale, tremblements, perte d'appétit, vertiges, hyperthermie irrégulière au début, frissons, céphalées (maux de tête), troubles digestifs, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, douleurs des muscles et des articulations.

D'autres complications rénales et pulmonaires graves peuvent survenir. L'évolution de l'accès pernicieux dépend de la précocité et de la qualité du traitement. Non traité,

il est pratiquement fatal en 2 ou 3 jours. Le traitement et la prophylaxie individuelle du paludisme font appel aux dérivés de la quinine.

v)- Traitements

On peut combattre le parasite en traitement curatif, en traitement préventif ou en combinant curatif et préventif.

- Traitements curatifs

Il est essentiellement basé sur la chimie, avec la chimioprophylaxie et chimiothérapie qui utilisent les médicaments antipaludiques seuls ou en association. Un médicament est toute substance qui possède des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies.

Les médicaments antipaludéens usuels sont :

- **la quinine** : isolée depuis 1820 à partir des écorces du quinquina, la quinine a été l'un des antimalariques les plus utilisés dans le traitement du paludisme. C'est le meilleur produit contre les souches chloroquinorésistantes, mais il est légèrement toxique et on note déjà l'apparition des résistances surtout dans le sud-est asiatique (Panisko et al., 1990) ;
- **la chloroquine** : c'est le plus important et le plus utilisé des antipaludiques ces 50 dernières années. Le produit a l'avantage de tuer rapidement le parasite, il présente une très faible toxicité et il est facilement accessible à un coût modique (OMS, 1973) ;
- **la sulfadoxine-pyrimétamine (fansidar)** : c'est une combinaison de sulfadoxine et de pyriméthamine. Il n'est pas recommandé pour une utilisation prolongée à cause des effets indésirables sur la peau (Luzzi et al., 1993). Il faut noter qu'il a une action lente mais il est indiqué contre les souches chloroquinorésistantes (Hellgren et al., 1990) ;
- **l'artémisinine** : cette famille est surtout caractérisée par sa rapidité d'action contre les souches chloroquinorésistantes, mais, à cause des rechutes il serait préférable de l'utiliser en combinaison avec d'autres produits (De Vrie et al., 1996).

Le traitement curatif actuel du paludisme est essentiellement basé sur la bithérapie car elle s'avère plus efficace. Une bithérapie est un traitement médicamenteux comprenant deux médicaments différents.

La prise de médicaments antipaludéens, même en respectant un schéma thérapeutique correct, ne suffit pas à protéger à 100% contre le risque de paludisme.

- Traitements prophylaxiques

La prophylaxie actuelle consiste à se protéger des moustiques afin d'éviter la piqûre de l'insecte. Pratiquement, il s'agit d'éviter les déplacements en zone à risque sans protection ; porter des vêtements longs et amples (serrés aux poignets et aux chevilles), avec des chaussures fermées ; appliquer des répulsifs cutanés sur tout le corps ; utiliser des insecticides ; dormir avec l'air conditionné ou sous une moustiquaire de préférence imprégnée d'insecticide ; protéger toutes les ouvertures par des moustiquaires appropriées ; détruire les zones de reproduction.

vi)- Immunité acquise contre le paludisme

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

Dans les régions endémiques, les hommes sont régulièrement infectés et finissent par être naturellement immunisés : on parlera alors d'immunité acquise. Ces individus tolèrent le parasite généralement après de nombreuses années d'infection chronique. Ils sont alors des porteurs asymptomatiques du parasite. Un porteur asymptomatique est un individu qui a contracté une maladie infectieuse, mais qui ne présente aucun symptôme. Il s'agit d'un état de protection contre la maladie, mais non contre le parasite. On utilisait anciennement le terme de porteurs sains. On les qualifie de porteurs asymptomatiques plutôt que de porteurs sains (car ils sont réellement porteurs de la maladie). Cette immunité acquise reste précaire, puisqu'elle disparaît après une ou deux années passées hors de la zone d'endémie [31]. Cette mémoire immunologique protectrice peut également dépasser des dizaines d'années pour des individus passés hors de la zone de transmission [2, 3, 5, 12]. Par l'intermédiaire de la mémoire immunologique des cellules, la perte de l'immunité peut être rapidement rétablie lorsque l'individu commence à être ré-exposé à l'infection. Les personnes qui ont acquis leur immunité peuvent abriter et tolérer les parasites du paludisme sans présenter de symptômes cliniques. Elles deviennent alors des porteuses asymptomatiques de parasites (sous forme de gamétocytes) mais ces parasites sont moins contagieux pour les moustiques selon le principe connu : l'immunité bloquant la transmission [9, 22, 35]. Les nouveau-nés (à partir d'une mère immun) sont protégés en raison du transfert passif des anticorps maternels à travers le placenta dès les premiers mois (3-6 mois) de la vie. Après ces premiers mois, ils sont vulnérables à des épisodes cliniques de paludisme jusqu'à ce qu'ils construisent leur propre immunité [21, 36].

Des facteurs génétiques peuvent protéger un individu du paludisme. Plusieurs maladies génétiques sont antipaludéennes : la drépanocytose et la thalassémie. Ces deux maladies empêchent le plasmodium d'infecter et de faire éclater les globules rouges de la personne atteinte [33, 11].

Certes l'arme idéale contre le paludisme serait la mise au point d'un vaccin antipaludéen, mais malgré les progrès réalisés, la vaccination antipaludéenne est encore loin de la phase opérationnelle. Les antipaludiques tel que la chloroquine et la quinine qui ont révélés leur efficacité au départ se sont avérés de plus en plus inefficace à cause de la résistance des plamodiums à ces derniers.

1.1.3 Résistance aux antipaludiques

Nous admettons la définition suivante de la résistance médicamenteuse [20] :

Définition 1.1.3

La résistance médicamenteuse est la capacité qu'a un parasite à se multiplier ou à survivre en présence de concentration d'une substance qui normalement, détruit les parasites de la même espèce ou empêche leur multiplication.

La résistance peut être partielle (amenant à augmenter les doses de médicament tolérées par l'hôte) ou complète (dépassant les doses maximum tolérées par l'hôte). La résistance partielle correspond à un stade intermediaire de la tolérance au médicament.

La pharmacorésistance n'est pas synonyme d'échec thérapeutique, mais constitue une de ses causes. En effet l'échec thérapeutique a pour causes l'erreur de diagnostic, le non respect de la posologie, le médicament non conforme sur le plan pharmacologique, la biodisponibilité insuffisante (métabolisme accru, vomissement...) et la pharmacorésistance.

i)- Origine de la résistance aux antipaludiques

L'acquisition de la résistance par une souche de plasmodium vis-à-vis d'un antipaludique donné est un processus spontané lié aux aléas de recombinaison génique (mutation) [28].

Par contre, l'apparition à grande échelle de la pharmacorésistance dans la population plasmodiale dépend, elle, de la pression sélective exercée par le médicament qui favorise la promotion des mutants (plamodiums qui possèdent des caractères

nouveaux par rapport à ses ascendants) capables de survivre en présence de ce médicament, parce qu'ils utilisent des voies métaboliques qui ne sont pas bloquées par ce dernier. Pour autant que ces mutants échappent à l'action destructrice de l'immunité, ils vont se propager à d'autres hôtes via les anophèles.

La propagation de la pharmacorésistance dépend de la conjonction de plusieurs facteurs, dont le plus important est sans aucun doute la large utilisation des médicaments antipaludiques auxquels le plasmodium est devenu peu sensible. La cause principale de la résistance aux antipaludiques est une monothérapie massive souvent mal pratiquée (mauvais traitements prophylactiques, prise des médicaments de façon irrégulière et à de trop faibles doses). Elle a toujours été observée dans les régions de transmission palustre intense.

Une souche de plasmodium qui est résistante à plusieurs antipaludiques est dite multirésistante. C'est le cas de résistance observée aux traitements basés sur la bithérapie telle que la sulphadoxine-pyrimétamine.

ii)- Résistance à la chloroquine

On admet que dans le cas particulier de la chloroquinorésistance le parasite accumule dans sa vacuole digestive des doses de chloroquine bien inférieures aux doses requises pour le tuer (Bray et al., 1998).

Dans le cas de la pharmacorésistance à la chloroquine, certaines souches de plasmodium falciparum résistantes ont acquis la capacité d'expurger le médicament de leur cytoplasme plus vite que ne le ferait un plasmodium non-résistant ou normal. Ceci est prouvé avec l'utilisation de la vérapamil (inhibiteur des pompes calciques) qui en neutralisant cette action restitue à la chloroquine toute son efficacité face aux plasmodiums chloroquino-résistants.

Au cours des 15 dernières années, de nombreux génotypes (ensemble des gènes d'un individu, qui constituent son hérédité) associés à la résistance de plasmodium falciparum à la chloroquine ont été identifiés [38]. Actuellement c'est à partir de deux gènes qu'on tente d'expliquer la chloroquinorésistance : le plasmodium falciparum Muti-drug-resistant (pfmdr), et le plasmodium falciparum chloroquin-resistant-transporter (pfcr) qui est la dernière découverte.

Il est vite apparu des résistances dans les pays où le paludisme sévit de façon endémique (OMS, 1973).

iii)- Répartition géographique de la résistance à la chloroquine

Les premières souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine ont été signalées en Thaïlande en 1957, puis en Colombie 1960. Dès lors, cette pharmacorésistance s'est répandue dans toutes les régions impaludées du globe.

En Afrique, les premiers cas de chloroquinorésistance furent décrits en 1978 d'abord au Kenya puis en Tanzanie et en RDC en 1983. Elle s'est ensuite répandue dans toute l'Afrique.

Elle a été signalée en Afrique centrale en 1984, au Rwanda, au Burundi et en République démocratique du Congo.

Les premiers cas de résistance de *plasmodium falciparum* à la chloroquine au Cameroun ont été décrits en 1985 dans le Sud (Sansonet et al, 1985) et le Nord du Pays (Brasseur et al, 1987) puis en 1986 dans la ville de Yaoundé (Hengy et al, 1987). Dans l'optique de mettre en place des stratégies de lutte contre le fléau, des travaux furent réalisés en 1989 dans le centre et le littoral du pays (Gazin et al, 1990) puis en novembre et décembre de la même année dans les villes de Maroua (région de l'Extrême-Nord) et Ngaoundéré (région de l'Adamaoua) [15].

En 1986 la chloroquinorésistance a été signalée dans 25 pays dont le Bénin, le Congo, le Ghana, le Nigeria (Traverse et al, 1969). Elle gagna la Côte d'Ivoire en 1987, le Burkina-faso et le Sénégal en 1988, puis le Niger en 1989 (Haïdara, 1989).

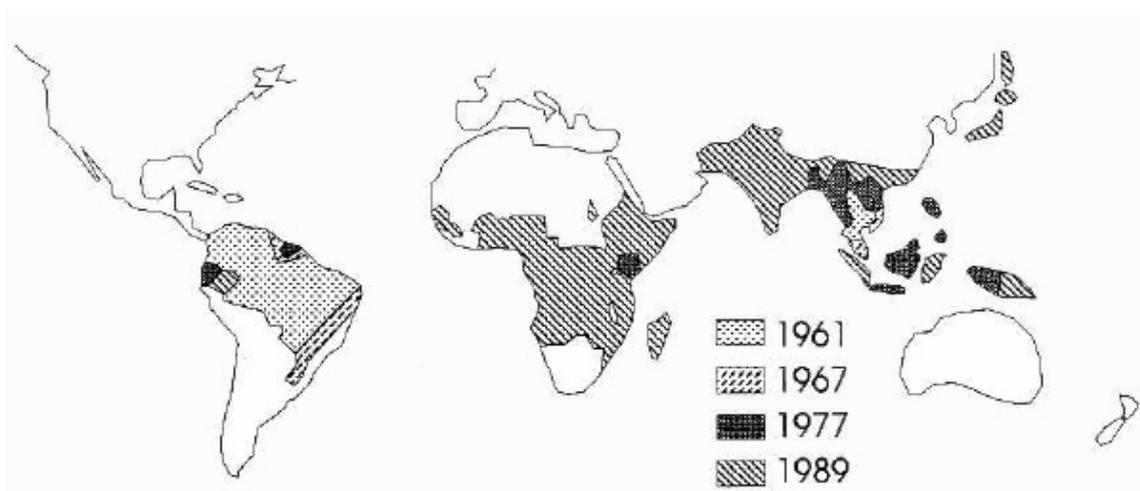


FIG. 1.3 – Situation géographique de la chloroquinorésistance du *plasmodium falciparum*.

La mortalité et la morbidité attribuables au paludisme constituent un obstacle majeur dans le développement socio-économique dans ces pays. L'impact du paludisme sur la santé mondiale est énorme ; au 21^e, siècle le paludisme reste la première endémie parasitaire mondiale. La diffusion de la résistance aux médicaments antipaludéens dans une population constitue un problème majeur pour le contrôle du paludisme. Les modèles mathématiques trouvent ainsi leur utilité dans la lutte contre le paludisme (prédire et comparer, à moindre coût, l'impact de différentes stratégies de lutte), dans l'enseignement et dans la recherche (comprendre quel est le rôle respectif des facteurs déterminants).

1.2 Généralités sur la modélisation mathématique

Les modèles peuvent généralement être classés en deux grandes catégories : les modèles conceptuels, qui s'attachent à expliquer de manière qualitative un phénomène et les modèles mathématiques, qui visent à décrire de manière quantitative le fonctionnement d'un système, en écrivant sous forme d'équations les lois qui le régissent. Nous nous attarderons particulièrement sur ces derniers.

Le rôle principal de l'épidémiologie mathématique est l'étude ou l'analyse des maladies et mécanismes contribuant à la propagation, à l'occurrence spatiale ou temporelle des maladies infectieuses [30]. Pour y parvenir efficacement, l'épidémiologiste doit se fixer des objectifs clairs et précis, et cheminer selon une méthodologie scientifique bien appropriée.

Dans cette partie, nous définissons premièrement la notion de modèle mathématique, ensuite présentons les étapes d'une méthodologie de modélisation, l'analyse des modèles, les techniques de modélisation et enfin quelques modèles.

1.2.1 Notion de modèle mathématique

Un modèle est une construction matérielle ou abstraite ressemblant à l'objet modélisé. C'est donc une représentation simplifiée et relativement abstraite d'un processus, d'un système en vue de le décrire, de l'expliquer et de le prédire : donc de le contrôler.

Yves Cherruault définit la modélisation mathématique comme suit [8] :

Définition 1.2.1

La modélisation est le processus par lequel un problème du monde réel est interprété et représenté en termes de symboles abstraits.

La description abstraite faisant intervenir une formulation mathématique est appelée modèle mathématique associé au problème étudié.

Cependant toute équation mathématique découlant du problème n'est pas obligatoirement un modèle mathématique. En effet, un modèle doit avoir certaines propriétés [8, 19] :

Proposition 1.2.1

Un modèle mathématique est un système de relations mathématiques ayant les propriétés suivantes :

- *Les relations mathématiques sont consistantes.*
- *Les variables du système sont directement interprétables, c'est-à-dire que ces variables sont des quantités, des concentrations etc...*
- *L'entrée du système peut être interprétée comme information à propos du système réel considéré.*
- *La sortie peut également être interprétée comme information à propos du système étudié.*

Pour étudier un phénomène épidémiologique, nous avons la méthodologie suivante [26, 30] :

1.2.2 Méthodologie de modélisation d'un phénomène épidémiologique

La modélisation d'un phénomène épidémiologique passe par l'étude du phénomène en question. L'étude d'un phénomène pour lequel on dispose plus ou moins des données (expérimentales ou les lois qui régissent le phénomène), doit être menée suivant une méthodologie dont les étapes suivent :

- la formulation du problème est une phase de «discussion et d'harmonisation des langages avec les biologistes». Les objectifs étant ici d'établir les hypothèses selon les connaissances biologiques et de recueillir les informations nécessaires à l'élaboration d'un modèle mathématique ;
- la seconde étape appelée «conceptualisation» consiste à élaborer un modèle mathématique répondant à nos attentes. Il s'agira donc de faire le choix d'une approche de modélisation appropriée et la mise en équation des modèles. Cette étape est la base du travail de l'épidémiologiste-mathématicien ; en effet du modèle proposé dépendra les résultats escomptés ;
- la troisième étape encore appelée «analyse mathématique» est purement mathématique et conduit généralement à la mise en place de nouvelles théories scientifiques. Elle comporte deux sous étapes ;

- l'identification de certains paramètres, généralement avec des méthodes d'optimisation ;
- la résolution mathématique (analyse et numérique) des équations.
- la quatrième étape ou étape de «valorisation» est une phase de disposition d'outils d'aide à la décision. Elle consiste à faire le bilan de tout le processus. La confrontation des résultats de la simulation numérique avec les résultats expérimentaux permet de valider les théories scientifiques mises en place.

Après la validation, une possibilité d'action est alors envisageable ; sinon une autre modélisation sera envisagée.

La base du travail du modélisateur consiste à représenter le système étudié (épidémiologique, biologique, physique, médical) par des équations mathématiques ; on dit simplement que l'on fait de la modélisation mathématique (notion que l'on retrouve aussi dans bien d'autres sciences comme la physique).

Remarque 1.2.2

Les hypothèses initiales d'un modèle sont nécessairement simplificatrices. Un modèle aussi complexe que la réalité serait inutilisable : il ne sert à rien d'avoir une carte à l'échelle 1/1, elle est de la taille du territoire. On cherche à obtenir une caricature de la réalité dont les traits principaux restent reconnaissables. La justesse et la finesse du trait font la qualité du modèle. Le choix du trait retenu dans la caricature fait la pertinence du modèle par rapport à une question ou une utilisation. Il n'existe pas de modèle parfait d'un phénomène (physique, biologique, épidémiologique...) mais seulement des modèles de certains de ses aspects. Un modèle est toujours associé à un objectif : comprendre, simuler, prédire, infirmer ou confirmer une hypothèse, estimer une intervention etc.

Parmi une infinité de modèles possibles associés à un phénomène, l'on recherche en général, le plus simple, à condition qu'il soit compatible avec toutes les données du système : il convient donc de faire une analyse des modèles.

1.2.3 Analyse des modèles

Après l'obtention du modèle, nous nous intéressons à l'étude des équations obtenues d'un point de vue mathématique. Compte tenu de la diversité des phénomènes étudiés, les équations peuvent être : algébriques linéaires ou non, différentielles linéaires ou non, intégrales linéaires ou non, aux dérivées partielles, etc.

Il devient alors clair que de nombreux outils mathématiques seront nécessaires pour cette analyse. Nous pouvons citer entre autres [7] :

- l'analyse des données indispensable pour mettre en évidence les variables significatives importantes ;
- l'identification de paramètres ou de fonctions inconnues dans les modèles ;
- la résolution (analytique, numérique) de systèmes d'équations différentielles, aux dérivées partielles ou intégrales. Les problèmes d'existence et d'unicité de solutions sont également présents ;
- la théorie du contrôle optimal sera nécessaire lorsque l'on envisagera d'agir sur le système au mieux de certains critères.

L'intérêt d'un modèle réside dans sa capacité à apporter des réponses aux questions que l'on se pose à propos du phénomène étudié.

1.2.4 Techniques de modélisation

On distingue deux types de modèles mathématiques : les modèles dits «déterministes» et les modèles dits «probabilistes» ou «stochastiques».

Dans le premier cas, les modèles s'appuient sur des équations phénoménologiques (modèles à base physique) ; les variables et les paramètres ont alors une signification physique. Dans le second cas, ce sont des distributions de probabilité qui sont associées à ces grandeurs et s'avèrent beaucoup plus réalistes.

Il n'y a pas de contradiction quant aux deux types de modèles, car ils sont plutôt complémentaires. Dans le cas des modèles linéaires par exemple, le volet déterministe, beaucoup plus adapté, nous permet d'écrire les équations qui régissent le phénomène.

Dans cette partie nous donnerons sommairement les méthodes pour obtenir un modèle stochastique ou un modèle déterministe.

i)- Méthodes stochastiques

Les modèles stochastiques permettent de prendre en compte la diversité des situations observées sur le terrain et de mieux comprendre les stratégies développées par les virus ou parasites. Ils permettent aussi de prendre en compte des phénomènes aléatoires propres à tout système biologique ou écologique. Ils sont le plus souvent utilisés pour des phénomènes dont on connaît peu ou pas du tout les lois qui les régissent. En effet, modéliser la transmission d'une maladie relève le plus souvent du domaine stochastique. Les mesures effectuées nous permettent cependant de relier les différents paramètres par des relations de probabilité. C'est Greenwood qui a donné

en 1931 à Cambridge le premier modèle épidémiologique stochastique, ensuite ce fut Wade Hampton Frost [13].

ii)- Méthodes déterministes

Les modèles déterministes simulent le comportement moyen du système hôte-parasite et permettent de comprendre le mécanisme de la transmission et de la propagation du microbe à partir d'un ensemble de conditions initiales caractérisant le système. On peut classer les modèles déterministes en deux catégories : les modèles prédictifs ou du type «boîte noire» et les modèles de compréhension, encore appelé modèle de connaissance. Tout modèle se situe entre ces deux extrêmes. Cette distinction est schématique, mais elle met en évidence deux exigences différentes demandées au modèle.

- Les modèles prédictifs ou du type «boîte noire»

Un modèle prédictif est construit sur la base des données uniquement, sans hypothèses, et ce modèle prédit correctement le comportement entrée-sortie du système. Les quantités utilisées n'ont pas forcément une signification physique ou biologique. Par exemple, la connaissance des données pluviométriques (entrées) permet de prédire les hauteurs d'eau en certains points d'un fleuve (sorties). On entre les données dans le modèle et le calculateur fournit les bonnes sorties : les hauteurs d'eau. Ce modèle n'a pas de pouvoir explicatif, il a simplement un pouvoir prédictif. On parle de modèle comportemental ou modèles d'action ou encore modèles de type «boîte noire». Les paramètres n'ont pas de sens concret, mais la simulation est aisée [14].

On relie alors ces paramètres entre eux par un système d'équations posées *a priori* ; c'est l'expérience du modélisateur et les analogies qu'il fera avec des systèmes modélisés dans la littérature qui le conditionneront pour proposer tel type de modèle ou tel autre.

Les cas les plus fréquents sont les suivants [26].

- Si le phénomène étudié ne dépend que du temps et s'il est linéaire, on a :

$$\begin{cases} \frac{dX_1}{dt}(t) = a_{10} + a_{11}X_1(t) + \dots + a_{1n}X_n(t) \\ \vdots \\ \frac{dX_n}{dt}(t) = a_{n0} + a_{n1}X_1(t) + \dots + a_{nn}X_n(t) \end{cases} \quad (1.1)$$

où les $X_i(t)$ sont des paramètres (quantité, concentration, etc.).

La difficulté d'un tel modèle se situe au niveau de l'identification des coefficients a_{ij} qui n'ont aucune signification physique.

- Si, par contre, le phénomène est toujours dépendant du temps mais non linéaire alors on a le système suivant :

$$\frac{dX_i(t)}{dt} = f_i(t, X_1, X_2, \dots, X_n) \quad (1.2)$$

pour lequel il nous faut identifier les fonctions f_i au moins sous une forme mathématique particulière à partir des données sur les $X_i(t)$ [8].

Les modèles de simulation présentent un inconvénient du fait que certains paramètres des équations sont inconnus. Pour que le modèle soit défini sans ambiguïté, il nous faut calculer ces paramètres : l'on est alors confronté à un problème d'identification.

- Les modèles de connaissance ou de compréhension

On peut obtenir un modèle par la traduction mathématique des principes physiques, chimiques, biologiques ou épidémiologiques auxquels obéit le système étudié si ceux-ci sont connus. Les paramètres ont tous une signification physique ou biologique. Le modèle peut donc être très complexe [14]. Le système d'équations découle alors d'un bilan de masse dans de petits éléments de volume.

Comme de nombreux systèmes issus de la biologie et de la physiologie sont constitués d'interactions entre deux ou plusieurs substances, la modélisation de l'évolution au cours du temps et dans l'espace des concentrations ou des pressions partielles de substances aboutit à des modèles dits de diffusion-convection-réaction. Les systèmes d'équations qui les traduisent sont des équations aux dérivées partielles (EDP).

