



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Thèse

présentée par

Jean Luc DIMI

pour l'obtention du grade de:

Docteur de l'Université Paul Verlaine de METZ

Spécialité: Mathématiques

Option: Mathématiques appliquées

Analyse de modèles épidémiologiques

Applications

à des

modèles parasitaires,

à la

fièvre hémorragique Ebola

Salle Hermite UFR des lettres et des Sciences humaines

à soutenir le 28 avril 2006 devant le jury composé de:

Président : **Claude LOBRY**

Professeur, INRIA Sophia Antipolis, Université de Nice

Rapporteurs:

Claude LOBRY

Professeur, INRIA Sophia Antipolis, Université de Nice

Jean MAWHIN

Professeur, Université de Louvain la Neuve, Belgique

Examineurs:

Martin EICHNER

PhD, Université Eberhard Karl, Tübingen, Allemagne

Abderrahman IGGIDR

Chargé de Recherches INRIA, Metz

Directeur de these:

Gauthier SALLET

Professeur, Université Paul Verlaine, Metz

Remerciements

Ce travail rentre dans le cadre du projet « Mathématiques et malaria », initié en septembre 2000 lors de l'Ecole du CIMPA de Yaoundé (Cameroun). Et depuis le projet s'est transformé en Réseau EpiMath (Réseau d'Afrique Centrale de Modélisation Informatique et Mathématique en Epidémiologie et Immunologie)

J'adresse mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance au CIMPA, aux professeurs C. Lobry, G. Sallet, D. Békollé et N. Bitjong, organisateurs de cette école.

Gauthier Sallet a accepté de me recevoir, pendant quatre années universitaires au sein du projet Congé de l'INRIA, où j'ai pu bénéficier de tous les avantages de ce projet, et l'encadrement qu'il faut, tant du point de vue humain que scientifique. Les mots me manquent pour exprimer tous mes remerciements.

Mes sincères remerciements à Claude Lobry, qui pendant son passage à la direction du CIMPA, a impulsé une dynamique d'organisation des Ecoles du CIMPA en Afrique Noire. Il se fait qu'il est encore le rapporteur et membre du jury de cette thèse.

Je remercie également le Professeur Jean Mawhin pour avoir accepté d'être rapporteur et membre du jury de cette thèse.

Mes vifs remerciements au Dr Abderrahaman Igdir, membre du projet Congé et membre du jury, pour sa contribution à la réalisation de ce travail et aussi pour son aide importante et désintéressée lors de mon séjour à Metz.

Ma profonde gratitude et ma sympathie vont également à Philippe Adda. Durant mon séjour à Metz tu as su m'apporter l'aide et le soutien qu'il fallait dans mes moments difficiles.

La préparation d'une thèse nécessite une ambiance amicale et chaleureuse :

- Je remercie Mrs les Recteurs de l'Université Marien Ngouabi : Pr Charles Ngombé Mbalawa et Pr Georges Moyen pour l'attention qu'ils ont eue à mon égard pendant toute la durée de mon séjour en France.
- J'exprime ici mon amitié à tous les jeunes d'EpiMath qui régulièrement se retrouvent avec moi à Metz : Jean Jules Tewa, Samuel Bowong Tsakou, Joseph Mbang, Napoléon Bamé, Jean Claude Kamgang, ainsi qu'à A. Guiro du Burkina Faso et D. Ngom du Sénégal tous deux membres du Réseau EDP et Modélisation.
- Mes remerciements à tous mes amis d'Afrique Centrale, de chaque soir au Pavillon 6 de la Résidence

- universitaire que je vais devoir abandonner à la fin de ce travail : Sylvestre Koumba, Ida Sandra Matamba, Célestine Koumba, Cédric Moussadji, Béatrice Akare Biyoghe, pour leurs encouragements.
- Mes remerciements aussi à mes amis de la colonie congolaise qui m’ont toujours soutenu moralement : Cyr Makosso, Christian et Paulin Nkoua, Rodrigue Goma et José Luemba.
 - Mes vifs remerciements à Lucinda et Jean Claude Gakosso à Brazzaville, Gisèle et Denis Fourier (banlieue parisienne), Rebecca et Antoine Dimi à Orleans, Madeleine et Alphonse Ikama-Obambi à Villeneuve la Garenne, Akouli Gaston et Pourou François et Pr Ange Antoine Abena à Brazzaville ainsi que Mr et Mme P. et P. Bizitou à Pointe Noire au Congo.
 - Mes vifs remerciements à L’INRIA, principalement à Mme C. Wiemert pour tout ce qu’elle a été durant mon séjour à l’INRIA.
 - Mes vifs remerciement à ma femme Gisèle Virginie et à ma fille Oté Efinamoro pour avoir supporté mon absence, et aussi à ma grande famille, on sait combien elle est grande en Afrique.
 - En fin, je ne saurai remercier tous mes amis et collègues du Département de Mathématiques de l’Université Marien Ngouabi pour avoir su prendre en charge mes enseignements durant ces quatre dernières années.

Analyse de modèles épidémiologiques
Application à des modèles parasites
intra-hôtes
et
à la diffusion de la fièvre hémorragique
EBOLA

Jean Luc DIMI

Table des matières

1	Introduction générale	7
2	Biologie du paludisme	13
2.1	Introduction	13
2.2	Epidémiologie	13
2.3	Transmission et cycle du parasite	14
2.3.1	Chez l'homme : l'étape de schizogonie	15
2.3.2	Chez l'anophèle : l'étape de sporogonie	16
2.4	Diagnostic	17
2.5	Immunité	17
2.6	Données sur le paludisme	18
2.6.1	Projet Garki	18
2.6.2	Projet Dielmo et Ndiop	18
3	Historique des modèles intra-hôtes	21
3.1	Introduction	21
3.2	Modèles du type Anderson- May et Gupta	23
3.2.1	Modèle d'Anderson- May-Gupta [6]	24
3.2.2	Modèle de Hetzel- Anderson [45]	25
3.2.3	Le modèle de Hellriegel [42]	25
3.2.4	Modèles sur le V.I.H.	26
3.2.5	Modèle de Perelson-Kirschner-de Boer	27
3.3	Autres types de modèles	27
3.3.1	Modèle de Gravenor et Kwiatkowski [36]	27
3.3.2	les neuf modèles de Mckenzie et al. [77, 80, 79]	28
3.4	Conclusion	28

4	Notations, rappels et généralités	31
4.1	Systèmes différentiels	31
4.1.1	Stabilité des points fixes d'un système différentiel	31
4.1.2	Le concept de $\mathcal{R}_0$	32
4.1.3	$\mathcal{R}_0$ pour les maladies vectorielles	35
4.1.4	Calcul de $\mathcal{R}_0$ au sens de Diekmann [26, 27]	35
5	Etude des modèles intra-hôtes	39
5.1	Les modèles considérés	39
5.1.1	Les hypothèses	42
5.2	Caractérisation du modèle	43
5.2.1	Calcul de $\mathcal{R}_0$	44
5.2.2	Dissipativité du modèle	44
5.2.3	Modèles avec immunité	50
5.3	Stabilité de l'équilibre endémique dans les modèles sans immunité	51
5.3.1	les modèles sans immunité	51
6	Ebola	65
6.1	Introduction	65
6.2	Historique	66
6.3	Signes cliniques	67
6.4	Transmission du virus	67
6.5	Modèles dynamiques	68
6.5.1	Motivation	68
6.5.2	Le modèle de Chowell, Hengartner, Castillo-Chavez, Fenimore et Hyman [16]	69
6.5.3	modèles proposés	70
6.5.4	Le modèle sans funérailles familiales	70
6.5.5	Modèle avec la trace du contact avec isolation imparfaite	80
6.5.6	Equilibres endémiques	83
6.5.7	Deuxième équilibre	84
7	Conclusion	91

8	Annexe 1 : article soumis à SIAM J. Applied math	93
8.1	Introduction	93
8.2	Main Results	97
8.3	Proofs	102
8.3.1	Models with immunity	102
8.3.2	Models without immunity	106
9	annexe 2 : article accepté DCDS serie B	111
9.1	Introduction	111
9.2	An age-structured model for the dynamics of malaria infection	115
9.2.1	Boundedness of the trajectories and compact absorbing set	116
9.2.2	Global stability results	117
9.2.3	Comparison with known results	124
9.3	A simple model with two parasite strains	125
10	Références	131

Chapitre 1

Introduction générale

Les travaux présentés dans cette thèse, portent sur l'analyse des systèmes dynamiques non linéaires appliqués au paludisme et à la fièvre hémorragique Ebola. Les facteurs étiologiques de ces deux maladies sont respectivement un hématozoaire du genre *Plasmodium* par les anophèles femelles pour le paludisme et un filovirus, le virus Ebola, pour la fièvre hémorragique Ebola.

Sur le paludisme, nous nous intéressons aux phénomènes intra-hôtes, qui font l'essentiel du cycle de la vie du parasite en mettant en jeu l'humain, le milieu et l'agent vecteur qui est l'anophèle femelle. Ainsi les humains deviennent infectieux après avoir été infectés par des anophèles femelles infectées. Les anophèles s'infectent après un repas sanguin sur une personne infectée.

C'est à Ronald Ross (Prix Nobel 1902) que nous devons le premier travail mathématique sur le paludisme lequel, finalement, fait partie des premiers travaux précurseurs en épidémiologie mathématique. Le premier modèle mathématique de R. Ross (1911) [92] est le suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \alpha y(1 - x) - rx \\ \dot{y} = \beta x(1 - y) - \mu y \end{cases} \quad (1.1)$$

où x et y désignent respectivement la proportion d'humains infectés et celle d'anophèles infectées. Les paramètres α et β sont les différents taux d'incidence de l'infection dans les populations respectives des humains et des anophèles. Tandis que r et μ sont les taux suivant lesquels les humains et les anophèles quittent leurs classes d'infectieux respectives, soit par la guérison, soit par la mort.

Ronald Ross affirmait qu'il n'était pas nécessaire d'éliminer tous les moustiques pour faire disparaître le paludisme. Cette affirmation laissait sceptique les médecins de l'époque. Ross

a donc construit ce modèle pour conforter ces hypothèses. C'est la première introduction de la notion de seuil qui sera popularisée plus tard par Kermack et Mckendrick [57]. Ce seuil sera plus tard appelé $\mathcal{R}_0$ et est l'un des outils essentiels en épidémiologie. De nos jours il permet de calculer le taux de protection contre certaines pandémies ou encore la couverture vaccinale des maladies endémiques.

Le concept de $\mathcal{R}_0$ a été introduit par theophil Lotz [28] en 1880 dans un article sur l'éradication de la varicelle par la vaccination. Richard Böckh [39, 40], en 1886, l'a introduit en démographie pour le calcul du taux net de reproduction et il correspond à la propagation totale de la population.

Il a été ensuite repris par Sir Ronald Ross [92] dans son modèle sur le paludisme (Prix Nobel 1902), où il a fait remarquer qu'amener la population au dessous d'un certain seuil était suffisant pour éliminer le paludisme. Ce seuil dépend des facteurs biologiques tels que le taux de piqûres et la capacité vectorielle (rapport du vecteur à la population humaine). Kermack et Mckendrick [57], pour un modèle S.I.R., ont repris ce travail dans leur étude sur l'épidémie de peste à Londres (1665-1666) et à l'île de Bombay entre 17 décembre 1905 et le 21 juillet 1906, ainsi que sur le cholera à Londres en 1865. Ce modèle est le suivant :

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

Avec S les susceptibles, I les infectieux et R le nombre de ceux qui ont été soignés ont développé une immunité. S, I et R représentent des densités (par unité de surface par exemple dans le cas de McKendrick)

Le système a pour $\mathcal{R}_0$ suivant :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\gamma}; \quad N = S + I + R \quad (1.3)$$

La formulation actuelle de $\mathcal{R}_0$ a été considéré en épidémiologie par MacDonald [76] dans son étude sur le paludisme. Une autre technique de calcul est due à Diekmann et Heesterbeek [27, 26], que nous rappellerons dans le quatrième chapitre. En épidémiologie on définit $\mathcal{R}_0$ comme suit :

$\mathcal{R}_0$ est le taux de reproduction de base, c'est à dire, le nombre moyen de cas secondaires produits par un individu infectieux pendant la durée moyenne où il est infectieux quand il est introduit dans une population constituée totalement d'individus susceptibles

De nos jours beaucoup de mathématiciens, biologistes et médecins modélisateurs ont

étendu le champ d'applications du système Kermack et McKendrick à d'autres maladies infectieuses. En fait la littérature concernant l'épidémiologie mathématique a cru de façon exponentielle depuis le milieu du 20^{ème} siècle. La première édition du livre de Bailey [7] en 1957 citait environ 500 articles. Actuellement il n'est plus possible de donner une liste exhaustive des articles en épidémiologie mathématique : (dans la classification mathématique, l'épidémiologie est classée comme 92D30. Une requête pour les articles mathématiques références 9230, donne 1664 résultats dans Zentralblatt Math. La même requête dans MathScinet donne 1208 références pour la période de 1991 à 2005). Les modèles sont, en grande majorité, des modèles de transmission d'une maladie infectieuse. Par exemple on peut citer le modèle de Dietz- Molineaux -Thomas issu du projet GARKI. Le projet GARKI avait pour objectif d'étudier la possibilité d'interrompre la transmission du paludisme en associant diverses mesures d'attaque dans une zone jugée représentative de l'Afrique Occidentale. Le modèle devait tenir compte du choix des mesures d'attaque, de leurs dates et leur cycle d'application. Les mesures antipaludéennes étant, ici, une combinaison de l'administration de médicaments (chloroquine) et l'épandage de DDT dans les maisons.

La grande majorité des modèles est concernée par des modèles d'équations différentielles ordinaires déterministes (voir le survey d'Hethcote [28] qui contient plus de 200 références). Les modèles dits intra-hôtes, c'est à dire des modèles qui décrivent l'évolution d'un parasite (virus, bactérie, protozoaire) sont d'apparition relativement récente. A notre connaissance un des tout premiers modèles intra-hôtes pour le paludisme a été proposé par

Anderson, May et Gupta [6] en 1989.

L'intérêt des modèles intra-hôtes s'est développé en raison de l'infection au V.I.H.. La description du syndrome d'immunodéficience acquise a été décrit vers 1982. Son agent a été isolé en 1984. Le premier modèle de l'infection du V.I.H. a été proposé vers 1986. Mais le modèle le plus déterminant et qui a eu le plus de succès est celui proposé par Perelson en 1989 [89, 88]. Il se trouve que le modèle de Perelson et celui d'Anderson, May et Gupta sont mathématiquement isomorphes.

L'objectif des modèles intra-hôtes du paludisme, est de décrire la dynamique des différents niveaux d'états du parasite et leur interaction avec les cellules hôtes que sont les globules rouges parasités et les effecteurs d'immunité. Ces modèles ont trois buts principaux :

1) expliquer les observations par des hypothèses biologiquement convaincantes , c'est à dire la diversité des parasites ou le mécanisme de régulation de la densité ;

- 2) prédire l'impact des interventions, c'est à dire l'utilisation des médicaments antipaludéens ;
- 3) estimer les paramètres cachés. Un de ces paramètres étant la taille de la population sequestrée des *Plasmodium falciparum*.

Dans l'ensemble on peut dire que les modèles intra-hôtes du paludisme, sont bâtis selon le modèle de Anderson May et Gupta [6] ci-après sur les maladies infectieuses : où

- $x(t)$ désigne la concentration des globules rouges non infectés (RBC) par microlitre ;
- $y(t)$, la concentration des globules rouges infectés (PRBC) par microlitre ;
- $m(t)$ la concentration de mérozoïtes libres dans le sang par microlitre ;

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta m x \\ \dot{y} = \beta m x - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - \beta m x \end{cases} \quad (1.4)$$

Ce modèle n'a fait l'objet que de simulations numériques.

Les modèles suivants sont des modèles dérivés de celui d'Anderson May Gupta :

le modèle de Anderson Hetzel [45] correspond à celui de AMG, sauf que l'équation sur l'immunité comprend une loi logistique

- le modèle de Hellriegel [42] introduit dans le modèle de AMG trois changements : α) les gamétocytes sont générés à un taux donné à partir des globules rouges parasités ; β) un taux de naissance des effecteurs d'immunité ; γ) deux clones inoculés simultanément ou à des différents stades. La différence des taux d'invasion au niveau des globules rouges fait que le système de Hellriegel peut être considéré comme un modèle de compétition entre deux ou plusieurs espèces de parasites.

Il existe des modèles qui ne sont pas classables dans la classe des AMG, ceux écrits tels que celui Mason McKenzie et Bossert [77, 79, 80, 81] sur la production des gamétocytes par le *Plasmodium falciparum*. On peut citer les modèles de Gravenor et Kwiatkowski [36] qui concernent l'évolution des globules rouges infectés. La population est regroupée selon les âges. chaque groupe d'âge correspond aux différents stades d'évolution des érythrocytes, du jeune anneau au schizonte mûr.

Suivant les approximations que l'on fait dans la modélisation les modèles intra-hôtes peuvent différer ou non des modèles classiques S.E.I.R

En fait dans une bonne modélisation le terme quadratique $(-\beta x m)$ doit apparaître dans la dynamique du parasite libre. Cela correspond à la disparition du parasite à l'intérieur de la cellule. De nombreux auteurs ont négligé ce terme. Dans le cas où le modèle devient un modèle plus ou moins classique de transmission, cependant nous verrons que ce terme

introduit un comportement mathématique bien différent pour le modèle.

Ces derniers temps ces modèles ont été étudiés afin d'établir les critères de stabilité pour mieux rendre compte de l'état des comportements de ces maladies infectieuses. Notre travail, sur le paludisme, fait partie de cet effort de compréhension sur les modèles AMG et est divisé en quatre chapitre distincts.

Le chapitre 1 concerne la biologie du paludisme. Nous expliquons la vie du parasite tant dans l'agent vecteur que dans l'humain, ainsi que les différents types d'interventions de l'immunité. Il justifiera les hypothèses faites dans la modélisation.

Le chapitre 2 concerne l'historique des modèles intra-hôtes. Nous faisons une présentation non exhaustive des modèles intra- hôtes construits à partir de celui d'Anderson, May et Gupta et d'autres modèles.

Le chapitre 3 expose l'essentiel des outils qui nous seront nécessaires .

Le chapitre 4 expose l'analyse globale des modèles intra-hôtes, Un nouveau critère analytique pour la stabilité asymptotique globale a été proposé pour une classe de modèles épidémiologiques. Nous améliorons, ainsi, les conditions proposées par De Leenheer et H.Smith [24] dans le cas du système dynamique appliqué au modèle de l'infection au V.I.H. Ce chapitre est l'objet d'une publication acceptée dans la revue DCDS serie B (Discrete and Continuous Dynamical Systems).

La deuxième partie fait l'objet du chapitre 5. A partir des observations des épidémies nous donnons une esquisse de modèle dynamique plus adapté que celui proposé par Chowell et al. [16]. Ce modèle plus réaliste que son prédécesseur tient compte de la contamination à la maison, au dispensaire ou l'hôpital et lors des funérailles. Dans un premier cas nous présentons le modèle sans contamination aux obsèques et dans un deuxième cas où les obsèques sont prises en compte dans le cas où celles ci sont organisées par la famille, c'est le cas le plus répandu du fait des interventions souvent tardives des équipes sanitaires, et elles n'arrivent que quand le nombre de morts est élevé.

Du fait de la virulence du virus, les effets de l'immunité sont négligés dans le modèle. Enfin après le calcul de $\mathcal{R}_0$, nous étudions la stabilité globale du modèle comme dans la première partie sur le paludisme, cela nous conduit à étudier un modèle connu dans la littérature sous le nom de modèle à infectivité différentielle [47, 48]. Nous obtenons des résultats globaux sur ces modèles.

Chapitre 2

Biologie du paludisme

2.1 Introduction

Le paludisme est une maladie parasitaire causée par un hématozoaire du genre *Plasmodium* et transmise à l'homme par les moustiques femelles du genre anophèle. Il s'agit de la principale maladie parasitaire dans la mesure où selon les estimations de l'O.M.S. un à trois millions de personnes meurent de paludisme chaque année, soit environ une personne toutes les 30 secondes, dont particulièrement les femmes enceintes et les enfants. Pour les femmes enceintes, le paludisme est néfaste pour le développement de la grossesse à partir du deuxième trimestre. Les primipares sont plus susceptibles que les multipares. Si la grossesse arrive à terme, on constate souvent des bébés avec de petits poids à la naissance (environ 2.5kg en moyenne à la naissance). Enfin il faut noter que dans les zones où la transmission est élevée (en Afrique la zone équatoriale) , elles peuvent développer le paludisme sans fièvre ; tandis que dans les zones à transmission non élevée (En Afrique, la zone sahélienne), le paludisme est accompagné de fièvres et est souvent sévère. Chez les enfants, s'ils ne meurent pas, on constate l'anémie et la perte de poids.

2.2 Epidémiologie

Le paludisme est présent dans tous les continents du monde à des degrés divers :

- L'Afrique est le continent le plus touché avec environ 90% des cas de paludisme.
- En Asie et en Amérique Latine , les populations exposées sont celles vivant en zones tropicales.
- En Europe, dans le passé, le paludisme était fréquent dans les marais Pontins , autour de Rome , et son nom a été tiré de l'italien « mal- aria » ou « mauvais air ». Le nom de

paludisme lui vient du Poitou où Palud signifie marais.

Actuellement dans les pays occidentaux , on parle plutôt de « paludisme d'aéroport ». Des chroniques médicales parlent de cas avérés de personnes vivant aux abords des aéroports où débarquent des avions en provenance des pays d'endémie chronique, n'ayant jamais quitté leur pays ont été infectés par le paludisme.

Mais en dehors de ce paludisme d'aéroport, on ajouterait le cas des personnes qui n'ont jamais suivi la prophylaxie conseillée, adaptée aux pays visités.

Quatre espèces de parasites du genre *Plasmodium* sont responsables de la maladie chez l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*. Seul *Plasmodium falciparum* est responsable des cas mortels. L'infection à *Plasmodium falciparum* peut conduire à des cas de paludisme sévère ou de neuropaludisme

.

- Le *Plasmodium falciparum* s'attaque à tous les globules rouges jeunes ou vieux, cela peut entraîner une anémie sévère. Par ailleurs on observe le phénomène de séquestration.
- le *Plasmodium vivax* coexiste avec le *Plasmodium falciparum* dans de nombreuses parties du monde, mais surtout dans les régions tempérées
- Le *Plasmodium ovale*, est présent principalement en Afrique de l'Ouest . Il ne tue pas, mais selon, les chroniques médicales, peut entraîner des rechutes 4 à 5 fois après la première infection.
- Le *Plasmodium malariae*, presque présent partout dans le monde comme le *Plasmodium ovale*, ne tue pas mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la première infection.

2.3 Transmission et cycle du parasite

Les premiers travaux sur le paludisme sont dûs à Alphonse Laveran (prix Nobel 1907) en Algérie en 1880, lorsqu'il observait des cellules rondes ou en croissant pigmentées dans du sang des paludéens. Il constata la présence des filaments grêles et très transparents qui se mouvaient avec une grande agilité et dont la nature animée n'était pas contestable (phénomène d'exflagellation). Même si Laveran soupçonnait les moustiques d'être les vecteurs du paludisme, on doit à Sir Ronald Ross la compréhension du mécanisme de transmission du parasite du moustique à l'humain. Sur 300 espèces d'anophèles seules 60

peuvent transmettre le paludisme.

L'infection est provoquée par la piqûre d'une anophèle femelle, dont le développement des oeufs nécessite plusieurs repas sanguins.

2.3.1 Chez l'homme : l'étape de schizogonie

Cycle exo - erythrocytaire

Lors de sa piqûre, l'anophèle injecte dans le tissu sous-cutané ou parfois directement dans la circulation sanguine des parasites appelés sporozoïtes. Ces formes infestantes vont alors, environ 20 minutes après leur inoculation envahir les hépatocytes. A l'intérieur des cellules du foie le parasite va se multiplier. Les sporozoïtes se différencient en schizontes donnant lieu à une reproduction asexuée qui entraîne la formation de milliers de mérozoïtes. Ces mérozoïtes provoquent alors la rupture des hépatocytes et sont libérés dans le flot sanguin.

Ce cycle a une durée d'environ une semaine.

Cycle érythrocytaire

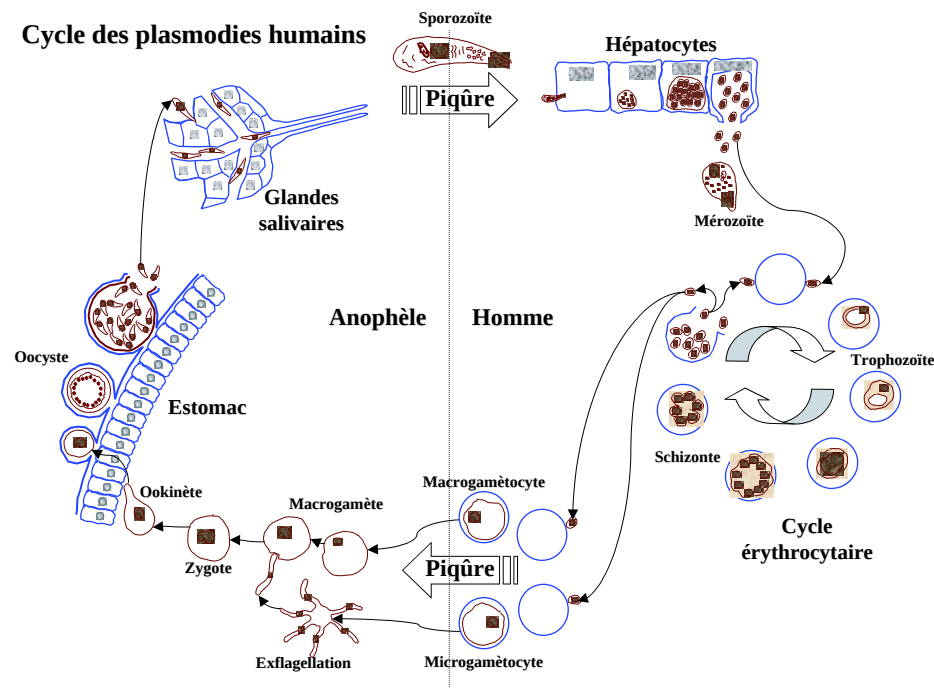


FIG. 2.1 – cycle érythrocytaire

Les mérozoïtes vont rentrer à l'intérieur des érythrocytes en plusieurs étapes dont la

durée totale n'excède pas vingt secondes .

Les mérozoïtes utilisent alors les nutriments mis à leur disposition par les érythrocytes et vont passer en 48 heures successivement d' un stade anneau au stade de jeunes trophozoïtes puis enfin en trophozoïtes matures, qui par multiplication asexuée donnent naissance à environ 20 mérozoïtes par parasite mature, formant un schizonte. Ces mérozoïtes sont libérés après la rupture de la membrane des érythrocytes et peuvent ainsi infecter d'autres globules rouges. Les formes en anneau, caractéristiques du *Plasmodium falciparum*, sont prédominantes dans la circulation périphérique.

Dans le cas de l'infection à *Plasmodium falciparum* les érythrocytes parasites sont sequestrés dans les micro vaisseaux de nombreux organes profonds incluant le cerveau. Ce processus de séquestration ne concerne que les érythrocytes contenant les parasites plus âgés.

Les érythrocytes contenant les jeunes parasites circulent librement et ce sont eux que l'on voit dans sang périphérique. Il n'existe pas de méthode directe pour mesurer la population totale des globules rouges parasités.

La séquestration est due à l'adhésion des érythrocytes infectés aux cellules endothéliales veineuses au moyen d'interactions spécifiques entre des molécules parasitaires avec des récepteurs correspondants.

L'existence de la séquestration a d'importantes conséquences dans le diagnostic du paludisme à *Plasmodium falciparum*, car lorsque les parasites sont séquestrés ils ne sont pas présents dans le sang périphérique et un frottis sanguin peut être négatif en dépit d'un tableau clinique suggestif.

Du point de vue de la modélisation les mesures observées sont celles des jeunes parasites.