En exemple, dans le cas de deux substances de concentrations respectives $y(t, x)$ et $z(t, x)$ et d'un espace de dimension un, on aboutit à des équations suivantes :

$$\begin{cases} \frac{\partial y}{\partial t}(t, x) = K \frac{\partial^2 y}{\partial x^2}(t, x) + b \frac{\partial(Py)}{\partial x} + f(y, z) \\ \frac{\partial z}{\partial t}(t, x) = K_1 \frac{\partial^2 z}{\partial x^2}(t, x) + d \frac{\partial(Qz)}{\partial x} + g(y, z) \end{cases} \quad (1.3)$$

où :

- K, K_1, b et d sont des constantes connues, x est la variable d'espace et t le temps ;
- f et g des fonctions données ;
- $P(t, x)$ et $Q(t, x)$ sont des débits de convection.

Des relations supplémentaires (conditions initiales et aux limites) doivent être données pour assurer l'existence et l'unicité de la solution de (1.3) d'un point de vue mathématique.

A ce procédé on peut inclure la technique de l'analyse compartimentale.

- Analyse compartimentale

Les techniques de modélisation compartimentale sont très utilisées car on s'en sert pour suivre l'évolution, au cours du temps des maladies ou encore des substances biochimiques. La notion de système à compartiments est utilisée pour désigner une vaste classe de systèmes dont la dynamique peut être décrite par des équations de bilan. Elle trouve des applications dans de nombreux domaines des sciences de l'ingénieur (tels que le génie chimique, le génie biomédical ou l'écologie), mais aussi en épidémiologie mathématique. On peut envisager la modélisation compartimentale dans bien d'autres circonstances. Par exemple, la gestion d'ateliers, où des produits (véhicules, marchandises, etc) qui passent d'un atelier à un autre relève de l'analyse compartimentale.

L'élément de base ici est le compartiment. Un compartiment est un réservoir conceptuel dont le contenu (matière, énergie, monnaie, population ...) est quantifiable. Par compartiment on désigne deux types d'abstraction [32] :

- soit une région de l'espace limité par des barrières et une grandeur physique qui a une propriété d'homogénéité dans cette région ;
- soit une substance ou grandeur physique, sans localisation précise.

Par exemple, il peut s'agir d'un médicament présent dans le sang, où dans un organe. Ou encore dans une population donnée de l'ensemble des individus porteurs d'un pathogène particulier. Dans le cas d'un médicament administré de façon orale on pourra distinguer, suivant les cas, l'estomac, l'intestin, le sang, les reins, etc. Ce qui nous conduit à énoncer le principe suivant.

Principe 1.2.4.1

Toute substance ou grandeur physique entrante dans un compartiment est instantanément mélangé avec le reste. Un compartiment est donc une quantité de matière « bien mélangée ».

Par exemple, dans l'étude du cycle de l'eau sur terre, on sait que trois formes sont possible : l'eau liquide, l'eau solide (glaciers) et l'eau sous forme de gaz (vapeur d'eau). Cela a conduit à définir trois compartiments tels que représentés ci-dessous [13] :



FIG. 1.4 – Cycle de l'eau

Sous l'influence des paramètres climatiques (température,...) des «échanges» vont avoir lieu entre ces différents compartiments. C'est ainsi qu'une température passant en dessous de zéro va transformer l'eau liquide en glace... Ces échanges vont devoir être «quantifiés» pour pouvoir écrire les équations différentielles du système compartimental.

Système à compartiments

Soit $n \in \mathbb{N}^*$. Un système à compartiments est constitué par un réseau de compartiments interconnectés et numérotés de 1 à n .

Soit $i \in \{1, \dots, n\}$. Nous utiliserons dans la suite la représentation symbolique (figure 1.5) d'un compartiment i .

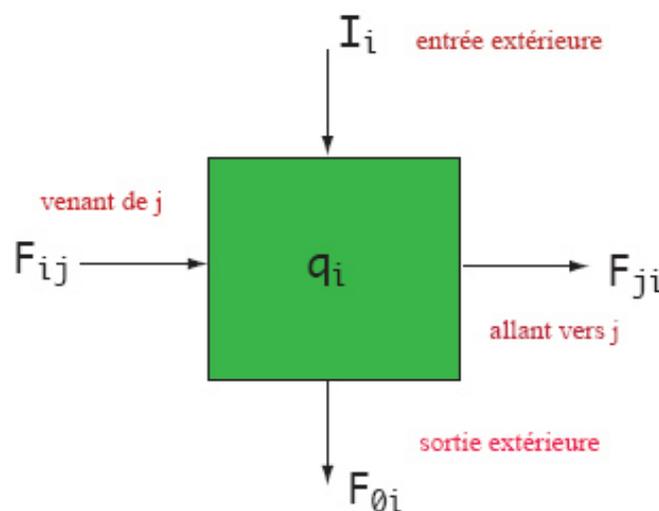


FIG. 1.5 – Représentation symbolique d'un compartiment

où

- q_i désigne la quantité de matière contenue dans le compartiment i ;
- F_{ij} désigne le flux circulant du compartiment j vers le compartiment i , ($j \in \{1, \dots, n\}$, $i \neq j$) ;
- F_{ji} désigne le flux circulant du compartiment i vers le compartiment j , ($j \in \{1, \dots, n\}$, $i \neq j$) ;

On dit que le système est ouvert lorsqu'il existe des possibilités d'échange avec l'extérieur du système. Dans ce cas :

- F_{0i} désigne le flux circulant du compartiment i vers l'extérieur ;
- I_i représente l'entrée de matière, venant du monde extérieur, c'est à dire d'aucun autre compartiment.

Il s'agit là de flots : autrement dit de vitesses, c'est-à-dire une quantité de matière divisée par un temps

$$\frac{\Delta Q}{\Delta t}.$$

En général, les fonctions I_i , F_{0i} , F_{ji} et F_{ij} dépendent du temps et de ce qu'il y a dans les compartiments, donc de l'état du système. Normalement on devrait écrire $F_{ij}(t, q)$.

Propriété 1.2.4.2

Toutes ces quantités sont des fonctions positives, puisqu'il s'agit de quantité de matières c'est-à-dire $q_i \geq 0$, $F_{ij} \geq 0$, $F_{ji} \geq 0$, $F_{0i} \geq 0$, $I_i \geq 0$.

S'il n'y a rien dans un compartiment, alors rien ne sort de ce compartiment. Celà se traduit mathématiquement par :

$$(q_i = 0) \Rightarrow (F_{ji} = 0) \text{ et } (F_{0i} = 0).$$

Précisons qu'entre deux compartiments i et j quelconques ont peut avoir les situations suivantes (figure 1.6) :

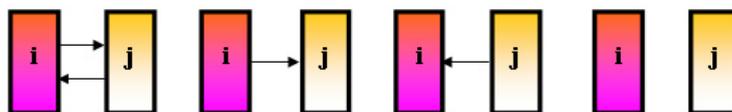


FIG. 1.6 – Echanges permis entre deux compartiments

où une flèche signifie qu'il y a «échange» dans le sens de la flèche. Cette figure illustre les seules possibilités d'échange permises entre deux compartiments i et j . Mais dire qu'il y a échange ou non ne permet pas de quantifier ces échanges. Cette quantification peut être linéaire ou non, selon la nature du problème. Il suffira pour cela d'adapter selon les circonstances une hypothèse d'échange.

Pour obtenir les équations d'un modèle compartimental, il est nécessaire de :

- définir le nombre et la qualité des compartiments,
- quantifier les échanges entre les différents compartiments.

Nous pouvons définir l'hypothèse d'échange linéaire comme suit :

Définition 1.2.4

Soient $n \in \mathbb{N}^*$, $i, j \in \{1, \dots, n\}$ tel que $i \neq j$. Soit un échange linéaire entre i et j , la quantité, par unité de temps, passant du compartiment i au compartiment j est proportionnelle, de constante de proportionnalité $a_{ji} \geq 0$, à la quantité $q_i(t)$ contenue dans le compartiment de départ i . C'est l'hypothèse d'échange linéaire.

Sous l'hypothèse d'échange linéaire, la quantité allant de i à j par unité de temps est :

$$F_{ji} = a_{ji}q_i \quad (1.4)$$

Après avoir quantifié l'échange, il suffira de faire un bilan de masse au niveau de chaque compartiment tel que énoncé dans la proposition suivante :

Proposition 1.2.4.3

La variation instantanée de quantité au niveau du compartiment i est égale à la somme des quantités entrant dans i , par unité de temps, moins la somme des quantités sortant de i par unité de temps.

Le bilan «instantané» de matière dans le compartiment i est :

$$q_i(t+\Delta t) - q_i(t) = I_i\Delta t + \left(\sum_{j=1, j \neq i}^n F_{ij} \right) \Delta t - F_{0i}\Delta t - \left(\sum_{j=1, j \neq i}^n F_{ji} \right) \Delta t, \quad i=1, \dots, n. \quad (1.5)$$

En divisant (1.5) par Δt et en faisant tendre Δt vers 0 on obtient l'équation :

$$\frac{dq_i(t)}{dt} = \dot{q}_i = \underbrace{\left(I_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n F_{ij} \right)}_{\Sigma \text{ des quantités entrant}} - \underbrace{\left(F_{0i} + \sum_{j=1, j \neq i}^n F_{ji} \right)}_{\Sigma \text{ des quantités sortant}}, \quad i=1, \dots, n. \quad (1.6)$$

Sous l'hypothèse d'échange linéaire, nous avons en utilisant (1.4) dans le système (1.6) :

$$\dot{q}_i = \left(I_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n a_{ij}q_j \right) - \left(a_{0i} + \sum_{j=1, j \neq i}^n a_{ji} \right) q_i \quad (1.7)$$

On définit

$$a_{ii} = - \left(a_{0i} + \sum_{j=1, j \neq i}^n a_{ji} \right) \leq 0 \quad (1.8)$$

Le terme a_{ii} résume toutes les sorties de i vers les autres compartiments. En utilisant (1.8), l'équation (1.7) devient :

$$\dot{q}_i = \left(I_i + \sum_{j=1}^n a_{ij}q_j \right) \quad (1.9)$$

En définissant la matrice $A = (a_{ij})$ et le vecteur $I = (I_i)$ on a alors :

$$\dot{q}_i = A(q)q + I \quad (1.10)$$

Un système de cette forme s'appelle **système compartimental**. La matrice A a des propriétés particulières que nous verrons au chapitre 2.

Notons, pour conclure cette partie, que la difficulté d'un modèle compartimental (complexe ou non), réside non pas dans l'écriture des équations différentielles du modèle, mais dans le choix de l'hypothèse d'échange inter-compartimental.

1.2.5 Quelques modèles mathématiques

Avant de présenter quelques exemples de modèles mathématiques, il est important de définir la notion de point d'équilibre d'un modèle épidémiologique, le concept de R_0 et énoncer le célèbre théorème du seuil.

- Points d'équilibre d'un modèle épidémiologique

Il existe deux types de points d'équilibre d'un modèle épidémiologique : le point d'équilibre sans maladie appelé aussi disease free equilibrium (DFE) et le point d'équilibre endémique (EE).

Le point d'équilibre sans maladie est caractérisé par le fait que les compartiments des infectés ou tributeurs des infections sont nuls. C'est-à-dire tous les compartiments des infectés sont nuls sauf ceux des sains.

Le point d'équilibre endémique est tout autre point d'équilibre du modèle épidémiologique (équation (1.8)) vérifiant $\dot{q} = 0$ c'est-à-dire $A\bar{q} + I = 0$ et ayant un sens biologique ($\bar{q} \geq 0$).

- Concept de R_0

On désigne par R_0 le taux de reproduction de base. Ce concept est un concept clé en épidémiologie. On le définit comme le nombre moyen de cas secondaires, engendrés par un individu infecté (au cours de sa période d'infectiosité), dans une population entièrement constituée de susceptibles. Depuis quelques décennies, R_0 fait partie

de la majorité des articles de recherche utilisant la modélisation mathématique en épidémiologie.

A l'origine, ce concept est issu de la démographie et de l'écologie. C'est le nombre moyen de filles nées d'une femme au cours de sa vie. Le premier à avoir introduit ce concept en 1886, est Richard Böckh, directeur du bureau des statistiques de Berlin [32]. C'est Dublin et Lotka (1925) et Kuczynski (1928), qui introduisent, dans le contexte démographique, la notion et le calcul de R_0 .

- R_0 est un seuil

On appelle seuil au point d'équilibre, pour un système dynamique, une fonction des paramètres du système Γ telle que si $\Gamma < 1$ alors le système est localement asymptotiquement stable et instable si $\Gamma > 1$.

Plus formellement, R_0 est donné par le rayon spectral d'une matrice de nouvelle génération d'un modèle :

$$R_0 = \rho(-FV^{-1})$$

où $F \geq 0$ et V est une matrice de Metzler asymptotiquement stable que nous verrons au chapitre 2.

Nous énonçons ainsi le théorème du seuil de Kermack¹ et McKendrick² suivant :

Théorème 1.2.5 (Du seuil)

Le système épidémiologique est asymptotiquement stable au DFE si $R_0 < 1$ et instable si $R_0 > 1$.

Une fois ces notions introduites, nous pouvons passer aux modèles les plus connus à l'instar des modèles de Ross³, de Kermack-McKendrick et de Lotka-Volterra.

i)- Le modèle de Ross

Ce modèle a été publié dans le livre de Ross «prevention of malaria» paru en 1911. A partir de ce modèle Ross énonce un «mosquito theorem». Le théorème du moustique est un précurseur du fameux théorème du seuil de Kermack et McKendrick. Ross pense alors clairement en terme de seuil critique, même s'il ne le précise pas, devançant ainsi les résultats de Kermack et McKendrick en 1924. Ross reconnaît le rôle important joué par A. Laveran et P. Manson dans sa découverte. Il fait aussi la remarque que les maladies vénériennes peuvent être modélisées de la même façon :

¹William Ogilvy Kermack :(1898-1970) médecin en santé publique écossais.

²Anderson Gray Mckendrick :(1876-1943) mathématicien et physicien écossais.

³Sir Ronald Ross :(1857-1932) médecin, bactériologiste et entomologiste britannique.

the venereal diseases may be looked upon as metaxenous diseases in which the two sexes take the part of the two hosts. Metaxenous le mot utilisé par Ross réfère aux parasites qui passent une partie de leur vie chez un hôte et le reste dans un autre. Cette remarque et les concepts introduits deviendront la base de la modélisation des structures de contacts hétérogènes (Hethcote et Yorke 1984, Lajmanovitch et Yorke, 1976)[13].

Les hypothèses

- La population humaine est supposée constante ainsi que celle des anophèles femelles.
- On admet une hypothèse d'homogénéité : à savoir que les humains et les moustiques sont également répartis. Autrement dit un moustique a une égale probabilité de piquer un humain déterminé.
- La population des moustiques de même que celle des humains est divisée en deux compartiments : les susceptibles, et les infectieux.

Evolution des infectieux humains

Ce qui entre ce sont les nouveaux infectieux.

- Pour devenir infectieux il faut avoir été piqué par un moustique infectieux.
- Un moustique pique α humains par unité de temps.
- On suppose que la probabilité de devenir infectieux, après une piqûre infectante, est b_1 .
- Il y a $I_v(t)$ moustiques infectieux, ils vont induire $\alpha I_v \Delta t$ piqûres.
- Dans toutes ces piqûres, seules celles faites sur un humain susceptible produiront un nouvel infectieux. La proportion en est $S_h = \frac{H - I_h}{H}$ où H est la taille de la population humaine.
- Par conséquent le nombre de nouveaux infectieux est $b_1 \alpha I_v \frac{H - I_h}{H} \Delta t$.

Ce qui sort ce sont les infectieux qui guérissent et regagnent le compartiment des susceptibles. On fait donc l'hypothèse qu'il n'y a pas d'immunité.

- On suppose que la vitesse moyenne pour un individu de guérison est de H par unité de temps. La mortalité est supposée égale à μ_H . C'est le nombre de mort par individu par unité de temps.
- Par conséquent il disparaît $(\gamma_H + \mu_H) I_h \Delta t$ infectieux soit par guérison, soit par décès.

En faisant tendre Δt vers 0 on obtient l'équation différentielle (1.11) du modèle (figure 1.7).

$$\dot{I}_h = b_1 \alpha I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h \quad (1.11)$$

Evolution de la population des moustiques infectieux

Le principe est le même. Un nouveau moustique infectieux apparaîtra lors de la

piqûre d'un moustique susceptible piquant un humain infectieux. La probabilité de s'infecter, pour le moustique piquant un hôte infectieux, étant b_2 . On aura donc αS_v piqûres, dont $\alpha S_v \frac{I_h}{H}$ donneront lieu à un moustique infectieux. Si on note V la population vectorielle (anophèles femelles) $S_v = V - I_v$. On aura donc en introduisant la vitesse de guérison du moustique et sa mortalité l'équation (1.12) du modèle.

$$\dot{I}_v = b_2 a (V - I_v) \frac{I_h}{H} - (\gamma_V + \mu_V) I_v \quad (1.12)$$

Le modèle

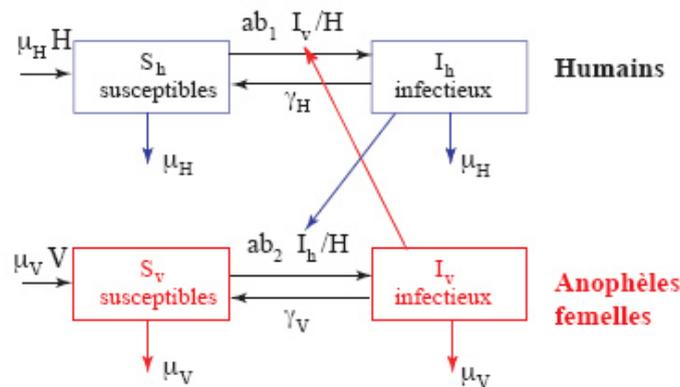


FIG. 1.7 – Graphe complet de transmission du modèle de Ross

Les équations

$$\begin{cases} \dot{I}_h = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h \\ \dot{I}_v = b_2 a (V - I_v) \frac{I_h}{H} - (\gamma_V + \mu_V) I_v \end{cases} \quad (1.13)$$

ii)- Le modèle Kermack- McKendrick

Ce modèle est du à A.G. McKendrick et W.O. Kermack et a été publié en 1927. C'est le modèle le plus connu et est très célèbre par l'introduction explicite de la notion de seuil [23].

Le modèle Kermack et McKendrick n'a pas de dynamique vitale. A l'origine beaucoup de modèles étaient avec population constante. Ces modèles sont adaptés quand la période de temps est si courte que la mortalité naturelle et l'émigration est équilibrée par le flot des naissances et l'immigration.

Les hypothèses

- La population est constante. La raison invoquée est que la durée d'une épidémie

est courte relativement à la durée de vie d'un individu.

- Les changements démographiques ne sont pas pris en compte.
- Les individus sont également susceptibles.
- Une infection d'un individu susceptible conduit soit au décès soit confère une immunité complète.
- Il n'y a pas de surinfection.

Le modèle



FIG. 1.8 – Modèle SIR de Kermack-McKendrick

Les équations

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta IS \\ \dot{I} = \beta IS - \gamma I \\ \dot{R} = \gamma I \end{cases} \quad (1.14)$$

où

- N désigne la taille de la population ;
- β est le taux de contact et se définit comme étant la probabilité de contact d'un individu par unité de temps ;
- γ est le taux de guérison ou de mortalité.

Comme la population est constante, il suffit de considérer et de résoudre les deux premières équations qui ne dépendent que de S et I , puis de faire $R = N - S - I$.

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta IS \\ \dot{I} = \beta IS - \gamma I \end{cases} \quad (1.15)$$

On note

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$$

Si $R_0 > 1$, l'introduction d'un infecté dans une population de susceptibles $N = S_0 > \frac{1}{R_0}$ déclenche une épidémie. Sinon si $R_0 \leq 1$, l'épidémie s'éteint : c'est le théorème du seuil.

En connaissant le pic de l'épidémie, ou la fin de l'épidémie on peut estimer $\frac{\beta}{\gamma}$. Comme en général on connaît la valeur moyenne pour passer du stade d'infectieux à celui de «removed», on estime γ et donc on estime aussi β .

iii)- Le modèle Lotka-Volterra

En 1926 le mathématicien italien Vito Volterra⁴ introduit le modèle ci-dessous pour expliquer les variations de proies et de prédateurs chez les poissons dans la mer Adriatique pendant la première guerre mondiale. De façon indépendante, Alfred Lotka⁵, en 1925, décrit la même équation pour une réaction chimique hypothétique oscillante. Il s'agit de l'équation la plus simple d'un modèle proie-prédateur.

$$\begin{cases} \dot{x} = ax - bxy + \alpha x^2 \\ \dot{y} = cxy - dy \end{cases} \quad (1.16)$$

où

- x désigne la population de proies ;
- y la population de prédateurs ;
- a est le taux de croissance de la proie, en l'absence d'interactions avec le prédateur ;
- α est l'impact de la quantité de nourritures sur la proie ;
- b est l'impact de la prédation sur la proie. On note ici une pseudo-loi d'action de masse xy ;
- c est l'impact de la prédation sur le prédateur. En fait il s'agit de la transformation de bxy proies en cxy biomasse (poids secs de toute la matière organique vivante ou morte au-dessus ou en-dessous de la surface terrestre) en de prédateur. $\frac{c}{b}$ étant le coefficient de conversion de biomasse de proie en biomasse de prédateur.

⁴Vito Volterra : (1860 -1940) mathématicien et physicien italien.

⁵Alfred James Lotka :(1880-1949) mathématicien et statisticien américain.

Chapitre 2

Rappels mathématiques

Dans ce chapitre, nous rappelons quelques définitions et principaux résultats d'algèbre linéaire, les matrices de Metzler, les résultats de stabilité, les EDOs (équations différentielles ordinaires) et les EDP (équations aux dérivées partielles) dont la plupart ne sera pas démontré ici.

2.1 Rappels d'algèbre linéaire et matrices compartimentales

Dans toute la suite K désigne \mathbb{R} ou \mathbb{C} , E est un espace vectoriel sur K de dimension finie, T un endomorphisme de E , $M_n(K)$ l'ensemble des matrices carrées d'ordre n à coefficients dans K et $L(E)$ l'espace des applications linéaires de E dans E .

2.1.1 Rappels d'algèbre linéaire

i)- Notation

Soit $A \in M_n(K)$. On note a_{ij} l'élément à la i -ème ligne et à la j -ème colonne. De façon standard, on notera $A = (a_{ij})$.

ii)- Définitions et propriétés

Définition 2.1.1.1 (Transposée d'une matrice)

Soit $A = (a_{ij}) \in M_n(K)$. On appelle transposée de la matrice A noté A^T la matrice définie par : $A^T = (a_{ji})$.

Définition 2.1.1.2 (Déterminant d'une matrice)

Soit $A = (a_{ij}) \in M_n(K)$.

Si $n = 1$: On appelle déterminant de A et on note $\det(A)$ (ou $|A|$) le nombre

$\det(A) = a_{11}$.

Si $n > 1$: On appelle déterminant de A et on note $\det(A)$ (ou $|A|$) le nombre donné par la relation de récurrence

$$\det(A) = \sum_{j=1}^n (-1)^{i+j} a_{ij} \det(M_{ij})$$

où M_{ij} est la matrice obtenue à partir de A en supprimant la i -ème ligne et la j -ème colonne. Le déterminant $\det(M)$, est appelé le mineur de l'élément a_{ij} de A .

Ceci nous amène à énoncer le théorème fondamentale suivant :

Théorème 2.1.1.1

Soit $A = (a_{ij}) \in M_n(K)$, alors $\forall p \forall q, \det(A) = \sum_{j=1}^n a_{pj} A_{pj} = \sum_{i=1}^n a_{iq} A_{iq}$

où $A_{pj} = (-1)^{p+j} \det(M_{pj})$ et $A_{iq} = (-1)^{i+q} \det(M_{iq})$ sont respectivement appelés cofacteurs de a_{pj} et de a_{iq} .

La formule précédente, appelée développement de Laplace du déterminant de A suivant la i -ème ligne ou la j -ème colonne respectivement, offre une méthode simplifiant le calcul du déterminant de A .

Pour $A, B \in M_n(K)$, $\det(AB) = \det(A)\det(B)$ et $\det(A^{-1}) = \det(A)^{-1}$ sont quelques propriétés des déterminants des matrices.

Théorème 2.1.1.2 (Matrice inversible)

Une matrice carrée A est inversible si et seulement si $\det(A) \neq 0$.

Définition 2.1.1.3

Soit A et B deux éléments de $M_n(K)$. A et B sont dites semblables s'il existe une matrice inversible P de $M_n(K)$ telle que : $A = PBP^{-1}$.

Il s'agit d'une relation d'équivalence.

Définition 2.1.1.4 (Matrice diagonale)

On dit qu'une matrice est diagonale d'ordre n et on note $\text{diag}(a_1, a_2, \dots, a_n)$ si tous ses coefficients en dehors de la diagonale principale sont nuls. Les coefficients de la diagonale peuvent être ou ne pas être nuls. Ainsi la matrice A est diagonale si $\forall i \in \{1 \dots n\}, \forall j \in \{1 \dots n\}, i \neq j \ a_{ij} = 0$.

$$\text{diag}(a_1, a_2, \dots, a_n) = \begin{pmatrix} a_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & a_2 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & a_n \end{pmatrix}$$

Une matrice diagonale d'ordre n possède de manière naturelle des colonnes propres qui sont les coordonnées de n vecteurs orthonormés. Ses coefficients diagonaux sont exactement les valeurs propres associées. Ce qui nous conduit à énoncé la propriété suivante.

Propriétés 2.1.1.1

Si A est diagonale alors $\det(A) = \prod_{i=1}^n a_{ii}$.

Preuve

Supposons A une matrice diagonale. D'après la définition 2.1.1.3,

$$A = \text{diag}(a_1, a_2, \dots, a_n) = \begin{pmatrix} a_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & a_2 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & a_n \end{pmatrix}$$

D'après le théorème 2.1.1.1, on a :

$$\det(A) = a_1 \cdot \begin{vmatrix} a_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & a_3 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & a_n \end{vmatrix}$$

⋮

$$\det(A) = a_1 \cdot a_2 \cdots a_n$$

D'où $\det(A) = a_1 \cdot a_2 \cdots a_n = \prod_{i=1}^n a_i$

Remarque 2.1.1.1

Considérons la matrice bloc $M = \begin{pmatrix} A & C \\ 0 & B \end{pmatrix}$ où A et B sont des matrices carrées.

On démontre que $\det(M) = \det(A)\det(B)$.

En effet, pour

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1p} \\ a_{21} & a_{22} & \ddots & a_{2p} \\ \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ a_{p1} & \cdots & a_{p-1p} & a_{pp} \end{pmatrix}$$

et

$$B = \begin{pmatrix} b_{11} & b_{12} & \cdots & b_{1q} \\ b_{21} & b_{22} & \ddots & b_{2q} \\ \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ b_{q1} & \cdots & b_{q-1q} & b_{qq} \end{pmatrix},$$

d'après la définition 2.1.1.2, on a : $\det(M) = \sum_{j=1}^p a_{1j} A_{1j} \det(B)$ c'est-à-dire

$$\det(M) = \det(A) \det(B).$$

Plus généralement, nous admettons la propriété suivante :

Propriétés 2.1.1.2

Soit $M^n \in M_n(K)$. Si M^n est une matrice bloc triangulaire avec des matrices carrées A_1, \dots, A_n sur la diagonale, alors $\det(M^n) = \det(A_1) \dots \det(A_n)$.

Preuve

Soit $M^n \in M_n(K)$. Par récurrence sur n , on a :

Pour $n = 1$, $\det(M^1) = \det(A_1)$.

Soit $n \in \mathbb{N}$, supposons que $\forall i \in \{1, \dots, n-1\}$, $\det(M^i) = \det(A_1) \dots \det(A_i)$ et démontrons que $\det(M^n) = \det(A_1) \dots \det(A_n)$. D'après la preuve du théorème 2.1.1.3, on a :

$$\det(M^n) = \sum_{j=1}^n a_{1j} A_{1j} \begin{vmatrix} A_1 & B_2 & \cdots & 0 \\ 0 & A_2 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & B_n \\ 0 & \cdots & 0 & A_{n-1} \end{vmatrix}$$

$\det(M^n) = \det(A_n) \det(M^{n-1}) = \prod_{i=1}^n \det(A_i)$ d'après l'hypothèse de récurrence. Ce qui achève la preuve.

Définition 2.1.1.5 (Polynôme caractéristique)

Soit $A = (a_{ij}) \in M_n(K)$. On appelle polynôme caractéristique de A le polynôme d'indéterminée λ donné par :

$$P_A(\lambda) = \det(A - \lambda I)$$

où I est la matrice identité d'ordre n .

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} - \lambda \end{vmatrix}.$$

La détermination du polynôme caractéristique d'une matrice donnée est très capitale pour la détermination de ses valeurs propres. Nous avons ainsi la définition suivante des valeurs propres d'une matrice.

Définition 2.1.1.6 (valeurs propres, vecteurs propres, sous-espace propre, direction propre d'une matrice)

Soit $A = (a_{ij}) \in M_n(K)$. Un nombre $\lambda \in K$ est appelé valeur propre de A s'il existe un vecteur colonne non nul $u \in K^n$ tel que $Au = \lambda u$.

Chaque vecteur u satisfaisant cette relation est alors appelé vecteur propre de A associé à la valeur propre λ .

L'ensemble E_λ de tous les vecteurs propres associés à λ (auquel on adjoint le vecteur nul) est un sous-espace vectoriel de K^n appelé sous-espace propre associé à λ .

La direction définie par le vecteur u est appelée direction propre.

Définition 2.1.1.7 (ordre de multiplicité algébrique, ordre de multiplicité géométrique)

Soit λ une valeur propre d'une matrice A . On appelle ordre de multiplicité algébrique de λ son ordre en tant que racine de l'équation caractéristique.

On appelle ordre de multiplicité géométrique de λ la dimension du sous-espace propre E_λ associé à λ .

Définition 2.1.1.8 (spectre, trace, rayon spectrale d'une matrice)

Soit $A = (a_{ij}) \in M_n(K)$. L'ensemble des valeurs propres de A noté $\text{spec}(A)$ est appelé spectre de A .

On appelle trace de A noté $\text{Tr}(A)$ la somme des valeurs propres (chaque valeur propre étant compté un nombre de fois égal à son ordre de multiplicité)

$$\text{Tr}(A) = \sum_{i=1}^n \lambda_i.$$

On appelle rayon spectral de la matrice A , le nombre réel

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

Nous admettons sans démontrer le théorème suivant :

Théorème 2.1.1.3

Soit $A = (a_{ij}) \in M_n(K)$, alors son polynôme caractéristique est un polynôme de degré n de la forme :

$$P_A(\lambda) = (-1)^n \lambda^n + (-1)^{n-1} \text{Tr}(A) \lambda^{n-1} + \dots + \det(A)$$

où $\text{Tr}(A)$ est la trace de la matrice A .

Remarque 2.1.1.2

Nous obtenons des résultats analogues à ceux énoncés jusqu'ici lorsque nous sommes en présence d'un endomorphisme de E .

2.1.2 Matrice compartimentale

Définition 2.1.2

Une matrice telle que $a_{ij} \geq 0$ pour $i \neq j$ et dont la somme des termes de chaque colonne est négative (donc nécessairement la diagonale est négative), est dite matrice compartimentale.

Nous énonçons la propriété suivante :

Propriétés 2.1.2 (D'une matrice compartimentale)

Soit $A = (a_{ij}) \in M_n(K)$. A est une matrice compartimentale si et seulement si elle vérifie les trois propriétés suivantes :

1. $a_{ij} \geq 0$ pour $i \neq j$
2. $a_{ii} \leq 0$
3. $\sum_{i=1}^n a_{ij} \leq 0$

Preuve

Les deux premières propriétés découlent des propriétés des flux entrant et sortant d'un compartiment (voir paragraphe 1.2.4). La troisième vient de l'égalité

$$\sum_{i=1}^n a_{ij} = a_{jj} + \sum_{i \neq j} a_{ij}$$

D'après l'équation (1.8), on a : $a_{jj} = -\left(a_{0j} + \sum_{i \neq j} a_{ij}\right)$ où a_{jj} résume toutes les sorties de j vers les autres compartiments. Sous l'hypothèse d'échange linéaire, la quantité allant de j à i par unité de temps est : $F_{ij} = a_{ij}q_j$, où q_j est la quantité contenue dans le compartiment de départ j et a_{ij} une constante positive. On a désigné par $F_{0j} = a_{0j}q_j$ le flux circulant du compartiment j vers l'extérieur.

Ainsi,

$$a_{jj} + \sum_{i \neq j} a_{ij} = -a_{0j}.$$

D'où $\sum_{i=1}^n a_{ij} = -a_{0j} \leq 0$. Ce qui achève la preuve.

Une matrice telle que $a_{ij} \geq 0$ pour $i \neq j$ s'appelle matrice de Metzler. Dans la suite, nous énoncerons quelques propriétés de ces matrices.

La partie suivante reprend les notes de G. Sallet [32].

2.2 Matrices de Metzler

Une matrice de Metzler est une matrice dont les termes en dehors de la diagonale sont positifs ou nuls. Les matrices compartimentales sont donc un cas particulier des matrices de Metzler. Cette nomination de «Matrices de Metzler» a été donnée par (Arrow¹ 1996) en raison de leur étude par L. Metzler. Ces matrices ont beaucoup d'applications en économie mais aussi dans tous les domaines où l'on modélise à l'aide des systèmes compartimentaux. Notons qu'il y a deux écoles concurrentes : Celle qui utilise les matrices de Metzler, encore appelées matrices quasi-positives d'une part et celle qui utilise les matrices opposées, appelées M -matrices d'autre part.

2.2.1 Rappels et notations

On identifie les vecteurs de \mathbb{R}^n avec les vecteurs colonnes $n \times 1$. Le produit scalaire euclidien est noté par $\langle \cdot | \cdot \rangle$ et $\|z\|_2^2 = \langle z | z \rangle$ est la norme euclidienne usuelle. La famille $\{e_1, \dots, e_n\}$ désigne la base canonique de \mathbb{R}^n . On note $\mathbf{1}$ le vecteur dont toutes les composantes sont égales à 1, c'est-à-dire $\mathbf{1} = e_1 + \dots + e_n$. De façon standard si $x \in \mathbb{R}^n$, on note par x_i sa i -ème composante. De manière équivalente $x_i = \langle x | e_i \rangle$. Pour tout nombre λ , on notera par $\Re(\lambda)$ la partie réelle de λ .

¹Kenneth Arrow :(23 Août 1972-) est un économiste américain.

Définition 2.2.1.1

Soit $A = (a_{ij}) \in M_n(K)$. On appelle module de stabilité de la matrice A que l'on notera $\alpha(A)$ la plus grande partie réelle des valeurs propres de A .

$$\alpha(A) = \max \{ \Re(\lambda) \mid \lambda \in \text{spec}(A) \}.$$

Une matrice A est donc stable si et seulement si $\alpha(A) < 0$.

Définition 2.2.1.2

Un vecteur x de \mathbb{R}^n est dit positif (resp. strictement positif) si toutes ses coordonnées sont positives (resp. strictement positives); on note $x \geq 0$ (resp. $x > 0$).

$x \geq y \Leftrightarrow$ pour tout indice i on a $x_i \geq y_i$, où y_i est la i -ème composante de y

$x \geq 0 \Leftrightarrow$ pour tout indice i on a $x_i \geq 0$

$x > 0 \Leftrightarrow x \geq 0$ et $x \neq 0$

De même, on définit une matrice positive (resp. strictement positif) par :

Définition 2.2.1.3

Une matrice $A = (a_{ij}) \in M_n(K)$ est dite positive (resp. strictement positive) si toutes ses composantes sont positives (resp. strictement positives); on note $A \geq 0$ (resp. $A > 0$).

$A \geq B \Leftrightarrow$ pour tout couple d'indices (i, j) on a $a_{ij} \geq b_{ij}$, où $B = (b_{ij}) \in Mn(K)$

$A \geq 0 \Leftrightarrow$ pour tout couple d'indices (i, j) on a $a_{ij} \geq 0$

$A > 0 \Leftrightarrow A \geq 0$ et $A \neq 0$

Définition 2.2.1.4

L'orthant positif de dimension n (noté \mathbb{R}_+^n) est l'ensemble de tous les vecteurs positifs de dimension n .

$$\mathbb{R}_+^n = \{ (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n \mid \forall i \in [1, n] \cap \mathbb{N}, x_i \geq 0 \}$$

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

$$x \gg 0 \Leftrightarrow \text{pour tout indice } i \text{ on a } x_i > 0$$

De même, notera $A \gg 0$ si pour tout couple d'indices (i, j) on a : $a_{ij} > 0$.

Définition 2.2.1.5

Un sous-ensemble F de l'orthant est appelé une face de l'orthant si pour tout $x \in F$ la relation $0 \leq y \leq x$ implique $y \in F$.

Il est facile de voir que les faces de l'orthant sont de la forme

$$F_I = \{x \in \mathbb{R}_+^n \mid x_i = 0 \text{ si } i \notin I \subset [1, n] \cap \mathbb{N}\}$$

en notation équivalente

$$F_I = \{x \in \mathbb{R}_+^n \mid \langle x \mid e_i \rangle = 0 \text{ pour } i \notin I \subset [1, n] \cap \mathbb{N}\}$$

2.2.2 Matrices de Metzler : Propriétés dynamiques

Nous énonçons la propriété suivante caractérisant les matrices de Metzler.

Théorème 2.2.2

Le système linéaire $\dot{x} = Ax$ laisse invariant l'orthant positif si et seulement si A est une matrice de Metzler.

Preuve

Le système $\dot{x} = Ax$ s'écrit encore

$$\dot{x}_i = a_{ii}x_i + \sum_{j \neq i} a_{ij}x_j$$

Sur la face $x_i = 0$ de l'orthant positif on a : $\dot{x}_i = \sum_j a_{ij}x_j \geq 0$. Puisque A est Metzler et que sur la face de l'orthant $x_j \geq 0$, ainsi le champ est rentrant ou tangent. Aucune solution ne peut donc sortir par cette face.

Réciproquement sur toute face de l'orthant le champ Ax doit être soit 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 : $(Ae_j)_i = \langle Ae_j \mid e_i \rangle = a_{ij} \geq 0$. La matrice doit être une matrice de Metzler.

2.2.3 Matrices de Metzler stables : Caractérisation

Il existe plusieurs conditions, toutes équivalentes pour qu'une matrice de Metzler soit stable. On va donner quelques unes.

Théorème 2.2.3.1

Soit A une matrice de Metzler, les conditions suivantes sont équivalentes :

1. *La matrice de Metzler A est asymptotiquement stable*
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 $x \gg 0$ tel que $Ax + b = 0$*
4. *Il existe $c > 0$ tel que $Ac \ll 0$*

5. Il existe $c \gg 0$ tel que $Ac \ll 0$

La preuve de ce théorème est dans [32].

Théorème 2.2.3.2 (Le théorème de Perron)

Si A une matrice de Metzler, le module de stabilité est une valeur propre de A et il existe un vecteur propre v dans l'orthant positif tel que

$$Av = \alpha(A)v.$$

La preuve de ce théorème est dans [37].

2.2.4 Matrices irréductibles

Le terme irréductible a été introduit en 1912 par Frobenius².

Définition 2.2.4

Soit $A = (a_{ij}) \in M_n(K)$. A est dite irréductible si pour tout sous-ensemble propre I de l'ensemble des indices $\{1, \dots, n\}$, il existe $j \in I$ et un indice $i \notin I$ tel que $a_{ij} \neq 0$. Une matrice 1×1 est irréductible si elle n'est pas nulle.

Géométriquement cela signifie que A ne laisse invariant aucun sous-espace V de la forme $V_I = \{x \in \mathbb{R}^n \mid \text{pour tout } j \notin I, x_j = 0\}$. En effet V_I est engendré par la famille libre $\{e_j \mid j \in I\}$. Pour que ce sous-espace ne soit pas invariant il faut et il suffit qu'un des vecteurs Ae_j pour tout $j \in I$ ne s'exprime pas comme combinaison linéaire des e_i pour tout $i \in I$.

Lemme 2.2.4.1 (Dictionnaire)

A est une matrice de Metzler si et seulement si il existe un réel $\eta \geq 0$ tel que $M + \eta I \geq 0$. On a

$$\alpha(A + \eta I) = \alpha(A) + \eta$$

Quand les matrices de Metzler sont irréductibles, on peut préciser le théorème de Perron³ de la manière suivante :

Théorème 2.2.4.2 (Le théorème de Perron-Frobenius pour Metzler)

Si A une matrice de Metzler irréductible, le module de stabilité est une valeur propre de A et il existe un vecteur propre $v \gg 0$ dans l'intérieur de l'orthant positif tel que

$$Av = \alpha(A)v.$$

²Ferdinand Georg Frobenius : (1849-1917) mathématicien allemand.

³Oskar Perron : (1880-1975) mathématicien allemand.

Preuve

D'après le théorème de Perron pour les matrices de Metzler, il existe un vecteur propre $v > 0$ tel que $Av = \alpha(A)v$. Mais puisque v est un vecteur propre, on a :

$$e^{tA}v = e^{\alpha t}v$$

La trajectoire est portée par \mathbb{R}_+v . Aucune trajectoire ne peut être contenu dans une face. cela implique que $v \gg 0$.

2.2.5 Complément sur les matrices de Metzler

Le résultat suivant dû à Varga est très important dans l'élaboration du concept de R_0 .

Définition 2.2.5 (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 asymptotiquement stable.

On a le théorème suivant dont la preuve est dans [37].

Théorème 2.2.5

Pour toute décomposition régulière d'une matrice de Metzler A inversible, il est équivalent de dire :

- A est asymptotiquement stable
- $\rho(-FV^{-1}) < 1$

2.3 Equations différentielles

2.3.1 Equations différentielles ordinaires (EDO)

i)- Définitions et propriétés

Définition 2.3.1.1

Une équation différentielle d'ordre m est une relation de la forme :

$$F(t, x, \dot{x}, \dots, x^{(m)}) = 0 \tag{2.1}$$

où t représente le temps ; x une fonction inconnue de \mathbb{R} à valeur dans \mathbb{R}^n . La notation $x^{(i)}$ désigne la dérivation d'ordre i par rapport au temps. F est une application

$\mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ dans \mathbb{R}^n , définie sur un ouvert Ω de \mathbb{R}^n .

Une fonction $y : I \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une solution de (2.1) si elle est de classe C^m et si :

$$F(t, y(t), \dot{y}(t), \dots, y^{(m)}(t)) = 0 \quad \forall t \in I$$

L'écriture (2.1) est dite forme implicite de l'EDO.

Définition 2.3.1.2

Une EDO d'ordre m est dite sous forme explicite si elle s'écrit sous la forme :

$$x^{(m)}(t) = f(t, x, \dot{x}, \dots, x^{(m-1)}) = 0 \tag{2.2}$$

Remarque 2.3.1

Toutes les EDO de la forme (2.1) ne peuvent pas toujours s'écrire sous la forme (2.2).

Dans la suite, on ne s'intéressera qu'aux formes explicites des EDO.

Définition 2.3.1.3

L'EDO (2.3.2) est dite autonome si le second membre ne dépend pas explicitement du temps ; c'est-à-dire une EDO de la forme :

$$x^{(m)}(t) = f(x, \dot{x}, \dots, x^{(m-1)}) = 0 \tag{2.3}$$

Proposition 2.3.1.1

Toute EDO de la forme (2.3) peut se transformer en une EDO du premier ordre.

Preuve

On pose : $y = \begin{pmatrix} x \\ \dot{x} \\ \vdots \\ x^{(m-1)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_{m-1} \end{pmatrix}$

Donc on a :

$$\dot{y} = \begin{pmatrix} \dot{x} \\ \ddot{x} \\ \vdots \\ x^{(m-1)} \\ x^{(m)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} y_2 \\ y_3 \\ \vdots \\ y_{m-1} \\ f(y) \end{pmatrix} = Ay + \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \\ f(y) \end{pmatrix}$$

où

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & \cdots & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ \vdots & \cdots & \ddots & \ddots & 0 & 1 \\ 0 & \cdots & \cdots & & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Ce qui achève la preuve.

ii)- Théorème d'existence et d'unicité

Soit le problème de Cauchy⁴ suivant : $\begin{cases} \dot{x} = f(x, t) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases}$

Pour le simplifier, on prendra $t_0 = 0$. Soit donc l'équation :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, t) \\ x(0) = x_0 \end{cases} \quad (2.4)$$

pour $m = 1$, une forme intégrale de l'équation (2.1) est donnée par :

Lemme 2.3.1.1

Soit I un intervalle contenant 0 et $x : I \rightarrow \Omega$ une fonction qui vérifie l'EDO (2.3.4) alors

$$x(t) = x_0 + \int_0^t f(x(s)) ds$$

et réciproquement.

Définition 2.3.1.4

Soit $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction continue. On dit que f est localement lipschitzienne sur Ω si : $\forall x_0 \in \Omega, \exists b \in \mathbb{R}_+^*$ et $L \in \mathbb{R}_+^*$ tel que :

$$\|f(t, x) - f(t, y)\| \leq L \|x - y\|, \forall (x, y) \in \mathfrak{B}(x_0, b) \times \mathfrak{B}(x_0, b)$$

où

- $\mathfrak{B}(x_0, b)$ est la boule de centre x_0 et de rayon b ;
- L est la constante de Lipschitz⁵ de f sur Ω .

Nous admettons sans démontrer le théorème fondamental suivant qui se trouve dans [22].

⁴Augustin-Louis Cauchy : (1786-1857) mathématicien français.

⁵Rudolph Otto Sigmund Lipschitz : (1832-1903) mathématicien allemand.

Théorème 2.3.1.2 (Existence et unicité)

Soit f une fonction continue et localement lipschitzienne sur Ω et soit $x_0 \in \Omega$. Alors il existe $\alpha > 0$ et une unique solution $\Phi :]-a, a[\rightarrow \Omega$ de l'équation (2.4).

Notons que la continuité de f donne l'existence mais n'assure pas l'unicité ; c'est le théorème de Peano⁶.

En effet, l'équation différentielle $\dot{x} = x^{2/3}$ avec $x(0) = 0$ a pour solution $x(t) = t^3/27$. Cette solution n'est pas unique puisque $x(t) \equiv 0$ est une autre solution. La condition de Lipschitz est donc cruciale pour l'unicité d'un problème de Cauchy.

Définition 2.3.1.5

1. Une EDO est dite linéaire si elle s'écrit sous la forme $\dot{x}(t) = A(t)x(t) + B(t)$ où $x(t) \in \mathbb{R}^n$, $A(t) \in Mn(\in \mathbb{R})$ et $B(t) \in \mathbb{R}^n$.
2. Si A et B ne dépendent pas de t , on dit que l'EDO est linéaire autonome.
3. Une EDO linéaire est dite homogène si $\dot{x} = A(t)x$.
4. Une EDO linéaire homogène est dite autonome si $\dot{x} = Ax$

ii)- Stabilité des systèmes linéaires

La théorie de la stabilité joue un rôle fondamental dans l'étude qualitative des EDO. Il y a différent type de problème de stabilité provenant des systèmes dynamiques. L'étude des points d'équilibre est usuellement caractérisé au sens de Lyapunov⁷ qui a posé les bases de cette théorie qui porte son nom. Un point d'équilibre est stable si toutes les solutions proches resteront proches pour tout temps future. Sinon il est instable. Il est asymptotiquement stable si toutes les solutions proches resteront proches mais aussi tendent vers ce point d'équilibre $\forall t \geq 0$.

La question de la stabilité est généralement difficile à résoudre lorsque le système est non linéaire (2.2). Nous nous intéresserons ici à la stabilité des systèmes linéaires c'est-à-dire de la forme

$$\dot{x} = Ax \tag{2.5}$$

La stabilité de ces systèmes linéaires est déterminée par le théorème suivant dont la preuve se trouve dans [13].

Théorème 2.3.1.3

⁶Giuseppe Peano : (1858-1932) mathématicien italien.

⁷Aleksander Mikhailovich Lyapunov :(1857-1918) mathématicien et ingénieur russe.

1. Toute solution de (2.3) pour $m = 1$ est stable si toutes les valeurs propres de A ont une partie réelle strictement négative. On dit dans ce cas que la matrice A est Hurwitz.
2. Toute solution de (2.3) pour $m = 1$ est instable s'il existe au moins une valeur propre de A ayant une partie réelle strictement positive. On dit que A est instable.