Gamécytogenèse

Après quelques cycles une faible proportion de mérozoïtes, vont se différencier en gamétocytes haploïdes mâles ou femelles, qui seront ingérés par une anophèle femelle lors d'un repas sanguin.

2.3.2 Chez l'anophèle : l'étape de sporogonie

L' étape de gamétogenèse dans le tube digestif du moustique entraîne un zygote diploïde, qui après une différenciation en oocyste va libérer des sporozoïtes dans l'hémolymphe. Ces sporozoïtes se localisent ensuite dans les glandes salivaires de l'anophèle , qui

peut alors infecter un nouvel hôte.

2.4 Diagnostic

Il est difficile de définir un accès clinique du paludisme. Cependant la pratique courante est fonction de là où le malade se trouve, c'est ainsi qu'on peut définir trois cas possibles selon que l'on est en rase campagne avec dispensaire ou sans et en ville.

-En campagne sans dispensaire on considère un cas fébrile comme une manifestation palustre et donc tout en traitant la fièvre on traite aussi le paludisme.

-Si on dispose d'un dispensaire, en général celui-ci dispose d'un microscope et la technique de dépistage est celui dit de « la goutte épaisse ». Selon le niveau défini pour chaque zone un seuil donné permet de déclarer le paludisme ou pas.

- En ville où on dispose de laboratoires d'analyses de plus en plus sophistiqués on procède à la technique du frottis qui permet de bien déterminer la densité parasitaire du malade ou alors c'est la microscopie électronique pour des pays avec des laboratoires très bien équipés.

2.5 Immunité

Définition 1 *C'est l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient et de rejeter ce qui lui est étranger.*

Très grossièrement la réponse immunitaire se divise en une réponse cellulaire : des cellules spécialisées absorbent ou neutralisent ce qui est reconnu comme étranger, et en une réponse humorale, les anti-corps réagissent contre les parasites. Ces deux réponses sont liées. Parmi ces cellules on trouve lymphocytes T cytotoxiques (CTL). Les lymphocytes T auxiliaires jouent un rôle important dans l'activation des lymphocytes B qui conduiront à la production des anticorps et aussi à l'activation des cellules tueuses (NK, CTL, macrophages). Une infection paludéenne donnera lieu à un taux élevé de concentrations en divers anti-corps. On pense que les lymphocytes T du type CD4+ jouent un rôle essentiel dans la protection immunitaire contre les stades érythrocytiques. Les lymphocytes T sécrètent les cytokines qui jouent le rôle de messenger pour le bon fonctionnement du système immunitaire. Les mécanismes de la réaction innée, cellulaire comme humorales sont mal connues.

2.6 Données sur le paludisme

En Afrique les projets de lutte contre le paludisme ont commencé depuis longtemps, mais le plus connu des projets d'expérimentation et de récoltes des données est sans doute le projet Garki au Nigeria de 1969 à 1976.

2.6.1 Projet Garki

Ce projet de recherche OMS/ Gouvernement du Nigeria, conçu comme une entreprise limitée dans le temps, a permis la mise au point d'un modèle mathématique de transmission et l'essai de ce modèle au moyen de données réelles. Les programmes étaient les suivants :

- 1) Avoir des mesures entomologiques, parasitologiques et sérologiques et séro-immunologiques afin d'étudier leur relations. Avoir aussi des mesures météorologiques et cliniques afin de permettre l'étude de la prévalence des hémoglobines anormales dans la population.
- 2) La mesure des effets des interventions spécifiques, la pulvérisation du DDT seul ou accompagné d'administration des antipaludéens.
- 3) La construction d'un modèle mathématique de transmission de la maladie, c'est à dire chercher le lien entre les variables entomologiques et parasitologiques, et aussi la prise en compte de l'immunité.

Ce projet avait pour but de généraliser la lutte contre le paludisme en Afrique par l'épandage du DDT jusque dans les régions équatoriales.

Ce projet a vécu et depuis ces données ne répondent plus à la réalité actuelle du paludisme : résistance aux insecticides et chimiorésistance du Plasmodium.

Un autre projet pluridisciplinaire est celui initié par l'Institut Pasteur, l'IMTSSA, l'IRD et l'Université C. A. DIOP du Sénégal dénommé projet Dielmo/ Ndiop.

2.6.2 Projet Dielmo et Ndiop

Ce projet a pour objectif principal le suivi étroit, continu et de longue durée de l'histoire individuelle clinique, biologique et épidémiologique des populations de Dielmo et Ndiop. Ces deux villages ont été choisis en fonction de la présence de la maladie permanente pour le premier village et saisonnier pour le deuxième.

Quelques données sur Dielmo et Ndiop :

Les deux villages sont tous les deux situés en zone soudano-sahélienne, dans la région du Siné -Saloum dans la région de Fatick au Sénégal.

Le village de Dielmo a une population évaluée à environ 250 habitants au moment de la collecte des données. La saison des pluies dure de mi- juin à mi-octobre. Dielmo est situé au bord d'un cours d'eau, la Niema, qui rend la présence des moustiques permanente toute l'année et le paludisme holoendémique.

Le village de Ndiop a les mêmes caractéristiques que celui de Dielmo sauf qu'il est situé loin du cours d'eau, sa population est évaluée à environ 300 habitants

travail des équipes

Les différentes équipes avaient les missions suivantes :

- 1) surveillance clinique active, c'est à dire visite quotidienne ;
- 2) surveillance entomologique ;
- 3) surveillance parasitologique et sérologique : goutte épaisse une à huit fois par mois ; capillaire une à deux fois par mois ;
- 4) immunologie et génétique : prélèvement veineux une fois l'an ;
- 5) permanence médicale : 24h / 24, 365 jours / an. Ceci permet de diagnostiquer les accès palustres et la surveillance des traitements.
- 6) épidémiologie et paludologie ;
- 7) Immunologie et biologie moléculaire.

Ce projet a le mérite d'avoir généré un nombre important de données, il a fait l'objet de beaucoup de publications épidémiologiques.

Chapitre 3

Historique des modèles intra-hôtes

3.1 Introduction

Les premiers modèles mathématiques en épidémiologie ont concerné la transmission d'un agent vectoriel vers l'humain, où d'un humain à un autre. Ces derniers temps on s'intéresse aussi aux modèles intra-hôtes. Ces modèles intra-hôtes décrivent la dynamique des différentes étapes des parasites et leur interaction avec les cellules hôtes, en particulier les globules rouges et les effecteurs d'immunité. Durant cette dernière décennie, il y a eu un travail considérable sur la modélisation mathématique de l'infection à *Plasmodium falciparum* et aussi à d'autres maladies parasitaires [6, 4, 30, 35, 34, 36, 42, 45, 46, 77, 80, 79, 85, 93] . Une synthèse des modèles intra-hôtes du paludisme a été faite par Molineaux et Dietz [85]. D'habitude les modèles mathématiques sont fortement non linéaires, ce qui rend difficile l'étude des solutions analytiques. L'objet, dans ce chapitre, est de donner une étude non exhaustive de ces modèles. Le premier modèle intra-hôte est celui d'Anderson May et Gupta sur le paludisme ; il permet de se rendre compte de l'état des globules rouges infectés ou non et celui des mérozoïtes ainsi que de la réaction immunitaire.

Les modèles intra-hôtes décrivent l'interaction entre un hôte et son parasite. On considère ici des parasites qui ont des cellules cibles dans l'organisme. Par exemple *Plasmodium falciparum* a pour cellule cible les globules rouges sains. Le V.I.H. a pour cellule cible les lymphocytes auxiliaires T CD +4. Le parasite utilise la cellule cible pour se développer et se multiplier. A notre connaissance le premier modèle intra-hôte a été proposé par Anderson May Gupta en 1989. Il concernait le cycle érythrocytique de *Plasmodium falciparum* qui est le parasite du paludisme le plus virulent. Les modèles intra-hôtes ont été l'objet d'une intense recherche dans les années 1990 avec l'apparition du V.I.H. L'agent étiologique du SIDA a été isolé en 1984. Les premiers modèles mathématiques sont appa-

rus dès 1986.

Dans les années 1989, Perelson [88] a publié un des modèles qui a eu le plus de succès (Perelson A.S. 1989) et Perelson - Nelson [90] dans SIAM Review). le modèle AMG s'écrit (comme dans le papier original) :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x s \\ \dot{y} = \beta x s - \alpha y \\ \dot{s} = \alpha r y - d s - \beta x s \end{cases} \quad (3.1)$$

. le modèle de Perelson :

$$\begin{cases} \dot{T} = \Lambda - rT(1 - \frac{T+T_L}{T_{max}}) - k_1 VT - \mu_T T \\ \dot{T}_L = k_1 VT - \mu_T T_L - k_2 T_L \\ \dot{T}_A = k_2 T_L - \mu_b T_A - k VT \\ \dot{V} = N\mu_b T_A - k_1 VT - \mu_V V - cV - k VT \end{cases} \quad (3.2)$$

. La classe générale des modèles Perelson est [91]

$$\begin{cases} \dot{T} = \Lambda - d_T T - k VT \\ \dot{T}^* = k VT - \delta T^* \\ \dot{V} = N\delta T^* - cV - k VT \end{cases} \quad (3.3)$$

.

Les modèles (2.1) et (2.3) sont clairement isomorphes.

Le modèle sans le terme quadratique dans la dernière équation :

$$\begin{cases} \dot{T} = \Lambda - d_T T - k VT \\ \dot{T}^* = k VT - \delta T^* \\ \dot{V} = N\delta T^* - cV \end{cases} \quad (3.4)$$

est présenté comme le modèle fondamental en immunologie par May et Nowak [87] (virus dynamics : mathematical principles of immunology and virology) . Dans la dynamique intra-hôte, les modèles mathématiques permettent de décrire le comportement dans des différents niveaux d'état du parasite et son interaction avec les cellules hôtes que sont les globules rouges parasités et les effecteurs d'immunité. Ces modèles ont trois buts principaux :

- 1) expliquer les observations par des hypothèses biologiquement convaincantes, c'est à dire la diversité du parasite ou le mécanisme de régulation de la densité;
- 2) prédire l'impact de l'intervention, c'est à dire l'utilisation des médicaments antipaludéens;
- 3) estimer les paramètres cachés. Un de ces paramètres étant la taille de la population séquestrée des *Plasmodium falciparum*.

On peut classer ces modèles en deux catégories : ceux de Anderson May Gupta et leurs dérivés et les autres.

3.2 Modèles du type Anderson- May et Gupta

Le modèle originel AMG est le suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y - k_y I y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - k_m I m - \beta x m \\ \dot{I} = \rho_m I m + \rho_y I y - \mu_I I \end{cases} \quad (3.5)$$

x désigne la concentration en érythrocytes non parasités (RBC) ;

y la concentration en érythrocytes parasités (PRBC) ;

m la concentration en « effecteurs » du système immunitaire. Comme on l'a vu, le cycle érythrocytaire du paludisme déclenche un réseau de cellules immunitaires, de cytokines, d'anticorps et d'autres composants de la réponse immunitaire. Chaque élément de cette réponse obéit à une dynamique particulière. Cette diversité des agents du système immunitaire rend difficile une modélisation détaillée de la réponse du système immunitaire.

Les modèles AMG utilisent une approche phénoménologique du système immunitaire. La réaction du système immunitaire est représentée par un terme I représentant les effecteurs immunitaires. Cette variable n'est pas reliée à un facteur biologique particulier mais représente plutôt la force de la réponse immunitaire. Cela dit les contraintes sont les suivantes :

1- le système immunitaire répond à la présence du parasite en produisant plus d'effecteurs immunitaires.

2- les effecteurs immunitaires réduisent le nombre de parasites.

Dans cette modélisation la réponse innée, c'est à dire non spécifique est relayée avec la réponse spécifique acquise.

Pour étudier l'ensemble des cas nous rassemblons les modèles AMG et autres sous la forme unique :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y - k_y I y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - k_m I m - \beta x m \\ \dot{I} = g(m, I, y) \end{cases} \quad (3.6)$$

La fonction $f(x) - \mu_x x$ modélise la dynamique de la population des globules rouges. En l'absence des parasites, cette dynamique est donnée par $\dot{x} = f(x) - \mu_x x$. L'évolution des globules rouges est gouvernée par la fonction f . Dans le cas où $f(x) - \mu_x x = \Lambda - \mu_x x$, le recrutement des cellules non infectées se fait à chaque instant au taux Λ , à partir de la moelle osseuse. Ces cellules ont une durée moyenne de vie de $\frac{1}{\mu_x} = 120$ jours. Les globules

rouges non infectés sont reversés dans le compartiment des globules rouges infectés, ceci du fait de l'infection par l'action de masse au taux βxm . Ces cellules infectées meurent au taux de μ_y tous les deux jours ($\frac{1}{\mu_y} = 2 \text{jours}$), $\mu_y = 0.5$. Un érythrocyte infecté a une vie moyenne de $\frac{1}{\mu_y}$, quand il éclate il produit en moyenne r mérozoïtes, ce qui donne une production de $r\mu_y$ mérozoïtes par unité de temps. En général la rupture d'un érythrocyte donne de 8 à 32 mérozoïtes qui envahissent les globules rouges non infectés.

L'immunosensibilité des mérozoïtes libres (respectivement des cellules infectées) est modélisée par $\mathbf{k}_m$ (respectivement $\mathbf{k}_y$ pour les cellules infectées).

Il est raisonnable de supposer que $\mu_y \gg \mu_x$.

$f(x)$ peut aussi être écrit comme une fonction logistique, comme, ici, dans le cas du V.I.H. Nous supposons que $k_y > 0$, du moment où les observations suggèrent que la croissance de l'érythrophago cytose induite par les cytokines est une stratégie de défense pour maximiser l'élimination des globules rouges infectés dans l'hôte. Cependant on pense que la survie des globules rouges non infectés peut être réduite avec le temps. On peut alors insérer dans le modèle le terme $-k_x Iy$ dans l'équation différentielle en x . Ce terme représente certains effets causés par la présence des globules rouges parasités sur ceux non infectés. Les modèles intra-hôtes comportent le cycle érythrocytique et la réponse immunitaire.

Approximativement 16 merozoïtes sont produits par cellule sanguine infectée.

Ces modèles peuvent aussi s'adapter à d'autres types de maladies parasitaires (tel que le H.I.V.)

Nous ferons des hypothèses sur la fonction g cohérentes du point de vue biologique.

3.2.1 Modèle d'Anderson- May-Gupta [6]

Le premier modèle mathématique intra-hôte est celui d'Anderson, May et Gupta (AMG) :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta xm \\ \dot{y} = \beta xm - \mu_y y - k_y Iy \\ \dot{m} = r\mu_y y - \mu_m m - k_m Im - \beta xm \\ \dot{I} = \rho_m Im + \rho_y Iy - \mu_I I \end{cases} \quad (3.7)$$

Ces modèles n'ont pas été confrontés à des données réelles, seules les simulations ont été faites. Des conclusions tirées d'après les simulations, sont que la réponse immunitaire contre les mérozoïtes est moins effective que la réponse contre les globules rouges infectés, et donc s'il y avait un vaccin en vue contre le paludisme, il vaudrait mieux qu'il soit contre les antigènes des globules rouges infectés que contre les antigènes des mérozoïtes.

3.2.2 Modèle de Hetzel- Anderson [45]

Ce modèle diffère du modèle AMG par la dynamique du système immunitaire. Le système immunitaire est déclenché par des termes quadratiques dépendant de la concentration en parasites (globules rouges et mérozoïtes libres). Mais la dynamique de population des effecteurs est une loi logistique.

Il peut être considéré comme un modèle de Anderson May et Gupta corrigé.

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y - k_y I y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - k_m I m - \beta x m \\ \dot{I} = \rho_m I m + \rho_y I y + \mu_I I - \mu_I I^2 \end{cases} \quad (3.8)$$

Dans les simulations de ce système on obtient les mêmes conclusions que dans le modèle précédent, et aussi on montre que la parasitémie maximale est obtenue au bout de deux jours avec 70% de production.

3.2.3 Le modèle de Hellriegel [42]

Le modèle Hellriegel et al. diffère des modèles précédents en deux points :

Le reproche que l'on peut adresser aux précédents modèles est que le système immunitaire « disparaît », c'est à dire que I tend vers zéro quand il n'y a pas de parasite.

En particulier nous montrerons que du point de vue de la stabilité asymptotique le système immunitaire ne change rien, ce qui est un point faible.

Pour corriger cela le modèle de Hellriegel ajoute un terme ε de production constante.

En deuxième lieu le modèle de Hellriegel tient compte de plusieurs souches.

Par ailleurs ce modèle incorpore la production de gamétocytes qui sont considérés comme inoffensifs pour l'organisme hôte mais jouent un rôle important dans la propagation du paludisme.

Ce modèle (avec les mêmes significations de Λ , β , différents μ_i , ($i= x, y$ ou m)) et r est le suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta_1 m_1 x - \beta_2 m_2 x \\ \dot{y}_1 = \beta_1 m_1 x - (c_1 + \mu_y) y_1 - (k_{11} I_1 + k_{12} I_2) y_1 \\ \dot{y}_2 = \beta_2 m_2 x - (c_2 + \mu_y) y_2 - (k_{21} I_1 + k_{22} I_2) y_2 \\ \dot{g}_1 = c_1 y_1 - \alpha_y g_1 - (l_{11} I_1 + l_{12} I_2) g_1 \\ \dot{g}_2 = c_2 y_2 - \alpha_y g_2 - (l_{21} I_1 + l_{22} I_2) g_2 \\ \dot{m}_1 = r \mu_y y_1 - \mu_m m_1 - \beta_1 m_1 x - (h_{11} I_1 + h_{12} I_2) m_1 \\ \dot{m}_2 = r \mu_y y_2 - \mu_m m_2 - \beta_2 m_2 x - (h_{21} I_1 + h_{22} I_2) m_2 \\ \dot{I}_1 = I_1 (\sigma_1 m_1 + \gamma_1 y_1 + \lambda_1 g_1) - \mu_I I_1 + \frac{\varepsilon}{2} \\ \dot{I}_2 = I_2 (\sigma_2 m_2 + \gamma_2 y_2 + \lambda_2 g_2) - \mu_I I_2 + \frac{\varepsilon}{2} \end{cases} \quad (3.9)$$

avec :

g : densité de globules rouges ayant des gamétocytes ;

c : taux de différenciation des parasites asexués dans les gamétocytes ;

γ : taux de prolifération des cellules immunes en réponse aux globules rouges infectés ;

σ : taux de prolifération des cellules immunes en réponse aux mérozoïtes ;

λ : taux de prolifération des cellules immunes en réponse aux gamétocytes ;

l , taux d'élimination des gamétocytes par les cellules immunes ;

h : taux d'élimination des gametocytes par les cellules immunes ;

k : taux d'élimination des globules rouges infectés par les cellules immunes ;

3.2.4 Modèles sur le V.I.H.

Les deux modèles de type Anderson May et Gupta adaptés à la dynamique du V.I.H. sont ceux de Perelson - Nelson [90] et Nowak-May [86, 87] . Ils étudient la dynamique de la maladie dans une personne infectée.

$$\begin{cases} \dot{T} = f(T) - kVT \\ \dot{T}^* = -\beta T + kVT \\ \dot{V} = -\gamma V + N\beta T^* + ukVT \end{cases} \quad (3.10)$$

avec T la taille de la population des cellules CD_4^+ , T^* , celle des cellules CD_4^+ infectés et V la concentration des virus libres dans le sang.

$u=0$ ou 1

On est en présence du modèle de Perelson- Nelson si $f(T)=\delta - \alpha T + pT(1 - \frac{T}{T_{max}})$ et celui de Nowak-May si $f(T)=\delta - \alpha T$.

Les paramètres α , β et γ sont les taux respectifs de mortalité des globules rouges non infectés, des globules rouges infectés et du virus ; k est le taux de contact entre le virus et et le globule rouge non infecté ; δ le taux constant de production de lymphocytes T ; p est le taux de croissance dans la loi logistique et T_{max} est la capacité maximale de production de globules rouges.

Ces deux modèles permirent à De Leenher et Smith de donner les conditions suivantes de stabilité : L'équilibre endémique est stable pour $R_0 > 1$ si $f'(t) < 0$ pour $T \in [0, \bar{T}]$ et que

$$0 < \alpha = - \max_{T \in [0, \bar{T}]} f'(T), kf(0) - \min(\alpha^*, \beta)\beta < 0$$

3.2.5 Modèle de Perelson-Kirschner-de Boer

Ce modèle est le modèle évolué sur le V.I.H. de celui de Perelson Nelson.

$$\begin{cases} \dot{T} = \Lambda - \mu_T T + \alpha x \left(1 - \frac{T+T^*+T^{**}}{T_{max}}\right) - kVT \\ \dot{T}^* = kVT - \mu_T T - \beta T^* \\ \dot{T}^{**} = \beta T^* - \mu_T T^{**} \\ \dot{V} = N\mu_T T^{**} - \gamma V - kVT \end{cases} \quad (3.11)$$

où T est la taille de la population des cellules $CD4^+$;

T^* , la taille des cellules $CD4^+$ infectés en latence, tandis que T^{**} est celle des $CD4^+$ infectés actifs.

V est la taille de la population du V.I.H..

N est le nombre de virus libres produits par une cellule $CD4^+$. et N_{crit} étant le nombre critique de progénie demandés pour l'infection endémique.

k est le taux constant de passage de l'état des cellules libres à celui d'infectés pour les virus libres.

β : taux de passage de l'état de cellules infectés latents à celui de infectés actifs.

Dans l'article les auteurs ont fait une analyse globale du système et ils ont donné les conditions de stabilité du point d'équilibre endémique, à partir du critère de Routh-Hurwitz, et montrent qu'il existe un point critique N_{crit} tel que si : $N > N_{crit}$ l'équilibre d'état non infecté est instable, il est globalement stable si $N < N_{crit}$. Des simulations sont faites pour appuyer les conclusions théoriques.

3.3 Autres types de modèles

3.3.1 Modèle de Gravenor et Kwiatkowski [36]

Les modèles de Gravenor et Kwiatkowski ne regardent que la population des globules rouges infectés (PRBC). La population est regroupée selon les âges d'infection. Chaque groupe d'âge d'infection correspond aux différents niveaux d'évolution des érythrocytes, du jeune anneau au schizonte mûr. Soit n compartiments correspondant à n stades, on a le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = r\lambda_n - (\mu_1 + \lambda_1)y_1 \\ \dot{y}_2 = \lambda_1 y_1 - (\mu_2 + \lambda_2)y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_i = \lambda_{i-1}y_{i-1} - (\lambda_i + \mu_i)y_i \\ \dots \\ \dot{y}_n = \lambda_{n-1}y_{n-1} - (\lambda_n + \mu_n)y_n \end{cases} \quad (3.12)$$

Le taux de transition d'un compartiment i à un autre $i+1$ est de λ_i , et le taux de mortalité est μ_i . L'étape n est celle de la rupture de l'érythrocyte donnant ainsi r mérozoïtes qui envahissent instantanément les nouveaux érythrocytes qui à leur tour donnent $r\lambda_n$ érythrocytes du stade 1.

Dans ce modèle les k premiers stades $y_1 + \dots + y_k$ sont observés, les autres sont considérés comme séquestrés.

Nous avons montré ci-dessus la combinaison de ce modèle avec celui d'Anderson -May - Gupta.

3.3.2 les neuf modèles de Mckenzie et al. [77, 80, 79]

Ces modèles considèrent les formes asexuées, les gamétocytes et les effecteurs du système immunitaire. Pour être plus précis c'est la densité des globules rouges infectés qui est considérée. Si on note par y la concentration en globules rouges parasités, g la concentration en gamétocytes, et I la concentration en effecteurs, les equations sont :

$$\begin{cases} \dot{y} = ay - cIy - f_i(y, I) \\ \dot{g} = f_1(y, I) - pg \\ \dot{I} = f_2(y, I) - cIy - qI \end{cases} \quad (3.13)$$

Pour les auteurs

$$f_1 = \begin{cases} g_a y \\ g_b y \cdot I \\ g_c y^2 \end{cases} \quad (3.14)$$

et

$$f_2 = \begin{cases} s_1 y \\ s_2 I y \\ s_3 y \cdot I(t - \tau) \end{cases} \quad (3.15)$$

La dynamique des globules rouges infectés est extrêmement simplifiée. Dans tous les cas le D.F.E. est $(0,0,0)$.

Dans le cas où $f_1 = g_a y$ le D.F.E. est stable si $g_a > a$, instable si $g_a < a$.

Si f_1 n'est pas $g_a y$ mais $g_b y I$ ou $g_c y^2$ le D.F.E. est instable. Cela voudrait dire que dans tous les cas la maladie ne disparaît pas. Ce qui n'est pas observé dans la réalité. Voir à ce sujet les cas de malariathérapie.

3.4 Conclusion

Nous avons dans ce chapitre fait une synthèse non exhaustive des modèles dynamiques et stochastiques. Il existe peu de modèles discrets (Molineaux, Kwiatkowski-Nowak). Ces

modèles discrets sont difficiles à étudier en raison du petit nombre d'outils disponibles pour leur analyse, au contraire des équations différentielles ordinaires. de plus une équation différentielle ordinaire peut être considérée comme une bonne approximation d'un système discret.

Avec le développement des calculateurs et aussi des rencontres entre biologistes et modélisateurs, on verra apparaître des modèles plus compliqués de type systèmes dynamiques stochastiques, et donc aussi des études plus approfondies de ces modèles.

Chapitre 4

Notations, rappels et généralités

4.1 Systèmes différentiels

Nous donnons ici les notations utilisées dans la suite de ce travail.

Soit $x \in \mathbb{R}^n$, $f(x) \in \mathbb{R}^n$, D un ouvert de $\mathbb{R}^n$. On considère le système différentiel suivant :

$$\dot{x} = X(x) \quad (4.1)$$

avec les conditions initiales $x(0) = x_0$

On supposera que X est de classe C^1

La solution, dans l'espace des phases $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, décrit une trajectoire ou une orbite.

On notera $X_t(x_0)$ l'unique solution du problème de Cauchy :

$$\begin{cases} \dot{x} = X(x) \\ x(0) = x_0 \end{cases} \quad (4.2)$$

On notera $\gamma^+(x_0)$ la trajectoire issue de x_0 , autrement dit :

$$\gamma^+(x_0) = \{X_t(x_0) \mid t \geq 0\}$$

Définition 2 [97] : le système (3.2) est dit *coopératif* sur l'ouvert Ω si la matrice Jacobienne a ses termes hors diagonaux positifs en tout point de Ω . Le système est dit *compétitif* sur Ω si le système opposé $\dot{x} = -X(x)$ est coopératif.

4.1.1 Stabilité des points fixes d'un système différentiel

Définition 3 $\bar{x}$ est un point fixe du système différentiel (3.2) s'il vérifie l'équation $X(\bar{x}) = 0$.

Définition 4 : Un point fixe $\bar{x}$ de $\mathbb{R}^n$ est stable si :

$$\forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0 \text{ tel que } \|x(0) - \bar{x}\| < \delta \Rightarrow \|x(t) - \bar{x}\| < \varepsilon \quad (4.3)$$

où $x(t) = X_t(x(0))$.

Si de plus

$$\exists \delta_0 \text{ tel que } 0 < \delta_0 < \delta \text{ et } \|x(0) - \bar{x}\| < \delta_0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \bar{x} \quad (4.4)$$

$\bar{x}$ dit est asymptotiquement stable.

Si $\bar{x}$ n'est pas stable, il est dit instable.

Définition 5 : (Attractivité) Soit $X_t(x_0)$ l'unique trajectoire issue du point x_0 . Le point d'équilibre $\bar{x}$ est dit attractif s'il existe un voisinage de $D \subset \mathbb{R}^n$ de $\bar{x}$ tel que pour toute condition initiale x commençant dans D , la solution correspondante $X_t(x)$ de (3.2) est définie pour tout $t \geq 0$ et tend vers $\bar{x}$ lorsque t tend vers l'infini.