2.3.2 Equations aux dérivées partielles (EDP)

Cette partie, reprend les notes de Georges Koepfler [25].

i)- Définitions et propriétés

Soit u une fonction définie sur \mathbb{R}^d , à valeurs dans \mathbb{R} et suffisamment régulière pour que les expressions qui suivent aient un sens.

Définition 2.3.2.1

Une équation aux dérivées partielles (e.d.p.) d'inconnue la fonction u est une relation entre u , les variables x_1, \dots, x_d et un nombre fini de dérivées partielles de u ,

$$F(x_1, \dots, x_d, D_1u, \dots, D_du, D_1D_1u, D_1D_2u, \dots, D^\alpha u, \dots) = 0$$

où $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_d) \in \mathbb{N}^d$ et $D^\alpha = \frac{\partial^{|\alpha|}}{(\partial x_1)^{\alpha_1} \dots (\partial x_d)^{\alpha_d}}$ avec $|\alpha| = \sum_{i=1}^d \alpha_i \equiv$ ordre de dérivation.

Définition 2.3.2.2

On dit que u est solution de l'équation aux dérivées partielles dans $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ si, après substitution de u et de ses dérivées partielles, F s'annule pour tout $(x_1, \dots, x_d) \in \Omega$.

Définition 2.3.2.3

L'ordre $m \in \mathbb{N}$ d'une équation aux dérivées partielles est celui de la dérivée partielle d'ordre le plus élevé.

Définition 2.3.2.4

Un système d'équations aux dérivées partielles est formé de plusieurs équations aux dérivées partielles impliquant une ou plusieurs fonctions inconnues u_i .

Définition 2.3.2.5

Une équation aux dérivées partielles est linéaire si F est linéaire par rapport à u et ses dérivées partielles. Si m est l'ordre de l'équation aux dérivées partielles,

l'équation linéaire est de la forme

$$\sum_{|\alpha| \leq m} A_\alpha(x) D^\alpha u(x) = B(x).$$

Si $B = 0$ on a une équation linéaire homogène et $Lu = \sum_{|\alpha| \leq m} A_\alpha D^\alpha u$ est un opérateur différentiel linéaire.

Propriété 2.3.2

1. si u_1 et u_2 sont deux solutions d'une équation aux dérivées partielles linéaire homogène, alors pour α_1 et α_2 des réels quelconques, $\alpha_1 u_1 + \alpha_2 u_2$ est aussi solution ;
2. si u_h est solution de l'équation linéaire homogène et u_p est solution de l'équation linéaire non homogène, alors $u_h + u_p$ est solution de l'équation complète.

Définition 2.3.2.6

Une équation aux dérivées partielles d'ordre m est quasilinear si F est linéaire en toutes les dérivées partielles d'ordre le plus élevé, i.e. d'ordre m , l'équation est alors de la forme

$$\sum_{|\alpha|=m} A_\alpha(x, u, D^\beta u) D^\alpha u(x) = B(x, u, D^\beta u), \text{ avec } \beta \in \mathbb{N}^d \text{ et } |\beta| < m.$$

Une équation aux dérivées partielles est semilinéaire si l'équation est de la forme

$$\sum_{|\alpha|=m} A_\alpha(x) D^\alpha u(x) = B(x, u, D^\beta u), \text{ avec } \beta \in \mathbb{N}^d \text{ et } |\beta| < m.$$

La solution d'une équation aux dérivées partielles d'ordre m dépend en général de m fonctions arbitraires de $d-1$ variables.

La solution générale d'une équation aux dérivées partielles est celle qui permet de trouver toutes les solutions de l'équation (sauf des cas de solutions singulières) en donnant des valeurs particulières aux fonctions arbitraires.

Exemples : (i) $u_x(x, y) = 0$ (ii) $u_{xx} = 0$ (iii) $u_{xx} + u = 0$

Pour trouver des solutions particulières d'une équation aux dérivées partielles, à partir de la solution générale, on va imposer des conditions restrictives sur l'ensemble des solutions. Les contraintes les plus fréquentes sont :

1. conditions initiales : si u est fonction de $(x, t) \in \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}$ on donne $u(x, t_0) = \Phi_0(x)$ ou $D_2^p u(x, t_0) = \Phi_p(x)$, on parle aussi de conditions de Cauchy ;

2. conditions au bord : si u est fonction de $x \in \Omega \subset \mathbb{R}^d$ on a trois types de contraintes :
- conditions de Dirichlet où u est fixé sur le bord de Ω : $u|_{\partial\Omega} = g$;
 - conditions de Neumann où la dérivée normale de u est fixé : $\frac{du}{dn}|_{\partial\Omega} = g$;
 - conditions de Robin ou mixtes : $c(x)u + \tilde{c}(x)\frac{du}{dn} = g$ sur $\partial\Omega$; si $g = 0$ on a des conditions homogènes au bord ;
3. conditions à l'infini : si Ω n'est pas borné on a des conditions de la forme $u(x) \approx \Phi(x)$ quand $|x| \rightarrow \infty$ ou $\|u\|_2 < \infty$;
4. conditions sur les interfaces : si $\Omega = \Omega_1 \cup \Omega_2$, avec $\bar{\Omega}_1 \cap \bar{\Omega}_2 = \partial\Omega_1 \cap \partial\Omega_2$, et si l'on a déterminé u sur Ω_1 et Ω_2 , alors pour pouvoir définir u sur Ω on a des conditions sur u , resp. $\frac{du}{dn}$, sur $\Omega_1 \cup \Omega_2$.

Remarques 2.3.2.1

Les contraintes sont en général imposées par la nature du problème que l'on essaye de modéliser, l'équation aux dérivées partielles et ses conditions restrictives seront donc a priori cohérentes.

De façon générale une équation aux dérivées partielles ne donne lieu à un problème raisonnable que si on l'associe à un certain type de conditions restrictives, par exemple des conditions initiales pour des problèmes d'évolution tels que l'équation de la chaleur, l'équation des ondes ou des conditions au bord pour l'équation de Laplace.

Exemples :

$$\left\{ \begin{array}{l} u_t(x, t) - u_{xx}(x, t) = 0 \text{ sur } \mathbb{R}^2 \\ u(x, 0) = \Phi_0(x) \text{ sur } \mathbb{R} \\ u_t(x, 0) = \Phi_1(x) \text{ sur } \mathbb{R} \end{array} \right. \quad \left\{ \begin{array}{l} u_{xy}(x, y) = 0 \text{ sur } \Omega = [0, 1]^2 \\ \frac{du}{dn}|_{\partial\Omega} = g \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} u_{xy}(x, y) = 0 \text{ sur } \Omega = [0, 1]^2 \\ u|_{\partial\Omega} = g \end{array} \right. \quad \left\{ \begin{array}{l} u_{tt}(x, t) = 0 \text{ sur } \mathbb{R}^2 \\ u(x, 0) = \Phi(x) \text{ sur } \mathbb{R} \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} u_{tt}(x, t) - u_{xx}(x, t) = 0 \text{ sur } \mathbb{R} \times \mathbb{R} \\ u(x, 0) = -x^2 \text{ pour } x < 0 \\ u(x, 0) = x^2 \text{ pour } x > 0 \end{array} \right.$$

ii)- Problèmes bien posés

Considérons une équation aux dérivées partielles sur un domaine Ω avec éventuellement des conditions auxiliaires sur la solution, on dit que le problème est bien posé si on a

- existence d'une solution du problème ;
- unicité de cette solution ;
- dépendance continue de la solution par rapport aux données initiales.

Si la solution change beaucoup quand les données changent peu on dit que le problème est sensible aux données.

iii)- Exemples d'équations aux dérivées partielles

Nous donnerons quelques exemples en physique et en biologie.

- Physique

Sans rentrer dans les détails et en négligeant les constantes dimensionnelles, citons quelques équations aux dérivées partielles les plus célèbres en physique :

- $\Delta u = 0$ équation de Laplace
- $\Delta u - f = 0$ équation de Poisson
- $u_t - \Delta u = 0$ équation de la chaleur, diffusion homogène
- $u_{tt} - \Delta u = 0$ équation des ondes
- $u_{tt} - u_{xx} + u_t + u = 0$ équation des télégraphistes
- $i\Psi_t + \Delta\Psi = V\Psi$ équation de Schrödinger

et un exemple de système d'équations aux dérivées partielles

Equations de Maxwell pour le champ électrique E et le champ magnétique H .

$$\begin{cases} E_t = \text{rot}(H) \\ H_t = -\text{rot}(E) \\ \text{div}(E) = \text{div}(H) = 0 \end{cases} \quad (2.6)$$

- Biologie : Dynamique des populations

Dans les modèles en biologie ou en dynamique des populations on s'intéresse à la concentration d'une substance chimique ou à la densité d'une population (particules, cellules) et son évolution au cours du temps. L'inconnue u est en général fonction de $(x, t) \in \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}_+$.

- L'équation de Fisher (1937), pour $u(x, t) : \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$, est un modèle de dispersion en une dimension spatiale d'un gène favorable dans une population

$$u_t = k\Delta u + ru\left(1 - \frac{u}{C}\right),$$

le terme de croissance logistique dépend de la constante de reproduction linéaire r , de la capacité de l'environnement C , et du coefficient de dispersion de la population, k .

– Les équations de FitzHugh-Nagumo

$$\begin{cases} u_t = u_{xx} + f(u) - v \\ v_t = \delta v_{tt} + \alpha u - \beta v \end{cases} \quad (2.7)$$

pour δ, α, β dans \mathbb{R}_+

Ces équations sont utilisées pour modéliser la transmission d'impulsion nerveuses le long d'axones ou des réactions chimiques cycliques du type Belousov-Zhabotinsky.

Les deux équations précédentes sont des équations de type réaction-diffusion qui sont modélisées par l'équation de la chaleur.

iv)- Equation de la chaleur

On s'intéresse à l'équation aux dérivées partielles linéaire d'ordre deux

$$u_t(x, t) - k\Delta u(x, t) = \frac{\partial u}{\partial t}(x, t) - k \sum_{i=1}^d \frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2}(x, t) = 0$$

où u est une variable définie sur $\mathbb{R}^d \times \mathbb{R}_+$ et k est la constante de diffusion de la chaleur ($k > 0$).

C'est l'équation de la chaleur qui modélise des phénomènes d'évolution : diffusion de chaleur, répartition de substances chimiques et mélange d'espèces.

Remarque 2.3.2.2

Poser $\tilde{t} = -t$ change complètement l'équation aux dérivées partielles : on ne peut pas inverser le temps.

Equations de réaction-diffusion

Nous allons modéliser le comportement de diffusion d'une population (cellules, insectes) ou de particules (substances chimiques). On suppose l'existence d'une source de particules (naissance, resp. décès, d'insectes).

Soit $(x, t) \in \Omega \times \mathbb{R}_+$, avec Ω ouvert borné de \mathbb{R}^d et $\partial\Omega$ régulier (à définir). On note :

- $u(x, t)$ la fonction de densité des particules (la concentration),
- $q(x, t, \dots)$ le taux de création net de particules ("naissances moins décès") et
- $F(x, t, \dots)$ la densité du flux de particules, c'est-à-dire $F(x, t) \cdot n$ est le flux de particules (par unité de temps) à travers un élément de surface plane, perpendiculaire à n en x et d'aire 1.

On suppose pour la suite que u et F sont réguliers et on considère $O \subset \Omega$ de bord régulier. La variation de masse dans O est due à la création/destruction de particules dans O et au flux de particules à travers ∂O

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_O u(x, t) dx = \int_O q(x, t) dx - \int_{\partial O} F(x, t) \cdot n(x) dS_x,$$

d'où, pour tout $O \subset \Omega$,

$$\int_O u_t(x, t) dx = \int_O (-\operatorname{div}(F(x, t)) + q(x, t)) dx,$$

dont on tire la loi d'équilibre de la population

$$u_t = -\operatorname{div}(F) + q \text{ dans } \Omega.$$

Pour exploiter le modèle on va se donner F et q , deux cas sont présentés :

- Si $u(x, t)$ est la température, alors la quantité de chaleur dans Ω à l'instant t est donnée par $\int_{\Omega} c\rho u dx$, où c est la capacité calorifique, ρ la densité du corps et on suppose, pour simplifier, que $c\rho = 1$.

Loi de Fourier : la chaleur va des régions chaudes vers les régions froides à une vitesse proportionnelle à la variation de température.

On suppose de plus que l'on ne peut perdre de la chaleur que par $\partial\Omega$, on a donc $F = -k\nabla u$, où $k(x, t)$ est la conductivité de la chaleur, et $q = 0$.

D'où $u_t = \operatorname{div}(k\nabla u) = \nabla k \cdot \nabla u + k\Delta u$ et, si k est constant, $u_t = k\Delta u$.

On a obtenu l'équation de la chaleur.

- Si $u(x, t)$ représente la concentration de particules on a la

Loi de Fick : les particules vont des hautes densités vers les faibles densités et leur flux est proportionnel à la variation de la densité.

On obtient encore $F = -D\nabla u$, où D est le coefficient de diffusion, et d'où l'équation de réaction-diffusion

$$u_t = \operatorname{div}(D\nabla u) + q.$$

Exemple : Soient A et B des substances chimiques qui réagissent suivant la loi $A + B \rightarrow 2B + R$. On note a , resp. b , la concentration de A , resp. B .

Si on a un mélange parfait de A et B les concentrations vérifient le système différentiel ordinaire

$$\begin{cases} a_t = -ab \\ b_t = ab \end{cases} \quad (2.8)$$

Si A et B n'ont pas été mélangés et si on veut modéliser leur diffusion, on obtient le modèle de réaction-diffusion

$$\begin{cases} a_t = D_1\Delta a - ab \\ b_t = D_2\Delta b + ab \end{cases} \quad (2.9)$$

v)- Equation des ondes

Dans cette section on va étudier l'équation aux dérivées partielles linéaire d'ordre deux

$$u_{tt}(x, t) - c^2 \Delta u(x, t) = \frac{\partial^2 u}{\partial t^2}(x, t) - c^2 \sum_{i=1}^d \frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2}(x, t) = 0 \quad (2.10)$$

où u est une variable définie sur $\mathbb{R}^d \times \mathbb{R}$ et c est la célérité des ondes ($c > 0$). C'est l'équation des ondes qui modélise des phénomènes d'évolution : corde ou membrane vibrante, ondes acoustiques, ondes électromagnétiques et ondes sismiques.

Remarque 2.3.2.3

Une inversion et translation du temps $\tilde{t} = t_0 - t$, ne change pas l'équation aux dérivées partielles, on va restreindre l'étude à $t \geq 0$.

Une onde progressive à une dimension a pour direction de propagation une droite (onde se propageant le long d'une corde). On parle d'onde progressive pour bien spécifier que la perturbation progresse dans un milieu élastique.

Equation des ondes dans \mathbb{R}^2

$$\begin{cases} u_{tt}(x, t) = c^2 u_{xx}(x, t) \text{ sur } \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+, c \in \mathbb{R}_+^* \\ u(x, 0) = f(x) \text{ pour } x \in \mathbb{R} \\ u_t(x, 0) = g(x) \text{ pour } x \in \mathbb{R} \end{cases} \quad (2.11)$$

Grâce au changement de variables

$$\begin{cases} \xi = x + ct \\ \eta = x - ct \end{cases} \quad (2.12)$$

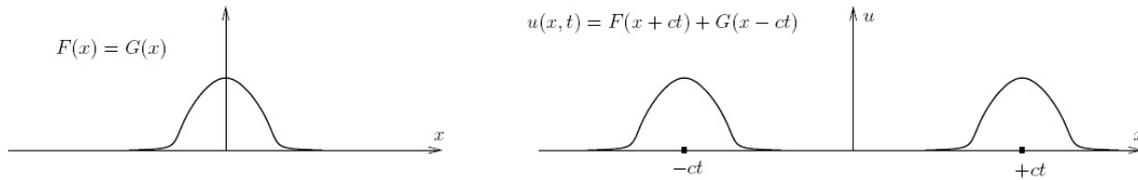
on obtient l'équation $u_{\xi\eta}(\xi, \eta) = 0$.

Le domaine de u étant connexe on trouve $u(\xi, \eta) = F(\xi) + G(\eta)$, où F et G sont des fonctions d'une variable réelle de classe C^2 , et on a

$$u(x, t) = F(x + ct) + G(x - ct).$$

Ces deux fonctions correspondent à la propagation d'un événement vers l'avant ou l'arrière, à des ondes progressives.

La solution générale de l'équation des ondes dans \mathbb{R}^2 est donc obtenue par superposition de v , solution de $v_t - cv_x = 0 : v(x, t) = F(x + ct)$, et de w , solution de $w_t + cw_x = 0 : w(x, t) = G(x - ct)$.



Le graphe de u dans le plan xu montre deux ondes, solutions de deux équations de transport, qui se propagent, sans changer de forme, vers la gauche pour v et vers la droite pour w .

En utilisant les conditions initiales (2.10), on trouve.

$$F(x) = \frac{f(x)}{2} + \frac{1}{2c} \int_0^x g(y) dy + \lambda \text{ et } G(x) = \frac{g(x)}{2} - \frac{1}{2c} \int_0^x g(y) dy - \lambda.$$

Si $f \in C^2(\mathbb{R})$ et $g \in C^2(\mathbb{R})$, le problème (2.10) admet une solution unique de classe C^2 sur $\mathbb{R} \times \mathbb{R}_+$, donnée par la formule de d'Alembert

$$u(x, t) = \frac{1}{2}(f(x + ct) + f(x - ct)) + \frac{1}{2c} \int_{x-ct}^{x+ct} g(y) dy. \quad (2.13)$$

Remarque 2.3.2.4

La valeur de $u(x, t)$ dépend des valeurs de f et g sur l'intervalle $[x - ct, x + ct]$, c est le domaine de dépendance.

Chapitre 3

Modèle de transmission et vitesse de propagation

Dans ce chapitre, nous développons un modèle mathématique décrivant la dynamique de l'infection palustre afin de simuler la diffusion de la résistance des plasmodiums à la chloroquine. Nous nous appuyons sur les articles de N. Bacaër [4] et de Hengki Tasman [16]. Cette étude nous permettra de comprendre la dynamique de l'infection palustre afin de pouvoir déterminer les paramètres (sur lesquels il faut agir) qui influencent la diffusion de la résistance antimalariale dans le but de lutter contre le paludisme, dans l'enseignement et dans la recherche.

3.1 Le modèle de transmission

3.1.1 Formulation du problème

i)- Les hypothèses du modèle

Nous supposons que :

- 1- L'immunité est soit présente, soit absente et garantie une protection complète à toutes les formes de paludisme [4].
- 2- Les individus malades du paludisme (les infectieux) aussi bien qu'une proportion de ceux qui ne sont pas malades du paludisme (les susceptibles) prennent un traitement antipaludique. Cette hypothèse est bien sûr réaliste puisque les symptômes non spécifiques au paludisme conduisent souvent les individus vivant dans les zones endémiques à prendre les antipaludiques sans que ceux-ci soient atteints du paludisme.
- 3- Les individus et les moustiques sont infectés soit par les parasites sensibles, soit par les parasites partiellement résistants, soit par les parasites totalement résistants au médicament mais pas plus d'un type à la fois.
- 4- Il n'y a pas de surcontamination dans ce sens que les individus malades ne peuvent

subir une surinfection (infection secondaire chez un individu affaibli par une première infection, dite infection primaire, surajoutant ses conséquences à celles de la première infection) pendant leur maladie [16].

5- La résistance médicamenteuse est observée pour un seul médicament antipaludique (chloroquine).

6- Les humains infectés et immunisés ne peuvent infectés les moustiques [4].

7- La population des humains (resp. des vecteurs) est supposée constante à tout temps c'est-à-dire que les naissances chez les humains (resp. l'éclosion des nouveaux moustiques adultes) compensent le décès des humains (resp. des vecteurs)[4];

8- Les parasites résistants sont introduits au préalable dans la population considérée par migration des humains mais ensuite nous considérons cette population fermée à la migration des humains infectés et aux foyers de moustiques infectés par des parasites résistants [4]. Cette dernière hypothèse est justifiée par le fait que les moustiques ne peuvent explorer que quelques kilomètres carrés durant leur période de vie.

9- Il n'y a pas de transmission verticale du parasite chez les humains et chez les moustiques [4]. En effet, la proportion de cette transmission est très faible chez les humains. Les mères infectées donnent à leurs progénitures une immunité passive. Cette immunité est passagère et protège l'enfant jusqu'à l'âge de 3 à 6 mois. Au cours de cette période, le bébé n'est pas protégé contre les infections mais la densité du parasite en lui et la durée de la parasitémie sont réduites [34].

Une conséquence de ces hypothèses est que le modèle ne nous permettra pas de distinguer entre les individus immunisés infectés par les parasites sensibles, ceux infectés par les parasites partiellement résistants et ceux infectés par les parasites (totalemment) résistants. Les individus infectés par les parasites partiellement résistants peuvent guérir par le médicament si la dose de médicament tolérée par ceux-ci est augmentée.

Les hypothèses étant connues, il est donc important de bien définir les variables et de décrire soigneusement les paramètres de notre modèle.

ii)- Les variables et paramètres du modèle

Nous avons deux variables indépendantes : une variable temporelle t et une variable spatiale x à une dimension. Nous considérons trois souches de parasites (plasmodiums) : la souche sensible, la souche partiellement résistante et la souche totalement résistante à la chloroquine.

Les inconnues sont :

Pour les humains

$S(t, x)$ désigne la proportion d'individus non immunisés et non infectés (humains

susceptibles) ;

$I_1(t, x)$ désigne la proportion des individus non immunisés et infectés par les parasites sensibles (humains infectieux) ;

$I_2(t, x)$ désigne la proportion des individus non immunisés et infectés par les parasites partiellement résistants (humains infectieux) ;

$I_3(t, x)$ désigne la proportion des individus non immunisés et infectés par les parasites totalement résistants (humains infectieux) ;

$R(t, x)$ désigne la proportion des individus non infectés et immunisés (humains immunisés) ;

$J(t, x)$ désigne la proportion des individus infectés et immunisés (porteurs asymptotiques).

Pour les moustiques

$s(t, x)$ désigne la proportion de moustiques non infectés (moustiques susceptibles) ;

$i_1(t, x)$ désigne la proportion de moustiques infectés par les parasites sensibles (moustiques infectieux) ;

$i_2(t, x)$ désigne la proportion de moustiques infectés par les parasites partiellement résistants (moustiques infectieux) ;

$i_3(t, x)$ désigne la proportion de moustiques infectés par les parasites résistants (moustiques infectieux).

On considère que la densité P des individus et m des moustiques sont des constantes indépendantes du temps t et de l'espace x . Ceci découle de l'hypothèse (7). Le paramètre principal du modèle est f , la fraction des hôtes non immunisés qui suivent un traitement à l'aide du médicament.

- Concernant les humains et leurs interactions avec les parasites, soient
- c le taux d'individus non immunisés et infectés qui deviennent immunisés ;
- e le taux d'individus immunisés et non infectés qui perdent leur immunité ;
- b le taux d'individus non immunisés et infectés par des parasites sensibles qui se remettent sans suivre un traitement à l'aide du médicament ;
- \hat{b} le taux d'individus non immunisés et infectés par des parasites sensibles qui se remettent suite au traitement à l'aide du médicament ;
- b' le taux d'individus non immunisés et infectés par des parasites partiellement résistants qui se remettent suite au traitement à l'aide du médicament ($\hat{b} > b' + b$) ;
- \bar{b} le taux d'individus infectés et immunisés qui se remettent ($\bar{b} > b' + b$) ;
- T_1 (resp. T_2, T_3) la période latente précédant l'infectiosité des individus infectés par les parasites sensibles (resp. partiellement résistants, totalement résistants) ;
- μ le taux de décès naturel des hôtes ;
- ν le taux de décès dû à l'infection palustre des hôtes non immunisés.

Remarque 3.1.1

T_1 , T_2 et T_3 sont en effet des retards discrets. Ils correspondent à la durée d'incubation moyenne de la maladie chez l'hôte humain pour les différentes souches de plasmodiums. La considération de ce retard est réaliste car lorsqu'un individu est infecté, il ne manifeste pas immédiatement la maladie et ne peut non plus la transmettre mais il devient d'abord latent. Cet état de latence peut-être simplifié dans le cas du paludisme en considérant un retard discret ou continu qui puisse traduire convenablement le passage d'un état (susceptibles, infectieux,...) à un autre. Le retard discret dans ce cas est judicieux car la durée moyenne d'incubation du paludisme peut-être connue dans une région bien déterminée.