Le point d'équilibre $\bar{x}$ est dit globalement attractif si $\lim_{t \rightarrow \infty} X_t(x_0) = \bar{x}$, pour toute condition initiale $x \in D$

Le bassin d'attraction $\mathfrak{A}(\bar{x})$ est l'ensemble de tous les états $x \in D$ tels que :

$$\lim_{x \rightarrow \infty} X_t(x) = \bar{x}$$

Définition 6 : Le point $\bar{x}$ est un point d'équilibre asymptotiquement stable pour le système (3.2) s'il est stable et attractif.

x_0 est globalement asymptotiquement stable s'il est stable et globalement attractif

Définition 7 Un ensemble $E \subset \mathbb{R}^n$ est dit positivement invariant si pour tout point $x \in E$,

$$\gamma^+(x) \subset E$$

Cela revient à dire que $\forall t \geq 0, X_t(E) \subset E$

4.1.2 Le concept de $\mathcal{R}_0$

Le nombre de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ est un concept clé en épidémiologie et sans conteste une des idées importantes que les mathématiques ont apporté à la théorie des épidémies. Cette quantité, sans dimension, est le nombre moyen de cas secondaires, engendré par un individu infectieux typique durant sa période d'infectiosité, quand il est introduit dans

une population constituée entièrement de susceptibles. On suppose également qu'il n'y a pas eu d'intervention.

Cette notion de temps moyen d'infectiosité est associée au temps moyen de séjour dans le compartiment des infectieux.

Ce concept est utilisé en écologie, démographie et en épidémiologie. L'apparition de $\mathcal{R}_0$ est relativement récente en épidémiologie et date des années 1980. Depuis une vingtaine d'années $\mathcal{R}_0$ est de plus en plus utilisé dans des situations de plus en plus réalistes et sur des modèles de plus en plus compliqués.

Le concept trouve sa base en démographie. Le directeur du bureau des statistiques de Berlin, Richard Böckh introduit et calcule ce qu'il appelle « la propagation totale de la population » (K. Dietz). Dans ce contexte $\mathcal{R}_0$ est le nombre moyen de naissance de filles produit par une femme durant sa vie entière. C'est A. Lotka (1913) qui introduit la notation $\mathcal{R}_0$ et reconnaît la formule de Böckh

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^\infty p(a) \beta(a) da$$

où $p(a)$ désigne la probabilité pour une femme de survivre à l'âge a et $\beta(a)$ le taux de naissance des filles à l'âge a .

En épidémiologie la première note qui anticipe la notion de $\mathcal{R}_0$ est due à Theophil Lotz (1880) (Nichiura, Dietz, Eichner 2006). D'autres auteurs introduisent la notion de seuil qui n'est pas forcément la même. Il se trouve que $\mathcal{R}_0$ est un seuil. A savoir que si

$\mathcal{R}_0 < 1$ l'équilibre sans maladie est localement asymptotiquement stable et si $\mathcal{R}_0 > 1$ il est instable. Mais bien d'autres quantités peuvent jouer ce rôle. Par exemple $\mathcal{R}_0^n$ pour $n > 0$. Seul $\mathcal{R}_0$ a une interprétation biologique. C'est ainsi que P.D. Enk'o a écrit le premier modèle épidémique.

Si l'on considère la fonction de survie dans un compartiment d'infectieux, on note $\mathcal{F}(a)$ la probabilité de quitter ce compartiment après un temps a . Si $\beta(a)$ est la probabilité pour un individu infectieux de créer un autre infectieux on retrouve

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^\infty \beta(a) \mathcal{F}(a) da$$

On retrouve ensuite Ross qui décrit le premier modèle différentiel et donne des conditions de seuil. Mais le concept en lui-même n'est pas dégagé. La notion fut d'abord vraiment introduite par MacDonald dans le contexte du paludisme (1952). En 1975 quatre articles

montrent l'importance du concept (Dietz, Hethcote, Becker). L'atelier de Dahlem, organisé par May and Anderson en 1982 popularise cette notion. Enfin l'article de Diekmann et al. fonde mathématiquement le concept pour toute une série de modèles.

L'importance de $\mathcal{R}_0$ est qu'en un certain sens il donne une idée de l'effort nécessaire pour faire disparaître la maladie. C'est ainsi que dans le modèle classique de Kermack-McKendrick

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta S I \\ \dot{I} = \beta S I - \gamma I \\ \dot{R} = \gamma I \end{cases} \quad (4.5)$$

Avec ce modèle la vitesse de sortie par individu est constante. Cela caractérise les processus dont la durée dans le compartiment est exponentiellement distribué.

On montre alors facilement que $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$ où N est la population totale constante. Si $\mathcal{R}_0 > 1$ alors il y a épidémie, sinon l'épidémie ne se manifeste pas. Si on immunise une fraction pN de la population. Le nouveau $\mathcal{R}_0^{\text{new}}$ devient $p\mathcal{R}_0$. Pour éviter une épidémie avec ces mesures, il faut $\mathcal{R}_0^{\text{new}} < 1$, soit encore

$$p > 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$$

Dans le cadre des programmes de surveillance des épidémies, il est nécessaire de connaître la valeur de $\mathcal{R}_0$ correspondant à ces épidémies. Ainsi si :

- si $\mathcal{R}_0 < 1$, on peut dire que l'épidémie disparaît ;
- Si $\mathcal{R}_0 \geq 1$ l'épidémie ne peut être contenue que si des mesures exceptionnelles sont prises pour protéger la population des susceptibles. On calcule alors le taux p^* minimum de la population à protéger :

$$p^* = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \quad (4.6)$$

Dans ce cas les types de mesures à prendre sont les suivantes, selon les valeurs estimées de p :

- L'isolation pour prévenir le reste de la population contre l'épidémie.
- La quarantaine, c'est à dire l'isolation ou la restriction des mouvements de la population ;
- La vaccination en anneau on vaccine dans ce cas les proches de ceux qui sont en contact avec les malades mais qui n'ont pas encore développé la maladie ;
- la vaccination de masse dans le cas où p est supérieur à 90% ;
- Le changement de comportement si p est faible, environ 20%.

Dans le livre d' Anderson et May , page 70 [5] on a les cas suivants où $\mathcal{R}_0$ est très grand :

TAB. 4.1 – quelques cas où $\mathcal{R}_0$ est grand :

Epidémie	localité géographique	années	$\mathcal{R}_0$
Rougeole	Cirencester, Angleterre	1947-50	13-14
Coqueluche	Maryland, USA	1943	16-17
Rubéole	Gambie	1976	15-16

4.1.3 $\mathcal{R}_0$ pour les maladies vectorielles

Comment définir le nombre de reproduction de base pour des maladies vectorielles. Traditionnellement c'est le nombre de cas humains qu'un cas peut engendrer pendant sa période d'infection via la population de vecteurs. Cependant d'autres auteurs Diekmann et al.[26, 27] définissent $\mathcal{R}_0$ comme le nombre de cas par génération, autrement dit pour une infection vecteur-hôte on prendra alors la racine carrée du nombre de reproduction de base classique.

Il y a plusieurs façons de calculer $\mathcal{R}_0$. On peut l'estimer de façon heuristique et ensuite vérifier que c'est un seuil.

4.1.4 Calcul de $\mathcal{R}_0$ au sens de Diekmann [26, 27]

Les systèmes différentiels qui sont étudiés le long de ce travail sont des modèles épidémiologiques et se présentent sous forme de modèle compartimental. Nous rappellerons ici pour la commodité du lecteur une technique permettant de calculer de façon simple $\mathcal{R}_0$. Une façon élémentaire de calculer un seuil paramétrique équivalent au seuil $\mathcal{R}_0$ est de donner une condition suffisante de locale stabilité, pour le système, en écrivant par exemple le critère de Routh-Hurwitz pour la matrice Jacobienne calculée au point d'équilibre sans maladie. Cette méthode est applicable, de façon pratique, au plus jusque la dimension 4. Le travail de thèse de JC. Kamgang permet de l'affranchir de cette limitation.

Cette méthode s'applique au cas où la matrice Jacobienne est de Metzler au point d'équilibre étudié ce qui est souvent le cas. Une matrice de Metzler est une matrice dont les termes hors diagonale sont positifs.

On considère sur $\mathbb{R}^n$ un système qui peut se mettre sous la forme :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = A_1(x_1, x_2)(x_1 - x_1^*) + A_{12}(x_1, x_2)x_2 \\ \dot{x}_2 = A_2(x_1, x_2)x_2 \end{cases} \quad (4.7)$$

où $A_1(x)$ et $A_2(x)$ sont des matrices C^1 de dimension appropriée.

On note $x : (x_1, x_2)$ et l'on suppose que le système :

$$\dot{x}_1 = A_1(x)(x_1 - x_1^*)$$

est globalement asymptotiquement stable en x_1^* . Pour que le système soit bien posé, il faut qu'il laisse l'orthant positif invariant. Il est suffisant que les sous matrices $A_1(x)$ et $A_2(x)$ soient de Metzler et la matrice $A_{12}(x)$ positive pour tout x dans l'orthant positif. On fera cette hypothèse.

Pour le système (4.7) le point $(x_1^*, 0)$ est un point d'équilibre. On pourra l'appeler équilibre sans maladie, que l'on appellera aussi D.F.E. (disease free equilibrium). Si le système (4.7) représente une dynamique d'infection où x_1 représente les « individus » sains et x_2 les éléments infectés et infectieux.

Le Jacobien de (4.7) au D.F.E. est :

$$\begin{bmatrix} A_1(x_1^*, 0) & A_{12}(x_1^*, 0) \\ 0 & A_2(x_1^*, 0) \end{bmatrix} \quad (4.8)$$

Par un argument sur les systèmes triangulaires, le système (4.7) sera asymptotiquement stable (localement) si $A_2(x_1^*, 0)$ est une matrice stable. Si elle est instable le D.F.E est instable par le théorème de linéarisation.

Toute condition nécessaire et suffisante pour que la matrice de Metzler $A_2(x_1^*, 0)$ soit stable est donc une condition de seuil. Dans beaucoup de cas cette condition pourra s'écrire $R_0 < 1$.

Par exemple pour le modèle AMG généralisé :

Propriété 1 pour le modèle AMG :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{r\beta x^* \mu_y}{(\mu_y + k_y I^*)(\mu_m + k_m I^* + \beta x^*)} \quad (4.9)$$

Preuve Notons $\mathcal{T}_0$ la quantité $\frac{r\beta x^* \mu_y}{(\mu_y + k_y I^*)(\mu_m + k_m I^* + \beta x^*)}$ il est clair que si $\mathcal{T}_0 < 1$ alors $A_2(x^*, I^*, 0, 0)$ est stable. Pour montrer que $\mathcal{T}_0$ est bien $\mathcal{R}_0$ il suffit de recourir à l'interprétation biologique et de montrer que c'est bien le nombre moyen de parasites en-

gendré par un seul parasite au cours de sa vie moyenne dans une population de cellule hôtes saines

On se place au D.F.E. : $(x^*, I^*, 0, 0)$, et l'on introduit un unique mérozoïte. Sa vie moyenne sera (au D.F.E.) $\frac{1}{\mu_m + k_m I^* + \beta x^*}$. Il va infecter $\frac{\beta x^*}{\mu_m + k_m I^* + \beta x^*}$ érythrocytes. Ces érythrocytes auront une vie moyenne de $\frac{1}{\mu_y + k_y I^*}$ et produisent r nouveaux mérozoïtes à un taux μ_y le nombre de mérozoïtes secondaires sera :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{r\beta x^* \mu_y}{(\mu_y + k_y I^*)(\mu_m + k_m I^* + \beta x^*)} = \mathcal{I}_0.$$

Chapitre 5

Etude des modèles intra-hôtes

5.1 Les modèles considérés

L'objectif de ce chapitre est de faire une étude générale de la stabilité des modèles intra-hôtes associés au paludisme. Une partie de ce travail est acceptée dans la revue DCDS serie B. En 1989 Anderson May et Gupta ont proposé le modèle suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y - k_y I y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - k_m I m - \beta x m \\ \dot{I} = \rho_m I m + \rho_y I y - \mu_I I \end{cases} \quad (5.1)$$

Ce modèle a par la suite fait l'objet d'adaptations diverses :

le modèle de Hentzel - Anderson

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y - k_y I y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - k_m I m - \beta x m - \beta y m \\ \dot{I} = \rho_m I m + \rho_y I y + a I - b I^2 \end{cases} \quad (5.2)$$

le modèle de Hellriegel

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta_1 m_1 x - \beta_2 m_2 x \\ \dot{y}_1 = \beta_1 m_1 x - (c_1 + \mu_y) y_1 - (k_{11} I_1 + k_{12} I_2) y_1 \\ \dot{y}_2 = \beta_2 m_2 x - (c_2 + \mu_y) y_2 - (k_{21} I_1 + k_{22} I_2) y_2 \\ \dot{g}_1 = c_1 y_1 - \alpha_y g_1 - (l_{11} I_1 + l_{12} I_2) g_1 \\ \dot{g}_2 = c_2 y_2 - \alpha_y g_2 - (l_{21} I_1 + l_{22} I_2) g_2 \\ \dot{m}_1 = r \mu_y y_1 - \mu_m m_1 - \beta_1 m_1 x - (h_{11} I_1 + h_{12} I_2) m_1 \\ \dot{m}_2 = r \mu_y y_2 - \mu_m m_2 - \beta_2 m_2 x - (h_{21} I_1 + h_{22} I_2) m_2 \\ \dot{I}_1 = I_1 (\sigma_1 m_1 + \gamma_1 y_1 + \lambda_1 g_1) - \mu_I I_1 + \frac{\epsilon}{2} \\ \dot{I}_2 = I_2 (\sigma_2 m_2 + \gamma_2 y_2 + \lambda_2 g_2) - \mu_I I_2 + \frac{\epsilon}{2} \end{cases} \quad (5.3)$$

Ces modèles n'ont pas été l'objet d'études mathématiques. Ils ont été analysés par simulation. Nous allons analyser mathématiquement ces modèles, pour cela nous allons

les mettre sous une forme unique :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y - k_y I y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - k_m I m - u \beta x m - v \beta x y \\ \dot{I} = g(m, y, I) - \mu_I I \end{cases} \quad (5.4)$$

où $x(t)$ désigne la concentration des globules rouges non infectés (RBC) par microlitre ;
 $y(t)$ la concentration des globules rouges infectés (PRBC) par microlitre ;
 $m(t)$ la concentration de mérozoïtes libres dans le sang par microlitre ;
et $I(t)$ est la population des effecteurs d'immunité par microlitre.

La fonction $f(x) - \mu_x x$ modélise la dynamique de la population des globules rouges. En l'absence des parasites, cette dynamique est donnée par $\dot{x} = f(x) - \mu_x x$. L'évolution des globules rouges est gouvernée par la fonction f . Dans tous les modèles présentés la fonction f est une fonction de la forme $f(x) = \Lambda$. Le recrutement des cellules non infectées se fait à chaque instant au taux Λ , à partir de la moelle osseuse, et ont une durée moyenne de vie d'environ $\frac{1}{\mu_x} = 120$ jours. Les globules rouges non infectés sont reversés dans le compartiment des globules rouges infectés, modélisés par l'action de masse au taux $\beta x m$. Ces cellules infectées meurent au taux de μ_y tous les deux jours, $\frac{1}{\mu_y} \approx 2 \text{ jours}$, soit $\mu_y = 0.5$. Les mérozoïtes libérés meurent au taux de μ_m mérozoïtes par unité de temps ou infectent les nouvelles cellules sanguines. En général la rupture d'un érythrocyte donne de 8 à 32 mérozoïtes qui envahissent les globules rouges non infectés. Si l'on tient compte de la réaction immunitaire, les parasites sont en principes attaqués par celui-ci. Les modèles AMG et dérivés proposent une seule catégorie « des effecteurs » du système immunitaire. Ceux ci agissent sur les globules rouges parasités et les mérozoïtes libres.

Les paramètres u et v dans le modèle prennent la valeur 0 ou 1. En effet dans certains modèles le terme $-\beta x m$ qui apparait dans l'équation en $\dot{m}$ du modèle AMG n'est pas pris en compte. C'est le cas du modèle Anderson [4] et de tous les modèles de Nowak et May [87], baptisés modèle de base de l'immunologie. Dans cette modélisation cela permet à un mérozoïte d'envahir plusieurs globules rouges. L'argument donné par ces auteurs est que l'absorption des parasites « libres » par les cellules est négligeable et que la durée de vie moyenne $\frac{1}{\mu_m}$ est très courte comparée à la vitesse avec lesquelles les cellules sont infestées. Autrement dit μ_m est très grand et l'on incorpore dans μ_m le terme $-\beta x$. Malheureusement cela modifie les propriétés mathématiques du système comme on le verra dans l'analyse. Pour prendre en compte ces modèles nous introduisons les paramètres u et v .

$u=0, v=0$ modèle Anderson , May - Nowak

$u=1, v=0$, modèle AMG, Hellriegel

$u=1, v=1$ modèle Hetzel - Anderson.

L'immunosensibilité des mérozoïtes libres (respectivement des cellules infectées) est donnée par $\mathbf{k}_m$ (respectivement $\mathbf{k}_y$ pour les cellules infectées). Une cellule infectée a une durée de vie inférieure à une cellule saine, par conséquent il est raisonnable de supposer que $\mu_y \gg \mu_x$.

La fonction $f(x)$ peut aussi être écrite comme une fonction logistique, comme, c'est le cas dans le modèle V.I.H. [90] .

Nous supposons que $\mathbf{k}_y > 0$, du moment où les observations suggèrent que la croissance de l'érythrophago cytose induite par les cytokines est une stratégie de défense pour maximiser l'élimination des globules rouges infectés dans l'hôte. Certains biologistes pensent que des globules rouges sains peuvent être détruits par le système immunitaire . Il s'agit d'un effet collatéral. En effet des débris de globules rouges infectés pourraient être proches des globules rouges sains et ceux-ci seraient détruits par le système immunitaire. Si l'on voulait modéliser cet effet, on pourrait alors insérer dans le modèle, le terme $-k_x Iy$ dans l'équation différentielle en x . Ce terme représente certains effets causés par la présence des globules rouges parasités sur ceux non infectés.

Ce modèle stipule que le système immunitaire peut être représenté par un seul type de cellules omnipotentes dites « effecteurs » dont la concentration est I . Nous étudions ces modèles dans leur forme générale afin de permettre une meilleure compréhension des modèles particuliers.

Dans notre modèle les modèles AMG et dérivés s'expriment :

- Pour le modèle d'Anderson May et Gupta : [6]

$$g(m, y, I) = \rho_m Im + \rho_y Iy$$

- Pour le modèle de Hentzel - Anderson : [45]

$$g(m, y, I) = \rho_m Im + \rho_y Iy + aI - BI^2, \quad \mu_I = 0$$

- enfin pour le modèle de Hellriegel : [42]

$$g(m, y, I) = \rho_1 Im + \gamma Iy + \frac{\varepsilon}{2}$$

Quand on considère le modèle sans immunité, autrement dit on se place dans le pire des cas, on obtient

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta xm \\ \dot{y} = \beta xm - \mu_y y \\ \dot{m} = r\mu_y y - \mu_m m - u\beta xm \end{cases} \quad (5.5)$$

où $\varphi(x)$ est une fonction générale décrivant la dynamique de la population des érythrocytes sains et u est un paramètre prenant la valeur 0 ou 1.

Ce modèle est très répandu dans la littérature. En fait il s'agit d'une classe standard de modèles. Anderson-May Gupta (AMG) l'ont proposé en 1989 dans le cas du paludisme. Ce modèle a été proposé indépendamment à partir du début des années 1990, dans le cas des infections au V.I.H. : Perelson et al. (1993)[91, 90, 89], Nowak et al. [86](1991).

Dans ce cas y représente la concentration en lymphocytes CD^+4 infectés, m la concentration en virions circulants, et x est la concentration en lymphocytes CD^+4 sains. Suivant le modèle $-\beta xm$ dans l'équation en $\dot{m}$ n'est pas toujours présent. Dans le livre de Nowak et May [87] (*virus dynamics. Mathematical principles of immunology and virology*, Oxford University Press) ce modèle est présenté comme le modèle de base de l'immunologie. Une analyse mathématique de ce modèle a été proposée par De Leenheer et Smith dans [24]. La méthode utilise les propriétés des systèmes compétitifs en dimension 3. Nous reprenons cette étude dans le paragraphe 3 et améliorons les résultats obtenus par une autre méthode basée sur les techniques de Lyapounov-LaSalle.

5.1.1 Les hypothèses

Nous allons essayer de faire le minimum d'hypothèses sur g et f . Ces hypothèses devront tenir compte de la biologie

Hypothèse 1 *On suppose que f est C^1 et que le système différentiel*

$$\dot{x} = f(x) - \mu_x x = \varphi(x) \quad (5.6)$$

a un point d'équilibre x^ globalement asymptotiquement stable dans $\mathbb{R}^+$, autrement dit :*

$$\varphi(x^*) = 0, \varphi(x) > 0 \text{ pour } 0 \leq x < x^*, \varphi(x) < 0 \text{ pour } x > x^* \quad (5.7)$$

Nous allons supposer, du point de vue biologique, que la concentration des globules rouges se stabilise à un niveau x^ , quand il n'y a pas de parasites.*

Nous supposons que $r > 1$ (r = nombre de mérozoïtes libérés par globule rouge infecté), ce qui est tout à fait raisonnable.

Hypothèse 2 : g est C^1 et définie telle qu'en l'absence de l'infection l'équation

$$\dot{I} = g(0, 0, I) - \mu I \quad (5.8)$$

a un point d'équilibre $I^* \in \mathbb{R}^+$, qui est globalement asymptotiquement stable dans $\mathbb{R}^+$. Nous supposons que pour tout t , $I(t) \geq I^*$; cette hypothèse est biologiquement plausible du fait que les cellules immunes sont moins nombreuses en l'absence de la maladie.

D'autre part, on supposera que pour tout $I \geq 0$ $g(m, y, I) \geq g(0, 0, I)$ ce qui revient à supposer que l'apparition de parasites stimule la production d'effecteurs.

Pour la concentration en effecteurs I , on suppose que g satisfait à l'hypothèse suivante :

Hypothèse 3 On suppose qu'il existe des constantes positives L et K telles que : $\forall (m, y, m', y')$

$$\| g(m, y, I) - g(m', y', I) \| \leq (LI + K) \| (m - m', y - y') \|_1 \quad (5.9)$$

Cette condition traduit le fait que la croissance de la concentration des effecteurs d'immunité est limitée dans l'organisme. Et donc cette inégalité empêche l'explosion de la concentration des effecteurs d'immunité.

Hypothèse 4 On suppose qu'il existe deux constantes positives I_c et α telles que :

$$\text{pour } I > I_c \text{ on a } g(0, 0, I) - \mu I \leq -\alpha I \quad (5.10)$$

Cette condition technique est destinée à assurer que les trajectoires resteront bornées. Cela revient à supposer qu'au delà d'un certain seuil de concentration I , la croissance en effecteurs est ralentie. Ce qui est plausible du point de vue biologique.

On note $X = (x, y, m, I) \in \mathbb{R}_4^+$, on va pour des raisons biologiques étudier le système sur l'ensemble :

$$\Omega^* = \{X \in \mathbb{R}_4^+ | I \geq I^*\}$$

Cela signifie que l'on suppose que le taux d'effecteurs minimum est I^* , et que l'apparition des parasites ne peut qu'augmenter la concentration en effecteurs.

5.2 Caractérisation du modèle

On considère sur $\mathbb{R}_+^n$ un système qui peut se mettre sous la forme :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = A_1(x)(x_1 - x_1^*) + A_{12}(x)x_2 \\ \dot{x}_2 = A_2(x)x_2 \end{cases} \quad (5.11)$$

et qui laisse invariant l'orthant positif $\mathbb{R}_+^n$

où $A_1(x)$ et $A_2(x)$ sont des matrices C^1 de dimension appropriée.

On suppose que le système :

$$\dot{x}_1 = A_1(x)(x_1 - x_1^*)$$

est globalement asymptotiquement stable en x_1^* . Pour que le système soit bien posé, on a supposé l'orthant positif invariant. Il est nécessaire que la sous matrice A_{12} soit de Metzler, ce que l'on supposera.

Pour le système (4.11) le point $(x_1^*, 0)$ est un point d'équilibre. On pourra l'appeler le D.F.E. si le système (4.11) représente une dynamique d'infection où x_1 représente les « individus » sains et x_2 les éléments infectés et infectieux.

5.2.1 Calcul de $\mathcal{R}_0$

Nous rappelons que le calcul pour le modèle d'Anderson-May et Gupta a été effectué au chapitre sur les généralités et il est le suivant :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{r\beta x^* \mu_y}{(\mu_y + k_y I^*)(\mu_m + k_m I^* + u\beta x^*)} \quad (5.12)$$

Remarque 1 *On constate que dans les modèles AMG et Hentzel Anderson :*

$$I^* = 0$$

en particulier $\mathcal{R}_0$ ne dépend pas du système immunitaire, la stabilité locale du D.F.E. ou son instabilité ne dépendent pas du système immunitaire. cela est une critique importante concernant ces modèles. C'est pour cela que Hellriegel a introduit un ε de façon qu'en l'absence de parasite il y ait toujours des effecteurs du système immunitaire , ce qui est plausible biologiquement.

5.2.2 Dissipativité du modèle

Définition 8 *Un modèle dynamique est dissipatif s'il existe un compact K , tel que pour toute condition initiale, la solution issue de cette condition initiale rentre dans ce compact et n'en ressort plus. Autrement dit : si on désigne par $X_t(x_0)$ l'unique solution au temps t , issue de x_0 on a :*

$$\exists K \text{ compact } \forall x_0 \exists T > 0 \forall t \geq T X_t(x_0) \in K$$

Définition 9 : On dit qu'un ensemble E est absorbant si pour toute condition initiale x_0 , il existe $t > 0$ tel que $X_t(x_0) \in E$

Nous allons montrer que non seulement ce modèle est dissipatif mais qu'il existe un compact positivement invariant absorbant. Sous les hypothèses (1,2,3 et 4) on a le résultat suivant :

Théorème 1 *Il existe un compact Ω positivement invariant absorbant pour le système.*

Remarque 2 : On va construire un ensemble compact, positivement invariant, globalement asymptotiquement stable sur le domaine d'étude biologique Ω^*

Preuve du théorème : Le principe de la démonstration est le suivant. On va construire un ensemble $\mathcal{D}_4$ compact qui est un attracteur faible. On rappelle les définitions suivantes.

Définition 10 Pour un élément x on note $\Lambda^+(x)$ l'ensemble des points ω -limites correspondant à la trajectoire issue de x .

Définition 11 Pour un ensemble M on associe l'ensemble :

$$A_\omega(M) = \{x \in \Omega^* \mid \Lambda^+(x) \cap M \neq \emptyset\}$$

$A_\omega(M)$ s'appelle la région d'attraction faible de M . On dit que M est un attracteur faible si $A_\omega(M)$ est un voisinage de M .

Définition 12 On appelle première prolongation de x l'ensemble $\mathcal{D}^+(x)$ défini par :

$$\mathcal{D}^+(x) = \{y \in \Omega^* \mid \text{il existe une suite } x_n \text{ et une suite } t_n \rightarrow \infty \text{ telle que } x_n \rightarrow x \text{ et } X_{t_n}(x_n) \rightarrow y\}$$

On va même montrer plus à savoir que toute trajectoire de Ω^* finit par rentrer dans $\mathcal{D}_4$, en utilisant le théorème de Bhatia-Szegö :

Théorème 2 (Bathia-Szegö) [9, 10] : Si M est un compact attracteur faible, alors la première prolongation positive de M , $\mathcal{D}^+(M)$ est un ensemble compact asymptotiquement stable, positivement invariant.

On en conclut que $\mathcal{D}^+(\mathcal{D}_4)$ est un compact positivement invariant. Mais comme toute trajectoire rentre dans $\mathcal{D}_4$, cela prouvera que $\Omega = \mathcal{D}^+(\mathcal{D}_4)$ est un compact absorbant positivement invariant dans Ω^* .

Construction de $\mathcal{D}_4$ On considère le système (4.4) et on va montrer que l'orthant $\mathbb{R}_+^4$ est positivement invariant, pour cela on va voir ce qui se passe à la frontière :

- 1) pour $x=0$; on a $\dot{x} = f(0) > 0$. Par hypothèse, $x=0$ est donc une barrière infranchissable.
- 2) pour $y=0$ $\dot{y} = \beta m x \geq 0$, on a la même conclusion.
- 3) pour $m=0$ $\dot{m} = r\mu_y y \geq 0$, on a aussi la même conclusion.
- 4) pour $I=0$, $\dot{I} = g(m, y, 0)$, par hypothèse $g(m, y, 0) \geq g(0, 0, 0) > 0$, d'après l'hypothèse 2

On vient de montrer que l'orthant $\mathbb{R}_+^4$ est positivement invariant.

Avec l'hypothèse (1) sur f , tel que pour toute condition initiale, il existe $T > 0$, tel que si $t \geq T$, $x(t) < x^* + 1$. Donc l'ensemble $\mathcal{D}_1 = \{(x, y, m, I) \in \mathbb{R}_+^4 | x < x^* + 1\}$ est positivement invariant et absorbant.

Soit M_f le maximum de φ sur $\mathbb{R}_+$, M_f est le maximum de φ sur $[0, x^*]$ avec les hypothèses sur φ .

Soit A tel que $\mu A > M_f + 1$ ($\mu_y > 0$), le domaine $\mathcal{D}_2$ est défini par

$$\mathcal{D}_2 = \{X = (x, y, m, I) \in \mathcal{D}_1 | x + y \leq A + x^* + 1\}$$

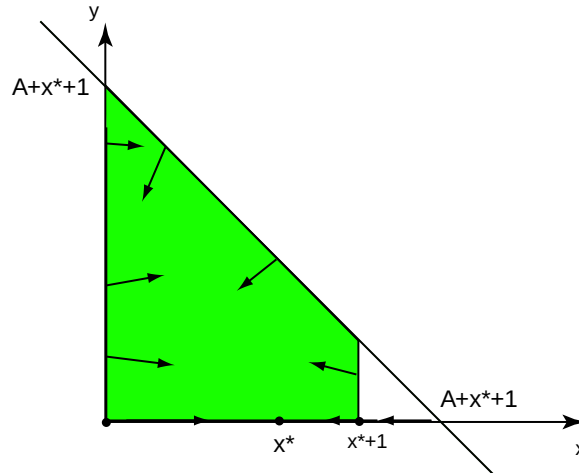


FIG. 5.1 – domaines $\mathcal{D}_2$

On va montrer que $\mathcal{D}_2$ est positivement invariant. Il suffit de montrer que sur la face $x + y = A + x^* + 1$, $x \leq x^* + 1$, le champ des vecteurs est rentrant.

On a :

$$\dot{x} + \dot{y} = \varphi(x) - \mu_y y - k_y I y \leq \varphi(x) - \mu_y y \leq M_f - \mu_y y$$

sur la face considérée on a $x + y = A + x^* + 1$ et $x \leq x^* + 1$ donc nécessairement $y \geq A$.
D'où

$$\dot{x} + \dot{y} \leq M_f - \mu_y y < -1$$

le champ est rentrant. Considérons l'ensemble

$$\mathcal{D}_3 = \{X \in \mathcal{D}_2 \mid m \leq \frac{r(A + x^* + 1) + 1}{\mu_m}\}$$

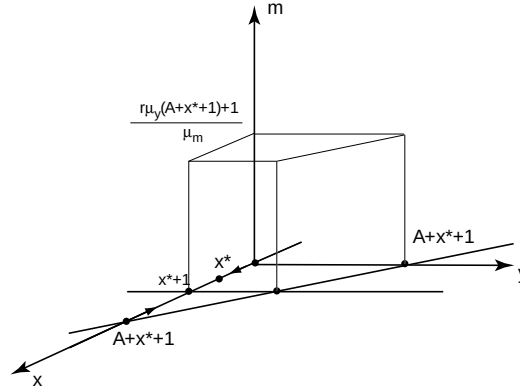


FIG. 5.2 – domaines $\mathcal{D}_3$

alors $\mathcal{D}_3$ est positivement invariant. On a :

$$\dot{m} \leq r(A + x^* + 1) - \mu_y m$$

Si $m \geq \frac{r(A + x^* + 1) + 1}{\mu_m}$, $\dot{m}$ sera négatif.

Sur la face $m = \frac{r(A + x^* + 1) + 1}{\mu_m}$, $\dot{m} \leq -\frac{1}{\mu_m}$

$\mathcal{D}_3$ est invariant.

L'ensemble $\mathcal{D}_3$ est déjà positivement invariant et absorbant.

Considérons $X = (x, m, y, I)$ et

$$\mathcal{D}_4 = \{X \in \mathcal{D}_3 \mid I^* \leq I \leq I_4\}$$

L'idée est d'utiliser les rétroactions entre le système immunitaire et les parasites. Le principe de la démonstration est de montrer que si I_4 est très grand, alors y et m auront de petites valeurs, ce qui conduira à diminuer I .

Toute trajectoire rentre dans $\mathcal{D}_4$

On va montrer que l'on peut trouver I_4 suffisamment grand pour lequel c'est vrai.

On raisonne par l'absurde et l'on suppose qu'il existe une trajectoire positive qui est entièrement contenue dans le complémentaire de $\mathcal{D}_4$.

On montre d'abord que pour tout $\varepsilon > 0$, il existe un temps T tel que pour tout $t > T$:

$$\|y(t) + m(t)\|_1 = y(t) + m(t) < \varepsilon$$

Avec ce résultat on obtient une contradiction.

En effet si $I_4 > I_c$

$$\begin{aligned} \dot{I} &= g(m, y, I) - g(0, 0, I) + g(0, 0, I) - \mu_I I \\ &\leq (LI + K) \|y, m\|_1 - \alpha I \end{aligned}$$

comme $\|y, m\|_1 < \varepsilon$ on a :

$$\dot{I} \leq (L\varepsilon - \alpha)I + K\varepsilon$$

Si ε est tel que $L\varepsilon - \alpha < 0$, par exemple on choisit $\frac{\alpha}{2L} > \varepsilon$, alors $I(t)$ va converger vers $\frac{K\varepsilon}{\alpha - L\varepsilon} < \frac{2K\varepsilon}{\alpha}$.

En choisissant ε suffisamment petit la trajectoire va converger vers $\frac{2K\varepsilon}{\alpha} < I_4$ ce qui est la contradiction cherchée.

On montre $\|y, m\|_1 < \varepsilon \forall t \geq 0$

On suppose que la trajectoire est entièrement contenue dans le complémentaire de $\mathcal{D}_4$, pour $t > T$.

Mais comme $\mathcal{D}_3$ est absorbant, cela implique que $I(t) > I_4$ pour $t > T$, et que l'on peut supposer que pour tout $t > T$, $X = (x, y, m, I) \in \mathcal{D}_3$.

On suppose $(k_y, k_m) > 0$, c'est à dire $k_y \geq 0$, $k_m \geq 0$ et $(k_y, k_m) \neq (0, 0)$. Sinon le système immunitaire n'a aucune action et l'on est ramené à un système en dimension 3 pour lequel $\mathcal{D}_3$ est le compact positivement invariant cherché.

On distingue deux cas : $k_y > 0$ ou $k_m > 0$.

On introduit les notations suivantes :

$$K_x = x^* + 1,$$

$$K_y = A + x^* + 1,$$

$$K_m = \frac{r(A+x^*+1)+1}{\mu_m}.$$

Premier cas : $k_y > 0$

Puisque $I > I_4$ on a

$$\dot{y} \leq \beta K_x K_m - (\mu_y + k_y I_4)y$$

pour t suffisamment grand $t > T$ on a donc,

$$y \leq \frac{2\beta K_x K_m}{\mu_y + k_y I_4}$$

ce qui entraîne

$$\dot{m} \leq \frac{2r\mu_y \beta K_x K_m}{\mu_y + k_y I_4} - \mu_m m$$

On peut donc choisir t suffisamment grand pour que

$$m \leq \frac{4\beta K_x K_m r \mu_y}{(\mu_y + k_y I_4)\mu_m}$$

d'où

$$y + m \leq \frac{\beta K_x K_m}{\mu_y + k_y I_4} \left(1 + \frac{2r\mu_y}{\mu_m}\right)$$

On peut rendre ce terme inférieur à ε , pour I_4 suffisamment grand.

deuxième cas : $k_m > 0$ On a :

$$\dot{m} \leq r\mu_y K_y - (\mu_m + k_m I_4)m$$

d'où pour t suffisamment grand :

$$m \leq \frac{2r\mu_y K_y}{\mu_m + k_m I_4}$$

Par conséquent

$$\dot{y} \leq \frac{2\beta K_x K_y r \mu_y}{\mu_m + k_m I_4} - \mu_y y$$

En choisissant t suffisamment grand on obtient :

$$y \leq \frac{4\beta K_x K_y r \mu_y}{(\mu_m + k_m I_4)\mu_y}$$

Soit :

$$y + m \leq \frac{4\beta K_x K_m r \mu_y}{\mu_m + k_m I_4} \left(1 + \frac{2\beta K_x}{\mu_m}\right)$$

que l'on peut rendre inférieur à ε pour I_4 suffisamment grand .

Rappelons que l'on doit réaliser

$$\frac{2K\varepsilon}{\alpha} < I_4$$

ce qui revient dans le premier cas à obtenir

$$\frac{2K}{\alpha} \frac{2\beta K_x K_m}{\mu_y + k_y I_4} \left(1 + \frac{2r\mu_y}{\mu_m}\right) < I_4$$

et

$$\frac{2K}{\alpha} \frac{2K_y r \mu_y}{\mu_m + k_m I_4} \left(1 + \frac{2\beta K_x}{\mu_y}\right) < I_4$$

dans le deuxième cas.

Il est clair, les coefficients de ces expressions étant positifs, que l'on peut réaliser toutes ces inégalités en choisissant I_4 suffisamment grand.

Ceci termine la démonstration.

5.2.3 Modèles avec immunité

Ces modèles se présentent sous la forme générale suivante :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y - k_y I y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - k_m I m - u \beta x m - v \beta y m \\ \dot{I} = \rho_m I m + \rho_y I y - \mu_I I \end{cases} \quad (5.13)$$

u et v sont des paramètres prenant des valeurs 1 ou 0. Le modèle d'Anderson-May-Gupta correspond à $u=1, v=0$; celui d'Anderson à $u=0, v=0$ et pour $u=1, v=1$ correspond à celui Hetzel-Anderson.

Théorème 3 :

Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le D.F.E. est G.A.S.

Démonstration : Soit la fonction de Lyapunov

$$V(x, y, m) = a(x - x^* \log x) - a x^* (1 - \log x^*) + r \mu_y y + (\mu_y + k_y I^*) m$$

on a

$$\begin{aligned} \dot{V} = & a \frac{x - x^*}{x} \varphi(x) - a \beta m (x - x^*) - r \mu_y k_y (I - I^*) y + \beta x m [(r - u) \mu_y - u k_y I^*] \\ & - m (\mu_y + k_y I^*) (\mu_m + k_m I) - v (\mu_y + k_y I^*) \beta y m \end{aligned}$$

Comme $r \mu_y k_y (I - I^*) y \geq 0$ et $v (\mu_y + k_y I^*) \beta y m \geq 0$ on a , puisque $I \geq I^*$

$$\dot{V} \leq a \frac{(x - x^*)}{x} \varphi(x) + m \left[a\beta x^* - (\mu_y + k_y I^*)(\mu_m + k_m I^*) \right] + \beta x m [(r - u)\mu_y - u k_y I^* - a]$$

posons

$$a = \frac{(\mu_y + k_y I^*)(\mu_m + k_m I^*)}{\beta x^*} > 0$$

Alors

$$\begin{aligned} \dot{V} &\leq a \frac{(x - x^*)}{x} \varphi(x) + \beta m x \left[r\mu_y - u(\mu_y + k_y I^*) - \frac{(\mu_y + k_y I^*)(\mu_m + k_m I^*)}{\beta x^*} \right] \\ &\leq a \frac{(x - x^*)}{x} \varphi(x) + \frac{mx}{x^*} [r\mu_y \beta x^* - (\mu_y + k_y I^*)(\mu_m + k_m I^* + u\beta x^*)] \end{aligned}$$

avec l'hypothèse sur φ , et son équilibre x^* , on a $(x - x^*)\varphi(x) \leq 0$ et ne s'annule qu'en $x = x^*$.

Avec l'hypothèse $\mathcal{R}_0 \leq 1$ le terme entre crochets est négatif ou nul.

On a montré que $\dot{V} \leq 0$.

L'hypothèse $\dot{V} = 0$, entraîne $x = x^*$. Le plus grand ensemble invariant vérifie $x = x^*$, contenu dans Ω vérifie $m=0$, $y=0$, $I = I^*$.

Par le principe de LaSalle cela prouve que le D.F.E. est globalement asymptotiquement stable dans Ω , donc dans $\mathcal{R}_+^4$.

5.3 Stabilité de l'équilibre endémique dans les modèles sans immunité

5.3.1 les modèles sans immunité

Quand les effets d'immunité sont négligés, le système est réduit au cycle érythrocytique. Trois modèles sont proposés et examinés. Le modèle de Hetzel et Anderson [45] permet d'étudier l'invasion des globules rouges déjà infectés par les mérozoïtes. Dans Anderson [4], le terme $\beta x m$ n'apparaît pas dans l'équation en $\dot{m}$. Les mérozoïtes infectent les globules rouges sans être eux même absorbés. Ceci permet à un mérozoïte d'envahir plus d'un globule rouge. Parmi les trois systèmes la différence ne se pose qu'en terme quadratique avec $\beta x m$ ou $\beta y m$, ceci ne change pas la linéarisation du système au D.F.E. pour

le terme $\beta y m$, ce qui fait que $\mathcal{R}_0$ est le même pour les systèmes d'Anderson-May-Gupta et Hetzel-Anderson. Lorsqu'on ne tient pas compte des effets d'immunité, on a dans ce cas $k_m = 0$ et $k_y = 0$ et les modèles sans immunité se réduisent au système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - u \beta x m - v \beta m y \end{cases} \quad (5.14)$$

Ce système a été étudié par De Leenheer et Smith [24] . Ils donnent une condition suffisante de globale stabilité de l'équilibre endémique. Malheureusement, avec les paramètres biologiques du paludisme on ne peut conclure. Cela nous a amené à améliorer le résultat de ces auteurs

Théorème 4 *Soit x^* tel que $\varphi(x^*) = 0$, on a le taux de reproduction de base :*

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta r x^*}{\mu_m + u \beta x^*}. \quad (5.15)$$

1) *Le D.F.E. $(x^*, 0, 0)$ est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant $\mathbb{R}_+^3$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*

2) *Pour $\mathcal{R}_0 > 1$ le D.F.E. est instable, il existe au moins un unique équilibre endémique.*

(i) *pour $v=0$, c'est à dire les deux cas $u=v=0$ et $u=1, v=0$ il existe un unique équilibre endémique :*

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_m}{(r-u)\beta} < x^* \\ \bar{y} = \frac{f(\bar{x}) - \mu_x \bar{x}}{\mu_y} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\mu_y} \\ \bar{m} = \frac{f(\bar{x}) - \mu_x \bar{x}}{\mu_m} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} \end{cases} \quad (5.16)$$

qui est (localement) asymptotiquement stable si $f'(\bar{x}) \leq \mu_x$, où de manière équivalente $\varphi'(\bar{x}) \leq 0$.

Soit

$$\alpha^* = - \max_{x \in [0, x^*]} \varphi'(x) = - \max_{x \in [0, x^*]} (f'(x) - \mu_x)$$

Si $u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \alpha^ \mu_m$, alors l'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable, exceptées pour les conditions initiales sur l'axe des x .*

(ii) *pour $u=v=1$, de chaque solution de l'équation*

$$\varphi(\bar{x}) = (r-1)\mu_x x - \frac{\mu_y \mu_m}{\beta}$$

est associée un équilibre endémique $(\bar{x}, \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta\mu_y}, \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta\bar{x}})$, avec $\frac{\mu_m}{(r-1)\beta} < \bar{x} < x^*$. Cette équation a au moins une solution.

Il existe un nombre impair d'équilibres endémiques. S'il existe plus d'un équilibre, il y en a au moins un qui est instable.

L'équilibre stable satisfait à $\varphi'(\bar{x}) \leq 0$.

Si $\varphi'(x) < (r-1)\mu_y$ sur $[0, x^*[$, il existe un unique équilibre endémique;

Si $\varphi'(x) < 0$ sur $[0, x^*[$ il existe un unique équilibre endémique qui est globalement asymptotiquement stable, exceptées pour les conditions initiales sur l'axe des x .

Remarque 3 On remarquera que $\mathcal{R}_0 > 1$ est équivalent à :

$$\frac{1}{r-1}\mu_x\mu_m < \beta\Lambda$$

quand $\varphi(x) = \Lambda - \mu_x x$. La condition

$$u\beta\varphi(\bar{x}) \leq \alpha^*\mu_m$$

devient :

$$\beta\Lambda \leq \frac{r-1}{r}\mu_x\mu_m$$

Stabilité du D.F.E.

Pour $\mathcal{R}_0 \leq 1$ on a démontré dans le cas général la stabilité du D.F.E. en prenant $k_m = k_y = 0$.

Il est bien connu que $\mathcal{R}_0 > 1$ est équivalent à l'instabilité du jacobien du système au D.F.E.

Stabilité asymptotique de l'équilibre endémique

On suppose qu'il existe un unique équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ du système :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r\mu_y y - \mu_m m - u\beta x m - v\beta m y \end{cases} \quad (5.17)$$

Soit x^* tel que $f(x^*) = \mu_x x^*$. $R_0 = \frac{\beta x^*}{\mu_m + \beta x^*}$. Nous supposons que $R_0 > 1$, c'est à dire que $x^* > \frac{\mu_m}{(r-1)\beta}$, on a le résultat suivant :

Théorème 5 Si $R_0 > 1$ et $f'(\bar{x}) \leq \mu_x$ l'équilibre endémique est localement stable

On pourrait utiliser le critère de Routh-Hurwitz au D.F.E.. Nous proposons un calcul plus simple, utilisant la structure particulière du système.

Nous allons utiliser le lemme suivant :

Lemme 1 (lemme 5.1 de Li et Muldowney [63]) Soit J la matrice Jacobienne du système à coefficients réels. Pour que J soit stable, il faut et il suffit que :

- 1) $(-1)^3 \det(J) > 0$,
- 2) $J^{[2]}$ est stable ($J^{[2]}$ est définie ci-dessous) ;

Définition 13 Soit A une matrice carrée d'ordre n , $A^{[2]}$ est appelée seconde matrice composée [63] de A si :

$$A^{[2]} = \begin{cases} a_{i_1 i_1} + a_{i_2 i_2} & \text{si } i = j \\ (-1)^{r+s} a_{ij} & \text{si exactement une entrée } i_r \text{ de } (i) \text{ n'apparaît pas dans la ligne } i \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (5.18)$$

$A^{[2]}$ est une matrice carrée d'ordre C_n^2

On obtient pour $n=2$ $A^{[2]} = \text{trace}(A)$.

Pour $n=3$:

$$A^{[2]} = \begin{bmatrix} a_{11} + a_{22} & a_{23} & -a_{13} \\ a_{32} & a_{11} + a_{33} & a_{12} \\ a_{32} & a_{21} & a_{22} + a_{33} \end{bmatrix}$$

Démonstration du théorème : L'équilibre endémique est dans l'orthant positif et dans le compact invariant positif Ω :

$$\Omega = \{(x, y, m) \in \mathbb{R}^+ \mid 0 \leq x + y \leq \frac{\Lambda}{\mu_x}, 0 \leq m \leq \frac{r\mu_y\Lambda}{\mu_y\mu_x}\} \quad (5.19)$$

La matrice Jacobienne au point d'équilibre endémique est la suivante :

$$J(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m}) = \begin{bmatrix} f'(x) - (\mu_x + \beta\bar{m}) & 0 & -\beta\bar{x} \\ \beta\bar{m} & -\mu_y & \beta\bar{x} \\ -u\beta\bar{m} & r\mu_y - v\beta\bar{m} & -\mu_m - \beta(u\bar{x} + v\bar{y}) \end{bmatrix} \quad (5.20)$$

Le déterminant de la matrice Jacobienne au point d'équilibre endémique est égal :

$$\det(J(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})) = \beta\bar{x}\beta\bar{m}[-(r-u)\mu_y + v(f'(\bar{x}) - \mu_x)] < 0 \quad (5.21)$$

On a aussi :

$$J^{[2]} = \begin{bmatrix} f'(x) - (\mu_x + \beta\bar{m} + \mu_y) & \beta\bar{x} & \beta\bar{x} \\ r\mu_y - v\beta\bar{m} & f'(x) - \mu_x + \mu_m + \beta(\bar{m} + u\bar{x} + v\bar{y}) & 0 \\ u\beta\bar{m} & \beta\bar{m} & -(\mu_y + \mu_m + \beta(u\bar{x} + v\bar{y})) \end{bmatrix}$$

qui est une matrice de Metzler.

Propriété 2 [8] $J^{[2]}(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ est une matrice Metzler stable si seulement si :

- 1) tous ses termes hors-diagonaux sont positifs ;
- 2) il existe un vecteur $z \gg 0$ tel que $z^T J^{[2]} \ll 0$ pour $z \gg 0$ (stabilité), avec z^T le transposé de z , un vecteur de $\mathbb{R}_+^n$.

$J^{[2]}(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ est de Metzler, car elle a tous ses coefficients hors-diagonaux positifs de façon évidente, sauf pour le cas où $v=1$. Dans ce cas précis on a à partir de l'équation $\dot{m} = r\mu_y y - \mu_m m - u\beta\bar{x}\bar{m} - v\beta\bar{y}\bar{m} = 0$, $r\mu_y - v\beta\bar{m} = \frac{\mu_m\bar{m} + u\beta\bar{x}\bar{m}}{\bar{y}}$ n'est pas négatif. il ne nous reste plus qu'à vérifier la deuxième propriété :

soit $z=(r,1,1)$ on a

$$\bar{m}[\mu_m + \beta(u\bar{x} + v\bar{y})] = r\mu_y\bar{y} = r\beta\bar{x}\bar{m}$$

d'où

$$\mu_m + \beta(u\bar{x} + v\bar{y}) = r\beta\bar{x}$$

Avec cette relation

$$z^T J^{[2]}(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m}) = [rf'(x) - r\beta\bar{m} - v\beta\bar{m} + u\beta\bar{m}, r\beta\bar{x} + f'(x) - \mu_x - \mu_m - \beta(u\bar{x} + v\bar{y}) - \beta\bar{m},$$

$$r\beta\bar{x} - \mu_y - \mu_m - \beta(u\bar{x} + v\bar{y})]$$

$$= [r(f'(x) - \mu_x) - \beta\bar{m}[r + v - u], f'(x) - \mu_x, -\mu_y] \leq 0$$

du fait que

$$f'(x) - \mu_x \leq 0$$

Avec le lemme on en déduit que l'équilibre endémique est localement asymptotiquement stable.

Stabilité globale de l'équilibre endémique dans le cas où $v=0$

Pour les deux cas correspondant à $v=0$, on a le résultat suivant :

Théorème 6 : *L'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable.*

Démonstration : Soit la fonction de Lyapounov :

$$V(x, y, m) = (r - u)(x - \bar{x} \log \frac{x}{\bar{x}}) + r(y - \bar{y} \log \frac{y}{\bar{y}}) + (m - \log \frac{m}{\bar{m}})$$

définie sur l'intérieur de l'orthant positif. On a :

$$\dot{V} = (r-u)[f(x) - \bar{x} \frac{f(x)}{x} - \mu_x + \mu_x \bar{x} + \beta \bar{x} m] - r\beta \bar{y} \frac{xm}{y} + r\mu_y \bar{y} - r\mu_m m - r\mu_y \bar{m} \frac{y}{m} + \mu_M \bar{m} + u\beta \bar{m} x$$

des égalités $\mu_x \bar{x} = f(\bar{x}) - \mu_y \bar{y}$ et $\beta \bar{x} \bar{m} = \mu_y \bar{y}$ on obtient :

$$\begin{aligned} \dot{V} = (r-u) \left[f(x) - \bar{x} \frac{f(x)}{x} + f(\bar{x}) - f(\bar{x}) \frac{x}{\bar{x}} \right] + (r-u) \mu_y \bar{y} \left[-1 + \frac{x}{\bar{x}} + \frac{m}{\bar{m}} \right] - r\mu_y \bar{y} \frac{\bar{y} \bar{x} m}{y x \bar{m}} + r\mu_y \bar{y} + \mu_m \bar{m} \left(1 - \frac{m}{\bar{m}} \right) \\ - r\mu_y \bar{y} \frac{\bar{m} y}{m \bar{y}} + u\mu_m \bar{m} + u\mu_y \bar{y} \frac{x}{\bar{x}} \end{aligned}$$

D'autre part : $\mu_m \bar{m} = (r - u)\mu_y \bar{y}$ on a la nouvelle expression de $\dot{V}$ définie par :

$$\dot{V} = (r - u) \left[f(x) - \bar{x} \frac{f(x)}{x} + f(\bar{x}) - f(\bar{x}) \frac{x}{\bar{x}} \right] + r\mu_y \bar{y} \left[1 + \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{m} y}{m \bar{y}} - \frac{\bar{y} x m}{y \bar{x} \bar{m}} \right].$$

En posant $f(x) = f(\bar{x}) + (x - \bar{x})f'(c)$ pour $c \in [\bar{x}, x]$ on a :

$$\dot{V} = (r - u) \left[2 - \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] + (r - u)f'(c) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} + r\mu_y \bar{y} \left[1 + \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{m} y}{m \bar{y}} - \frac{\bar{y} x m}{y \bar{x} \bar{m}} \right].$$

Posons $f(\bar{x}) = \mu_x \bar{x} + \mu_y \bar{y}$, $\dot{V}$ devient :

$$\dot{V} = (r\mu_x \bar{x} - u f(\bar{x})) \left[2 - \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] + (r - u)f'(c) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} + r\mu_y \bar{y} \left[3 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{\bar{m} y}{m \bar{y}} - \frac{\bar{y} x m}{y \bar{x} \bar{m}} \right].$$

Nous pouvons alors écrire :

$$\dot{V} = (-r\mu_x + u f(\bar{x}) + (r - u)f'(c)) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} + r\mu_y \bar{y} \left[3 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{\bar{m} y}{m \bar{y}} - \frac{\bar{y} x m}{y \bar{x} \bar{m}} \right] \quad (5.22)$$

La relation entre moyennes géométrique et arithmétique entraîne $\left[3 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{\bar{m} y}{m \bar{y}} - \frac{\bar{y} x m}{y \bar{x} \bar{m}} \right] \leq 0$ et avec les hypothèses $-r\mu_x + u f(\bar{x}) + (r - u)f'(c) \leq 0$. En effet

$$u \frac{\varphi(\bar{x})}{\bar{x}} \leq -(r - u)\varphi'(c)$$

En remplaçant $\bar{x}$ par sa valeur on a :

$$u\beta\varphi(\bar{x}) \leq -\varphi'(c)\mu_m$$

l'hypothèse

$$u\beta\varphi(\bar{x}) \leq \alpha^* \mu_m$$

implique que $\dot{V}$ n'est pas positif.

Le terme entre crochets est nul si et seulement $x = \bar{x}$, $y = \bar{y}$ et $m = \bar{m}$, par conséquent $\dot{V}$ est définie négatif.

Par le théorème de Lyapounov l'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant non négatif sauf sur l'axe des x. D'où l'assertion (2) du théorème (11).

Comparaison avec des résultats de la littérature

Dans le cas où $u=1$, $v=0$ et pour une fonction de recrutement en général, les conditions suffisantes qui assurent la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique ont été donné par De Leenheer et Smith dans un article intéressant [24] .

Ces conditions pour nos notations sont les suivantes :

$$\varphi'(x) < 0 \text{ pour } x \in [0, x^*] \text{ et } \beta\varphi(0) < \min(\alpha^* \mu_y, \mu_y^2)$$

Nous allons comparer ces deux conditions. Premièrement nos conditions impliquent que la dérivée de φ n'est pas positive.

En général, les taux respectifs de décès des parasites (virus, bactéries, ...) vérifient :

$$\mu_x \ll \mu_y \ll \mu_m,$$

comme le taux de décès des cellules saines est inférieur à celui des cellules infectées et celui-ci inférieur à celui des parasites libres. Cette condition est vérifiée tant pour le paludisme que pour le V.I.H.