Remarque 3.1.2

Les individus non immunisés et infectés qui se remettent rentrent dans le compartiment S des susceptibles tandis que ceux qui sont immunisés et infectés qui se remettent rentrent dans le compartiment R des immunisés.

La proportion de naissance (l'entrée de matière venant de l'extérieur) qui entrent dans le compartiment des hôtes susceptibles est égale à : $\mu + \nu(I_1 + I_2 + I_3)$.

Le taux de rétablissement moyen des individus non immunisés et infectés par les parasites sensibles est : $\tilde{b} = (1 - f)b + f\hat{b}$.

Posons $b_1 = \tilde{b} + c + \mu + \nu$, $b_2 = b' + c + \mu + \nu$ et $b_3 = c + \mu + \nu$.

b_1 (resp. b_2 , b_3) représente la somme de toutes les sorties de «matière» du compartiment I_1 (resp. I_2 , I_3).

- Concernant les moustiques et leurs interactions avec les parasites, soient

d : la diffusion des moustiques ;

b'_1 : taux de décès des moustiques infectés par les parasites sensibles ;

b'_2 : taux de décès des moustiques infectés par les parasites partiellement résistants ;

b'_3 : taux de décès des moustiques infectés par les parasites totalement résistants ;

b'_4 : taux de décès des moustiques susceptibles ;

T'_1 (resp. T'_2 , T'_3) : période latente précédant l'infectiosité des moustiques infectés par les parasites sensibles (resp. partiellement résistants, totalement résistants).

Remarque 3.1.3

Le choix des paramètres T'_1 , T'_2 et T'_3 est justifié pour les mêmes raisons que dans la remarque 1 mais cette fois en considérant la période moyenne d'incubation chez les moustiques.

La proportion de nouveaux moustiques adultes (l'entrée de matière venant de

l'extérieure) qui entrent dans le compartiment de vecteurs susceptibles est égale à : $b'_1 i_1 + b'_2 i_2 + b'_3 i_3$.

- Concernant l'interaction entre les humains et les moustiques, soient
 k : taux de piqûre des individus par un seul moustique (le nombre de piqûres par personne par unité de temps est $\frac{km}{P}$);
 p (resp. \bar{p}) : probabilité pour que la piqûre d'un moustique infectieux infecte un individu non immunisé (resp. immunisé) et non infecté ($p > \bar{p}$);
 p' : probabilité pour que la piqûre d'un moustique susceptible l'infecte lui-même lorsqu'il pique un individu infecté. Soient

$$\begin{aligned}\pi_1 &= p \exp(-b'_1 T'_1), \bar{\pi}_1 = \bar{p} \exp(-b'_1 T'_1), \pi'_1 = p' \exp(-b_1 T_1), \\ \pi_2 &= p \exp(-b'_2 T'_2), \bar{\pi}_2 = \bar{p} \exp(-b'_2 T'_2), \pi'_2 = p' \exp(-b_2 T_2), \\ \pi_3 &= p \exp(-b'_3 T'_3), \bar{\pi}_3 = \bar{p} \exp(-b'_3 T'_3), \pi'_3 = p' \exp(-b_3 T_3).\end{aligned}$$

Ces paramètres ont la signification suivante :

π_1 (resp. π_2, π_3) est la probabilité pour que la piqûre d'un individu non immunisé et non infecté par un moustique infecté par des parasites sensibles (resp. partiellement résistants, totalement résistants) soit infestante ;

$\bar{\pi}_1$ (resp. $\bar{\pi}_2, \bar{\pi}_3$) est la probabilité pour que la piqûre d'un individu immunisé et non infecté par un moustique infecté par des parasites sensibles (resp. partiellement résistants, totalement résistants) soit infestante ($\bar{\pi}_1 < \pi_1, \bar{\pi}_2 < \pi_2, \bar{\pi}_3 < \pi_3$);

π'_1 (resp. π'_2, π'_3) est la probabilité pour que la piqûre d'un moustique susceptible l'infecte lui-même lorsqu'il pique un individu infecté par les parasites sensibles (resp. partiellement résistants, totalement résistants).

Pour simplifier les notations, posons

$$\begin{aligned}a_1 &= k\pi_1 \frac{m}{P}, a'_1 = k\pi'_1, \bar{a}_1 = k\bar{\pi}_1 \frac{m}{P}, \\ a_2 &= k\pi_2 \frac{m}{P}, a'_2 = k\pi'_2, \bar{a}_2 = k\bar{\pi}_2 \frac{m}{P}, \\ a_3 &= k\pi_3 \frac{m}{P}, a'_3 = k\pi'_3, \bar{a}_3 = k\bar{\pi}_3 \frac{m}{P},\end{aligned}$$

En effet, a_i et $\bar{a}_i, i \in \{1, 2, 3\}$ représentent le taux de contact-transmission vecteurs-hôtes qui est la probabilité de contact d'un humain et d'un vecteur par unité de temps (ici en jour). Il est généralement noté β_{HV} et se détermine (d'après Hamer 1906 et Ross 1911) par la formule : $\beta_{HV} = a \times \frac{1}{H} \times b_{HV}$ où $a = k$, représente le nombre de contact (fréquence de piqûres) entre un vecteur et un hôte , $\frac{1}{H} = \frac{m}{P}$ la probabilité de trouver un hôte et $b_{HV} = \pi_i$ est la probabilité de transmission vecteurs-hôtes. De même $a'_i, i \in \{1, 2, 3\}$ représente le taux de contact-transmission hôtes-vecteurs qui est la probabilité de contact d'un vecteur et d'un humain par unité de temps (jours). Il se détermine par une formule semblable et est généralement noté β_{VH} .

Après la description des paramètres, l'étape suivante consiste à présenter le modèle à compartiments et d'en déduire la formulation mathématique.

3.1.2 Conceptualisation

i)- Modèle à compartiment

Notre modèle à compartiment de la dynamique de l'infection palustre est donné comme suit :

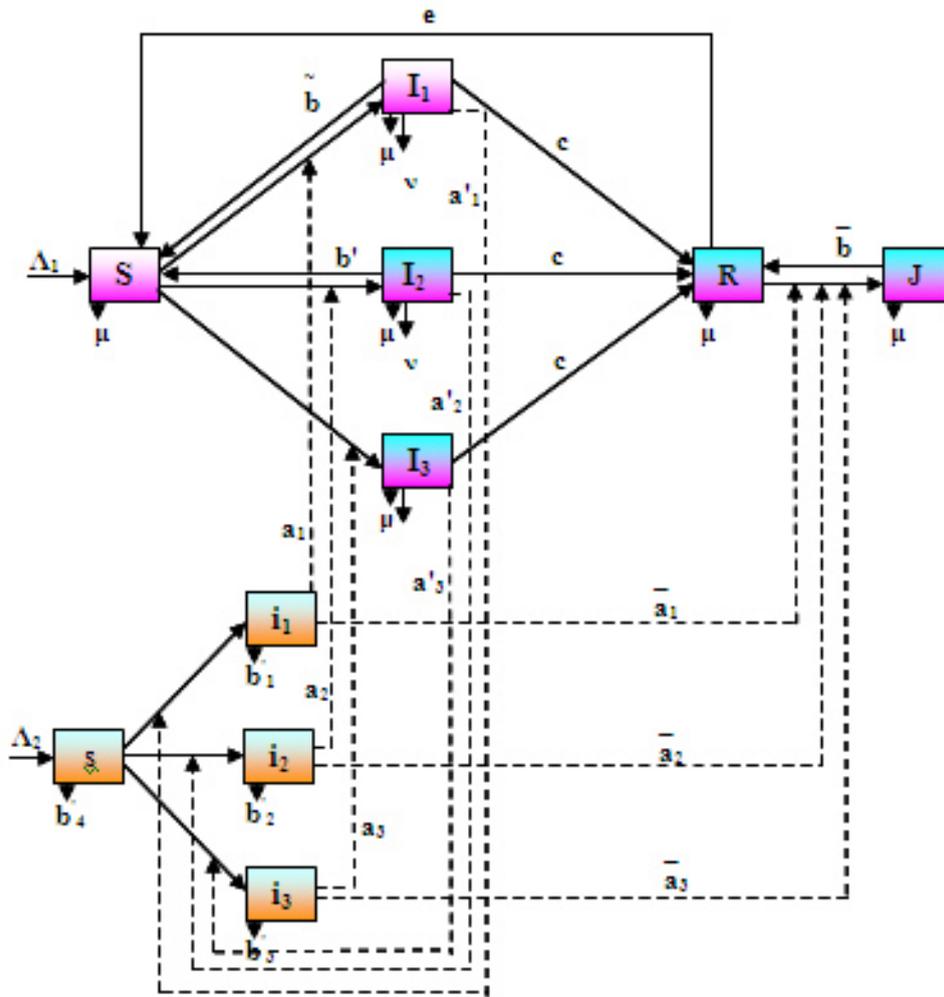


FIG. 3.1 – Un modèle compartimental de la transmission du paludisme

Les flèches en pointillé correspondent à la transmission du parasite, tandis que les flèches simples correspondent aux transitions possibles entre les différents compartiments du modèle.

ii)- Formulation mathématique du modèle

Partant des hypothèses et du diagramme de transmission, nous obtenons la formulation mathématique suivante qui est un système de dix équations différentielles

partielles avec d'un côté les humains

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \mu + (\tilde{b} + \nu)I_1 + (b' + \nu)I_2 + \nu I_3 + eR - \mu S - a_1 S i_1 - a_2 S i_2 - a_3 S i_3 \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial I_1}{\partial t} = a_1 S i_1 - b_1 I_1 \quad (3.2)$$

$$\frac{\partial I_2}{\partial t} = a_2 S i_2 - b_2 I_2 \quad (3.3)$$

$$\frac{\partial I_3}{\partial t} = a_3 S i_3 - b_3 I_3 \quad (3.4)$$

$$\frac{\partial R}{\partial t} = cI_1 + cI_2 + cI_3 - (e + \mu)R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 - \bar{a}_3 R i_3 + \bar{b}J \quad (3.5)$$

$$\frac{\partial J}{\partial t} = \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 + \bar{a}_3 R i_3 - (\bar{b} + \mu)J \quad (3.6)$$

et de l'autre côté les moustiques

$$\frac{\partial s}{\partial t} = b'_1 i_1 + b'_2 i_2 + b'_3 i_3 - a'_1 s I_1 - a'_2 s I_2 - a'_3 s I_3 + d \frac{\partial^2 s}{\partial x^2} \quad (3.7)$$

$$\frac{\partial i_1}{\partial t} = a'_1 s I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2} \quad (3.8)$$

$$\frac{\partial i_2}{\partial t} = a'_2 s I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{\partial^2 i_2}{\partial x^2} \quad (3.9)$$

$$\frac{\partial i_3}{\partial t} = a'_3 s I_3 - b'_3 i_3 + d \frac{\partial^2 i_3}{\partial x^2} \quad (3.10)$$

où $S = 1 - I_1 - I_2 - I_3 - R - J$ et $s = 1 - i_1 - i_2 - i_3$.

iii)- Validité du modèle

Ce modèle est a un sens épidémiologique c'est-à-dire que pour tout $t \geq 0$ et pour tout élongation x , les variables $S(t, x)$, $I_1(t, x)$, $I_2(t, x)$, $I_3(t, x)$, $R(t, x)$, $J(t, x)$, $s(t, x)$, $i_1(t, x)$, $i_2(t, x)$ et $i_3(t, x)$ sont positives pour toute solution du système. En effet, étant donné une condition initiale dans la région $[0, 1]^{10}$, la solution est définies pour tout $t \geq 0$. Cette solution reste dans la région et est bornée si la population des hôtes et des vecteurs est constante.

- Vérifions que la population des humains et des moustiques est constante indépendante du temps t et de l'espace x .

Pour les humains, puisque $S + I_1 + I_2 + I_3 + R + J = 1$

Il s'agit de vérifier que : $\frac{d}{dt}(S + I_1 + I_2 + I_3 + R + J) = 0$.

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt}(S + I_1 + I_2 + I_3 + R + J) &= \mu + (\tilde{b} + \nu)I_1 + (b' + \nu)I_2 + \nu I_3 + eR - \mu S - a_1 S i_1 \\
 &\quad - a_2 S i_2 - a_3 S i_3 + a_1 S i_1 - b_1 I_1 + a_2 S i_2 - b_2 I_2 + a_3 S i_3 \\
 &\quad - b_3 I_3 + c I_1 + c I_2 + c I_3 - (e + \mu)R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 - \\
 &\quad \bar{a}_3 R i_3 + \bar{b} J + \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 + \bar{a}_3 R i_3 - (\bar{b} + \mu)J \\
 &= \mu - \mu S + (\tilde{b} + \nu + c - b_1)I_1 + (b' + \nu + c - b_2)I_2 + \\
 &\quad (c + \nu - b_3)I_3 - \mu R - \mu J \\
 &= \mu - \mu S - \mu I_1 - \mu I_2 - \mu I_3 - \mu R - \mu J \\
 &= \mu - \mu(S + I_1 + I_2 + I_3 + R + J) \\
 &= 0
 \end{aligned}$$

$\frac{d}{dt}(S + I_1 + I_2 + I_3 + R + J) = 0$ d'où la population des humains est constante indépendante du temps t et de l'espace x .

Pour les moustiques, puisque $s + i_1 + i_2 + i_3 = 1$,
Il s'agit de vérifier que : $\frac{d}{dt}(s + i_1 + i_2 + i_3) = 0$.

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt}(s + i_1 + i_2 + i_3) &= b'_1 i_1 + b'_2 i_2 + b'_3 i_3 - a'_1 s I_1 - a'_2 s I_2 - a'_3 s I_3 + d \frac{\partial^2 s}{\partial x^2} + a'_1 s I_1 \\
 &\quad - b'_1 i_1 + d \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2} + a'_2 s I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{\partial^2 i_2}{\partial x^2} + a'_3 s I_3 - b'_3 i_3 + d \frac{\partial^2 i_3}{\partial x^2} \\
 &= d \frac{\partial^2 s}{\partial x^2} + d \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2} + d \frac{\partial^2 i_2}{\partial x^2} + d \frac{\partial^2 i_3}{\partial x^2} \\
 &= d \frac{\partial^2}{\partial x^2}(s + i_1 + i_2 + i_3) \\
 &= d \frac{\partial^2}{\partial x^2}(1) \\
 &= 0
 \end{aligned}$$

$\frac{d}{dt}(s + i_1 + i_2 + i_3) = 0$ d'où la population des hôtes est constante indépendante du temps t et de l'espace x .

Puisque la population des vecteurs et des humains est constante à tout temps, nous pouvons éliminer les équations différentielles (3.1) (pour les humains susceptibles) et (3.7) (pour les moustiques susceptibles) du modèle. Dans la suite nous nous contenterons d'étudier le système suivant, composé de huit équations aux dérivées partielles avec d'une part :

Les humains

$$\frac{\partial I_1}{\partial t} = a_1 S i_1 - b_1 I_1 \quad (3.11)$$

$$\frac{\partial I_2}{\partial t} = a_2 S i_2 - b_2 I_2 \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial I_3}{\partial t} = a_3 S i_3 - b_3 I_3 \quad (3.13)$$

$$\frac{\partial R}{\partial t} = c I_1 + c I_2 + c I_3 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 - \bar{a}_3 R i_3 + \bar{b} J \quad (3.14)$$

$$\frac{\partial J}{\partial t} = \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 + \bar{a}_3 R i_3 - (\bar{b} + \mu) J \quad (3.15)$$

Et d'autres part les moustiques

$$\frac{\partial i_1}{\partial t} = a'_1 s I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2} \quad (3.16)$$

$$\frac{\partial i_2}{\partial t} = a'_2 s I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{\partial^2 i_2}{\partial x^2} \quad (3.17)$$

$$\frac{\partial i_3}{\partial t} = a'_3 s I_3 - b'_3 i_3 + d \frac{\partial^2 i_3}{\partial x^2} \quad (3.18)$$

Ce nouveau système hérite toutes les propriétés de notre modèle formé des équations (3.1-3.10). Nous le considérons sur le simplexe positivement invariant

$$\Delta = \left\{ (S, I_1, I_2, I_3, R, J, s, i_1, i_2, i_3) \in [0, 1]^{10} : S + \sum_{i=1}^3 I_i + R + J \leq 1, s + \sum_{i=1}^3 i_i \leq 1 \right\}.$$

3.1.3 Analyse mathématique du modèle

Il s'agit dans ce paragraphe d'étudier la stabilité de notre modèle. Nous étudierons premièrement l'état d'équilibre aux différents points d'équilibre en considérant que notre système est indépendant de la variable x .

i)- Etude de la stabilité au point d'équilibre sans maladie (DFE)

-Point d'équilibre sans maladie

Il correspond à la situation où le paludisme a été totalement éradiqué dans la population considérée c'est-à-dire le cas où $I_1 = I_2 = I_3 = i_1 = i_2 = i_3 = 0$. Le point d'équilibre s'obtient donc en résolvant le système (3.11-3.18) et en supposant qu'il n'y a pas d'infectieux.

Ce qui nous donne le système :

$$\begin{cases} (e + \mu)R + \bar{b}J = 0 \\ (\bar{b} + \mu)J = 0 \end{cases} \Leftrightarrow R = J = 0$$

Ainsi, l'état d'équilibre sans maladie correspond à la situation où

$$I_1 = I_2 = I_3 = R = J = i_1 = i_2 = i_3 = 0.$$

Le point d'équilibre est donc $[I_1, I_2, I_3, R, J, i_1, i_2, i_3] = [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0]$.

-Stabilité au DFE

La stabilité du DFE au voisinage du point d'équilibre dépend des signes des valeurs propres de la matrice A (d'après le Théorème 2.3.1.3) ci-dessous, obtenue par linéarisation du système au voisinage du DFE selon l'ordre $[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2, i_3, I_3]$.

Il est important de noter qu'ici le concept de R_0 qui est le nombre de reproduction de base est un seuil capital.

$$A = \begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 & -b_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c & -(e + \mu) & \bar{b} & 0 & c & 0 & c \\ 0 & 0 & 0 & -(\bar{b} + \mu) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 & -b_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_3 & a'_3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_3 & -b_3 \end{pmatrix}$$

1- Déterminons les conditions pour que la partie réelle de toutes des valeurs propres de la matrice A soit négative.

Le polynôme caractéristique de A se détermine par la formule

$P_A(\lambda) = \det(A - \lambda I_8)$. C'est-à-dire :

$$P_A(\lambda) = \begin{vmatrix} -b'_1 - \lambda & a'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 & -b_1 - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c & -(e + \mu) - \lambda & \bar{b} & 0 & c & 0 & c \\ 0 & 0 & 0 & -(\bar{b} + \mu) - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 - \lambda & a'_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 & -b_2 - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_3 - \lambda & a'_3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_3 & -b_3 - \lambda \end{vmatrix}$$

$$= [-e - \mu - \lambda] \begin{vmatrix} -b'_1 - \lambda & a'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 & -b_1 - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(\bar{b} + \mu) - \lambda & \bar{b} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -b'_2 - \lambda & a'_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_2 & -b_2 - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_3 - \lambda & a'_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_3 & -b_3 - \lambda & 0 \end{vmatrix}$$

$$= [-e - \mu - \lambda][-(\bar{b} + \mu) - \lambda] \begin{vmatrix} -b'_1 - \lambda & a'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 & -b_1 - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -b'_2 - \lambda & a'_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_2 & -b_2 - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_3 - \lambda & a'_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_3 & -b_3 - \lambda & 0 & 0 \end{vmatrix}$$

Puisque le déterminant suivant

$$\begin{vmatrix} -b'_1 - \lambda & a'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 & -b_1 - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -b'_2 - \lambda & a'_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_2 & -b_2 - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_3 - \lambda & a'_3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_3 & -b_3 - \lambda \end{vmatrix}$$

est de la forme $\begin{vmatrix} A_1 & 0 & 0 \\ 0 & A_2 & 0 \\ 0 & 0 & A_3 \end{vmatrix}$ où A_1 , A_2 et A_3 sont toutes des matrices carrées d'ordre 2, d'après la propriété 2.2, on a :

$$P_A(\lambda) = [-(e + \mu) - \lambda][-(\bar{b} + \mu) - \lambda] \begin{vmatrix} -b'_1 - \lambda & a'_1 \\ a_1 & -b_1 - \lambda \end{vmatrix} \begin{vmatrix} -b'_2 - \lambda & a'_2 \\ a_2 & -b_2 - \lambda \end{vmatrix} \begin{vmatrix} -b'_3 - \lambda & a'_3 \\ a_3 & -b_3 - \lambda \end{vmatrix}.$$

Ainsi les valeurs propres de la matrice A sont $-(e + \mu)$, $-(\bar{b} + \mu)$ et les valeurs propres des trois sous-matrices que nous noterons respectivement par

$$A_1 = \begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 \\ a_1 & -b_1 \end{pmatrix}, A_2 = \begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 \\ a_2 & -b_2 \end{pmatrix} \text{ et } A_3 = \begin{pmatrix} -b'_3 & a'_3 \\ a_3 & -b_3 \end{pmatrix}.$$

Les deux valeurs propres $-(e + \mu)$ et $-(\bar{b} + \mu)$ étant strictement négatives, déterminer les conditions pour que la partie réelle de toutes des valeurs propres de la matrice A soit strictement négative, revient à déterminer les conditions pour que la partie réelle de toutes les valeurs propres des matrices A_1 , A_2 et A_3 soit strictement négative.

2- Déterminons les conditions pour que la partie réelle de toutes les valeurs propres des matrices A_1 , A_2 et A_3 soit strictement négative.

-Cas de la matrice A_1 .

On a :

$$\begin{cases} \text{Tr}(A_1) = -b_1 - b'_1 < 0, \text{ car } b_1 \text{ et } b'_1 \text{ sont strictement positifs} \\ \det(A_1) = b_1 b'_1 - a_1 a'_1 \end{cases}$$

Donc, pour que la partie réelle de toutes les valeurs propres de A_1 soit strictement négative, il faut et il suffit que $b_1 b'_1 - a_1 a'_1 > 0$ c'est-à-dire $\frac{a_1 a'_1}{b_1 b'_1} - 1 < 0$.

Ainsi, le signe des valeurs propres de la matrice A_1 dépend essentiellement du rapport $\frac{a_1 a'_1}{b_1 b'_1}$.

-Cas des matrices A_2 et A_3 .

Un raisonnement analogue à ce que nous venons de faire pour la matrice A_1 , nous donne les résultats semblables pour les sous-matrices A_2 et A_3 . Pour que la partie réelle de toutes les valeurs propres de A_2 (resp. A_3) soit strictement négative, il faut et il suffit que $\frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2} - 1 < 0$ (resp. $\frac{a_3 a'_3}{b_3 b'_3} - 1 < 0$).

Ainsi, le signe des valeurs propres de la matrice A_2 (resp. A_3) dépend du rapport $\frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2}$ (resp. $\frac{a_3 a'_3}{b_3 b'_3}$).

Remarque 3.1.3.1

- Les rapports $\frac{a_1 a'_1}{b_1 b'_1}$, $\frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2}$ et $\frac{a_3 a'_3}{b_3 b'_3}$ sont des seuils au DFE (voir paragraphe 1.2.5).
- Les différents paramètres qui interviennent dans chacun de ces seuils sont liés respectivement aux parasites sensibles, partiellement résistants et totalement résistants.
- D'après le théorème (1.1) du seuil de Kermack et McKendrick, nous remarquons que chacun des seuils ci-dessus se comporte exactement comme le taux de reproduction de base R_0 .

Etant donné qu'il n'y a pas d'ambiguïté dans ce travail à employer ce concept de «nombre de reproduction de base», nous désignerons par α_1 (resp. α_2 , α_3) le nombre de reproduction de base des parasites sensibles (resp. partiellement résistants, totalement résistant) de la manière suivante :

$$\alpha_1 = \frac{a_1 a'_1}{b_1 b'_1}, \alpha_2 = \frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2}, \alpha_3 = \frac{a_3 a'_3}{b_3 b'_3}$$

Ainsi, toutes les valeurs propres de la matrice A seront négatives si et seulement si $\alpha_1 < 1$, $\alpha_2 < 1$ et $\alpha_3 < 1$.