Avec cette hypothèse sur le taux de décès, en usant le fait que φ est une fonction décroissante si la condition de De Leenheer-Smith est satisfaite, nous avons les inégalités.

$$\beta\varphi(\bar{x}) < \beta\varphi(0) < \min(\alpha^* \mu_y, \mu_y^2) < \alpha^* \mu_y < \alpha^* \mu_m$$

alors nos conditions améliorent les conditions de [24]

Comme exemple nous prenons $\varphi(x) = \Lambda - \mu_x x$ et pour des données numériques du

paludisme, palusibles en biologie, nos conditions sont vérifiées, tandis que celle de De Leenheer - Smith ne le sont pas. Ainsi nous avons pour le modèle d'Anderson May et Gupta [6]

$$\mu_x = \frac{1}{120}, \quad \mu_y = \frac{1}{2}, \quad \mu_m = 72, \quad \Lambda = 1, \quad \beta = 0.1, \quad r = 16$$

Alors nous avons $\beta \varphi(0) = \beta \Lambda = 0.1$, $\alpha^* = \mu_x$, $\mu_x \mu_y = 0.004$ et $\varphi(\bar{x}) = \Lambda - \mu_x \bar{x} = 0.625$, d'où

$$\beta \varphi(0) = 0.1 > 0.004 = \alpha^* \mu_y \quad \text{tandis que} \quad \beta \varphi(\bar{x}) = \beta(\Lambda - \mu_x \bar{x}) = 0.0625 \leq 0.6 = \mu_x \mu_m$$

Pour le V.I.H. nous avons les mêmes résultats.

Cas du système de Hetzel-Anderson

Dans ce cas nous n'avons pas trouvé de fonction de Lyapounov permettant de conclure pour l'équilibre endémique. Ce cas correspond à celui où $u=v=1$ d'où le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - \beta x m - \beta y m \end{cases} \quad (5.23)$$

On a à l'équilibre sans maladie (D.F.E.) :

$$\varphi(x^*) = 0$$

le D.F.E. = $(x^*, 0, 0)$

et l'équilibre endémique doit satisfaire le système suivant :

$$\begin{cases} \varphi(\bar{x}) - \beta \bar{x} \bar{m} = 0 \\ \beta \bar{x} \bar{m} - \mu_y \bar{y} = 0 \\ r \mu_y \bar{y} - \mu_m \bar{m} - \beta \bar{x} \bar{m} - \beta \bar{y} \bar{m} = 0 \end{cases} \quad (5.24)$$

Nous déduisons de ce système :

$$\varphi(\bar{x}) = \beta \bar{x} \bar{m} = \mu_y \bar{y}$$

et

$$(r-1)\mu_y \bar{y} = \mu_m \bar{m} + \beta \bar{y} \bar{m} = (r-1)\beta \bar{x} \bar{m}.$$

Comme $\bar{m} \neq 0$ et $\beta \neq 0$ nous obtenons nécessairement

$$\varphi(\bar{x}) = (r-1)\mu_y \bar{x} - \frac{\mu_y \mu_m}{\beta}.$$

Comme la fonction continue φ est positive sur l'intervalle $[0, x^*[$ avec $\varphi(x^*) = 0$. La fonction affine $(r-1)\mu_y x - \frac{\mu_y \mu_m}{\beta}$ s'annule au point $\frac{\mu_m}{(r-1)\beta}$. Par le théorème des valeurs intermédiaires nous avons au moins une solution de $\varphi(x) = 0$ dans l'intervalle ouvert $[\frac{\mu_m}{(r-1)\beta}, x^*[$. Avec les hypothèses faites sur φ , les seules solutions sont contenues dans cet intervalle.

Le fait que $\frac{\mu_m}{(r-1)\beta} < x^*$ est une conséquence de $R_0 > 1$.

Si $\varphi'(x) < (r-1)\mu_y$ sur $[0, x^*[$ l'unicité de l'équilibre est alors une conséquence du principe de contraction.

Si $\varphi'(x)$ est strictement négative sur $[0, x^*[$, nous utilisons les arguments donnés dans [24, 63]. Pour conclure à la locale asymptotique stabilité de l'équilibre endémique nous n'avons pas trouvé de fonction de Lyapounov pour le cas $u=v=1$.

Pour faire l'analyse de la stabilité nous utiliserons la méthode de Li-Muldowney [63].

Le principe de la méthode

On se limite à un ensemble Ω compact, positivement invariant, absorbant.

On définit Ω par :

$$\Omega = \{(x, y, m) \in \mathbb{R}_+^3 \mid 0 \leq x \leq x^* + 1; x + y \leq A + x^* + 1; m \leq \frac{r\mu_y}{\beta}\}$$

où A est défini comme en 4.2.2

Comme on a

$$\dot{m} = (r\mu_y - \beta m)y - \mu_m m - \beta x m$$

cette relation, avec les deux premières inégalités, entraîne comme au 4.2.2 que Ω est un ensemble compact, positivement invariant, absorbant. De plus $\overset{\circ}{\Omega}$ de Ω est aussi positivement absorbant.

On va montrer que toute trajectoire issue de $\overset{\circ}{\Omega}$ a pour ensemble ω -limite un ensemble contenu dans $\overset{\circ}{\Omega}$.

Par conséquent un ensemble ω -limite de $\overset{\circ}{\Omega}$ est soit l'équilibre endémique, l'unique équilibre de $\overset{\circ}{\Omega}$, soit une trajectoire périodique non triviale. En effet cela provient de l'extension du théorème de Poincaré-Bendixon aux systèmes compétitifs :

Théorème 7 *Soit un système compétitif sur un ouvert convexe D , de dimension 3. Soit L un ensemble ω -limite de ce système. Si L ne contient aucun équilibre alors L est une orbite fermée.*

Si un ensemble ω -limite ne possède pas d'équilibre endémique, c'est une trajectoire périodique non triviale pour ce théorème. Comme on a prouvé que l'équilibre endémique est asymptotiquement stable, si une trajectoire périodique contient l'équilibre endémique alors elle est réduite à ce point.

Finalement on va prouver que s'il existe une trajectoire périodique non triviale alors elle est asymptotiquement stable, ce qui va donner une contradiction avec le fait que l'équilibre endémique est asymptotiquement stable.

En effet le bassin d'attraction $\mathcal{U}$ de l'équilibre endémique est un ouvert de Ω , puisque l'équilibre endémique est asymptotiquement stable.

Pour montrer que l'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable, il faut que $\mathcal{U}$ contienne l'intérieur de Ω . Si ce n'est pas le cas, alors la frontière de $\mathcal{U}$ serait l'intersection non vide avec $\overset{\circ}{\Omega}$

$$\Sigma = \overset{\circ}{\Omega} \cap \partial\mathcal{U} \neq \emptyset$$

Cet ensemble est invariant pour le système, par conséquent $\overline{\Sigma}$ contient un ensemble compact ω -limite dans $\overset{\circ}{\Omega}$. C'est une trajectoire périodique. Elle est asymptotiquement stable, ce qui contredit le fait qu'elle est dans la frontière de $\mathcal{U}$.

Cette contradiction prouve que l'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable.

Il reste à prouver pour terminer la démonstration :

- Le système est compétitif.
- On a déjà prouvé que l'équilibre endémique est asymptotiquement stable.
- Les trajectoires issues de $\overset{\circ}{\Omega}$ ont pour ensemble ω -limite un ensemble de $\overset{\circ}{\Omega}$.
- Toute trajectoire périodique non triviale est asymptotiquement stable.

Le système est compétitif On considère la matrice Jacobienne en (x, y, m)

$$J(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m}) = \begin{bmatrix} -(\mu_x + \beta\bar{m}) & 0 & -\beta\bar{x} \\ \beta\bar{m} & -\mu_y & \beta\bar{x} \\ -\beta\bar{m} & r\mu_y - \beta\bar{m} & -\mu_m - \beta(\bar{x} + \bar{y}) \end{bmatrix} \quad (5.25)$$

On a

$$r\mu_y - \beta xm \geq 0$$

par hypothèse sur Ω la matrice est compétitive relativement au cône $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^- \times \mathbb{R}^+$

l'équilibre endémique est asymptotiquement stable cela a été montré au paragraphe précédent 4.3.12

Les trajectoires issues de $\overset{\circ}{\Omega}$

Le D.F.E. est l'unique point ω -limite du système sur la frontière de Ω . En effet par construction le champ de vecteurs est transversal sur la frontière de Ω , excepté sur l'axe des x , qui est invariant par le système.

Propriété 3 *Le D.F.E. ne peut être un point ω -limite d'une trajectoire issue de l'intérieur de Ω*

Preuve On considère la fonction

$$W = ry + m$$

sa dérivée le long des trajectoires vaut

$$\dot{W} = [(r-1)\beta x - \mu_m - \beta y]m$$

Puisque $\mathcal{R}_0 > 1$, on a $(r-1)\beta x^* > \mu_m$. Dans un voisinage du D.F.E., dans $\overset{\circ}{\Omega}$, on a $\dot{W} > 0$, (puisque $m > 0$). Par conséquent le D.F.E. ne peut être un point ω -limite que d'une trajectoire de l'axe des x .

Toute trajectoire périodique non triviale est asymptotiquement stable. Pour le prouver nous allons utiliser le théorème suivant de Muldowney

Théorème 8 (Muldowney) : *Soit $x(t)$ une solution périodique de l'équation différentielle $\dot{x}=f(x)$ où f est un champ de vecteurs de classe $\mathcal{C}^1$ sur $\mathbb{R}^n$.*

La solution $x(t)$ est asymptotiquement stable si le système non autonome

$$\dot{y}(t) = A^{[2]}(t)y \tag{5.26}$$

est asymptotiquement stable, où $A(t) = \frac{\partial f}{\partial x}(x(t))$ est la matrice Jacobienne et $A^{[2]}$ est la deuxième matrice composée de $A(t)$.

Rappel :

$$A^{[2]} = \begin{bmatrix} a_{11} + a_{22} & a_{23} & -a_{13} \\ a_{32} & a_{11} + a_{33} & a_{12} \\ a_{32} & a_{21} & a_{22} + a_{33} \end{bmatrix}$$

Preuve du théorème : Soit $J(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ la matrice Jacobienne, $J^{[2]}(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ est la seconde matrice composée

$$J^{[2]}(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m}) = \begin{bmatrix} -(\mu_x + \beta\bar{m} + \mu_y) & \beta\bar{x} & \beta\bar{x} \\ r\mu_y - \beta\bar{m} & -(\mu_x + \mu_m + \beta(\bar{m} + \bar{x} + \bar{y})) & 0 \\ \beta\bar{m} & \beta\bar{m} & -(\mu_y + \mu_m + \beta(\bar{x} + \bar{y})) \end{bmatrix} \quad (5.27)$$

On va appliquer ce théorème au système (4.23). On a le système associé

$$\begin{cases} \dot{X} = -(\mu_x + \mu_y + \beta m)X + \beta_x Y + \beta_x Z \\ \dot{Y} = (r\mu_y - \beta\bar{m})X - (\mu_x + \mu_m + \beta(\bar{m} + \bar{x} + \bar{y}))Y \\ \dot{Z} = (\beta m)X + \beta m Y - (\mu_y + \mu_m + \beta(x + y))Z \end{cases} \quad (5.28)$$

Théorème 9 *Le système (4.30) est asymptotiquement stable.*

Démonstration : Soit la fonction

$$V = \sup\{|X|, \frac{y}{m}(|Y| + |Z|)\}$$

On va montrer que c'est une fonction de Lyapounov pour (4.28).

Cette fonction est positive mais non différentiable partout. On va utiliser la dérivée à droite de V, notée $D_+V(t)$ (dérivée de Dini).

On a

$$D_+(|X|) \leq -(\mu_x + \mu_y + \beta m)X + \beta x \frac{m}{y} [\frac{y}{m}(|Y| + |Z|)]$$

Nous avons également

$$D_+(|Y|) \leq (r\mu_y - \beta\bar{m})|X| - (\mu_x + \mu_m + \beta(\bar{m} + \bar{x} + \bar{y}))|Y|$$

$$D_+(|Z|) \leq (\beta m)|X| + \beta m|Y| - (\mu_y + \mu_m + \beta(x + y))|Z|$$

on en déduit

$$\begin{aligned} D_+(|Y| + |Z|) &\leq -(\mu_m + \beta(x + y))(|Y| + |Z|) - \mu_x|Y| - \mu_y|Z| + (r\mu_y - \beta m + \beta m)|X| \\ &\leq -(\mu_x + \mu_m + \beta(ux + vy))(|Y| + |Z|) + (r\mu_y - v\beta m + u\beta m)|X| \end{aligned}$$

d'où

$$\begin{aligned} D_+(\frac{y}{m}(|Y| + |Z|)) &= \frac{y}{m}(D_+(|Y|) + D_+(|Z|)) + (\frac{\dot{y}}{y} - \frac{\dot{m}}{m})\frac{y}{m}(|Y| + |Z|) \\ D_+(\frac{y}{m}(|Y| + |Z|)) &= \frac{y}{m}(|Y| + |Z|)[\frac{\dot{y}}{y} - \frac{\dot{m}}{m} - \mu_x - \mu_m - \beta(x + y)] + \frac{y}{m}(r\mu_y - \beta m + \beta m)|X| \end{aligned}$$

$$D_+(\frac{y}{m}(|Y|+|Z|)) \leq [\frac{\dot{y}}{y} - \frac{\dot{m}}{m} - \mu_x - \mu_m - \beta(x+y)]\frac{y}{m}(|Y|+|Z|) + \frac{y}{m}(r\mu_y - v\beta m + u\beta m)|X|$$

et soient les fonctions

$$\begin{aligned} g_1(t) &= -(\mu_x + \mu_y + \beta m) + \frac{\beta x m}{y} = -(\mu_x + \beta m) + \frac{\dot{y}}{y} \\ g_2(t) &= [\frac{\dot{y}}{y} - \frac{\dot{m}}{m} - \mu_x - \mu_m - \beta(ux + vy)] + \frac{y}{m}[r\mu_y - v\beta m + u\beta m] \\ &= \frac{\dot{y}}{y} - \mu_x + u\beta y - v\beta y \end{aligned}$$

avec

$$-\frac{\dot{m}}{m} = -r\mu_y \frac{y}{m} + \mu_m + u\beta y + v\beta y$$

on a :

$$\begin{aligned} D_+(V) &\leq \sup(g_1(t), g_2(t))V(t) \\ g_1(t) &\leq \frac{\dot{y}}{y} - \mu_x \end{aligned}$$

et

$$g_2(t) \leq \frac{\dot{y}}{y} - \mu_x$$

On suppose que $(x(t), y(t), m(t))$ trajectoire périodique de période ω nous affirmons que

$$\int_0^\omega g_2(t)dt < 0$$

en effet

$$\begin{aligned} \int_0^\omega g_2(t)dt &= \int_0^\omega (\frac{\dot{y}(t)}{y(t)} - \mu_x)dt \\ &= [\log(y)]_0^\omega - \mu_x \omega < 0 \end{aligned}$$

Ceci implique , avec

$$D_+V \leq g_2(t)V(t)$$

que $V(t) \rightarrow 0$ quand $t \rightarrow +\infty$, par conséquent $(x(t), y(t), m(t)) \rightarrow 0$ quand $t \rightarrow +\infty$.

Car comme la trajectoire reste à une distance strictement positive des faces de l'orthant, il existe donc une constante $C > 0$.

$$V(x, y, m) \geq C \parallel (x, y, m) \parallel$$

cela termine la preuve de la stabilité asymptotique de la trajectoire périodique.

Chapitre 6

Ebola

6.1 Introduction

Ebola est le nom d'une rivière près de la ville de Yambuku, (région de l'Équateur), au Congo. C'est à l'hôpital de cette localité que fut identifié le virus qui porte aujourd'hui le nom du cours d'eau, lors d'une épidémie qui débuta le 1er septembre 1976. La fièvre d'Ebola est une fièvre hémorragique foudroyante qui s'attaque à l'homme. Son apparition chez l'homme semble récente bien que l'on retrouve chez certaines populations des traces d' anticorps. Le virus responsable est un filovirus. La maladie est une zoonose qui frappe aussi les grands singes anthropoïdes et a fait des ravages chez les chimpanzés et les gorilles au Congo et au Gabon.



FIG. 6.1 – Le virus d'Ebola

6.2 Historique

- 1976 : première épidémie identifiée au Zaïre dans la région d’Ebola : 280 décès sur 315 contaminations ;
- 1976 : épidémie au Soudan ;
- 1989 : épidémie à Reston aux Etats unis d’Amérique touchant les singes d’une animalerie, sans mortalité humaine, mais présentant la particularité d’une contamination aérienne.
- 1995 : épidémie à nouveau à Kikwit au Zaïre : 233 décès sur 296 cas de souches un peu moins virulentes touchent le Gabon en 1996 et en 2002, le Congo en 1999 et 2003, l’Ouganda en 2000 ;
- mai 2005 : épidémie à Etoumbi.

Etoumbi est une ville de la région de la Cuvette-Ouest au nord-ouest de la république du Congo. La plupart des habitants vivent de la chasse dans les forêts proches.

Récemment, la ville a été le point d’origine de quatre épidémies du virus Ebola, dont on pense qu’elles ont été causées par des habitants ayant mangé la chair d’animaux trouvés morts dans la forêt. En 2003, 120 personnes sont mortes lors d’une épidémie. La ville a été placée en quarantaine lors d’une épidémie en mai 2005.

Une fièvre similaire à la fièvre hémorragique à virus Ebola fait des victimes dans le département de la Cuvette-Ouest, précisément dans le district d’Etoumbi. Entre 2002 et 2003, elle a causé la mort des populations des localités de Mbomo et Kellé

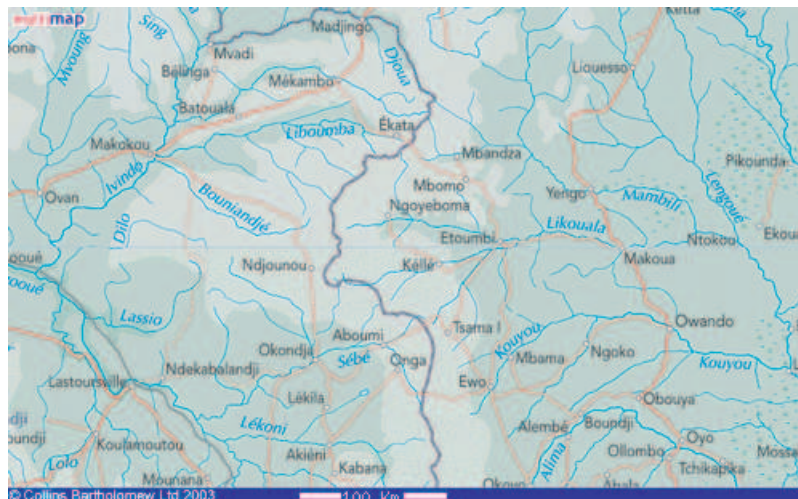


FIG. 6.2 – La Région de la Cuvette Ouest

6.3 Signes cliniques

La fièvre hémorragique d'Ebola se caractérise par une brusque montée de température, avec faiblesse, douleurs musculaires, céphalées et maux de gorge. Après apparaissent les vomissements, des diarrhées, une éruption cutanée, une insuffisance rénale et hépatique, ainsi que des hémorragies internes et externes. La chronologie type des événements se présente de la manière suivante :

- jours 1 à 6 :

- céphalées, maux de gorge ;
- formation de caillots dans le sang et ralentissement de l'irrigation sanguine des organes vitaux ;
- apparition des taches rouges sur la peau ;
- formation des cloques sur l'épiderme.

- jours 7 à 10 :

- saignement de la bouche, des gencives et des glandes salivaires ;
- hémastémèse
gonflement et nécrose des testicules ;
- les lèvres du sexe des femmes noircissent ou deviennent bleues ;
- survenance de fausse couches chez les femmes enceintes ;
- le foie jaunit, se fissure et se décompose ;
- hypertrophie de la rate ;
- les reins cessent de fonctionner et le sang se charge de toxines.

- jour 11 à 13 :

- hémorragies des globes oculaires ;
- la cavité thoracique se remplit de sang ;
- les parois intestinales se détachent et sont expulsées par le rectum.

Au stade terminal, le corps et les membres sont saisis de convulsion, répandant le sang infecté autour du malade.

6.4 Transmission du virus

Le réservoir naturel et les vecteurs du virus Ebola sont pour l'instant inconnus, on ne connaît pas l'origine exacte, ni l'hôte du virus.

Le seul élément dont on dispose est la proximité des cas index (le premier déclanchant

l'épidémie) humains et simiens avec les forêts africaines. Le cycle du virus à l'état sauvage est totalement inconnu. Le virus Ebola se transmet par des contacts directs avec les fluides d'une personne infectée (sang, salive, vomissures, sperme, selles et peut-être la sueur). Le virus Ebola ne se transmet pas par voie aérienne, bien que des postillons de salive puissent transmettre le virus. Toutefois, la souche Reston, qui n'affecte que les singes, se propage par voie aérienne. Donc, après la contamination accidentelle du cas index, le virus se transmet ensuite par contact direct et étroit du malade, par l'intermédiaire de son sang et de ses sécrétions, à son entourage et à ses proches lors des soins ou des préparatifs du corps en cas de décès. La contamination a ainsi un caractère familial ou nosocomial marqué. La transmission par le sperme peut se produire jusqu'à sept semaines après la guérison clinique, comme dans le cas de la fièvre hémorragique de Marburg. On a également constaté que le virus Ebola pouvait se transmettre lors de la manipulation de chimpanzés malades ou morts porteurs du virus, comme on en a eu récemment la confirmation en Côte d'Ivoire. Des personnels soignants ont été souvent contaminés alors qu'ils s'occupaient de leurs malades. Par ailleurs, la transmission est aussi possible par "négligences" des mesures de sécurité, car dans les hôpitaux d'Afrique, il n'y a souvent que 3 ou 4 seringues pour 300 ou 400 injections. En plus d'être un moyen évident de transmission, l'évolution de la fièvre d'Ebola lorsqu'elle a été contractée par contact avec des seringues ou des aiguilles contaminées est toujours mortelle.

Le virus est transmissible aussi longtemps que le sang et les sécrétions contiennent le virus (il a été isolé 61 jours après le début de la maladie). Des infections secondaires se sont produites chez 5% des personnes entrées en contact avec les malades au Zaïre et chez 10-15% de ces personnes au Soudan.

6.5 Modèles dynamiques

6.5.1 Motivation

Nous nous proposons dans cette deuxième partie du chapitre de construire des modèles mathématiques qui tiennent compte des réalités de terrain rencontrées par les agents de santé publique agréés par les différents ministères de la santé et de l'OMS pour combattre les différentes épisodes de la fièvre Ebola. Ainsi dans la construction des modèles nous tenons compte de toutes les possibilités de contacts, de la maison aux funérailles du malade.

A notre connaissance il existe un seul résultat concernant Ebola en épidémiologie mathématique. Il s'agit de « the basic reproductive number of ebola and the effects of public health measures : the case of Congo and Uganda » de Chowell, Hengartner, Castillo-Chavez, Fenimore et Hyman [16] publié au Journ. of theoretical Biology. Les auteurs ajustent un modèle standard SEIR par une méthode de moindre carré. En fait ils utilisent le logiciel Berkeley-Madonna.

Comme nous pouvons le constater, d'après l'épidémiologie de la transmission du virus, ce modèle SEIR est peu adapté à la situation d'une épidémie Ebola.

6.5.2 Le modèle de Chowell, Hengartner, Castillo-Chavez, Fenimore et Hyman [16]

L'un des seuls modèles dynamiques sur la fièvre hémorragique Ebola, à notre connaissance, est dû à Chowell et al. à partir des données sur les épisodes de la République Démocratique du Congo (R.D.C.) (1995) et celle d'Ouganda en 2000 [5]. Ce modèle (S.E.I.R.) est construit à partir des modèles simples sur les épidémies.

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = -S(t)\beta I(t)/N \\ \dot{E}(t) = \beta S(t)I(t)/N - kE(t) \\ \dot{I}(t) = kE(t) - \gamma I(t) \\ \dot{R} = \gamma I(t) \\ \dot{C}(t) = kE(t) \end{cases} \quad (6.1)$$

$\beta I(t)/N$ est le taux transmission de I à S, k étant le taux de passage de E à I, et γ de I à R.

Leur motivations principales étaient le calcul de $\mathcal{R}_0$, pour pouvoir estimer le taux de transmission et l'impact sur les interventions médicales.

Ils ont obtenu $\mathcal{R}_0 = 1.83$, avec un écart type de $\sigma = 0.06$ pour la R.D.C. et $\mathcal{R}_0 = 1.34$ avec un écart type $\sigma = 0.03$ pour l'Ouganda. Ce modèle est une variante du modèle classique de Kermack-Mckendrick (1929) sur l'épidémie de la peste sur l'île de Bombay en Inde (17 décembre 1905- 21 juillet 1906). Comme nous l'avons signalé dans l'historique, à tout moment le taux de transmission n'est pas nul, et donc le modèle devrait tenir compte des différentes étapes dans lesquelles les malades doivent transiter : la maison, l'hôpital et les funérailles, ce qui n'est pas le cas de ce modèle.

6.5.3 modèles proposés

Les modèles proposés, ici, sont ceux construits à partir des données d'épisodes de Kikwit (1995) en République Démocratique du Congo (R.D.C.).

Bien qu'il n'y ait pas d'extinction totale de la population, on peut prendre comme négligeables les effets d'immunologie, ainsi les système considérés sont du type $SEI_1I_2I_3R$.

6.5.4 Le modèle sans funérailles familiales

Remarque 4 *dire que le modèle ne contient pas compte des cérémonies funéraires revient à dire que les mises en bière et en terre relèvent de l'autorité de l'administration sanitaire*

Après le chapitre précédent sur le calcul de $\mathcal{R}_0$, à partir des données sur Mbomo au Congo et Kikwit en R.D. Congo, nous construisons le modèle dynamique en vue de la simulation. Le modèle comporte quatre compartiments : la classe des susceptibles S , celle des exposés E , la classe des infectieux à la maison et celle de l'hôpital où au sortir duquel ce sont les funérailles contrôlées qui s'organisent. Nous allons noter les infectieux à la maison par I_M et ceux de l'hôpital par I_H . Il s'agit là d'un modèle connu dans la littérature sous le nom de modèle SP (staged progression)[47, 48]

Les individus passent par des classes avec des taux d'infections différents. Ces modèles ont été utilisés dans le cas du SIDA. Il n'existe pas à notre connaissance de résultats de stabilité globale sur ces modèles.

Les individus de la classe S , en contact avec le virus, passent dans la classe E au taux de transmission par personne et par jour β . On notera Λ le recrutement, et ν le taux de décès à chaque instant ;

δ est le taux de passage de la classe E à la classe I_m ;

μ le taux de mortalité dans chaque classe I . Le modèle sans funérailles familiales avec β constant est le suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \nu S - S(\beta_M I_M + \beta_H I_H) \\ \dot{E} = S(\beta_M I_M + \beta_H I_H) - (\delta + \nu)E \\ \dot{I}_M = \delta E - (\mu + \eta + \nu + \varepsilon)I_M \\ \dot{I}_H = \eta I_M - (\mu + \nu + \varepsilon)I_H \\ \dot{R} = \varepsilon(I_M + I_H) - \nu R \end{cases} \quad (6.2)$$

Nous allons étudier le système (5.23) sur les compartiments R des « removed ». En effet nous allons montrer que l'étude de la stabilité des équilibres (endémiques et DFE) est équivalente à l'étude des mêmes équilibres du système réduit

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \nu S - S(\beta_M I_M + \beta_H I_H) \\ \dot{E} = S(\beta_M I_M + \beta_H I_H) - (\delta + \nu)E \\ \dot{I}_M = \delta E - (\mu + \eta + \nu + \varepsilon)I_M \\ \dot{I}_H = \eta I_M - (\mu + \nu + \varepsilon)I_H \end{cases} \quad (6.3)$$

Le système (5.23) est bien sous la forme triangulaire, puisque R n'intervient pas dans les quatre premières équations. On va montrer que les trajectoires sont bornées dans le paragraphe sur la dissipativité.

On a les deux points d'équilibres suivants :

le point d'équilibre sans maladie (D.F.E.)

$$D.F.E. = (S^* = \frac{\Lambda}{\nu}; 0; 0; 0)$$

et l'équilibre endémique qui se calcule en résolvant le système suivant :

$$\begin{cases} \Lambda - \nu S - S(\beta_M I_M + \beta_H I_H) = 0 \\ S(\beta_M I_M + \beta_H I_H) - (\delta + \nu)E = 0 \\ \delta E - (\mu + \eta + \nu + \varepsilon)I_M = 0 \\ \eta I_M - (\mu + \nu + \varepsilon)I_H = 0 \\ \varepsilon(I_M + I_H) - \nu R = 0 \end{cases} \quad (6.4)$$

On obtient de l'équation (3) :

$$\bar{E} = \frac{\mu + \eta + \nu + \varepsilon}{\delta} \bar{I}_M$$

de l'équation(4)

$$\bar{I}_M = \frac{\mu + \nu + \varepsilon}{\eta} \bar{I}_H$$

de l'équation (5) :

$$\bar{R} = \frac{\varepsilon(\bar{I}_M + \bar{I}_H)}{\nu}$$

et par substitution dans le système (4) on obtient :

$$\begin{cases} \bar{S} = \frac{(\delta + \nu)(\mu + \varepsilon + \nu)(\mu + \varepsilon + \nu + \eta)}{\delta[(\mu + \varepsilon + \eta)\beta_M + \eta\beta_H]} \\ \bar{E} = \frac{\Lambda}{\delta + \nu} - \frac{\nu(\mu + \varepsilon + \nu)(\mu + \varepsilon + \nu + \eta)}{\delta[(\mu + \varepsilon + \eta)\beta_M + \eta\beta_H]} \\ \bar{I}_M = \frac{\delta\Lambda}{(\delta + \nu)(\mu + \varepsilon + \nu + \eta)} - \frac{\nu(\mu + \nu)}{(\mu + \varepsilon + \eta)\beta_M + \eta\beta_H} \\ \bar{I}_H = \frac{\eta\delta\Lambda}{(\delta + \nu)(\mu + \varepsilon + \eta)(\mu + \varepsilon + \nu + \eta)} - \frac{\nu\eta}{(\mu + \varepsilon + \eta)\beta_M + \eta\beta_H} \end{cases} \quad (6.5)$$

A partir de la technique de Diekmann-Heesterbeeck, on a le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0$ suivant : On réécrit le système de cette manière :

$$\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{A}(\mathbf{X})\mathbf{X} + \mathbf{I}(\mathbf{X})X = (S, E, I_M, I_H) \quad (6.6)$$

avec

$$A(X) = \begin{bmatrix} -(\nu + \beta_M I_M + \beta_H I_H) & 0 & -\beta_M S & \beta_H S & 0 \\ 0 & -(\delta + \nu) & \beta_M S & \beta_H S & 0 \\ 0 & \delta & -(\mu + \nu + \eta + \varepsilon) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \eta & -(\mu + \nu + \varepsilon) & 0 \\ 0 & 0 & \varepsilon & \varepsilon & -\nu \end{bmatrix}$$

et

$$A_2(X^*) = \begin{bmatrix} -(\delta + \nu) & \beta_M S^* & \beta_H S^* \\ \delta & -(\mu + \nu + \eta + \varepsilon) & 0 \\ 0 & \eta & -(\mu + \nu + \varepsilon) \end{bmatrix}$$

On pose : $A = -(\delta + \nu)$

$$B = [\beta_M S^*; \beta_H S^*]$$

$$C = \begin{bmatrix} \delta \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\text{et } D = \begin{bmatrix} -(\mu + \nu + \eta + \varepsilon) & 0 \\ \nu & -(\mu + \nu + \varepsilon) \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\delta \Lambda [(\mu + \varepsilon + \eta) \beta_M + \eta \beta_H]}{\nu (\delta + \nu) (\mu + \varepsilon + \nu) (\mu + \varepsilon + \nu + \eta)} \quad (6.7)$$

Stabilité globale des points d'équilibre

Théorème 10 : *Le modèle d'Ebola est dissipatif. Il existe alors un ensemble compact D positivement invariant et attractif contenant les deux points d'équilibre que sont le D.F.E. et le point d'équilibre endémique.*

Soit $W = S + E + I_M + I_H$ alors :

$$D_\theta = \{S \geq 0, E \geq 0, I_M \geq 0, I_H \geq 0; S + E + I_M + I_H \leq \frac{\Lambda}{\nu} + \theta; \forall \theta > 0\}$$

Preuve : Soit $W = S + E + I_M + I_H$, on a :

$$\frac{dW}{dt} = \Lambda - \nu(S + E) - (\mu + \nu)(I_M + I_H) \quad (6.8)$$

on a l'inégalité suivante :

$$\frac{dW}{dt} \leq \Lambda - \nu(S + E + I_M + I_H) = \Lambda - \nu W \leq 0 \quad \text{pour } W \geq \frac{\Lambda}{\nu} \quad (6.9)$$

ce qui montre que D_θ est positivement invariant dès que $\theta \geq 0$

D'autre part on a en résolvant l'équation différentielle on a l'inégalité :

$$W(t) < \frac{\Lambda}{\nu} + W(0)e^{-\nu t}$$

ce qui montre que D_θ est attractif dès que $\theta > 0$.

Cas de R

Attractivité on a

$$\dot{R} = \varepsilon(I_M + I_H) - \nu R \quad (6.10)$$

on a

$$R(t) = e^{-\nu t} \int_0^t f(s)e^{\nu s} ds + R_0 e^{-\nu t}$$

avec

$$f(s) = \varepsilon(I_M(s) + I_H(s))$$

On a déjà montré que $I_m(s) + I_H(s)$ tend vers 0 quand s tend vers ∞ et que $I_M + I_H$ est borné par C.

Donc $\forall \eta$ il existe $T > 0$ tel que $t \geq T$ entraîne $f(t) \leq \frac{\eta\nu}{3}$

$$R(t) = e^{-\nu t} \left[\int_0^T f(s)e^{\nu s} ds + \int_T^t f(s)e^{\nu s} ds + R_0 e^{-\nu t} \right] \quad (6.11)$$

on a :

$$\begin{aligned} \int_0^T f(s)e^{\nu s} ds &\leq C \frac{1}{\nu} [e^{\nu T} - 1] \\ \int_T^t f(s)e^{\nu s} ds &\leq \frac{\eta}{3} (e^{\nu t} - e^{\nu T}) \end{aligned}$$

d'où pour $t \geq T$

$$R(t) \leq C \frac{1}{\nu} [e^{\nu T} - 1] + \frac{\eta}{3\nu} [1 - e^{\nu(T-t)}] + R_0 e^{-\nu t} \quad (6.12)$$

$$R(t) \leq C \frac{1}{\nu} [e^{\nu T} - 1] + \frac{\eta}{\nu} [1 - e^{\nu(T-t)}] + R_0 e^{-\nu t} \quad (6.13)$$

pour $t \rightarrow e^{-\nu t} \rightarrow 0$ donc pour $t \geq T'$

$$e^{-\nu t} \geq \min\left(\frac{\nu\eta}{(e^{\nu t} - 1)3}, \frac{1\eta}{R_0 3}\right)$$

finalement pour $t \geq (T, T')$

$$R(t) \leq \frac{\eta}{3} + \frac{\eta}{3} + \frac{\eta}{3} \quad (6.14)$$

ce qui montre que $R(t)$ tend vers 0 quand t tend vers l'infini

Stabilité

$$\forall \eta > 0, \exists \alpha > 0; I_M(0) \leq \alpha; I_H(0) \leq \alpha; R(0) \leq \alpha \rightarrow R(t) < \eta$$

on a vu que :

$$R(t) \leq \varepsilon \sup_{t \in \mathbb{R}^+} (I_M(t) + I_H(t)) \left(\frac{1 - e^{-\nu t}}{\nu} \right) + R(0) e^{-\nu t} \quad (6.15)$$

ce qui donne

$$R(t) \leq \varepsilon \sup_{t \in \mathbb{R}^+} (I_M(t) + I_H(t)) \left(\frac{1}{\nu} \right) + R(0)$$

$I_M = 0; I_H = 0$ sont des solutions asymptotiquement stables, si on se donne $\eta > 0$,

$\exists \alpha > 0$ tel que $I_M < \alpha, I_H < \alpha$

alors

$$I_M(t) + I_H(t) < \frac{\eta \nu}{2\varepsilon}$$

donc si $R(0) \leq \frac{\eta}{2}$ on aura

$$R(t) \leq \frac{\eta}{2} + \frac{\eta}{2} = \eta$$

Stabilité globale du D.F.E.

Théorème 11 : *Le D.F.E. est globalement asymptotiquement stable si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, et est instable si $\mathcal{R}_0 > 1$*

Démonstration : On considère la fonction de Lyapounov suivante :

$$V = S - S^* \log S + E + \frac{\delta + \nu}{\delta} I_M + \frac{\beta_H S^*}{\mu + \nu + \varepsilon} I_H$$

Le calcul de sa dérivée donne :

$$\dot{V} = \dot{S} \left(1 - \frac{S^*}{S} \right) + \dot{E} + \frac{\delta + \nu}{\delta} \dot{I}_M + \frac{\beta_H S^*}{\mu + \nu + \varepsilon} \dot{I}_H$$

et on a :

$$\begin{aligned} \dot{V} &= (\Lambda - \nu S - S(\beta_M I_M + \beta_H I_H)) \left(1 - \frac{S^*}{S} \right) + (S(\beta_M I_M + \beta_H I_H) - (\delta + \nu) E) \\ &\quad + \frac{\delta + \nu}{\delta} (\delta E - (\mu + \varepsilon + \eta + \nu) I_M) + \frac{\beta_H S^*}{\mu + \nu + \varepsilon} (\eta I_M - (\mu + \nu + \varepsilon) I_H). \end{aligned}$$

Du fait que : $\nu = \frac{\Lambda}{S^*}$, la dérivée $\dot{V}$ devient :

$$\dot{V} = \Lambda \left(1 - \frac{S}{S^*} \right) \left(1 - \frac{S^*}{S} \right) + \beta_M S^* I_M - \frac{\delta + \nu}{\delta} (\mu + \varepsilon + \eta + \nu) I_M + \frac{\beta_H S^*}{\mu + \nu} \eta I_M.$$

$$= \Lambda(1 - \frac{S}{S^*})(1 - \frac{S^*}{S}) + (\beta_M S^* I_M + \frac{\beta_H S^*}{\mu + \varepsilon + \nu} \eta I_M) - \frac{\delta + \nu}{\delta}(\mu + \eta + \nu + \varepsilon) I_M$$

qui donne l'inégalité suivante :

$$\dot{V} = \Lambda(1 - \frac{S^*}{S})(1 - \frac{S}{S^*}) + \frac{(\delta + \nu)(\mu + \varepsilon + \eta + \nu)}{\delta}(\mathcal{R}_0 - 1)I_M \leq 0$$

grâce à l'égalité :

$$(1 - \frac{S^*}{S})(1 - \frac{S}{S^*}) = -\frac{(S - S^*)^2}{SS^*}$$

donc $\dot{V} \leq 0$

Soit L le plus grand ensemble invariant contenu dans $\{x \in \mathbf{R}_+^4 \mid \dot{V}(x) = 0\}$. Cet ensemble est contenu dans l'ensemble (S, E, I_M, I_H, R) vérifiant

$$\{S = S^*\}$$

et

$$\mathcal{R}_0 = 1 \text{ ou } I_M = 0\}$$

. Cela entraîne que L est contenu dans l'ensemble

$$\{S = S^*\}$$

La condition

$$\{S = S^*\}$$

et l'invariance entraînent que $I_M = I_H = 0$, qui à son tour entraîne $E=0$.

Par conséquent

$$L = \{(S^*, 0, 0, 0)\}$$

Cela entraîne par le principe de LaSalle que sur $\mathcal{D}_\theta$ le d.F.E. est G.A.S. Comme $\mathcal{D}_\theta$ est absorbant le D.F.E. est G.A.S. sur l'orthant positif. Comme dans les paragraphes précédents que R est asymptotiquement stable et on a le D.F.E. de (5.23) est GAS si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$

Stabilité de l'équilibre endémique

Théorème 12 : *L'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable si et seulement stable si $\mathcal{R}_0 > 1$*

Démonstration : Comme $\mathcal{R}_0 \geq 1$, l'équilibre endémique existe (au sens biologique) et est dans $\mathcal{D}_\theta$:

$$\bar{S} = \frac{S^*}{\mathcal{R}_0}$$

de même on en déduit que (5.27) est dans $\mathcal{D}_\theta$.

On considère une autre fonction de Lyapounov suivante :

$$V = (S - \bar{S} \log S) + (E - \bar{E} \log E) + \frac{\delta + \nu}{\delta} (I_M - \bar{I}_M \log I_M) + \frac{\beta_H \bar{S}}{\mu + \nu + \varepsilon} (I_H - \bar{I}_H \log I_H).$$

et le calcul de sa dérivée donne :

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \varphi(S)(1 - \frac{\bar{S}}{S}) - \beta_M \bar{I}_M \bar{S} \frac{S \bar{E} I_M}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \beta_H \bar{S} \bar{I}_H \frac{S \bar{E} I_H}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_H} - \beta_M \bar{S} \bar{I}_M \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M} - \beta_H \bar{S} \bar{I}_H \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M} \\ &\quad + 2\beta_M \bar{S} \bar{I}_M + 2\beta_H \bar{S} \bar{I}_H + \beta_H \bar{S} \bar{I}_H \\ &= \varphi(S)(1 - \frac{\bar{S}}{S}) + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M [2 - \frac{S \bar{E} I_M}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M} + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M] [3 - \frac{S \bar{E} I_H}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M} - \frac{\bar{I}_H I_M}{\bar{I}_H \bar{I}_M}] \\ &= \varphi(S)(1 - \frac{\bar{S}}{S}) + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M [3 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S \bar{E} I_M}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M}] + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M [4 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S \bar{E} I_H}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M} - \frac{\bar{I}_H I_M}{\bar{I}_H \bar{I}_M}] \\ &\quad + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M \frac{\bar{S}}{S} - \beta_M \bar{S} \bar{I}_M \bar{S} + \beta_H \bar{S} \bar{I}_H \frac{\bar{S}}{S} - \beta_H \bar{S} \bar{I}_H \bar{S} \\ &= \varphi(S)(1 - \frac{\bar{S}}{S}) + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M [3 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S \bar{E} I_M}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M}] + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M [4 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S \bar{E} I_H}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M} - \frac{\bar{I}_H I_M}{\bar{I}_H \bar{I}_M}] \\ &\quad - \varphi(\bar{S}) + \varphi(\bar{S}) \frac{\bar{S}}{S} \\ &= (\varphi(S) - \varphi(\bar{S}))(1 - \frac{\bar{S}}{S}) + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M [3 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S \bar{E} I_M}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M}] + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M [4 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S \bar{E} I_H}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M} - \frac{\bar{I}_H I_M}{\bar{I}_H \bar{I}_M}] \end{aligned}$$

et on a $\varphi(S) = \varphi(\bar{S}) + (S - \bar{S})(\varphi'(C))$ pour $C \in]\bar{S}, S[$, l'expression de $\dot{V}$ devient :

$$\dot{V} = \varphi'(C) (\frac{(S - \bar{S})^2}{S} + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M [3 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S \bar{E} I_M}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M}] + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M [4 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S \bar{E} I_H}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M} - \frac{\bar{I}_H I_M}{\bar{I}_H \bar{I}_M}])$$

La relation entre moyennes géométrique et arithmétique entraîne les deux expressions entre crochets $[3 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M} - \frac{I_M \bar{I}_H}{\bar{I}_M \bar{I}_H} - \frac{\bar{E} S I_H}{\bar{E} \bar{S} \bar{I}_H}]$ et $[4 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S \bar{E} I_H}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M} - \frac{\bar{I}_H I_M}{\bar{I}_H \bar{I}_M}]$ négatifs.

Avec la condition $\varphi'(C) \leq 0$ on a $\dot{V} \leq 0$

R est asymptotiquement stable on a donc l'équilibre endémique qui est globalement asymptotiquement stable.

Le modèle avec funérailles familiales

Comme nous l'avons fait remarquer en introduction, avant l'intervention des équipes sanitaires soit de la Croix Rouge ou de l'OMS, la contamination peut être effective aux cérémonies d'enterrement soit en lavant et en habillant le mort, soit alors en touchant le cercueil lors de la mise en terre. Pour cela, soit β_F le taux de contact lors des cérémonies funéraires et ξ le taux de sortie de I_F . On a dans ce cas le nouveau système dynamique :

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \nu S - S(\beta_M I_M + \beta_H I_H + \beta_F I_F) \\ \dot{E} = S(\beta_M I_M + \beta_H I_H + \beta_F I_F) - (\delta + \nu)E \\ \dot{I}_M = \delta E - (\mu + \varepsilon + \eta + \nu)I_M \\ \dot{I}_H = \eta I_M - (\mu + \varepsilon + \nu)I_H \\ \dot{I}_F = (\mu + \nu)I_H - \xi I_F \\ \dot{R} = \varepsilon(I_M + I_H) - \nu R \end{cases} \quad (6.16)$$

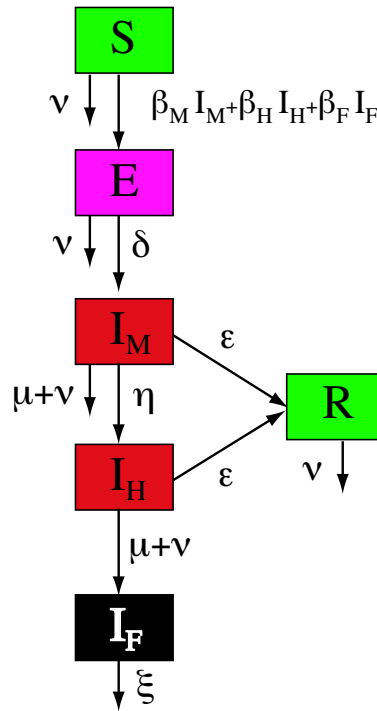


FIG. 6.3 – modèle EBOLA

le

$$D.F.E. = (S^* = \frac{\Lambda}{\nu}; 0; 0; 0; 0)$$

et

$$R_0 = S * \left[\frac{\delta \eta (\mu + \nu) \beta_F}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \xi} + \frac{\delta \eta \beta_H}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu)} \right. \\ \left. + \frac{\delta \beta_M}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu)} \right]$$

et on a le calcul suivant de l'équilibre endémique en résolvant le système :

$$\begin{cases} \Lambda - \nu S - S(\beta_M I_M + \beta_H I_H + \beta_F I_F) = 0 \\ S(\beta_M I_M + \beta_H I_H + \beta_F I_F) - (\delta + \nu) E = 0 \\ \delta E - (\mu + \varepsilon + \eta + \nu) I_M = 0 \\ \eta I_M - (\mu + \varepsilon + \gamma + \nu) I_H = 0 \\ (\mu + \nu) I_H - \xi I_F = 0 \\ \varepsilon(I_M + I_H) - \gamma R = 0 \end{cases} \quad (6.17)$$

on obtient :

$$\bar{S} = \frac{S^*}{\mathcal{R}_0}$$

$$\begin{bmatrix} \bar{E} \\ \bar{I}_M \\ \bar{I}_H \\ \bar{I}_F \end{bmatrix} = \varphi(\bar{S}) \begin{bmatrix} \frac{1}{\delta + \nu} \\ \frac{\delta}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu)} \\ \frac{\delta \eta}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu)} \\ \frac{\delta \eta (\mu + \nu)}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \xi} \end{bmatrix}$$

Stabilité globale

Théorème 13 *Le D.F.E. est globalement asymptotiquement stable si et seulement si $R_0 \leq 1$, et est instable si $R_0 > 1$. tandis que l'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable si et seulement stable si $R_0 > 1$*

La preuve de théorème est la même que dans le paragraphe précédent avec des fonction de Lyapounov suivantes :

$$V = S - S^* \log S + E + \frac{\delta + \nu}{\delta} I_M + \frac{\xi \beta_H \bar{S} + (\mu + \nu) \beta_F \bar{S}}{(\mu + \nu + \varepsilon)} I_H + \frac{S^* \beta_H}{\xi} I_F$$

On a :

$$\dot{V} = \Lambda \left(1 - \frac{S}{S^*}\right) \left(1 - \frac{S^*}{S}\right) + [S^* \beta_M + \frac{S^* \beta_H}{(\mu + \varepsilon + \nu)} \eta + \frac{\eta S^* \beta_F (\mu + \nu)}{\xi (\mu + \varepsilon + \nu)} - \frac{\delta + \nu}{\delta} (\mu + \eta + \nu + \varepsilon)] I_M$$

d'où

$$\dot{V} = \Lambda(1 - \frac{S}{S^*})(1 - \frac{S^*}{S}) + [\mathcal{R}_0 - 1]I_M$$

Soit L le plus grand ensemble invariant contenu dans $\{x \in \mathbf{R}_+^5 \mid \dot{V}(x) = 0\}$. Cet ensemble est contenu dans l'ensemble (S, E, I_M, I_H, R) vérifiant

$$\{S = S^*\}$$

et

$$\left\{ \mathcal{R}_0 = 1 \text{ ou } I_M = 0 \right\}$$

Cela entraîne que L est contenu dans l'ensemble

$$\{S = S^*\}$$

et on a le plus grand ensemble invariant contenu dans $\{x \in R_+^6 \mid \dot{V} = 0\}$ est réduit au D.F.E.

et pour l'équilibre endémique :

Théorème 14 *L'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable si et seulement stable si $R_0 > 1$*

On considère la fonction de Lyapounov

$$\begin{aligned} V = & (S - \bar{S} \log S) + (E - \bar{E} \log E) + \frac{\delta + \nu}{\delta} (I_M - \bar{I}_M \log I_M) + \frac{\bar{S} \beta_H}{(\mu + \varepsilon + \nu)} (I_H - \bar{I}_H \log I_H) \\ & + \frac{\xi \beta_H \bar{S} + (\mu + \nu) \beta_F \bar{S}}{\xi(\mu + \nu + \varepsilon)} (I_F - \bar{I}_F \log I_F) \end{aligned}$$

Nous avons :

$$\begin{aligned} \dot{V} = & \varphi(S)(1 - \frac{\bar{S}}{S}) - \beta_M \bar{S} \bar{I}_M \frac{S \bar{E} I_M}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \beta_H \bar{S} \bar{I}_H \frac{S \bar{E} I_H}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_H} - \beta_F \bar{S} \bar{I}_F \frac{S \bar{E} I_F}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_F} \\ & - (\beta_M \bar{S} \bar{I}_M + \beta_H \bar{S} \bar{I}_H + \beta_H \bar{S} \bar{I}_F) \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M} - (\beta_M \bar{S} \bar{I}_M + \beta_H \bar{S} \bar{I}_H + \frac{(\mu + \nu)}{\xi} \beta_H \bar{S} \bar{I}_F) \frac{\bar{I}_H I_M}{\bar{I}_H \bar{I}_M} \\ & - \beta_F \bar{S} \bar{I}_F \frac{S I_H I_F}{\bar{S} \bar{I}_H \bar{I}_F} + (\beta_M \bar{S} \bar{I}_M + \beta_H \bar{S} \bar{I}_H + \beta_H \bar{S} \bar{I}_F) + (\beta_M \bar{S} \bar{I}_M + \beta_H \bar{S} \bar{I}_H + \beta_H \bar{S} \bar{I}_F) \\ & + (\beta_M \bar{S} \bar{I}_M + \beta_H \bar{S} \bar{I}_H + \frac{(\mu + \nu)}{\xi} \beta_H \bar{S} \bar{I}_F) \\ \dot{V} = & (\varphi(S) - \varphi(\bar{S}))(1 - \frac{\bar{S}}{S}) + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M [3 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S I_M \bar{E}}{\bar{S} \bar{E} \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} \bar{I}_M}] \end{aligned}$$

$$+\beta_H \bar{S} \bar{I}_H [4 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S I_M \bar{E}}{\bar{S} E \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} I_M} - \frac{I_M \bar{I}_H}{\bar{I}_M I_H}] + \beta_H \bar{S} \bar{I}_H [5 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S I_M \bar{E}}{\bar{S} E \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} I_M} - \frac{I_M \bar{I}_F}{\bar{I}_M I_F} + \frac{I_M \bar{I}_M}{\bar{I}_M I_H}]$$

$\varphi(S) = \varphi(\bar{S}) + (S - \bar{S})(\varphi'(C))$ pour $C \in]\bar{S}, S[$, l'expression de $\dot{V}$ devient :

$$\begin{aligned} \dot{V} = & \varphi'(C) \left(\frac{(S - \bar{S})^2}{S} + \beta_M \bar{S} \bar{I}_M [3 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S I_M \bar{E}}{\bar{S} E \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} I_M}] \right. \\ & \left. + \beta_H \bar{S} \bar{I}_H [4 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S I_M \bar{E}}{\bar{S} E \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} I_M} - \frac{I_M \bar{I}_H}{\bar{I}_M I_H}] + \beta_F \bar{S} \bar{I}_F [5 - \frac{\bar{S}}{S} - \frac{S I_M \bar{E}}{\bar{S} E \bar{I}_M} - \frac{E \bar{I}_M}{\bar{E} I_M} - \frac{I_M \bar{I}_F}{\bar{I}_M I_F} + \frac{I_M \bar{I}_M}{\bar{I}_M I_H}] \right) \end{aligned}$$

Pour les mêmes raisons qu'au paragraphe sur sans funérailles familiales, on a $\dot{V} \leq 0$

6.5.5 Modèle avec la trace du contact avec isolation imparfaite

Dans certaines localités où a lieu l'épisode de la fièvre hémorragique Ebola, bien que sous surveillance sanitaire, il existe des contacts dus souvent lors des visites des parents aux malades, ou lors de la remise des repas, étant donné que le service sanitaire n'assure pas toujours les repas aux malades. Il existe donc une proportion d'individus qui peuvent contracter la maladie, en dépit des mesures d'isolation. Cependant les personnes qui ont été en contact sont connus (trace du contact)

On suppose des hypothèses suivantes :

- Hypothèse 5** 1) Chaque cas qui est à la maison a une fraction p_f de contacts repertoriés.
 2) Les contacts repertoriés peuvent être déterminés par les agents de la santé publique au temps d'hospitalisation ou de mort.
 3) Les contacts proches sont pris sous surveillance . Cela signifie qu'ils sont relevés à l'hôpital immédiatement après le début de la maladie.
 4) Les cas à l'hôpital sont isolés, c'est à dire que $\beta_H \ll \beta_M$
 5) On suppose que toutes les personnes qui rendent visite aux cas qui sont hospitalisés ou lors des funérailles sont connus (contacts repertoriés).