Conclusion 1

L'état d'équilibre au DFE est stable lorsque $\alpha_1 < 1$, $\alpha_2 < 1$ et $\alpha_3 < 1$ et est instable lorsqu'il existe $i \in \{1, 2, 3\}$ tel que $\alpha_i > 1$.

Dans la suite, nous nous intéresserons à ces rapports, qui nous permettront d'obtenir des conclusions sur la stabilité du système aux différents points d'équilibre.

Lorsqu'il existe un $i \in \{1, 2, 3\}$ tel que $\alpha_i > 1$ nous pouvons être confronté à d'autres états d'équilibre. Nous nous intéresserons dans la suite à ces différentes situations.

ii)- Etude de la stabilité aux points d'équilibre endémiques x -indépendant

Un point d'équilibre endémique est tout autre point du modèle épidémiologique vérifiant $\dot{q} = 0$ c'est-à-dire $Aq + I = 0$ et ayant un sens biologique ($q \geq 0$). Au chapitre 1 nous avons vu que tout système compartimental peut se mettre sous la forme $\dot{q} = A(q)q + I$.

- Point d'équilibre endémique pour le cas $\alpha_1 > 1$

Le cas $\alpha_1 > 1$ correspond à la situation où les humains ne sont infectés que par des parasites sensibles ($I_2 = I_3 = 0$).

En posant $\dot{q} = 0$ avec $\dot{q} = \left(\frac{\partial I_1}{\partial t}, \frac{\partial I_2}{\partial t}, \frac{\partial I_3}{\partial t}, \frac{\partial R}{\partial t}, \frac{\partial J}{\partial t}, \frac{\partial i_1}{\partial t}, \frac{\partial i_2}{\partial t}, \frac{\partial i_3}{\partial t} \right)^T$, on a :

$$\begin{cases} a_1 S i_1 - b_1 I_1 = 0 \\ a_2 S i_2 - b_2 I_2 = 0 \\ a_3 S i_3 - b_3 I_3 = 0 \\ c I_1 + c I_2 + c I_3 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 - \bar{a}_3 R i_3 + \bar{b} J = 0 \\ \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 + \bar{a}_3 R i_3 - (\bar{b} + \mu) J = 0 \\ a'_1 s I_1 - b'_1 i_1 = 0 \\ a'_2 s I_2 - b'_2 i_2 = 0 \\ a'_3 s I_3 - b'_3 i_3 = 0 \end{cases}$$

Au voisinage de $[i_1, I_1, R, J, 0, 0, 0, 0]$ ce système est équivalent à :

$$\begin{cases} a_1 S i_1 - b_1 I_1 = 0 \\ c I_1 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 + \bar{b} J = 0 \\ \bar{a}_1 R i_1 - (\bar{b} + \mu) J = 0 \\ a'_1 s I_1 - b'_1 i_1 = 0 \end{cases}$$

Puisque dans ce cas $S = 1 - I_1 - R - J$ et $s = 1 - i_1$, on a ainsi

$$\begin{cases} a_1(1 - I_1 - R - J)i_1 - b_1 I_1 = 0 \\ c I_1 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 + \bar{b} J = 0 \\ \bar{a}_1 R i_1 - (\bar{b} + \mu) J = 0 \\ a'_1(1 - i_1)I_1 - b'_1 i_1 = 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} a_1(1 - I_1 - R - J)i_1 - b_1 I_1 = 0 \\ c I_1 - (e + \mu + \bar{a}_1 i_1) R + \bar{b} J = 0 \\ J = \frac{\bar{a}_1 R i_1}{\bar{b} + \mu} \\ I_1 = \frac{b'_1 i_1}{a'_1(1 - i_1)} \end{cases}$$

$$\Leftrightarrow \begin{cases} a_1(1 - I_1 - R - J)i_1 - b_1 I_1 = 0 \\ c I_1 - (e + \mu + (\bar{a}_1 - \bar{b} \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu}) i_1) R = 0 \\ J = \frac{\bar{a}_1 R i_1}{\bar{b} + \mu} \\ I_1 = \frac{b'_1 i_1}{a'_1(1 - i_1)} \end{cases}$$

$$\Leftrightarrow \begin{cases} a_1(1 - I_1 - R - J)i_1 - b_1 I_1 = 0 \\ R = \frac{c I_1}{e + \mu + (\bar{a}_1 - \bar{b} \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu}) i_1} \\ J = \frac{\bar{a}_1 R i_1}{\bar{b} + \mu} \\ I_1 = \frac{b'_1 i_1}{a'_1(1 - i_1)} \end{cases}$$

Posons $\beta_1 = \frac{b'_1}{a'_1}$, $\gamma_1 = \beta_1 \frac{c}{e + \mu}$, $\delta_1 = \gamma_1 \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu}$ et $\epsilon_1 = \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu} \frac{\mu}{e + \mu}$.

Le système précédent nous donne donc :

$$\begin{cases} (a_1 - a_1\beta_1 \frac{i_1}{1-i_1} - a_1 \frac{\gamma_1 i_1}{(1+\epsilon_1 i_1)(1-i_1)} - a_1 \frac{\delta_1 R i_1}{\gamma_1} - b_1 \beta_1 \frac{1}{1-i_1}) i_1 = 0 \\ R = \frac{\gamma_1 I_1}{\beta_1(1+\epsilon_1 i_1)} \\ J = \frac{\delta_1 R i_1}{\gamma_1} \\ I_1 = \beta_1 \frac{i_1}{1-i_1} \end{cases}$$

$$\Leftrightarrow \begin{cases} (a_1 - a_1\beta_1 \frac{i_1}{1-i_1} - a_1 \frac{\gamma_1 i_1}{(1+\epsilon_1 i_1)(1-i_1)} - a_1 \frac{\delta_1 i_1^2}{\beta_1(1+\epsilon_1 i_1)(1-i_1)} - b_1 \beta_1 \frac{1}{1-i_1}) i_1 = 0 \\ R = \frac{\gamma_1 I_1}{\beta_1(1+\epsilon_1 i_1)} \\ J = \frac{\delta_1 R i_1}{\gamma_1} \\ I_1 = \beta_1 \frac{i_1}{1-i_1} \end{cases}$$

La résolution de la première équation du système nous donne :

$i_1 = 0$ ou

$$a_1 - a_1\beta_1 \frac{i_1}{1-i_1} - a_1 \frac{\gamma_1 i_1}{(1+\epsilon_1 i_1)(1-i_1)} - a_1 \frac{\delta_1 i_1^2}{\beta_1(1+\epsilon_1 i_1)(1-i_1)} - b_1 \beta_1 \frac{1}{1-i_1} = 0$$

Or d'après l'hypothèse, $i_1 > 0$. On a ainsi :

$$a_1 - a_1\beta_1 \frac{i_1}{1-i_1} - a_1 \frac{\gamma_1 i_1}{(1+\epsilon_1 i_1)(1-i_1)} - a_1 \frac{\delta_1 i_1^2}{\beta_1(1+\epsilon_1 i_1)(1-i_1)} - b_1 \beta_1 \frac{1}{1-i_1} = 0$$

En multipliant cette équation par $(1+\epsilon_1 i_1)(1-i_1)$ on obtient :

$$a_1 - a_1 i_1 + a_1 \epsilon_1 i_1 - a_1 \epsilon_1 i_1^2 - a_1 \beta_1 i_1 - a_1 \beta_1 \epsilon_1 i_1^2 - a_1 \gamma_1 i_1 - a_1 \delta_1 i_1^2 - b_1 \beta_1 - b_1 \beta_1 \epsilon_1 i_1 = 0.$$

Et en la divisant par a_1 on obtient :

$$(\epsilon_1 + \delta_1 + \beta_1 \epsilon_1) i_1^2 + [1 + \beta_1 + \gamma_1 + \epsilon_1 (\beta_1 \frac{b_1}{a_1} - 1)] i_1 + \beta_1 \frac{b_1}{a_1} - 1 = 0.$$

Or $\alpha_1 = \frac{a_1 a'_1}{b_1 b'_1} = \frac{1}{\beta_1} \frac{a_1}{b_1}$.

D'où

$$(\epsilon_1 + \delta_1 + \beta_1 \epsilon_1) i_1^2 + [1 + \beta_1 + \gamma_1 + \epsilon_1 (\frac{1}{\alpha_1} - 1)] i_1 + \frac{1}{\alpha_1} - 1 = 0 \quad (3.19)$$

i_1^* est donc la solution positive de l'équation (3.19) car en effet le discriminant de cette équation est strictement positif, ce qui traduit l'existence de deux solutions distinctes i_{1_1} et i_{1_2} . En outre, $i_{1_1} i_{1_2} = \frac{1}{\epsilon_1 + \delta_1 + \beta_1 \epsilon_1} (\frac{1}{\alpha_1} - 1) < 0$ car $\alpha_1 > 1$.

Donc le point d'équilibre endémique pour $\alpha_1 > 1$ est

$$[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2, i_3, I_3] = [i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0, 0, 0]$$

Où $I_1^* = \beta_1 \frac{i_1^*}{1-i_1^*}$, $R_1^* = \frac{\gamma_1 I_1^*}{\beta_1(1+\epsilon_1 i_1^*)}$ et $J_1^* = \frac{\delta_1 R_1^* i_1^*}{\gamma_1}$.

Stabilité en ce point d'équilibre

Nous étudions la stabilité au voisinage du point d'équilibre endémique

$$[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2, i_3, I_3] = [i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0, 0, 0].$$

Cet état d'équilibre correspond à la situation où il n'y a que des parasites sensibles au médicament dans la population.

La stabilité en ce point d'équilibre dépend des signes des valeurs propres de la matrice B ci-dessous, obtenue par linéarisation du système au voisinage de ce point d'équilibre.

$$B = \begin{pmatrix} -(b'_1 + a'_1 I_1^*) & a'_1 s_1^* & 0 & 0 & -a'_1 I_1^* & 0 & -a'_1 I_1^* & 0 \\ a_1 S_1^* & -(b_1 + a_1 I_1^*) & -a_1 i_1^* & -a_1 i_1^* & 0 & -a_1 i_1^* & 0 & -a_1 i_1^* \\ -\bar{a}_1 R_1^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_1 i_1^*) & \bar{b} & -\bar{a}_2 R_1^* & c & -\bar{a}_3 R_1^* & c \\ \bar{a}_1 R_1^* & 0 & \bar{a}_1 i_1^* & -(\bar{b} + \mu) & \bar{a}_2 R_1^* & 0 & \bar{a}_3 R_1^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 s_1^* & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 S_1^* & -b_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_3 & a'_3 s_1^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_3 S_1^* & -b_3 \end{pmatrix}$$

Nous rappelons qu'au voisinage de ce point d'équilibre, on a : $S_1^* = 1 - I_1^* - R_1^* - J_1^*$ et $s_1^* = 1 - i_1^*$.

1- Déterminons les conditions pour que la partie réelle de toutes les valeurs propres de la matrice A soit strictement négative.

L'expression de son polynôme caractéristique est :

$$P_B(\lambda) = \begin{vmatrix} -(b'_1 + a'_1 I_1^*) - \lambda & a'_1 s_1^* & 0 & 0 & -a'_1 I_1^* & 0 & -a'_1 I_1^* & 0 \\ a_1 S_1^* & -(b_1 + a_1 I_1^*) - \lambda & -a_1 i_1^* & -a_1 i_1^* & 0 & -a_1 i_1^* & 0 & -a_1 i_1^* \\ -\bar{a}_1 R_1^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_1 i_1^*) - \lambda & \bar{b} & -\bar{a}_2 R_1^* & c & -\bar{a}_3 R_1^* & c \\ \bar{a}_1 R_1^* & 0 & \bar{a}_1 i_1^* & -(\bar{b} + \mu) - \lambda & \bar{a}_2 R_1^* & 0 & \bar{a}_3 R_1^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 - \lambda & a'_2 s_1^* & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 S_1^* & -b_2 - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_3 - \lambda & a'_3 s_1^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_3 S_1^* & -b_3 - \lambda \end{vmatrix}$$

$$= \begin{vmatrix} -(b'_1 + a'_1 I_1^*) - \lambda & a'_1 s_1^* & 0 & 0 \\ a_1 S_1^* & -(b_1 + a_1 I_1^*) - \lambda & -a_1 i_1^* & -a_1 i_1^* \\ -\bar{a}_1 R_1^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_1 i_1^*) - \lambda & \bar{b} \\ \bar{a}_1 R_1^* & 0 & \bar{a}_1 i_1^* & -(\bar{b} + \mu) - \lambda \end{vmatrix} \begin{vmatrix} -b'_2 - \lambda & a'_2 s_1^* \\ a_2 S_1^* & -b_2 - \lambda \end{vmatrix} \begin{vmatrix} -b'_3 - \lambda & a'_3 s_1^* \\ a_3 S_1^* & -b_3 - \lambda \end{vmatrix}$$

Ainsi les valeurs propres de la matrice B sont les valeurs propres des trois sous-matrices que nous noterons respectivement par :

$$B_1 = \begin{pmatrix} (b'_1 + a'_1 I_1^*) & a'_1 s_1^* & 0 & 0 \\ a_1 S_1^* & -(b_1 + a_1 I_1^*) & -a_1 i_1^* & -a_1 i_1^* \\ -\bar{a}_1 R_1^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_1 i_1^*) & \bar{b} \\ \bar{a}_1 R_1^* & 0 & \bar{a}_1 i_1^* & -(\bar{b} + \mu) \end{pmatrix}, \quad B_2 = \begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix}$$

$$\text{et } B_3 = \begin{pmatrix} -b'_3 & a'_3 s_1^* \\ a_3 s_1^* & -b_3 \end{pmatrix}$$

Déterminer les conditions pour que la partie réelle de toutes les valeurs propres de la matrice B soit strictement négative, revient à déterminer les conditions pour que la partie réelle de toutes les valeurs propres des matrices B_1 , B_2 et B_3 soit strictement négative.

Nous nous intéresserons particulièrement aux matrices B_2 et B_3 , lesquelles présentent des propriétés particulières notamment avec les paramètres liés respectivement aux parasites partiellement résistants et aux parasites totalement résistants.

2- Déterminons les conditions pour que la partie réelle de toutes ces valeurs propres soit strictement négative.

- Cas de la matrice B_2 .

On a :

$$\begin{cases} \text{Tr}(B_2) = -b_2 - b'_2 < 0, \text{ car } b_2 \text{ et } b'_2 \text{ sont strictement positifs} \\ b_2 b'_2 - a_2 a'_2 s_1^* S_1^* > 0 \end{cases}$$

Donc pour que la partie réelle de toutes les valeurs propres de B_2 soit strictement négative, il faut et il suffit que :

$$\begin{aligned} b_2 b'_2 - a_2 a'_2 s_1^* S_1^* > 0 &\Leftrightarrow \frac{1}{s_1^* S_1^*} > \frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2} \\ &\Leftrightarrow \frac{1}{s_1^* S_1^*} > \alpha_2 \\ &\Leftrightarrow \alpha_1 > \alpha_2 \end{aligned}$$

En effet,

$$\begin{aligned} s_1^* S_1^* &= (1 - i_1^*)(1 - I_1^* - R_1^* - J_1^*) \\ &= 1 - i_1^* - (1 - i_1^*)I_1^* - (1 - i_1^*)R_1^* - (1 - i_1^*)J_1^* \\ &= 1 - i_1^* - \beta_1 i_1^* - (1 - i_1^*) \frac{\gamma_1 I_1^*}{\beta_1 (1 + \epsilon_1 i_1^*)} - (1 - i_1^*) \frac{\delta_1 R_1^* i_1^*}{\gamma_1} \\ &= 1 - i_1^* - \beta_1 i_1^* - \frac{\gamma_1 i_1^*}{1 + \epsilon_1 i_1^*} - \frac{\delta_1 i_1^{*2}}{1 + \epsilon_1 i_1^*} \\ &= \frac{(1 - i_1^* - \beta_1 i_1^*)(1 + \epsilon_1 i_1^*) - \gamma_1 i_1^* - \delta_1 i_1^{*2}}{1 + \epsilon_1 i_1^*} \\ &= \frac{-(\epsilon_1 + \delta_1 + \epsilon_1 \beta_1) i_1^{*2} - (1 + \beta_1 + \gamma_1 - \epsilon_1) i_1^* + 1}{1 + \epsilon_1 i_1^*} \end{aligned}$$

Or d'après (3.19), $(\epsilon_1 + \delta_1 + \epsilon_1\beta_1)i_1^{*2} + [1 + \beta_1 + \gamma_1 + \epsilon_1(\frac{1}{\alpha_1} - 1)]i_1^* + \frac{1}{\alpha_1} - 1 = 0$
donc $-(\epsilon_1 + \delta_1 + \epsilon_1\beta_1)i_1^{*2} - (1 + \beta_1 + \gamma_1 - \epsilon_1)i_1^* + 1 = \frac{1}{\alpha_1}(1 + \epsilon_1i_1^*)$

d'où

$$s_1^*S_1^* = \frac{\frac{1}{\alpha_1}(1 + \epsilon_1i_1^*)}{1 + \epsilon_1i_1^*} = \frac{1}{\alpha_1}$$

Ainsi, pour que la partie réelle de toutes les valeurs propres de la matrice B_2 soit strictement négative, il faut et il suffit d'après ce qui précède que : $\alpha_1 > \alpha_2$.

- Cas de la matrice B_2 .

Un travail analogue à ce que nous venons de faire pour la matrice B_2 , nous donne les résultats semblables pour la matrices B_3 .

Pour que la partie réelle de toutes les valeurs propres de la matrice B_3 soit strictement négative, il faut et il suffit que : $\alpha_1 > \alpha_3$.

Conclusion 2

Si $\alpha_1 > 1$ alors le point d'équilibre endémique $[i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0, 0, 0]$ est stable lorsque $\alpha_1 > \alpha_2$ et $\alpha_1 > \alpha_3$. Il est instable lorsque $\alpha_1 < \alpha_2$ ou $\alpha_1 < \alpha_3$.

- Point d'équilibre endémique pour le cas $\alpha_2 > 1$

Le cas $\alpha_2 > 1$ correspond, d'après ce qui précède, au point d'équilibre $[0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*, 0, 0]$ où $I_2^* = \beta_2 \frac{i_2^*}{1 - i_2^*}$, $R_2^* = \frac{\gamma_2 I_2^*}{\beta_2(1 + \epsilon_2 i_2^*)}$ et $J_2^* = \frac{\delta_2 R_2^* i_2^*}{\gamma_2}$
avec $\beta_2 = \frac{b'_2}{a'_2}$, $\gamma_2 = \beta_2 \frac{c}{e + \mu}$, $\delta_2 = \gamma_2 \frac{\bar{a}_2}{\bar{b} + \mu}$ et $\epsilon_2 = \frac{\bar{a}_2}{\bar{b} + \mu} \frac{\mu}{e + \mu}$.

i_2^* étant une solution positive de l'équation (3.20).

$$(\epsilon_2 + \delta_2 + \beta_2\epsilon_2)i_2^2 + (1 + \beta_2 + \gamma_2 + \epsilon_2(\frac{1}{\alpha_2} - 1))i_2 + \frac{1}{\alpha_2} - 1 = 0 \quad (3.20)$$

Stabilité en ce point d'équilibre

Nous étudions la stabilité au voisinage du point d'équilibre endémique

$$[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2, i_3, I_3] = [0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*, 0, 0]$$

Cet état d'équilibre correspond à la situation où il n'y a que des parasites partiellement résistants au médicament dans la population. Par conséquent, il correspond

à la situation où les humains ne sont infectés que par des parasites partiellement résistants.

La stabilité en ce point d'équilibre dépend des signes des valeurs propres de la matrice C ci-dessous, obtenue par linéarisation du système au voisinage de ce point d'équilibre.

$$C = \begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 s_2^* & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 S_2^* & -b_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\bar{a}_1 R_2^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_2 i_2^*) & \bar{b} & -\bar{a}_2 R_2^* & c & -\bar{a}_3 R_2^* & c & \\ \bar{a}_1 R_2^* & 0 & \bar{a}_2 i_2^* & -(\bar{b} + \mu) & \bar{a}_2 R_2^* & 0 & \bar{a}_3 R_2^* & 0 & \\ -a'_2 I_2^* & 0 & 0 & 0 & -(b'_2 + a'_2 I_2^*) & a'_2 s_2^* & -a'_2 I_2^* & 0 & \\ 0 & -a_2 i_2^* & -a_2 i_2^* & -a_2 i_2^* & a_2 S_2^* & -(b_2 + a_2 I_2^*) & 0 & -a_2 i_2^* & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_3 & a'_3 s_2^* & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_3 S_2^* & -b_3 & \end{pmatrix}$$

Au voisinage de ce point d'équilibre, on a : $S_2^* = 1 - I_2^* - R_2^* - J_2^*$, $s_2^* = 1 - i_2^*$ et $s_2^* S_2^* = \frac{1}{\alpha_2}$.

Un travail analogue à ce qui a été fait pour le cas $\alpha_1 > 1$ nous donne les résultats suivants :

Pour que la partie réelle de toutes les valeurs propres de la matrice C soit strictement négative, il faut et il suffit que : $\alpha_2 > \alpha_1$ et $\alpha_2 > \alpha_3$

Conclusion 3

Si $\alpha_2 > 1$ alors le point d'équilibre endémique $[0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*, 0, 0]$ est stable lorsque $\alpha_2 > \alpha_1$ et $\alpha_2 > \alpha_3$. Il est instable lorsque $\alpha_2 < \alpha_1$ ou $\alpha_2 < \alpha_3$.

- Point d'équilibre endémique pour le cas $\alpha_3 > 1$

Le cas $\alpha_3 > 1$ correspond, d'après ce qui précède, au point d'équilibre $[0, 0, R_3^*, J_3^*, 0, 0, i_3^*, I_3^*]$ où $I_3^* = \beta_3 \frac{i_3^*}{1 - i_3^*}$, $R_3^* = \frac{\gamma_3 I_3^*}{\beta_3 (1 + \epsilon_3 i_3^*)}$ et $J_3^* = \frac{\delta_3 R_3^* i_3^*}{\gamma_3}$ avec $\beta_3 = \frac{b'_3}{a'_3}$, $\gamma_3 = \beta_3 \frac{c}{e + \mu}$, $\delta_3 = \gamma_3 \frac{\bar{a}_3}{\bar{b} + \mu}$ et $\epsilon_3 = \frac{\bar{a}_3}{\bar{b} + \mu} \frac{\mu}{e + \mu}$.

i_3^* étant une solution positive de l'équation (3.21).

$$(\epsilon_3 + \delta_3 + \beta_3 \epsilon_3) i_3^{*2} + [1 + \beta_3 + \gamma_3 + \epsilon_3 (\frac{1}{\alpha_3} - 1)] i_3^* + \frac{1}{\alpha_3} - 1 = 0 \quad (3.21)$$

Stabilité en ce point d'équilibre

Nous étudions la stabilité au voisinage du point d'équilibre endémique

$$[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2, i_3, I_3] = [0, 0, R_3^*, J_3^*, 0, 0, i_3^*, I_3^*]$$

Cet état d'équilibre correspond à la situation où il n'y a que des parasites totalement résistants au médicament dans la population. Par conséquent, il correspond à la situation où les humains ne sont infectés que par des parasites totalement résistants.

La stabilité en ce point d'équilibre dépend des signes des valeurs propres de la matrice D ci-dessous, obtenue par linéarisation du système au voisinage de ce point d'équilibre.

$$D = \begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 s_3^* & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 S_3^* & -b_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\bar{a}_1 R_3^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_3 i_3^*) & \bar{b} & -\bar{a}_2 R_3^* & c & -\bar{a}_3 R_3^* & c \\ \bar{a}_1 R_3^* & 0 & \bar{a}_3 i_3^* & -(\bar{b} + \mu) & \bar{a}_2 R_3^* & 0 & \bar{a}_3 R_3^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 s_3^* & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 S_3^* & -b_2 & 0 & 0 \\ -a'_3 I_3^* & 0 & 0 & 0 & -a'_3 I_3^* & 0 & -(b'_3 + a'_3 I_3^*) & a'_3 s_3^* \\ 0 & -a_3 i_3^* & -a_3 i_3^* & -a_3 i_3^* & 0 & -a_3 i_3^* & a_3 S_3^* & -(b_3 + a_3 i_3^*) \end{pmatrix}$$

Au voisinage de ce point d'équilibre, on a : $S_3^* = 1 - I_3^* - R_3^* - J_3^*$, $s_3^* = 1 - i_3^*$ et $s_3^* S_3^* = \frac{1}{\alpha_3}$.