A partir de ses hypothèses , on construit le système dynamique suivant :

Le système

Le modèle est donné par le diagramme suivant

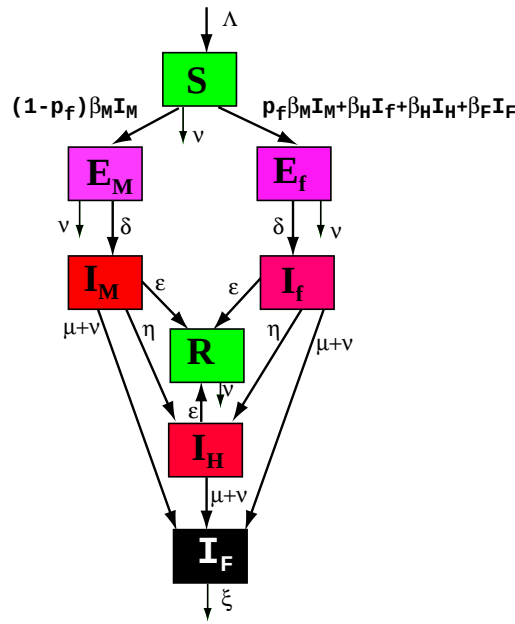


FIG. 6.4 – Le modèle EBOLA d'après Eichner

Ce qui donne le système

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - \nu S - \beta_M S I_M - \beta_H S I_f - \beta_H S I_H - \beta_F S I_F \\ \dot{E}_M &= (1 - p_f) \beta_M S I_M - (\delta + \nu) E_M \\ \dot{I}_M &= \delta E_M - (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) I_M \\ \dot{E}_f &= p_f \beta_M S I_M + \beta_H S I_f + \beta_H S I_H + \beta_F S I_F - (\delta + \nu) E_f \\ \dot{I}_f &= \delta E_f - (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) I_f \\ \dot{I}_H &= \eta I_f + \eta I_M - (\varepsilon + \mu + \nu) I_H \\ \dot{I}_F &= (\mu + \nu) (I_H + I_M + I_f) - \xi I_F \\ \dot{R} &= \varepsilon (I_H + I_M + I_f) - \nu R \end{cases} \quad (6.18)$$

Calcul de $\mathcal{R}_0$

Nous avons au D.F.E. $= (S^* = \frac{\Lambda}{\nu}, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$ on a la matrice jacobienne suivante :

$$A(X) = \begin{bmatrix} A_1(x) & A_{12}(X) \\ 0 & A_2(X) \end{bmatrix}$$

avec

$$A_2(X) = \begin{bmatrix} -(\delta + \nu) & \beta_M(1 - p_f)S^* & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \delta & -\varepsilon - \eta - \mu - \nu & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_M p_f S^* & -(\delta + \nu) & \beta_H S^* & \beta_H S^* & \beta_F S^* \\ 0 & 0 & \delta & -(\mu + \nu + \eta + \varepsilon) & 0 & 0 \\ 0 & \delta & 0 & -(\mu + \nu + \eta + \varepsilon) & 0 & 0 \\ 0 & \eta & 0 & \eta & -(\mu + \nu + \varepsilon) & 0 \\ 0 & (\mu + \eta) & 0 & (\mu + \eta) & (\mu + \eta) & -\xi \end{bmatrix}$$

qui se compose de deux blocs diagonaux :

le premier

$$A_{11} = \begin{bmatrix} -(\delta + \nu) & (1 - p_f)\beta_M S^* \\ \delta & -(\mu + \nu + \eta + \varepsilon) \end{bmatrix}$$

qui donne un premier coefficient de base

$$\mathcal{R}_0^1 = \frac{\delta(1 - p_f)\beta_M S^*}{(\delta + \nu)(\mu + \nu + \varepsilon + \eta)} \quad (6.19)$$

Le deuxième bloc est

$$A_{22} = \begin{bmatrix} -(\delta + \nu) & \beta_H S^* & \beta_H S^* & \beta_H S^* \\ \delta & -(\mu + \nu + \eta + \varepsilon) & 0 & 0 \\ 0 & \eta & -(\mu + \nu + \varepsilon) & 0 \\ 0 & \mu + \nu & \mu + \nu & -\xi \end{bmatrix}$$

qui s'écrit :

$$A_{22} = \begin{bmatrix} A_1 & B_1 \\ C_1 & D_1 \end{bmatrix}$$

avec

$$A_{22} = \begin{bmatrix} -\delta - \nu & \beta_H S^* \\ \delta & -\mu - \nu - \eta - \varepsilon \end{bmatrix}$$

$$B_1 = \begin{bmatrix} \beta_H S^* & \beta_H S^* \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

et

$$D_1 = \begin{bmatrix} -\varepsilon - \mu - \nu & 0 \\ \mu + \nu & -\xi \end{bmatrix}$$

finalement on obtient

$$D - CA^{-1}B = \begin{bmatrix} -\mu - \nu - \eta - \varepsilon & \frac{(\varepsilon + \nu + \mu + \eta)((\mu + \nu)\beta_F + \xi\beta_H)S^*}{(\varepsilon + \mu + \nu)\xi} \\ \mu + \nu & -\varepsilon - \nu - \mu - \eta \end{bmatrix}$$

Ainsi on obtient le deuxième coefficient $\mathcal{R}_0^2$

$$\mathcal{R}_0^2 = \frac{\delta S^*}{(\delta + \nu)(\mu + \nu + \varepsilon)}\beta_H + \frac{\delta(\mu + \nu)S^*}{(\delta + \nu)(\mu + \nu + \varepsilon)\xi}\beta_F$$

ce qui donne

$$\mathcal{R}_0^2 = \max(\mathcal{R}_0^1, \mathcal{R}_0^2) \quad (6.20)$$

On a la figure suivante :

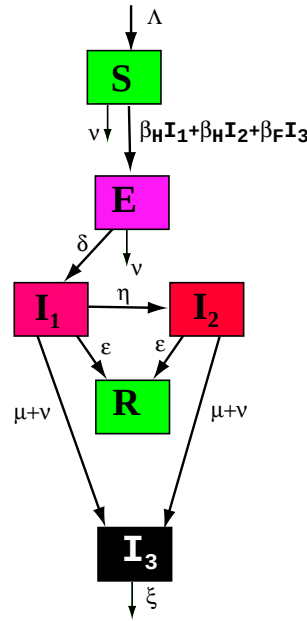


FIG. 6.5 – Le modèle equivalent réduit

Correspondant au système réduit (on fait $E_M = I_M = 0$)

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - \nu S - \beta_H S I_f - \beta_H S I_H - \beta_F S I_F \\ \dot{E}_f &= p_f \beta_M S I_M + \beta_H S I_f + \beta_H S I_H + \beta_F S I_F - (\delta + \nu) E_f \\ \dot{I}_f &= \delta E_f - (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) I_f \\ \dot{I}_H &= \eta I_f - (\varepsilon + \mu + \nu) I_H \\ \dot{I}_F &= (\mu + \nu) (I_H + I_M + I_f) - \xi I_F \end{cases} \quad (6.21)$$

6.5.6 Equilibres endémiques

Premier équilibre

On a un premier équilibre le DFE $(S^*, 0, 0, 0, 0)^T$. On constate que la variété $E_M = I_M = 0$ est une variété invariante par le système. Sur cette variété le système dynamique est donné par (5.35)

Il y a un équilibre endémique sur cette variété. On mettra un indice 2 aux coordonnées pour cet équilibre. Si on note C la projection canonique de $\mathbb{R}^4$ sur les 3 dernières coordonnées, si B est le premier vecteur canonique de la base, on a

$$\bar{S}_2 = \frac{1}{\langle \beta \mid C - A^{-1}B \rangle} = \frac{S^*}{\mathcal{R}_0^2}$$

Le calcul ci-dessus donne

$$\langle \beta \mid C - A^{-1}B \rangle = \frac{\delta ((\mu + \nu) \beta_F + \xi \beta_H)}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) \xi}$$

ou encore

$$\langle \beta \mid C - A^{-1}B \rangle = \frac{\delta (\mu + \nu) \beta_F}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) \xi} + \frac{\delta \beta_H}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu)}$$

Les autre coordonnées $(\bar{E}_{f,2}, \bar{I}_{f,2}, \bar{I}_{H,2}, \bar{I}_{F,2})^T$ sont données par le vecteur $\varphi(\bar{S}_2)(-A^{-1})B$ soit

$$\varphi(\bar{S}_2) \begin{bmatrix} \frac{1}{\delta + \nu} \\ \frac{\delta}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu)} \\ \frac{\delta \eta}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu)} \\ \frac{\delta (\mu + \nu)}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) \xi} \end{bmatrix}$$

Cet équilibre est dans l'intérieur de l'orthant positif si $\mathcal{R}_0^2 > 1$.

6.5.7 Deuxième équilibre

On cherche un équilibre endémique du système complet. On doit résoudre le système

$$\Lambda - \nu \bar{S} - \beta_M \bar{S} \bar{I}_M - \beta_H \bar{S} \bar{I}_f - \beta_H \bar{S} \bar{I}_H - \beta_F \bar{S} \bar{I}_F = 0 \quad (6.22)$$

$$(1 - p_f) \beta_M \bar{S} \bar{I}_M - (\delta + \nu) \bar{E}_M = 0 \quad (6.23)$$

$$\delta \bar{E}_M - (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \bar{I}_M = 0 \quad (6.24)$$

$$p_f \beta_M \bar{S} \bar{I}_M + \beta_H \bar{S} \bar{I}_f + \beta_H \bar{S} \bar{I}_H + \beta_F \bar{S} \bar{I}_F - (\delta + \nu) \bar{E}_f = 0 \quad (6.25)$$

$$\delta \bar{E}_f - (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \bar{I}_f = 0 \quad (6.26)$$

$$\eta \bar{I}_f + \eta \bar{I}_M - (\varepsilon + \mu + \nu) \bar{I}_H = 0 \quad (6.27)$$

$$(\mu + \nu) (\bar{I}_H + \bar{I}_M + \bar{I}_f) - \xi \bar{I}_F = 0 \quad (6.28)$$

En se servant des équations (5.36) et (5.37) on obtient facilement

$$\bar{S} = \frac{(\delta + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu)}{\delta(1 - p_f) \beta_M} = \frac{S^*}{\mathcal{R}_0^1}$$

Avec $\bar{S}$ le système devient un système linéaire. Si on pose $\varphi(\bar{S}) = \Lambda - \nu \bar{S}$ on a

$$\beta_M \bar{I}_M - \beta_H \bar{I}_f - \beta_H \bar{I}_H - \beta_F \bar{I}_F = \frac{\varphi(\bar{S})}{\bar{S}} \quad (6.29)$$

$$\delta \bar{E}_M - (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \bar{I}_M = 0 \quad (6.30)$$

$$p_f \beta_M \bar{S} \bar{I}_M + \beta_H \bar{S} \bar{I}_f + \beta_H \bar{S} \bar{I}_H + \beta_F \bar{S} \bar{I}_F - (\delta + \nu) \bar{E}_f \quad (6.31)$$

$$\delta \bar{E}_f - (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \bar{I}_f = 0 \quad (6.32)$$

$$\eta \bar{I}_f + \eta \bar{I}_M - (\varepsilon + \mu + \nu) \bar{I}_H = 0 \quad (6.33)$$

$$(\mu + \nu) (\bar{I}_H + \bar{I}_M + \bar{I}_f) - \xi \bar{I}_F = 0 \quad (6.34)$$

La matrice de ce système est

$$M = \begin{bmatrix} 0 & \beta_M & 0 & \beta_H & \beta_H & \beta_F \\ \delta & -\varepsilon - \eta - \mu - \nu & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \bar{S} p_f \beta_M & -\delta - \nu & \bar{S} \beta_H & \bar{S} \beta_H & \bar{S} \beta_F \\ 0 & 0 & \delta & -\varepsilon - \eta - \mu - \nu & 0 & 0 \\ 0 & \eta & 0 & \eta & -\varepsilon - \mu - \nu & 0 \\ 0 & \mu + \nu & 0 & \mu + \nu & \mu + \nu & -\xi \end{bmatrix}$$

La solution est donnée par la première colonne de l'inverse de cette matrice, multipliée par $\frac{\varphi(\bar{S})}{\bar{S}}$. Soit en simplifiant par $\bar{S}$

$$\begin{bmatrix} \bar{E}_M \\ \bar{I}_M \\ \bar{E}_f \\ \bar{I}_f \\ \bar{I}_H \\ \bar{I}_F \end{bmatrix} = \varphi(\bar{S}) \begin{bmatrix} \frac{(\mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \beta_F + \xi ((\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \beta_H + (\varepsilon + \mu + \nu) (p_f - 1) \beta_M)}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) \xi (\beta_M - \beta_H)} \\ \frac{\delta ((\mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \beta_F + \xi ((\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \beta_H + (\varepsilon + \mu + \nu) (-1 + p_f) \beta_M))}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \xi (\beta_H - \beta_M)} \\ \frac{(\mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \beta_F + \xi (\eta \beta_H + (\varepsilon + \mu + \nu) p_f \beta_M)}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) \xi (\beta_M - \beta_H)} \\ \frac{\delta ((\mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \beta_F + \xi (\eta \beta_H + (\varepsilon + \mu + \nu) p_f \beta_M))}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \xi (\beta_M - \beta_H)} \\ \frac{\delta \eta}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu)} \\ \frac{\delta (\mu + \nu)}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) \xi} \end{bmatrix}$$

Si on a $\mathcal{R}_0^1 > 1$ alors $\varphi(\bar{S}) > 0$. On constate alors que tous les coefficients sont positifs sauf peut-être celui donnant $\bar{I}_M$

$$\bar{I}_M = \frac{\delta ((\mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \beta_F + \xi ((\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \beta_H + (\varepsilon + \mu + \nu) (-1 + p_f) \beta_M))}{(\delta + \nu) (\varepsilon + \mu + \nu) (\varepsilon + \eta + \mu + \nu) \xi (\beta_H - \beta_M)}$$

Un simple calcul montre

$$\bar{I}_M = \frac{\mathcal{R}_0^1 - \mathcal{R}_0^2}{(\beta_M - \beta_H) S^*} \varphi(\bar{S})$$

Comme

$$\bar{E}_M = \frac{(\mu + \nu + \eta + \varepsilon)}{\delta} \bar{I}_M$$

on a un équilibre endémique si $\mathcal{R}_0^1 > 1$ et $\mathcal{R}_0^1 > \mathcal{R}_0^2$

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \Lambda - \nu S - S(\beta_M I_M + \beta_H(I_f + I_H) + \beta_F I_F) \\ \dot{E}_M = S\beta_M I_M(1 - p_f) - (\delta + \nu)E_M \\ \dot{I}_M = \delta E_M - (\mu + \eta + \nu + \varepsilon)I_M \\ \dot{E}_f = S(\beta_M I_M p_f + \beta_H(I_f + I_H) + \beta_F I_F) - (\delta + \nu)E_f \\ \dot{I}_f = \delta E_f - (\mu + \eta + \nu + \varepsilon)I_f \\ \dot{I}_H = \eta(I_M + I_f) - (\mu + \nu + \varepsilon)I_H \\ \dot{I}_F = (\mu + \nu)(I_M + I_f + I_H) - \xi I_F \\ \dot{R} = \varepsilon(I_M + I_f + I_H) - \nu R \end{array} \right. \quad (6.35)$$

Théorème 15 *le D.F.E. est globalement asymptotiquement stable si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, et est instable si $\mathcal{R}_0 > 1$*

Pour montrer la stabilité globale du D.F.E., on va d'abord montrer la stabilité du D.F.E. sur $\mathcal{D}_\theta$ (i.e. $\theta = 0$). On va également utiliser un théorème de Bhatia-Szegö (Théorème 3.7.11 page 346].

Théorème 16 *Soit Ω un compact positivement invariant pour le flot d'une équation différentielle de classe $\mathcal{C}^1$*

$$\dot{x} = X(x) \quad (6.36)$$

Soit V une fonction de classe $\mathcal{C}^1$, à valeurs réelles, définie sur Ω . On suppose que

$$\dot{V} = \langle \text{grad} V(x) | X(x) \rangle \leq 0$$

pour tout x dans Ω .

Soit les ensembles suivants :

- 1) S le plus grand ensemble invariant dans Ω
- 2) $E = \{x \in \Omega | \dot{V}(x) = 0\}$
- 3) M le plus grand ensemble invariant contenu dans E

alors

- a) M est l'ensemble attracteur relativement à Ω
- b) S est un ensemble asymptotiquement stable contenant M
- Si la fonction V est constante sur ∂M la frontière de M alors M est asymptotiquement stable relativement à Ω et $M=S$

Corollaire 1 Avec les hypothèses du théorème de Bhatia-Szegö, si M est réduit à un singleton $M = \{p\}$, alors p est un équilibre globalement asymptotiquement stable de Ω

Preuve du théorème On pose pour simplifier $X=(S, E_M, E_f, I_M, I_f, I_H, I_F)$. Considérons la fonction $V_1(X) = \delta E_M + (\delta + \nu)I_M$

$$\begin{aligned}\dot{V}_1(X) &= \delta(1 - p_f)\beta_M S I_M - (\delta + \nu)(\varepsilon + \eta + \mu + \nu)I_M \\ &= I_M(\delta + \nu)(\varepsilon + \eta + \mu + \nu)[\mathcal{R}_0^1 \frac{S}{S^*} - 1]\end{aligned}$$

où l'on a posé $S^* = \frac{\Lambda}{\nu}$ Comme dans $\mathcal{D}_0$, $S \leq S^*$, on a $\dot{V}_1(X) \leq 0$

L'ensemble

$$M_1 = \{X \in \mathcal{D}_0 | \dot{V}_1(X) = 0\}$$

est caractérisé par I_M ou $(\mathcal{R}_0 = 1$ et $S = S^*)$. Cet ensemble est donc contenu dans l'ensemble des points tels que $I_M = 0$; la condition d'invariance et la condition $I_M = 0$, entraîne $E_M = I_M = 0$.

L'ensemble M_1 est donc contenu dans l'intersection de $\mathcal{D}_0$ avec la variété invariante $\{I_M = E_M = 0\}$

Il faut étudier le système réduit .

Sur cette variété invariante, plus exactement son intersection avec $\mathcal{D}_0$, considérons la fonction

$$(Y = (E_f, I_f, I_H, I_F))$$

$$\begin{aligned}V_2(Y) &= \frac{\delta}{\delta + \nu}(\varepsilon + \mu + \nu)\xi((\mu + \nu)\beta_F + \xi\beta_M)E \\ &+ \frac{(\mu + \nu)\beta_F + \xi\beta_H}{(\varepsilon + \mu + \nu)\xi}I_F + \frac{(\mu + \nu)\beta_F + \xi\beta_H}{(\varepsilon + \mu + \nu)\xi}I_H + \frac{\beta_F}{\xi}I_F\end{aligned}$$

Par le calcul on a :

$$\dot{V}(Y) = (\beta_H I_f + \beta_F I_F) [\mathcal{R}_0 \frac{S}{S^*} - 1]$$

comme $S \leq S^*$ et $\mathcal{R}_0 \leq 1$, on a $\dot{V}(Y) \leq 0$.

Soit l'ensemble M_2

$$M_2 = \{Y = (S, E_f, I_f, I_H, I_F) | \dot{V}_2 = 0\}$$

M_2 contient l'ensemble $I_f = I_F = I_H = 0$, ce qui entraîne par invariance $E_f = 0$ et donc $S = S^*$.

L'ensemble M_2 est réduit au singleton $\{DFE\}$. Ce qui par le théorème de Bhatia-Szegö montre que le DFE est globalement asymptotiquement stable sur $\mathcal{D}_0$ pour le système réduit. Par conséquent le plus grand ensemble M_1 invariant par le système complet, contenu dans l'intersection de la variété et $\mathcal{D}_0$ est réduit au DFE. On en déduit par une deuxième application du théorème de Bhatia-Szegö que le système est globalement asymptotiquement stable sur $\mathcal{D}_0$.

Comme dans le paragraphe précédent on se ramène au système sur les « removed » R.

Si on pose

$$W = S + E_f + I_f + I_H + I_F$$

on a

$$\dot{W} = \Lambda - \nu S - \nu E_f - \varepsilon I_f - \varepsilon I_H - \xi I_F \leq \Lambda - \nu W$$

On a utilisé le fait que $\nu \ll \varepsilon \ll \xi$. Biologiquement la vie moyenne $\frac{1}{\nu}$ est plus grande que le temps où la personne qui guérit cesse d'être infectieux par contact $\frac{1}{\varepsilon}$, et $\frac{1}{\xi}$ le temps moyen de la toilette du mort.

Le simplexe

$$\Sigma_\theta = \{(S, E_f, I_f, I_H, I_F) \in \mathbb{R}_+^5 | W \leq \frac{\Lambda}{\nu} + \theta\}$$

est positivement invariant pour $\theta \geq 0$, absorbant pour $\theta > 0$. On en déduit que puisque I_M et I_H sont bornées, alors R est borné.

Pour terminer il reste à montrer que le DFE est globalement asymptotiquement stable. En considérant

$$W = S + E_M + E_f + I_M + I_f + I_H + I_F$$

on a vu que

$$\dot{W} \leq \Lambda - \nu W$$

En particulier $\dot{W} \leq 0$ si $W \geq \frac{\Lambda}{\nu}$. Cela montre que le compact positivement invariant Σ_0 est asymptotiquement stable dans n'importe quel compact Σ_θ pour $\theta > 0$. On a montré que le DFE est globalement asymptotiquement stable dans Σ_0 . Il s'agit là d'un problème de réduction à la Florio-Seibert [11] Malheureusement $\mathcal{D}_0$ n'est pas invariant et l'on peut appliquer les résultats que l'on va montrer directement.

Σ_θ se décompose en deux parties. La première $\Sigma_{1,\theta} = \mathcal{D}_0 \cap \{X|S \leq S^*\}$ est compact positivement invariant et $\Sigma_{2,\theta} = \mathcal{D}_0 \cap \{X|S \geq S^*\}$

Dans $\Sigma_{1,\theta}$, comme $S \leq S^*$, la démonstration précédente montre que le DFE est globalement asymptotiquement stable dans $\Sigma_{1,\theta}$.

Pour $\Sigma_{2,\theta}$ si une trajectoire rentre dans $\Sigma_{1,\theta}$ on a fini. Il reste le problème d'une trajectoire qui resterait entièrement dans $\Sigma_{2,\theta}$ (Il en existe une ne serait-ce que la demi-trajectoire sur l'axe des S). Dans ce cas on considère la fonction de Lyapounov W dans $\Sigma_{2,\theta}$. Comme $S \geq S^*$, on a $\dot{W} \leq 0$ et cela montre que $\Sigma_{2,\theta}$ tend vers DFE quand θ tend vers 0. Cela finit la démonstration.

En fait on a utilisé la fonction de Lyapounov $V_{\chi_{\Sigma_{1,\theta}}} + W\chi_{\Sigma_{2,\theta}}$ où χ désigne la fonction caractéristique de Σ .

Cette fonction est de classe $\mathcal{C}^1$, sauf en $\{S = S^*\}$ on utilise alors les dérivées de Dini.

Chapitre 7

Conclusion

Ce travail est constitué de deux parties. Il s'agit d'étudier les propriétés dynamiques de certains modèles épidémiologiques, associés à des maladies tropicales

Le premier résultat concerne les modèles intra-hôtes du paludisme. Plusieurs modèles avaient été proposés dans les années 1980 par l'école May-Anderson [1]. L'analyse mathématique n'en avait pas été faite. Il se trouve que ces modèles sont isomorphes aux modèles de la dynamique virale. Ces modèles ont été très étudiés en raison de l'épidémie du SIDA et des infections au VIH. Ces modèles s'écrivent

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - \alpha y \\ \dot{v} = r\alpha y - \mu_v v - u\beta xv \end{cases} \quad (7.1)$$

où $u = 0$ ou $u = 1$ suivant les modèles proposés par les auteurs. Le modèle (avec $u = 0$) est décrit comme le modèle de base de la virologie dans le livre de Nowak-May [87].

Exploitant le fait que ce modèle, devenu standard, est un modèle compétitif, P. De Leenheer et H.L. Smith [24] ont donné une analyse globale de cette dynamique. Ils montrent que si $\mathcal{R}_0 < 1$ alors l'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable. Si $\mathcal{R}_0 > 1$ ils donnent une condition suffisante de globale stabilité de l'équilibre endémique (qui existe et est unique si seulement si $\mathcal{R}_0 > 1$).

Nous avons essayé d'appliquer cette condition aux paramètres du paludisme. Malheureusement cette condition ne permet pas de conclure.

Nous avons repris l'étude de ces systèmes. Par des techniques de systèmes dynamiques (Lyapounov, LaSalle, première prolongation...) nous donnons des résultats de globale stabilité pour le système auquel est ajouté une dynamique due à l'immunité. Pour le système considéré par De Leenheer et Smith nous prouvons la GAS du DFE pour $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Pour

$\mathcal{R}_0 > 1$ nous améliorons la condition de Leenheer-Smith. Cela nous permet de conclure pour le modèle du paludisme. Cette méthode est généralisable aux dimensions supérieures, même quand le système n'est plus compétitif.

La deuxième partie est une conséquence de la conférence EPIMATH de Brazzaville. Nous avons été amené à nous intéresser aux deux épidémies d'Ebola qui ont eu lieu au Congo. Trois modèles ont été élaborés en collaboration avec les biologistes.

Les premiers modèles sont des modèles connus dans la littérature sous le nom de modèle SP (stage progression), à ceci près qu'ils comportent un compartiment d'individus latents. Pour ces deux modèles nous obtenons une caractérisation complète de la dynamique en fonction de $\mathcal{R}_0$. Il n'existe pas de résultats, à notre connaissance, sur les modèles SP de cette nature.

Le troisième modèle a un comportement très particulier. Nous avons obtenu des résultats partiels globaux.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication (acceptée) et d'une publication soumise. Les résultats sur Ebola sont en cours de rédaction.

Ce travail pourra s'étendre à d'autres types de modèles en épidémiologie.

A partir des modèles que nous avons considérés des résultats plus généraux ont été étudiés. En particulier on peut introduire des chaînes de compartiments. Cela permet, par le processus bien connu des automaticiens, d'introduire des retards (linear chains trick) continus dont la densité de probabilité est une fonction Gamma. Les modèles multi-compartiments apparaissent jouer un rôle important. Nous pensons que ce qui était connu dans la littérature de l'automatique comme les « large scale systems » peut être utilisé dans ce contexte. Par ailleurs nos systèmes sont soit des compartiments en série, soit des compartiments en parallèle. Des phénomènes particuliers apparaissent quand quand des liaisons existent entre deux « parallèles ». C'est le cas du troisième modèle Ebola qui a un comportement dynamique surprenant.

D'autre part les méthodes d'observateurs, chers aux automaticiens, appliqués aux modèles épidémiologiques feront l'objet de notre préoccupation future afin d'estimer certains paramètres non accessibles.

Ces méthodes d'estimation doivent nous permettre de donner des modèles fournissant des simulations prédictives des phénomènes épidémiques.

Chapitre 8

Annexe 1 : article soumis à SIAM J. Applied math

Global Analysis of malaria intra-host models

Jean-Luc Dimi² ¹ Abderrhaman Iggidr¹ Gauthier Sallet¹

abstract We give a global analysis of the dynamics of intra-host models of malaria. The disease free equilibrium is globally asymptotically stable if and only the basic reproduction number satisfies $\mathcal{R}_0 \leq 1$. We consider the case of models with and without the reaction of the immune system. When we ignore the immune system the models relate to classical models studied in [24]. We provide an analysis of the endemic equilibrium and we improve a condition of [24].

keywords Nonlinear dynamical systems, malaria models, global stability, *Plasmodium Falciparum*

8.1 Introduction

Intra-host models of malaria describe the dynamics of the blood-stage of the parasite and their interaction with host-cells, in particular red blood cells (RBC) and immune effectors. During the past decade there has been considerable work on the mathematical modelling of *Plasmodium Falciparum* infection [4, 25, 35, 36, 38, 37, 42, 45, 46, 77, 79, 80, 84, 93]. A review has been done by Molineaux and Dietz [85]. Usually the mathematical models are highly non linear, which makes the study of analytical solutions difficult. In this paper we

^{*}Laboratoire de Mathématiques et Applications UMR CNRS 7122, Université de Metz and INRIA Conge project, 57045 Metz Cedex 01, France. (iggidr@math.univ-metz.fr, sallet@math.univ-metz.fr)

[†]Université Marien Ngouabi, Brazzaville, Congo. (dimi@loria.fr)

focus on models originated from Anderson *et al.* [6] and on their global analysis.

We give a brief review of the features of malaria. Malaria in human begins with an inoculum of *Plasmodium* parasites from the salivary glands of a female *Anopheles* mosquito. The parasites penetrate liver cells, multiply, then enter the bloodstream, and invade RBCs, where they again multiply and burst the cells, each releasing 8 – 32 “merozoites” that invade more RBC and continue the cycle. Blood stage infection engages a network of interacting cells, cytokines, antibodies and other components of the immune system.

In the models considered in [6] and their derived models the state variables are denoted by x, y, m and I . The variable x denotes the concentration of uninfected RBC, y the concentration of parasitized red blood cell (PRBC), m the concentration of the free merozoites in the blood and I the concentration of immune effectors. The dynamic variable I represents the reaction of the immune system and is assumed to model the non specific and specific immune response. Their magnitude may not be correlated with those of any particular biological factor, but rather represent the overall strength of the immune response. The original model [6] is given by the following system.