Un travail analogue à ce qui a été fait pour le cas $\alpha_1 > 1$ nous donne les résultats suivants :

Pour que la partie réelle de toutes les valeurs propres de la matrice C soit strictement négative, il faut et il suffit que : $\alpha_3 > \alpha_1$ et $\alpha_3 > \alpha_2$.

Conclusion 4

Si $\alpha_3 > 1$ alors le point d'équilibre endémique $[0, 0, R_3^*, J_3^*, 0, 0, i_3^*, I_3^*]$ est stable lorsque $\alpha_3 > \alpha_1$ et $\alpha_3 > \alpha_2$. Il est instable lorsque $\alpha_3 < \alpha_1$ ou $\alpha_3 < \alpha_2$.

Remarque 3.1.3.2

Relevons qu'en plus des cas étudiés, nous avons également les cas où $\alpha_1 > 1$ et $\alpha_2 > 1$, $\alpha_1 > 1$ et $\alpha_3 > 1$ et le cas $\alpha_2 > 1$ et $\alpha_3 > 1$. Etant donné que dans notre modèle nous considérons trois souches de parasites, nous étudierons dans la suite le dernier cas c'est-à-dire le cas où $\alpha_2 > 1$ et $\alpha_3 > 1$ correspondant à la situation où la résistance est endémique.

3.2 Vitesse de propagation de la résistance

i)- Introduction

Il est question dans cette partie de déterminer l'expression de la vitesse de propagation de la résistance à la chloroquine. Cette expression nous permettra d'identifier les paramètres sur lesquels il faudra agir pour ralentir, voir stopper le fléau. Nous rappelons que α_1 , α_2 et α_3 désignent respectivement les nombres de reproduction de base des parasites sensibles, partiellement résistants et totalement résistants au médicament tels que définis dans la section 3.1.3.

ii)- Hypothèses

Nous supposons dans cette partie que $\alpha_2 > \alpha_3 > \alpha_1 > 1$ avec les conclusions (conclusion 3) obtenues dans la section 3.1.2. Il est important de rappeler que dans ce cas, le DFE est instable de même que les points d'EE $[i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0, 0, 0]$ et $[0, 0, R_3^*, J_3^*, 0, 0, i_3^*, I_3^*]$.

Nous nous concentrerons sur l'évolution d'une petite perturbation de l'état d'équilibre instable x -indépendant au voisinage de l'EE $[i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0, 0, 0]$ (conclusion 2). Nous prendrons $I_2(0, x) > 0$ (introduction des individus infectés par les parasites partiellement résistants à l'instant initial $t = 0$) ou $i_2(0, x) > 0$ (introduction des moustiques infectés par les parasites partiellement résistants à l'instant initial $t = 0$) pour certaines valeurs de x . Nous pouvons nous attendre à ce que cette perturbation se propage sur tout un domaine dans toutes les directions.

On suppose que l'onde est progressive à une dimension c'est-à-dire qu'elle a pour direction de propagation une droite, car nous avons supposé au départ x de dimension un. C'est le cas d'onde se propageant le long d'une corde. On suppose également qu'elle se déplacent de l'origine vers l'avant.

iii)- Ondes

Le système d'équations aux dérivées partielles est celui du modèle (équations 3.11-3.18). Ce système admet des solutions (voir paragraphe 2.3.2) sous forme d'onde progressive s'il existe des fonctions $[\tilde{i}_1, \tilde{I}_1, \tilde{R}, \tilde{J}, \tilde{i}_2, \tilde{I}_2, \tilde{i}_3, \tilde{I}_3]$ à une dimension et une célérité (vitesse) des ondes $v > 0$ telles que $\forall F \in \{i_1, I_1, R, J, i_2, I_2, i_3, I_3\}$, $F(t, x) = \tilde{F}(x - vt)$ où $\tilde{F} \in \{\tilde{i}_1, \tilde{I}_1, \tilde{R}, \tilde{J}, \tilde{i}_2, \tilde{I}_2, \tilde{i}_3, \tilde{I}_3\}$ avec des conditions aux limites en $-\infty$ et en $+\infty$. Les équations différentielles (3.11-3.18) du modèle peuvent donc être réécrites de la manière suivante :

Pour les humains

$$\begin{aligned} I_1(t, x) &= \tilde{I}_1(x - vt) = \tilde{I}_1(z), & I_2(t, x) &= \tilde{I}_2(x - vt) = \tilde{I}_2(z), \\ I_3(t, x) &= \tilde{I}_3(x - vt) = \tilde{I}_3(z), & R(t, x) &= \tilde{R}(x - vt) = \tilde{R}(z), \\ & & J(t, x) &= \tilde{J}(x - vt) = \tilde{J}(z). \end{aligned}$$

Pour les moustiques

$$\begin{aligned} i_1(t, x) &= \tilde{i}_1(x - vt) = \tilde{i}_1(z), & i_2(t, x) &= \tilde{i}_2(x - vt) = \tilde{i}_2(z), \\ & & i_3(t, x) &= \tilde{i}_3(x - vt) = \tilde{i}_3(z). \end{aligned}$$

où $z = x - vt$.

Conditions aux limites

Les conditions aux limites correspondent aux conditions à l'infini car $z \in \mathbb{R}$ qui n'est pas borné. Initialement, on part de l'équilibre endémique avec les parasites partiellement résistants. On observe le comportement du système après une petite perturbation. On souhaite arriver à l'équilibre endémique avec les parasites sensibles. Ce qui nous conduit à poser les conditions suivantes :

- Quand $z \rightarrow -\infty$ l'on part de l'équilibre endémique (parasites partiellement résistants) $[0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*, 0, 0]$ c'est-à-dire

$$\begin{aligned} \tilde{i}_1(z) &\rightarrow 0, & \tilde{I}_1(z) &\rightarrow 0, & \tilde{R}(z) &\rightarrow R_2^*, & \tilde{J}(z) &\rightarrow J_2^*, \\ \tilde{i}_2(z) &\rightarrow i_2^*, & \tilde{I}_2(z) &\rightarrow I_2^*, & \tilde{i}_3(z) &\rightarrow 0, & \tilde{I}_3(z) &\rightarrow 0 \end{aligned}$$

- Quand $z \rightarrow +\infty$ l'on se retrouve à l'équilibre endémique (parasites sensibles) $[i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0, 0, 0]$ c'est-à-dire

$$\begin{aligned} \tilde{i}_1(z) &\rightarrow i_1^*, & \tilde{I}_1(z) &\rightarrow I_1^*, & \tilde{R}(z) &\rightarrow R_1^*, & \tilde{J}(z) &\rightarrow J_1^*, \\ \tilde{i}_2(z) &\rightarrow 0, & \tilde{I}_2(z) &\rightarrow 0, & \tilde{i}_3(z) &\rightarrow 0, & \tilde{I}_3(z) &\rightarrow 0 \end{aligned}$$

iv)- Système linéaire

Les variables x et t étant indépendantes, on a $z = x - vt \Rightarrow \frac{dz}{dt} = -v$

$$\begin{aligned} \frac{\partial I_1}{\partial t} &= \frac{d\tilde{I}_1}{dz} \frac{dz}{dt} \\ &= -v \frac{d\tilde{I}_1}{dz} \end{aligned}$$

Nous obtenons des résultats analogues pour toutes les variables du compartiment des hôtes.

De même, pour celui des moustiques, on a : $\frac{\partial i_1}{\partial t} = -v \frac{d\tilde{i}_1}{dz}$
 $z = x - vt \Rightarrow \frac{dz}{dx} = 1$ car x et t sont indépendantes. Ainsi :

$$\begin{aligned} \frac{\partial i_1}{\partial x} &= \frac{d\tilde{i}_1}{dz} \frac{dz}{dx} \\ &= \frac{d\tilde{i}_1}{dz} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2} &= \frac{d}{dz} \left(\frac{d\tilde{i}_1}{dz} \right) \frac{dz}{dx} \\ &= \frac{d^2 \tilde{i}_1}{dz^2} \end{aligned}$$

D'où $\frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2} = \frac{d^2 \tilde{i}_1}{dz^2}$.

Nous obtenons des résultats analogues pour toutes les variables du compartiment des vecteurs.

En posant les changements de variables $\tilde{j}_1 = \frac{d\tilde{i}_1}{dz}$, $\tilde{j}_2 = \frac{d\tilde{i}_2}{dz}$ et $\tilde{j}_3 = \frac{d\tilde{i}_3}{dz}$, et en considérant ce qui précède, le modèle (équations 3.11-3.18) peut être réécrit de la manière suivante :

Pour les humains

$$-v \frac{d\tilde{I}_1}{dz} = a_1 \tilde{S}\tilde{i}_1 - b_1 \tilde{I}_1 \quad (3.22)$$

$$-v \frac{d\tilde{I}_2}{dz} = a_2 \tilde{S}\tilde{i}_2 - b_2 \tilde{I}_2 \quad (3.23)$$

$$-v \frac{d\tilde{I}_3}{dz} = a_3 \tilde{S}\tilde{i}_3 - b_3 \tilde{I}_3 \quad (3.24)$$

$$-v \frac{d\tilde{R}}{dt} = c\tilde{I}_1 + c\tilde{I}_2 + c\tilde{I}_3 - (e + \mu)\tilde{R} - \bar{a}_1 \tilde{R}\tilde{i}_1 - \bar{a}_2 \tilde{R}\tilde{i}_2 - \bar{a}_3 \tilde{R}\tilde{i}_3 + \bar{b}\tilde{J} \quad (3.25)$$

$$-v \frac{d\tilde{J}}{dt} = \bar{a}_1 \tilde{R}\tilde{i}_1 + \bar{a}_2 \tilde{R}\tilde{i}_2 + \bar{a}_3 \tilde{R}\tilde{i}_3 - (\bar{b} + \mu)\tilde{J} \quad (3.26)$$

Pour les moustiques

$$\frac{d\tilde{i}_1}{dz} = \tilde{j}_1 \quad (3.27)$$

$$\frac{d\tilde{j}_1}{dz} = -\frac{a'_1}{d}\tilde{s}\tilde{I}_1 + \frac{b'_1}{d}\tilde{i}_1 - \frac{v}{d}\tilde{j}_1 \quad (3.28)$$

$$\frac{d\tilde{i}_2}{dz} = \tilde{j}_2 \quad (3.29)$$

$$\frac{d\tilde{j}_2}{dz} = -\frac{a'_2}{d}\tilde{s}\tilde{I}_2 + \frac{b'_2}{d}\tilde{i}_2 - \frac{v}{d}\tilde{j}_2 \quad (3.30)$$

$$\frac{d\tilde{i}_3}{dz} = \tilde{j}_3 \quad (3.31)$$

$$\frac{d\tilde{j}_3}{dz} = -\frac{a'_3}{d}\tilde{s}\tilde{I}_3 + \frac{b'_3}{d}\tilde{i}_3 - \frac{v}{d}\tilde{j}_3 \quad (3.32)$$

qui est un système d'équations différentielles ordinaires du premier ordre. Ce système est crucial pour la détermination de l'expression de la vitesse de propagation de la résistance.

v)- Expression de la vitesse de propagation de la résistance

Les solutions sous forme d'onde progressive correspondent aux orbites positives de ce nouveau système, partant de l'état d'équilibre au voisinage de l'EE $[i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0, 0, 0]$ à l'état d'équilibre au voisinage de l'EE $[0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*, 0, 0]$.

Par linéarisation de ce système (équations 3.22-3.32) au voisinage du point d'équilibre

$$[\tilde{i}_1, \tilde{j}_1, \tilde{I}_1, \tilde{R}, \tilde{J}, \tilde{i}_2, \tilde{j}_2, \tilde{I}_2, \tilde{i}_3, \tilde{j}_3, \tilde{I}_3] = [0, 0, 0, \tilde{R}_2^*, \tilde{J}_2^*, \tilde{i}_2^*, 0, \tilde{I}_2^*, 0, 0, 0]$$

nous obtenons la matrice suivante :

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{a'_1\tilde{I}_1^* + b'_1}{d} & -\frac{v}{d} & \frac{-a'_1\tilde{s}_1^*}{d} & 0 & 0 & \frac{a'_1\tilde{I}_1^*}{d} & 0 & 0 & \frac{a'_1\tilde{I}_1^*}{d} & 0 & 0 \\ -\frac{a'_1\tilde{S}_1^*}{d} & 0 & \frac{a_1\tilde{i}_1^* + b_1}{d} & \frac{a_1\tilde{i}_1^*}{d} & \frac{a_1\tilde{i}_1^*}{d} & 0 & 0 & \frac{a_1\tilde{i}_1^*}{d} & 0 & 0 & \frac{a_1\tilde{i}_1^*}{d} \\ \frac{v}{\bar{a}_1\tilde{R}_1^*} & 0 & -\frac{c}{v} & \frac{\bar{a}_1\tilde{i}_1^* + e + \mu}{v} & -\frac{\bar{b}}{v} & \frac{\bar{a}_2\tilde{R}_1^*}{v} & 0 & -\frac{c}{v} & \frac{\bar{a}_2\tilde{R}_1^*}{v} & 0 & -\frac{c}{v} \\ -\frac{v}{\bar{a}_1\tilde{R}_1^*} & 0 & 0 & -\frac{\bar{a}_1\tilde{i}_1^*}{v} & \frac{\bar{b} + \mu}{v} & -\frac{\bar{a}_2\tilde{R}_1^*}{v} & 0 & 0 & -\frac{\bar{a}_3\tilde{R}_1^*}{v} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{v}{v} & \frac{v}{v} & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{b'_2}{d} & -\frac{v}{d} & -\frac{a'_2\tilde{s}_1^*}{d} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{a_2\tilde{S}_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{b'_3}{d} & -\frac{v}{d} & -\frac{a'_3\tilde{s}_1^*}{d} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{a_3\tilde{S}_1^*}{v} & 0 & \frac{b_3}{v} \end{pmatrix}$$

Pour que les orbites de ce nouveau système soient positives, il faut et il suffit que toutes les valeurs propres de cette matrice soient des nombres réels.

Ainsi, la détermination des conditions pour que toutes les valeurs propres de cette matrice soient des nombres réels est donc capitale pour la détermination de la vitesse de propagation. Les valeurs propres de cette matrice sont les valeurs propres des sous-matrices

$$E_1 = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{a'_1 \tilde{I}_1^* + b'_1}{d} & -\frac{v}{d} & -\frac{a'_1 \tilde{S}_1^*}{d} & 0 & 0 \\ -\frac{a'_1 \tilde{S}_1^*}{v} & 0 & \frac{a_1 \tilde{I}_1^* + b_1}{v} & \frac{a_1 \tilde{I}_1^*}{v} & \frac{a_1 \tilde{I}_1^*}{v} \\ \frac{\bar{a}_1 \tilde{R}_1^*}{v} & 0 & -\frac{c}{v} & \frac{\bar{a}_1 \tilde{I}_1^* + e + \mu}{v} & -\frac{\bar{b}}{v} \\ -\frac{\bar{a}_1 \tilde{R}_1^*}{v} & 0 & 0 & -\frac{\bar{a}_1 \tilde{I}_1^*}{v} & \frac{\bar{b} + \mu}{v} \end{pmatrix}, \quad E_2 = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ \frac{b'_2}{d} & -\frac{v}{d} & -\frac{a'_2 \tilde{S}_1^*}{d} \\ -\frac{a_2 \tilde{S}_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix}$$

et $E_3 = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ \frac{b'_3}{d} & -\frac{v}{d} & -\frac{a'_3 \tilde{S}_1^*}{d} \\ -\frac{a_3 \tilde{S}_1^*}{v} & 0 & \frac{b_3}{v} \end{pmatrix}.$

Nous nous intéresserons particulièrement aux matrices E_2 et E_3 , lesquelles présentent des propriétés particulières notamment avec les paramètres liés respectivement aux parasites partiellement résistants et aux parasites totalement résistants.

- Racines du polynôme caractéristique de la matrice E_2

$$P_{E_2}(\lambda) = \begin{vmatrix} -\lambda & 1 & 0 \\ \frac{b'_2}{d} & -\frac{v}{d} - \lambda & -\frac{a'_2 \tilde{S}_1^*}{d} \\ -\frac{a_2 \tilde{S}_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} - \lambda \end{vmatrix}$$

$$= -\lambda^3 + \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}\right)\lambda^2 + \frac{b_2 + b'_2}{d}\lambda + \frac{b_2 b'_2}{vd} \left(\frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1\right)$$

La détermination des racines de $P_{E_2}(\lambda)$ passe par la résolution de l'équation $P_{E_2}(\lambda) = 0$, qui est une équation du troisième degré en λ . La méthode de Cardan, proposée par Jérôme Cardan dans son ouvrage «*Ars Magna*» publié en 1545, est une méthode permettant de résoudre toutes les équations du troisième degré. Cette méthode permet de mettre en place des formules appelées formules de Cardan donnant en fonction de p et q les solutions de l'équation : $Z^3 + pZ + q = 0$. Nous démontrerons par la suite la proposition suivante, due à Cardan :

Proposition 3.2

Il existe un unique $v^* > 0$ tel que le polynôme caractéristique de la matrice E_2

$$P_{E_2}(\lambda) = -\lambda^3 + \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}\right)\lambda^2 + \frac{b_2 + b'_2}{d}\lambda + \frac{b_2 b'_2}{vd} \left(\frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1\right)$$

admette une racine double lorsque $v = v^*$.

En posant, $y = \frac{b_2}{b'_2}$ et $z = \frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1$, le polynôme $F(X)$ suivant :

$$F(X) = [(1+y)^2 + 4yz]X^3 + 2[(1+y)^2(2+y) + 3(1+y)yz]X^2 + y^2[(1+y)^2 - 6z(3+y) - 27z^2]X - 4y^4z$$

admet une racine unique $X^* \geq 0$ et $v^* = \sqrt{b'_2 d X^*}$.

Preuve

Montrons qu'il existe un unique $v^* > 0$ tel que $P_{E_2}(\lambda)$ admette une racine double lorsque $v = v^*$.

Notons $a' = -1$; $b' = \frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}$; $c' = \frac{b_2 + b'_2}{d}$ et $d' = \frac{b_2 b'_2}{v d} (\frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1)$ les coefficients en λ de $P_{E_2}(\lambda)$. On se ramène à la forme réduite $Z^3 + pZ + q = 0$ en posant $\lambda = Z - \frac{b'}{3a'}$ $\Leftrightarrow Z = \lambda - \frac{1}{3}(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d})$. Ainsi $P_{E_2}(\lambda) = K(Z)$ où $K(Z)$ est un polynôme

de la forme $Z^3 + pZ + q$, avec $p = -\frac{b'^2}{3a'^2} + \frac{c'}{a'}$ et $q = \frac{b'}{27a'}(\frac{2b'^2}{a'^2} - \frac{9c'}{a'}) + \frac{d'}{a'}$.

p de même que q sont des nombres réels. Le discriminant $\Delta = q^2 + \frac{4}{27}p^3$. Le polynôme $K(Z)$ possède deux racines réelles, une simple et une double de la forme :

$$\begin{cases} Z_1 = 2\sqrt[3]{\frac{-q}{2}} = -2\sqrt{\frac{-p}{3}} = \frac{3q}{p} \\ Z_2 = Z_3 = -\sqrt[3]{\frac{-q}{2}} = \sqrt{\frac{-p}{3}} = \frac{-3q}{2p} \end{cases}$$

si et seulement si $\Delta = 0$ c'est-à-dire $4p^3 + 27q^2 = 0$.

Posons $y = \frac{b_2}{b'_2}$ et $z = \frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1$. $y > 0$ (d'après les hypothèses) et $z > 0$ car $\alpha_2 > \alpha_1$

$$\Delta = 0 \Leftrightarrow [(1+y)^2 + 4yz]\lambda^3 + 2[(1+y)^2(2+y) + 3(1+y)yz]\lambda^2 + y^2[(1+y)^2 - 6z(3+y) - 27z^2]\lambda - 4y^4z = 0.$$

Posons

$$F(X) = [(1+y)^2 + 4yz]X^3 + 2[(1+y)^2(2+y) + 3(1+y)yz]X^2 + y^2[(1+y)^2 - 6z(3+y) - 27z^2]X - 4y^4z.$$

Ainsi $\Delta = 0 \Leftrightarrow F(X) = 0$.

Montrons que le polynôme $F(X)$ a une unique racine positive qu'on notera X^* et que $v^* = \sqrt{b'_2 d X^*}$.

Posons $c_3 = (1+y)^2 + 4yz$, $c_2 = 2[(1+y)^2(2+y) + 3(1+y)yz]$, $c_1 = y^2[(1+y)^2 - 6z(3+y) - 27z^2]$ et $c_0 = -4y^4z$.

c_3 , c_2 , c_1 et c_0 sont respectivement les coefficients en X^3 , X^2 , X et en 1 tels que $c_3 > 0$, $c_2 > 0$ et $c_0 < 0$ car $y > 0$ et $z > 0$.

F est continue et dérivable sur \mathbb{R} et sa dérivée est : $F'(X) = 3c_3X^2 + 2c_2X + c_1$

Le discriminant $\Delta' = c_2^2 - 3c_3c_1$ est positif car $y > 0$ et $z > 0$. Soient X_1 et X_2 les racines de $F'(X)$. On a $X_1 + X_2 = -\frac{2c_2}{3c_3} < 0$ et $X_1X_2 = \frac{c_1}{3c_3}$.

- Si $c_1 \geq 0$, alors $X_1X_2 \geq 0$. Ainsi, $X_1 < 0$ et $X_2 \leq 0$. Dans ce cas $F(X)$ est monotone sur \mathbb{R}^*_+ . Puisque $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 \geq 0$ et $F(X) \rightarrow +\infty$ quand $X \rightarrow +\infty$, alors $F(X)$ a une unique racine positive X^* .

- Si $c_1 < 0$, alors $X_1X_2 < 0$. Ainsi, $X_1 < 0$ et $X_2 > 0$. D'où $F'(X)$ change de signe une seule fois sur \mathbb{R}^*_+ . Puisque $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 > 0$ et $F(X) \rightarrow +\infty$ quand $X \rightarrow +\infty$, alors $F(X)$ a aussi dans ce cas une unique racine positive X^* .

En outre, $F(X)$ vérifie : $F(\frac{v^2}{b'_2 d}) = 0$ donc cette unique racine positive $X^* = \frac{v^2}{b'_2 d}$.

Ainsi, $v^* = \sqrt{b'_2 d X^*}$. Ce qui achève la preuve.

Lorsque $v < v^*$, les valeurs propres du polynôme P_{E_2} sont complexes. Ainsi, les orbites de notre nouveau système ne sont pas positives. Par conséquent, le système n'admet pas de solutions sous forme d'onde progressive. Les travaux antérieurs sur les systèmes de réaction-diffusion nous permettent de conjecturer que la vitesse minimale v^* à partir de laquelle les orbites de notre système sont positives est celle que nous venons de déterminer [29].

Conjecture 3.2

v^* est la vitesse de propagation des ondes.

Cette conjecture est généralement appelée «conjecture linéaire» pour les systèmes de réaction-diffusion, puisqu'elle est obtenue par linéarisation du système d'équations aux dérivées partielles non linéaire au voisinage d'un point d'équilibre. D'autres études ont montré que pour certains modèles, cette conjecture n'est valable qu'à partir d'un certain rang de valeurs prises par les paramètres [18]. Quelques conditions suffisantes ont été données pour que la «conjecture linéaire» tienne pour les systèmes coopératifs [15]. Dans la suite, ces conditions ont été appliquées à un système compétitif qui peut être transformé en un système coopératif à l'aide d'un changement de variables [27]. Ce présent modèle étant un modèle compétitif peut donc être transformé en un système coopératif comme dans [27].

D'après cette conjecture, la vitesse de propagation de la résistance partielle que nous noterons v_P^* est : $v_P^* = \sqrt{b'_2 d X^*}$.

Une démarche analogue à ce que nous venons de faire à partir de la matrice E_2 , nous donne, à partir de la matrice E_3 , une expression similaire à v_P^* . D'après la même conjecture, la vitesse de propagation de la résistance totale que nous noterons v_T^* est : $v_T^* = \sqrt{b'_3 d X'^*}$ où X'^* est l'unique racine positive du polynôme

$$F_T(X) = [(1+y')^2 + 4y'z']X^3 + 2[(1+y')^2(2+y') + 3(1+y')y'z']X^2 + y'^2[(1+y')^2 - 6z'(3+y') - 27z'^2]X - 4y'^4 z'$$

où on a posé : $y' = \frac{b_3}{b'_3}$ et $z' = \frac{\alpha_3}{\alpha_1} - 1$.
 $y' > 0$ et $z' > 0$ car $\alpha_3 > \alpha_1$ (d'après les hypothèses).

vi)- Conclusion

Nous avons déterminé deux vitesses de propagation de la résistance, qui sont des fonctions de paramètres sur lesquels on peut agir. Afin de confirmer la validité de ce présent modèle et comparer les résultats escomptés aux travaux antérieurs, nous consacrerons le chapitre 4 à la simulation et aux discussions des résultats obtenus.

Chapitre 4

Simulation et discussions

Dans ce chapitre, nous analysons numériquement le modèle (3.11-3.18) formulé en terme de proportions. Pour cela, nous commençons par estimer les valeurs des paramètres biologiques collectées dans la littérature notamment de l'article de N. Bacaër et C. Sokhna. Nous utilisons ces données pour simuler numériquement les résultats théoriques obtenus dans les Chapitres 3.

4.1 Simulation de la vitesse de propagation

Nous rappelons que d'après la conjecture 3.1 pour les systèmes de réaction-diffusion, la vitesse de propagation des parasites partiellement résistants est donnée par : $v_P^* = \sqrt{b_2^* d X^*}$ où X^* est l'unique racine positive du polynôme

$$F_P(X) = [(1+y)^2 + 4yz]X^3 + 2[(1+y)^2(2+y) + 3(1+y)yz]X^2 + y^2[(1+y)^2 - 6z(3+y) - 27z^2]X - 4y^4z.$$

Celle des parasites totalement résistants est donnée par : $v_T^* = \sqrt{b_3^* d X'^*}$ où X'^* est l'unique racine positive du polynôme

$$F_T(X) = [(1+y')^2 + 4y'z']X^3 + 2[(1+y')^2(2+y') + 3(1+y')y'z']X^2 + y'^2[(1+y')^2 - 6z'(3+y') - 27z'^2]X - 4y'^4z'.$$

Nous rappelons également que v_P^* et v_T^* ont été obtenues par linéarisation du système d'équations différentielles non linéaires (3.11-3.18) au voisinage du point d'équilibre

$$[\tilde{i}_1, \tilde{j}_1, \tilde{I}_1, \tilde{R}, \tilde{J}, \tilde{i}_2, \tilde{j}_2, \tilde{I}_2, \tilde{i}_3, \tilde{j}_3, \tilde{I}_3] = [0, 0, 0, \tilde{R}_2^*, \tilde{J}_2^*, \tilde{i}_2^*, 0, \tilde{I}_2^*, 0, 0, 0]$$

où nous sommes concentrés sur l'évolution d'une petite perturbation de l'état d'équilibre instable x -indépendant au voisinage de l'EE $[i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0, 0, 0]$ avec initialement $I_2(0, x) > 0$ (ou $i_2(0, x) > 0$) pour certaines valeurs de x . L'évolution de cette perturbation est donc assimilable au déplacement des ondes sur un domaine dans les toutes les directions dont nous avons considéré une seule direction de dimension un.

Etant donné les expressions v_P^* et v_T^* , il ressort que la simulation de ces fonctions dépend de X^* et X'^* .

Nous allons dans la suite déterminer une valeur approchée X^* et de X'^* en supposant respectivement que $y \ll 1$ et $y' \ll 1$.

Valeur approchée de X^* et X'^*

- Valeur approchée de X^* Pour $y \ll 1$, une valeur approchée de $F(X)$ est :

$$F(X) \approx X^3 + 4X^2 + y^2[1 - 18z - 27z^2]X - 4y^4z \quad (4.1)$$

Nous allons déterminer cette valeur approchée par la méthode de Cardan. Il s'agira de déterminer l'expression de ses racines de d'en prendre celle qui est strictement positive car d'après la proposition 3.1, $F(X)$ admet une unique solution positive que nous avons désigné par X^* .

On a : $a_0 = -4y^4z$, $a_1 = y^2(1 - 18z - 27z^2)$, $a_2 = 4$ et $a_3 = 1$. Posons le changement de variable

$$X = Z - \frac{a_2}{3a_3} \quad (4.2)$$

En l'utilisant dans (4.1), on a :

$$F(X) = 0 \Leftrightarrow Z^3 + pZ + q = 0$$

où $p = -\frac{a_2^2}{3a_3^2} + \frac{a_1}{a_3}$ et $q = \frac{a_2}{27a_3}(\frac{2a_2^2}{a_3^2} - \frac{9a_1}{a_3}) + \frac{a_0}{a_3} > 0$ car $y \ll 1$.

Le discriminant de cette dernière équation est donnée par la formule :

$$\Delta = q^2 + \frac{4}{27}p^3$$

$\Delta > 0$ car $p > 0$. Donc l'équation $Z^3 + pZ + q = 0$ possède alors une seule solution réelle et deux solutions complexes. On s'intéressera uniquement à la solution réelle.

On pose $u = \sqrt[3]{\frac{-q + \sqrt{\Delta}}{2}}$ et $v = \sqrt[3]{\frac{-q - \sqrt{\Delta}}{2}}$. La seule solution réelle est alors $Z_1 = u + v$. Ainsi, d'après (4.2), la solution cherchée est $X_1 = Z_1 - \frac{a_2}{3a_3}$.

Nous pouvons affirmer, d'après la proposition 3.2, que X^* est strictement positive. Ainsi, une valeur approchée de X^* pour $y \ll 1$ est $X^* \approx Z_1 - \frac{a_2}{3a_3}$.

Nous précisons que cette valeur approchée est plus correcte que celle obtenue dans l'article de Bacaër. En effet, dans cet article, la valeur approchée de X^* pour $y \ll 1$ est :

$$\frac{-1 + 18 + 27z^2 + \sqrt{(-1 + 18 + 27z^2)^2 + 64z}}{8}y^2$$

et correspond au cas où le coefficient en X^3 du polynôme F est égal à zéro. Ce qui n'est pas vrai car ce coefficient est bien égal à un.

- Valeur approchée de X'^*

Un raisonnement analogue à ce que nous venons de faire, nous donnera pour $y' \ll 1$, $X'^* \approx Z'_1 - \frac{a'_2}{3a'_3}$ où Z'_1 est l'unique solution positive de l'équation $Z'^3 + p'Z' + q' = 0$ avec $p' = -\frac{a'_2{}^2}{3a'_3{}^2} + \frac{a'_1}{a'_3}$ et $q' = \frac{a'_2}{27a'_3} \left(\frac{2a'_2{}^2}{a'_3{}^2} - \frac{9a'_1}{a'_3} \right) + \frac{a'_0}{a'_3} > 0$ tels que $a'_0 = -4y'^4 z'$, $a'_1 = y'^2(1 - 18z' - 27z'^2)$, $a'_2 = 4$ et $a'_3 = 1$.

Après l'estimation des paramètres du modèle, nous passerons à la simulation proprement dite.

ii)- Estimation des paramètres du modèle et simulation

La plupart des données ci-dessous sont obtenues de [4].

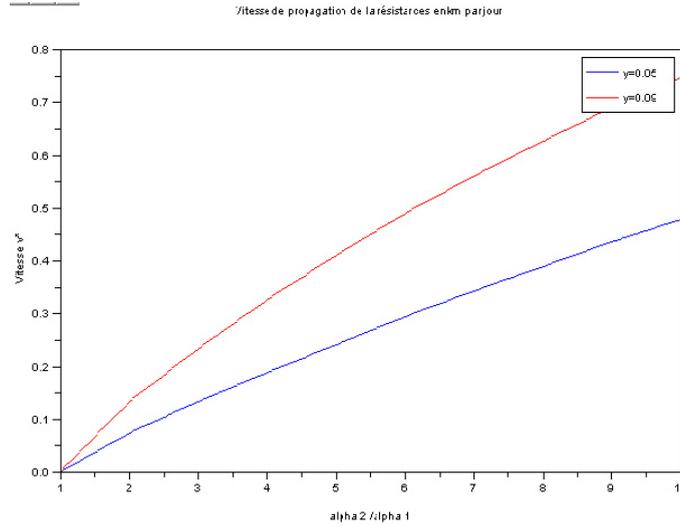
Paramètres	Symboles	Estimation
Mortalité des moustiques sensibles i_1	b'_1	0.12 jour ⁻¹
Mortalité des moustiques partiellement résistants i_2	b'_2	0.2 jour ⁻¹
Mortalité des moustiques totalement résistants i_3	b'_3	0.22 jour ⁻¹
Vitesse de guérison naturelle des I_1	b	0.005 jour ⁻¹
Vitesse de guérison avec médicaments des I_1	b'	0.005 jour ⁻¹
Vitesse de guérison avec médicament des I_2	\hat{b}	0.1 jour ⁻¹
Vitesse d'acquisition d'une immunité	c	0.03 jour ⁻¹
Période de latence des moustiques	T'_1, T'_2, T'_3	10 jours
Période de latence des humains I_1	T_1	10 jours
Période de latence des humains I_2	T_2	8 jours
Période de latence des humains I_3	T_3	7 jours
Diffusion des moustiques	d	1 km ² /jour

TAB. 4.1 – Estimation des paramètres nécessaires au calcul de v^*

La figure 4.1 ci-dessous montre que la vitesse v_p^* semble être une fonction croissante de $\frac{\alpha_2}{\alpha_1}$ pour différentes valeurs de $y = \frac{b_2}{b_1}$. Le programme de cette courbe se trouve en annexe.

Cette simulation a été réalisée avec le logiciel SCILAB. 4.1.2.

Cette simulation tend à confirmer que la conjecture linéaire est aussi valable pour ce présent modèle, ou pour un rang des valeurs des paramètres telles que celles utilisés pour cette simulation y seraient compris.



4.2 Discussions

Les caractéristiques principales de notre modèle sont les suivantes :

- La résistance ne peut se propager que si $\alpha_2 > \alpha_1$ ou $\alpha_3 > \alpha_1$.

-On a :

$$\begin{aligned} \frac{\alpha_2}{\alpha_1} &= \frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2} \times \frac{b_1 b'_1}{a_1 a'_1} \\ &= \frac{k \pi_2 \frac{m}{P}}{k \pi_1 \frac{m}{P}} \times \frac{k \pi'_2 \frac{m}{P}}{k \pi'_1 \frac{m}{P}} \times \frac{b_1 b'_1}{b_2 b'_2} \\ &= \frac{\exp(-b'_2 T'_2)}{\exp(-b'_1 T'_1)} \times \frac{\exp(-b_2 T_2)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b'_1}{b_2 b'_2} \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} \frac{\alpha_3}{\alpha_1} &= \frac{a_3 a'_3}{b_3 b'_3} \times \frac{b_1 b'_1}{a_1 a'_1} \\ &= \frac{k \pi_3 \frac{m}{P}}{k \pi_1 \frac{m}{P}} \times \frac{k \pi'_3 \frac{m}{P}}{k \pi'_1 \frac{m}{P}} \times \frac{b_1 b'_1}{b_3 b'_3} \\ &= \frac{\exp(-b'_3 T'_3)}{\exp(-b'_1 T'_1)} \times \frac{\exp(-b_3 T_3)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b'_1}{b_3 b'_3} \end{aligned}$$

Ainsi, $\frac{\alpha_2}{\alpha_1}$ et $\frac{\alpha_3}{\alpha_1}$ sont des fonctions croissantes de la fraction f des individus infectés et non infectés qui prennent le médicament car $b_1 = \tilde{b} + c + \mu + \nu$ où $\tilde{b} = (1-f)b + f\hat{b}$. $b_2 = b' + c + \mu + \nu$ et $b_3 = c + \mu + \nu$ ne dépendant pas de f .

En effet, pour $f = 0$, $b_1 = b + c + \mu + \nu$ et dans ce cas on a :
 $\frac{\exp(-b'_2 T'_2)}{\exp(-b'_1 T'_1)} \times \frac{\exp(-b_2 T_2)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b'_1}{b_2 b'_2} < 0$ et $\frac{\exp(-b'_3 T'_3)}{\exp(-b'_1 T'_1)} \times \frac{\exp(-b_3 T_3)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b'_1}{b_3 b'_3} < 0$ c'est-à-dire $\frac{\alpha_2}{\alpha_1} < 0$ et $\frac{\alpha_3}{\alpha_1} < 0$

Ceci traduit le fait qu'avant l'utilisation du médicament, les parasites résistants sont insignifiants dans la population.

- Les vitesses v_P^* et v_T^* dépendent respectivement des ratios $\frac{\alpha_2}{\alpha_1}$ et $\frac{\alpha_3}{\alpha_1}$, du taux de décès des moustiques infectés par les parasites partiellement résistants $b'2$ et celui des parasites totalement résistants $b'3$.

- Ils dépendent également des taux b_2 des individus non immunisés et infectés par des parasites partiellement résistants et b_3 des individus non immunisés et infectés par des parasites totalement résistants, et du coefficient de diffusion d des moustiques. v_P^* et v_T^* sont respectivement une fonction croissante de $\frac{\alpha_2}{\alpha_1}$ et de $\frac{\alpha_3}{\alpha_1} < 0$.

- Les vitesses v_P^* et v_T^* ne dépendent pas des paramètres concernant les individus immunisés ($a_1, a_2, a_3, e, \bar{b}$).

- v_P^* et v_T^* ne dépendent pas de la fréquence de piqûre des moustiques km/P ou de la densité des moustiques.

Conclusion générale

Dans ce mémoire, nous avons formulé un modèle mathématique de la diffusion de la résistance à la chloroquine dans une population. Ce modèle généralise la diffusion de la résistance et prend en compte l'aspect spatial et l'aspect temporel. Afin de mieux traduire la situation présente du paludisme dans nos pays, nous avons considéré les souches de plasmodium partiellement résistantes et totalement résistantes au médicament. Nous avons considéré plusieurs autres hypothèses parmi lesquelles : la population des humains de même que celle des vecteurs est supposée constante à tout temps ; les individus malades du paludisme et ceux qui ne sont pas malades prennent un traitement. La fraction f de ces individus dans ce dernier cas est un paramètre capital de notre modèle. Nous avons obtenu des seuils α_1 , α_2 et α_3 que nous avons désigné respectivement par : taux de reproduction de base des parasites sensibles, partiellement résistants et totalement résistants. Ces seuils nous ont permis d'étudier la stabilité locale du système. Lorsque α_1 , α_2 et α_3 sont strictement plus petits que un, les parasites peuvent être totalement éradiqués dans la population considérée. Si l'un des nombres de reproduction de base des parasites résistants est strictement supérieur à un, et est strictement supérieur au nombre de reproduction de base des parasites sensibles, alors la résistance peut se propager. Nous avons également déterminé l'expression de la vitesse de propagation v_P^* des parasites partiellement résistants et celle des parasites totalement résistants v_T^* . Une simulation numérique nous a permis d'obtenir pour $\alpha_2 > \alpha_3 > \alpha_1 > 1$ les conclusions suivantes : v_P^* est une fonction croissante de α_2/α_1 et de la fraction f pour différentes valeurs de b_2/b'_2 ; de même, v_T^* est une fonction croissante de α_3/α_1 et de la fraction f pour différentes valeurs de b_3/b'_3 . La vitesse de propagation de la résistance ne dépend ni de la densité de moustiques, ni de la fréquence des piqûres de ces derniers.

Bien d'autres recherches pourraient être explorées. Il serait par exemple intéressant de mener une étude similaire en considérant l'espace à deux dimensions c'est-à-dire que la résistance ne se propage pas seulement dans une seule direction. On pourrait aussi entreprendre une étude de la stabilité globale du système obtenu. On peut également se demander après combien de temps peut-on réintroduire un médicament qui s'était révélé efficace et contre lequel les plasmodiums ont développé une résistance.

Bibliographie

- [1] H. Guis et François Roger A. Tran, F. Biteau-Coroller, *Modélisation des maladies vectorielles*, *Epidémiol. et santé anim.*, 47 :35-51, 2005.
- [2] J.L. Aron, *Mathematical modeling of immunity to malaria*, *Math. Biosci.*, 3 :385-396, 1988.
- [3] J.L. Aron and R.M. May, *The population dynamics of malaria, in The population dynamics of infectious disease : theory and applications*, R. M. Anderson, ed., Chapman and Hall, London, 1982.
- [4] N. Bacaër and C. Sokhna, *A reaction-diffusion system modeling the spread of resistance to an antimalarial drug*, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2, 2005.
- [5] N.J.T. Bailey, *The mathematical theory of infectious diseases and its application*, Grin, London, 1975.
- [6] C. Eboumbou, *Epidémiologie biologiques et cliniques, master 1 d'Epidémiologie mathématique*, Université de Ngaoundéré, 2007-2008.
- [7] Y. Cherruault, *Modèles et méthodes mathématiques pour les sciences du vivant*, Presses Universitaires de France (P.U.F), 1998.
- [8] Y. Cherruault, *Optimization and optimal control for life sciences*, *Kybernetes*, 27 :1012-1019, 1998.
- [9] N.I.J. Akim K. Teelen W. Roen A.H. Lensen M. Bolmer W. Eling C.J. Drakeley, J.T. Bousema and R.W. Sauerwein, *Transmission-reducing immunity is inversely related to age in plasmodium falciparum gametocyte carriers*, *Parasite Immunol.*, 26 :385396, 2006.
- [10] A.G. Clegg and P.C. Clegg, *Man Against Disease*, Heinemann Educational Books, London, 1973.
- [11] B. S. Sirima J. Simporé F. Verra A. Konate E. Rastrelli A. Olivieri C. Calissano G. M. Paganotti L. D'Urbano I. Sanou A. Sawadogo G. Modiano D. Modiano, G. Luoni and M. Coluzzi, *Haemoglobin c protects against clinical plasmodium falciparum malaria*, *Nature*, november 2001.
- [12] P. Deloron and C. Chougnet, *Is immunity to malaria really short-lived ?*, volume 8. *Parasitology Today*, 1992.
- [13] B. Derdei, *Modèles épidémiologiques et fonctions de lyapunov, DEA de mathématiques appliquées*, Université Gaston Berger de Saint-Louis, 2006-2007.

-
- [14] C. Rogier et G. Sallet, *Modélisation du paludisme*, Revue Générale, Med Trop, 64 :89-97, 2004.
- [15] M. A. Lewis H. F. Weinberger and B. Li, *Analysis of linear determinacy for spread in cooperative models*, J. Math. Biol., 45, 2002.
- [16] E. Soewono H. Tasman and K. A. Sidarto, *A model for transmission of partial resistance to antimalarial drugs*, Mathematical Biosciences and Engineering, 6, 2009.
- [17] H. W. Hethcote, *The mathematical of Infectious Diseases*, SIAM Rev., 2000.
- [18] Y. Hosono, *The minimal speed of traveling fronts for a diusive lotka-volterra competition model*, Bull. Math. Biol., 60, 1998.
- [19] J.P. Louis H. Cheringou A. Trebucq et C. Hengy J. Gardon, F. Eberle, *Evaluation de la chloroquino-sensibilité de plasmodium falciparum au cameroun : Résultats de deux enquêtes effectuées en milieu urbain (Ngaoundéré et Maroua décembre 1989)*, Médecine d'Afrique Noire, 38, 1991.
- [20] M. Gentilini J.P. Nozais, M. Danis, *Maladies parasitaires*, ESTEM, Editions scientifiques, Techniques médicales 5, rue Rousselet, 75007 Paris, 1996.
- [21] E. Kalipeni, *Determinants of infant mortality in malawi : a spatial perspective*, Socical Science and Medicine, 37, 1993.
- [22] D.C. Kaslow, *Transmission blocking immunity against malaria and other vectorborne diseases*, Curr. Opin. Immunol., 3, 1993.
- [23] W.O. Kermack and A.G. Mckendrick, *A contribution to the mathematical theory epidemics*, Laboratory of the Royal college of Physicians, Edinburgh, may 1927.
- [24] H. K. Khalil, *Nonlinear Systems*, Third edition, Prentice Hall.
- [25] G. Koepfer, *Equations aux Dérivées Partielles*, Université René Descartes, Paris 5, 2001.
- [26] B.O. Konfé, *Nouvelles méthodes mathématiques Alienor et Adomian*, pour la Biomedecine. PhD thesis, 2005.
- [27] B. Li M. A. Lewis and H. F. Weinberger, *Spreading speed and linear determinacy for two-species competition models*, J. Math. Biol., 45, 2002.
- [28] G. Panzu Mavwanda, *Contribution à l'étude de la qualité des comprimés d'Artésunate en coblister douze mois après la peremption*, memoireonline.com.
- [29] J.D. Murray, *Mathematical biology*, Springer-Verlag, New York, 1989.
- [30] Ndiaye, *Modèles hôtes parasites*, master 1 d'épidemiologie mathématique, Université de Ngaoundéré, 2007-2008.
- [31] C. I. Newbold S. M. Kinyanjui, P. Bull and K. Marsh, *Kinetics of antibody responses to plasmodium falciparum-infected erythrocyte variant surface antigens*, J. Infectious Diseases, 187 :667674, 2003.
- [32] G. Sallet, *Epidémiologie et Immunologie mathématique*, Université de Metz.
- [33] N.D.E. Alexander M.P. Alpers T.E.A. Peto J.B. Clegg S.J. Allen, A. O'Donnell and D.J. Weatherall, α^+ *thalassemia protects children against disease caused by other infections as well as malaria*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 11, 1997.

- [34] H.C. Spencer, *Epidémiologie of malaria in «clinics in tropical medicine and communicable diseases»*, W.B. Saunders Company, 1, 1986.
- [35] T. Bensink A.H.W. Lensen T. Ponnudurai, G.J. van Gemert and J.H.E.T. Meuwissen, *Transmission blockade of plasmodium falciparum : its variability with gametocyte numbers and concentration of antibody*, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 81, 1987.
- [36] R. Leuenberger T.A. Smith and C. Lengeler. Child mortality and malaria transmission intensity in africa. Trends in Parasitol., 17, 2001.
- [37] R. Varga. Maladies parasitaires, *Factorization and normalized iterative methods*, in *Boundary problems in differential equations*, R. Langer, ed., university of Wisconsin Press, 1960.
- [38] M. O. Yattara, *Evaluation de la sensibilité in vivo de Plasmodium falciparum à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine, connaissances et attitudes pratiques des femmes sur le paludisme à Faladiè (cercle de Kati)*, Thèse de doctorat, 2005.

Annexe

Programme Scilab de v_p^* en fonction de α_2/α_1

```
global z y1 y2 x1 x2 rpvt v1 v2 d b Nt del1 del2
global a01 a02 a11 a12 a2 a3 p1 q1 p2 q2 u1 u2 v11 v12 f
y1=0.05; y2=0.09; d=1; b=0.2; f=0.6;
Nt=10;
rpvt=1:1:Nt;
z=rpvt-1;
a01=-4*z*y1^4;
a02=-4*z*y2^4;
a11=(1-18*z-27*z.^2)*y1.^2;
a12=(1-18*z-27*z.^2)*y2.^2;
a2=4;
a3=1;
p1=-a2.^2/3*a3.^2 + a11/a3;
p2=-a2.^2/3*a3.^2 + a12/a3;
q1=a2/27*a3*(2*a2.^2/a3.^2-9*a11/a3)+a01/a3;
q2=a2/27*a3*(2*a2.^2/a3.^2-9*a12/a3)+a02/a3;
del1=q1.^2+4/27*p1.^3;
del2=q2.^2+4/27*p2.^3;
u1=(-q1+sqrt(del1))/2).^^(1/3);
u2=(-q2+sqrt(del2))/2).^^(1/3);
v11=(-q1-sqrt(del1))/2).^^(1/3);
v12=(-q2-sqrt(del2))/2).^^(1/3);
x1=u1+v11-a2/3*a3;
x2=u2+v12-a2/3*a3;
v1=sqrt(b*d*x1); v2=sqrt(b*d*x2);
plot(rpvt,v1,"b",rpvt,v2,"r");
xtitle(" Vitesse de propagation de la résistances en km par jour", "alpha 2 /alpha 1", " Vitesse v*");
legend("y=0.05", "y=0.09");
```