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y - \gamma_y I y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - \beta x m - \gamma_m I m \\ \dot{I} = \rho_m I m + \rho_y I y - \mu_I I \end{cases} \quad (8.1)$$

We briefly sketch the interpretation of the parameters. Parameters μ_x , μ_y and μ_m are the death rates of the RBC, PRBC and free merozoites respectively. The parameter β is the contact rate between RBC and merozoites. Uninfected blood cells are recruited at a constant rate Λ from the bone marrow and have a natural life-expectancy of $1/\mu \times$ days. Death of a PRBC results in the release of an average number of r merozoites. Free merozoites die or successfully invade a RBC.

To encompass the different models of the literature we consider the following generalized model

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y - \gamma_y I y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - u \beta x m - v \beta y m - \gamma_m I m \\ \dot{I} = g(m, y, I) - \mu_I I = \psi(m, y, I) \end{cases} \quad (8.2)$$

We describe below the biological meaning of the different functions and parameters appearing in this model.

The function f gives the production of erythrocytes from the bone marrow. The function $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$ models the population dynamic of RBC in absence of parasite. The RBC have a finite lifetime, then μ_x represents the average per capita death rate of RBC. The function f models in some way homeostasis. In this paper we suppose that f depends only of x . It could be assumed that the recruitment function depends of x and the total population of erythrocytes $x + y$. We will treat this case elsewhere. In this paper we will analyze the simplified case which is the model considered in all the referenced literature. The rationale behind this simplification is that in a malaria primo-infection typically y is in the order of 10^{-1} to 10^{-4} of the concentration of healthy erythrocytes x . This can be confirmed from the data of malariatherapy. In last century neurosyphilitic patients were given malariatherapy, which was routine care at that time. Some of them were infected with *Plasmodium falciparum*. Data were collected at the National Institutes of Health laboratories in Columbia, South Carolina and Milledgeville, Georgia during the period 1940 to 1963 [20]

The two parameters, u and v , in the model can only take the value 0 or 1. This is to take into account some malaria models in which terms $-\beta x m$ or $\beta y m$ can appear or not. In [6] Anderson-May-Gupta has considered a term $-\beta x m$ in the equation of $\dot{m}$. This corresponds to a loss of a free-merozoite once it enters a RBC. In [4] Anderson has considered a system without the $-\beta x m$ in the $\dot{m}$ equation. Then merozoites can infect RBC without themselves being absorbed, this allows one merozoite to infect more than one RBC. In [45] Hetzel and Anderson allow merozoites to invade already infected PRBC, an hypothesis which is based on *in vivo* observations of multiple invasions. They assume that such superinfecting merozoites are wasted. It amounts to have $-\beta x m$ and $-\beta y m$ in the equation of $\dot{m}$. In the sequel we will consider three cases $u = 1, v = 0, u = v = 0$ and $u = v = 1$.

In the model the function g represents the production of immune effectors in reaction to the parasites. The immune cells are thought to be stimulated by proliferation of parasites, i.e. by the densities of free merozoites and PRBC as well, then $g(m, y, I)$ is a nonnegative function. The uninfected erythrocytes (RBC) are removed, in the compartment of PRBC, by infection by mass-action at rate $\beta x m$. The PRBC die at rate μ_y and are killed by the immune system at a net rate proportional to the density of the immune effectors times the density of PRBC. The merozoites are produced by the rupture of PRBC releasing r merozoites per cell. Usually the rupture of an erythrocytes releases 8 – 32 merozoites

which invade RBC. Then we can safely suppose that $r > 1$. The immunosensitivity of the free merozoites (respectively PRBC) is given by $-\mu_m \geq 0$ (respectively by $-\mu_y \geq 0$). It is reasonable to suppose that $\mu_y \gg \mu_x$. Observations suggest that increased erythrophagocytosis induced by pro-inflammatory cytokines is a host defensive strategy to maximize the clearance of parasitized erythrocytes. However it seems that the survival of uninfected red cells may be reduced in the process. We could have inserted in the model a term $-\mu_x I y$ in the ODE for x . This term represent some side effect on the uninfected RBC, caused by the presence of PRBC. This does not change our conclusions. For a model incorporating reaction of the immune system we will only suppose that $(-\mu_y, -\mu_m) \neq (0, 0)$.

We also consider in this paper the case when the reaction of the immune system is neglected, in other words a model with $-\mu_y = -\mu_m = 0$. In this case the study is reduced to a three dimensional system. This system has been studied, in a different context, in [24]. In [24] the authors study the basic model of virus dynamic without the reaction of the immune system. Actually the model (8.3), when the immune reaction is neglected, give rise to the models studied in [24]. We propose a different analysis, which gives a different and improved condition for global asymptotic stability of the endemic equilibrium. With this condition we can conclude to the global asymptotic stability of the endemic equilibrium for typical value of the parameters, relevant for malaria models. The condition of [24] does not permit to conclude for these values.

For each system we use the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$ of the system [26]. The basic reproduction ratio is the expected number of secondary cases produced in a completely susceptible population (in our case the population of RBC), by a typical infected individual during its entire period of infectiousness (a PRBC) in our case). In [26] Diekmann, Heesterbeek and Metz give a mathematical framework for this definition : The basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$ is defined as the spectral radius of a compact operator, the so-called “next generation operator”. The basic reproduction ratio is uniquely defined from the parameters of the system and has a biological meaning.

Our main results can be formulated with $\mathcal{R}_0$. For all models we compute $\mathcal{R}_0$ and prove that

1. If $\mathcal{R}_0 \leq 1$ the parasites are cleared.
2. If $\mathcal{R}_0 > 1$, for the models without immunity, then an unique endemic equilibrium exists which is globally asymptotically stable under some conditions. These condi-

tions are satisfied for parameters values appropriate for malaria.

As a minor point we settle the bifurcation i.e. the case $\mathcal{R}_0 = 1$.

8.2 Main Results

We consider the following system with some hypothesis.

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y - \gamma_y I y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - u \beta x m - v \beta y m - \gamma_m I m \\ \dot{I} = g(m, y, I) - \mu_I I = \psi(m, y, I) \end{cases} \quad (8.3)$$

We start to analyze the system with minimal hypothesis on f but nevertheless plausible from the biological point of view.

We assume that f is a $\mathcal{C}^1$. Since homeostasis is maintained we assume that the dynamic without parasites is asymptotically stable. In other words, for the system

$$\dot{x} = f(x) - \mu_x x$$

there exists a unique $x^* > 0$ such that

$$f(x^*) = \mu_x x^*, \quad f(x) - \mu_x x > 0 \quad \text{for } 0 \leq x < x^*, \quad f(x) - \mu_x x < 0 \quad \text{for } x > x^* \quad (8.4)$$

Now we collect the biologically meaningful hypotheses on the function g which models the production of immune effectors. We suppose that the nonnegative function g is such that in the absence of infection the equation

$$\psi(0, 0, I) = g(0, 0, I) - \mu_I I$$

has a unique equilibrium I^* on $\mathbb{R}_+$ which is globally asymptotically stable on $\mathbb{R}_+$. Moreover we assume that $I^* \leq I$ on the domain of the system since it is biologically sensible to suppose that the concentration of immune cells is at his lower state when there is no disease.

These hypotheses imply

$$\psi(I^*) = 0, \quad \psi(0, 0, I) < 0 \quad \text{for } I \geq I^* \quad (8.5)$$

We suppose also that the parasite has a nonnegative action on the production of immune effectors, in other words the function satisfies

$$g(m, y, I) \geq g(0, 0, I) \quad (8.6)$$

When we consider norms, we will consider the norm $\| \cdot \|_1$, i.e. the sum of the coordinates. In the same way, for a reasonable model, the concentration of immune effectors in an organism must be limited. So we suppose that there exist two constants L and K such that

$$\psi(m, y, I) - \psi(0, 0, I) \leq (LI + K)\|(m, y)\|_1 \quad (8.7)$$

This technical condition, as we shall see, prevents the concentration of immune effectors to explode.

We suppose that in a healthy individual some homeostasis is maintained with a certain speed of convergence for large concentration of immune effectors, for example we can suppose that there exists a positive constant I_c such that

$$\text{for } I \geq I_c \text{ we have } \psi(0, 0, I) \leq -\alpha I \quad (8.8)$$

These assumptions are fulfilled for all the classical models considered in the literature.

$g(y, m, I) = \rho_y y I + \rho_m m I$	model [6]
$g(y, m, I) = \rho_y y I + \rho_m m I + \frac{\varepsilon}{2}$	Hellriegel [42]
$\psi(y, m, I) = \rho_y y + \rho_m m + a I - b I^2$	Hetzl & Anderson [45]

A key concept in mathematical epidemiology is the notion of basic reproduction ratio with the notion of threshold. Following [53], let $\mathcal{T}_0$ be a function of the parameters of the system such that if $\mathcal{T}_0 < 1$ the DFE is locally asymptotically stable (LAS) and if $\mathcal{T}_0 > 1$ the DFE is unstable. We call the condition $\mathcal{T}_0 = 1$ a threshold. The notion of basic reproduction number $\mathcal{R}_0$ is related to this concept. Diekmann, Heesterbeek and Metz proved that $\mathcal{R}_0 = 1$ is a threshold. However even if $\mathcal{T}_0 < 1$ is equivalent to $\mathcal{R}_0 < 1$ only $\mathcal{R}_0$ is biologically meaningful.

We have the following result.

Theorem 1 *We consider the system 8.3 with the hypotheses (9.6, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8) satisfied. We define the basic reproduction ratio of the system (8.3) by*

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta r \mu_y x^*}{(\mu_m + \mu_m I^* + u \beta x^*)(\mu_y + \mu_y I^*)}$$

The system (8.3) is globally asymptotically stable on $\mathbb{R}_+^4$ at $(x^, 0, 0, I^*)$, the disease free equilibrium (DFE), if and only if $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*

This theorem encompass all the cases. Models without immunity are obtained in neglecting the $\dot{I}$ equation and setting $\mu_m = \mu_y = 0$. In this case the basic reproduction number becomes $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta r x^*}{\mu_m + \beta x^*}$. In the reference [24, 45], $\mathcal{R}_0$ is given (in our notation) by $\frac{\beta(r-1)x^*}{\mu_m}$. This expression is a threshold $\mathcal{T}_0$ and it is not the basic reproduction number, which is traditionally denoted by $\mathcal{R}_0$. However $\mathcal{R}_0 < 1$ is equivalent to $\mathcal{T}_0 < 1$.

When $I^* = 0$ the basic reproduction number $\mathcal{R}_0$ is equal to the reproduction number of the model without immunity. Thus in models for which $I^* = 0$ the clearance of parasites (virus or plasmodium) does not depend on the reaction of the immune system. This is a weakness of this kind of models, at least for malaria, where importance of the innate and acquired response of the immune system is well grounded on observations and experimentation.

When $u = v = 0$, in other words when the loss term $-\beta x m$ is neglected, and when there is no superinfection, our family of models include those proposed in [6, 87, 90]. These models are intended to describe a general virus dynamics. For example in [87] the production functions g of immune effectors considered are respectively constant $g = \Lambda_I$, linear $g = \rho_I y$ or quadratic $g = \rho_I I y$. The recruitment function f is $f = \Lambda_x$. We can conclude with our theorem to the GAS of the DFE when $\mathcal{R}_0 \leq 1$ for the models of [87]. Models without immunity have been proposed in the literature [4, 6, 37, 45, 35] since they are worst scenarii imaginable. Three cases have been studied corresponding to the different values of the parameters u and v . In the cited literature the recruitment of RBC is modeled by $f(x) = \Lambda$. It turns out that these models of malaria are isomorphic to the models of virus dynamics considered in [24, 87]. The case Hetzel-Anderson [45] ($u = v = 1$) is not proposed in these later references.

As before the preceding models can be gathered in one model.

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - u \beta x m - v \beta y m \end{cases} \quad (8.9)$$

The parameters u, v are real numbers satisfying $u = 0$ or $u = 1$ and $v = 0$ or $v = 1$. The model Anderson-May-Gupta [6] corresponds to $u = 1, v = 0$. The model Anderson [4], corresponds to $u = 0, v = 0$ and the model Hetzel-Anderson to $u = 1, v = 1$. We always assume $r > 1$.

We assume again that f satisfies the hypothesis (9.6) for the existence of a disease-free equilibrium x^* .

For this model we have the following result.

Theorem 2 (Models without immunity) :

With the hypotheses (9.6) on f , if x^ is the equilibrium satisfying $\varphi(x^*) = 0$, we define the basic reproduction ratio of the system (8.9) by*

$$\mathcal{R}_0 = \frac{r\beta x^*}{\mu_m + u\beta x^*}$$

1. *The disease-free equilibrium $(x^*, 0, 0)$ is globally asymptotically stable on the nonnegative orthant $\mathbb{R}_+^3$ if and only if $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*
2. *For $\mathcal{R}_0 > 1$ the disease-free equilibrium is unstable, there exists at least one endemic equilibrium.*

(a) *For the models $v = 0$, i.e. the two cases $u = v = 0$ and $u = 1, v = 0$ there exists a unique endemic equilibrium.*

$(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m}), \bar{x} > 0, \bar{y} > 0$ and $\bar{m} > 0$.

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_m}{(r-u)\beta} < x^* \\ \bar{y} = \frac{f(\bar{x}) - \mu_x \bar{x}}{\beta \bar{x}} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} \\ \bar{m} = \frac{\mu_y}{\beta \bar{x}} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} \end{cases} \quad (8.10)$$

which is asymptotically (locally) stable if $f'(\bar{x}) \leq \mu_x$, or equivalently $\varphi'(\bar{x}) \leq 0$

We denote by $\alpha^ = -\max_{x \in [0, x^*]} (\varphi'(x)) = -\max_{x \in [0, x^*]} (f'(x) - \mu_x)$*

If $u\beta\varphi(\bar{x}) \leq \alpha^\mu_m$ then the endemic equilibrium is globally asymptotically stable, excepted for initial conditions on the x -axis.*

(b) *For the case $u = v = 1$*

to each solution $\bar{x}$ of the equation

$$\varphi(x) = (r-1)\mu_y x - \frac{\mu_y \mu_m}{\beta}$$

is associated an endemic equilibrium $(\bar{x}, \frac{\varphi(\bar{x})}{\mu_y}, \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}})$, with $\frac{\mu_m}{(r-1)\beta} < \bar{x} < x^*$.

This equation has at least one solution. There is an odd number of endemic equilibria. If there exists more than one equilibrium, at least one is unstable.

The stable endemic equilibria satisfy $\varphi'(\bar{x}) \leq 0$

If $\varphi'(x) < (r-1)\mu_y$ on $[0, x^*[$ there exists a unique endemic equilibrium.

If $\varphi'(x) < 0$ on $[0, x^*[$ then this unique endemic equilibrium is globally asymptotically stable excepted for initial conditions on the x -axis.

We observe that $\mathcal{R}_0$ is a bifurcation parameter. When $f'(\bar{x}) \leq \mu_x$ we have a transcritical bifurcation. When $\mathcal{R}_0 = 1$ the DFE and the endemic equilibrium coalesce. It is not difficult to see that in this case the equilibrium is a saddle-node and the basin of attraction contains the nonnegative orthant.

In the Hetzel-Anderson case [45], i.e. $u = v = 1$. For a general function f uniqueness of the endemic equilibrium is not necessarily true which makes a difference with the other cases $v = 0$.

For the case $u = 1$, $v = 0$ and for a general recruitment function f sufficient conditions that ensures global asymptotic stability of the endemic equilibrium has been given by P. De Leenheer and H.L. Smith in the very interesting paper [24]. These conditions, expressed in our notations, are

$$\varphi'(x) < 0 \text{ for } x \in [0, x^*] \quad \text{and} \quad \beta\varphi(0) < \min(\alpha^* \mu_y, \mu_y^2)$$

We will compare the two conditions. First our condition implies that the derivative of φ is non positive.

Usually the respective death rates for parasites (virus, bacteria, ...) satisfy

$$\mu_x \ll \mu_y \ll \mu_m$$

since the removal rates of healthy cells are lower than those for infected cells, and these ones are lower than the removal rates of free parasites. This is satisfied for the case of malaria as well for the case of HIV [89, 6].

With this assumption on the death rates, using the fact that φ is a decreasing function if the De Leenheer-Smith condition is satisfied, we have the inequalities.

$$\beta\varphi(\bar{x}) < \beta\varphi(0) < \min(\alpha^* \mu_y, \mu_y^2) < \alpha^* \mu_y < \alpha^* \mu_m$$

Therefore our condition improves the condition of [24]. As an example for $\varphi(x) = \Lambda - \mu_x x$ and for the biologically plausible numerical data for malaria in [6] our condition is verified while the De Leenher-Smith condition is not satisfied. Indeed we have from [6]

$$\mu_x = \frac{1}{120}, \quad \mu_y = \frac{1}{2}, \quad \mu_m = 72, \quad \Lambda = 1, \quad \beta = 0.1, \quad r = 16$$

Therefore we have $\beta \varphi(0) = \beta \Lambda = 0.1$, $\alpha^* = \mu_x$, $\mu_x \mu_y = 0.004$ and $\varphi(\bar{x}) = \Lambda - \mu_x \bar{x} = 0.6$, hence

$$\beta \varphi(0) = 0.1 \not\geq 0.004 = \alpha^* \mu_y \quad \text{while} \quad \beta \varphi(\bar{x}) = 0.06 \leq 0.6 = \mu_x \mu_m$$

For the HIV data the two conditions are satisfied.

For the case $u = 0$ and $v = 0$ we found for global stability $0 \leq \alpha^* \mu_m$ which implies $\varphi'(x) \leq 0$ on $[0, x^*]$. The result of [24] gives $\varphi'(x) < 0$.

For the case Hetzel-Anderson ($u = v = 1$) the global stability result is similar to the case $u = v = 0$.

In the literature referenced [45, 42, 35, 6, 93, 4] the recruitment of RBC is constant i.e. $f(x) = \Lambda$. The endemic equilibrium is globally asymptotically stable for the cases $u = v = 1$ and $u = v = 0$ without any other condition than $\mathcal{R}_0 > 1$, whereas for the case $u = 1$ and $v = 0$ the following condition must also be satisfied

$$\beta \Lambda \leq \frac{r}{r-1} \mu_x \mu_m$$

Note that $\mathcal{R}_0 > 1$ is equivalent to $\frac{1}{r-1} \mu_x \mu_m < \beta \Lambda$

8.3 Proofs

8.3.1 Models with immunity

Boundedness of the trajectories and compact absorbing set

: We will prove a stronger result than dissipativity of the system Namely for the system 8.3 we show that there exists in the nonnegative orthant $\mathbb{R}_+^4$ a forward invariant compact absorbing set Ω containing the DFE $(x^*, 0, 0, I^*)$. An absorbing set Δ is a neighborhood of x^* such that the trajectory of the system starting from any initial condition enters and remains in Δ for a sufficiently large time T .

It is straightforward to check that the nonnegative orthant $\mathbb{R}_+^4$ is forward invariant for the system (8.3).

In a first step we will give a forward invariant absorbing set Δ in the (x, y, m) space.

With the hypothesis (9.6) on f there exists a time T such that, for any initial condition in the nonnegative orthant and for $t \geq T$ we have $x(t) \leq x^* + 1$. Let M_f the maximum of the function $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$ on $\mathbb{R}_+$. Let A a positive real such that $\mu_y A > M_f + 1$.

We claim that the set Δ defined by

$$\Delta = \{(x, y, m, I) \in \mathbb{R}_+^4 \mid x \leq x^* + 1, x + y \leq A + x^* + 1, m \leq \frac{r\mu_y(A+x^*+1)+1}{\mu_m}\}$$

is a forward invariant absorbing set.

We prove first that Δ is forward invariant. This set is the intersection of halfspaces defined by some hyperplanes. It is sufficient to consider the vector field associated to the system on the boundary. It is immediate for the faces of the nonnegative orthant and for the halfspace defined by $\Delta_1 = \{(x, y, m, I) \mid x \leq x^* + 1\}$ that the vector field is tangent or re-entrant. We look at the boundary of Δ contained in the halfspace $\Delta_2 = \{(x, y, m, I) \mid x + y \leq A + x^* + 1\}$. On this boundary we have $\dot{x} + \dot{y} \leq -1$ which proves that the vector field is re-entrant. The same argument is used for $\Delta_3 = \left\{ (x, y, m, I) \mid m \leq \frac{r\mu_y(A+x^*+1)+1}{\mu_m} \right\}$ since in Δ we have $\dot{m} \leq r\mu_y(A+x^*+1) - \mu_m m$. Therefore Δ is a forward invariant as an intersection of forward invariant sets.

It is immediate that the halfspace $\Delta_1 = \{(x, y, m, I) \mid x \leq x^* + 1\}$ is an absorbing set. We prove by contradiction that any trajectory starting in Δ_1 enters Δ_2 after a sufficiently large time. Let $(x(0), y(0), m(0), I(0)) \in \Delta_1$ and suppose that $(x(t), y(t), m(t), I(t)) \in \Delta_1 \setminus \Delta_2$ for all $t \geq 0$. On one hand $(x(t), y(t), m(t), I(t)) \in \Delta_1$ hence $x(t) \leq x^* + 1$, on the other hand $(x(t), y(t), m(t), I(t)) \notin \Delta_2$ then $x(t) + y(t) > A + x^* + 1$. Therefore $y(t) > A$ for all $t \geq 0$. But this implies that $\dot{x}(t) + \dot{y}(t) < -1$ which implies in turn that there exists a time $T > 0$ such that $x(t) + y(t) \leq A + x^* + 1$, a contradiction.

By a same argument we prove that any trajectory in $\Delta_1 \cap \Delta_2 \cap \mathbb{R}_+^4$ enters $\Delta_3 = \left\{ (x, y, m, I) \mid m \leq \frac{r\mu_y(A+x^*+1)+1}{\mu_m} \right\}$ which proves that Δ is an absorbing set.

To prove the existence of a forward invariant compact absorbing set we use techniques from dynamical systems [10]. We will show that if I_0 is sufficiently large then the compact set

$$M = \Delta \cap \{(x, y, m, I) \mid I^* \leq I \leq I_0\}$$

is a weak attractor. Then the first positive prolongation $D^+(M)$ of M is a compact

asymptotically stable set (theorem V 1.25 of [10]). Since the first prolongation of a set is a positively invariant set, we define $\Omega = D^+(M)$ and the property is proven.

The proof is by contradiction. We assume that there exists a trajectory which is completely in the complementary set of $\mathcal{D}_4$. We claim that this implies that for any $\varepsilon > 0$ there exists a time T such that for any $t > T$

$$\|y(t) + m(t)\|_1 = y(t) + m(t) < \varepsilon$$

This leads to a contradiction. Actually if $I_0 > I_c$ we have

$$\dot{I} = \psi(m, y, I) - \psi(0, 0, I) + \psi(0, 0, I)$$

which implies by hypothesis (8.7) and (8.8)

$$\leq (LI + K) \|y, m\|_1 - \alpha I$$

with the claim $\|y, m\|_1 < \varepsilon$ we get

$$\dot{I} \leq (L\varepsilon - \alpha)I + K\varepsilon$$

if ε is chosen such that $L\varepsilon - \alpha < 0$, then $I(t)$ converges to $\frac{K\varepsilon}{\alpha - L\varepsilon} < \frac{2K\varepsilon}{\alpha}$.

Hence with ε sufficiently small this proves that the trajectory converges to $\frac{2K\varepsilon}{\alpha} < I_0$ the contradiction.

It remains to prove the claim, when the trajectory is completely inside the complementary set of $\mathcal{D}_4$. Since Δ_3 is absorbing there exists T such that for $t > T$, $X = (x, y, m, I) \in \Delta_3$. Moreover with the hypothesis $I(t) > I_0$. We assume that $(k_y, k_m) > 0$, otherwise the immune system has no action and we consider the 3-dimensional system for which Δ_3 is the compact searched.

We distinguish two cases : $k_y > 0$ or $k_m > 0$. The following notations are used : $K_x = x^* + 1$, $K_y = A + x^* + 1$ and $K_m = \frac{r(A+x^*+1)+1}{\mu_m}$.

for the first case : $k_y > 0$

Since $I > I_0$ we have

$$\dot{y} \leq \beta K_x K_m - (\mu_y + k_y I_0) y$$

for $t > T$ then,

$$y \leq \frac{2\beta K_x K_m}{\mu_y + k_y I_0}$$

which leads to

$$\dot{m} \leq \frac{2r\mu_y\beta K_x K_m}{\mu_y + k_y I_0} - \mu_m m$$

therefore we can choose t sufficiently large such that

$$m \leq \frac{4\beta K_x K_m r \mu_y}{(\mu_y + k_y I_0)\mu_m}$$

hence

$$y + m \leq \frac{\beta K_x K_m}{\mu_y + k_y I_0} \left(1 + \frac{2r\mu_y}{\mu_m}\right)$$

Which is less than ε , for I_0 sufficiently large.

The second case is similar to the first case : It must be shown that

$$y + m \leq \frac{4\beta K_x K_m r \mu_y}{\mu_m + k_m I_0} \left(1 + \frac{2\beta K_x}{\mu_m}\right)$$

is less than ε for I_0 sufficiently large. This proves the claim and finished the proof

Global asymptotic stability of the DFE

We suppose $\mathcal{R}_0 \leq 1$. We have seen in section (9.2.1) that there exist a compact forward invariant absorbing set Ω . Then it sufficient to prove the global stability of the DFE in Ω . On the forward invariant compact set $\Omega \subset \mathbb{R}_+^4$ we consider the Lyapunov function

$$V(y, m) = r \mu_y y + (\mu_y + \mu_y I^*) m$$

A simple computation gives

$$\begin{aligned} \dot{V} = & -r\mu_y \mu_y (I - I^*) y + \beta x m [(r - u) \mu_y - \mu_y I^*] \dots \\ & -m(\mu_y + \mu_y I^*)(\mu_m + \mu_m I) - v(\mu_y + \mu_y I^*) \beta y m \end{aligned}$$

The first expression $-r\mu_y \mu_y (I - I^*) y$ is nonnegative, by hypothesis on I^* . For the second expression if in a first case $(r - u) \mu_y - \mu_y I^* \leq 0$, then $\dot{V} \leq 0$. In a second case if $(r - u) \mu_y - \mu_y I^* \geq 0$, then we can upper bound $\dot{V}$, using $I \geq I^*$, to obtain

$$\dot{V} \leq -m \left(-\beta x^* [(r - u) \mu_y - \mu_y I^*] + (\mu_y + \mu_y I^*)(\mu_m + \mu_m I^*) \right)$$

The quantity between parenthesis is nonnegative since $R_0 \leq 1$.

This proves $\dot{V} \leq 0$. Now let $\mathcal{L}$ be the greatest invariant set in Ω contained in the set $\dot{V} = 0$. This set $\mathcal{L}$ is contained in the set of (x, y, m, I) satisfying

$$(y = 0 \text{ or } I = I^*) \quad \text{and} \quad (m = 0 \text{ or } x = x^*)$$

These conditions imply that $\mathcal{L}$ is certainly contained in the compact set K_0 defined by

$$K_0 = \{(x, y, m, I) \mid y = m = 0\} \cap \Omega.$$

Since the DFE $(x^*, 0, 0, I^*)$ is assumed to be globally asymptotically stable on the intersection of the manifold $\{y = m = 0\}$ with the nonnegative orthant, we deduce that in K_0 , the only invariant set (backward and forward) is reduced to the DFE. Therefore $\mathcal{L} = \{DFE\}$ and so by ([10], Theorem 3.7.11, page 346) it is globally asymptotically stable on Ω . This can also be deduced from [60, 94, 55].

The condition is necessary since $\mathcal{R}_0 \leq 1$ is a necessary condition for the Jacobian computed at the DFE to be not unstable [26].

8.3.2 Models without immunity

Stability of the DFE

When $\mathcal{R}_0 \leq 1$ the DFE $(x^*, 0, 0)$ is globally asymptotically stable by an adaptation of the proof of the preceding result. It suffice to assume $\mu_m = \mu_y = 0$ and consider only the three states (x, y, m) .

When $\mathcal{R}_0 > 1$ it is well known that it is equivalent to the instability of the Jacobian of the system computed at the DFE. This prove the second assertion of the theorem.

The Three models : asymptotic stability of an endemic equilibrium

We assume that there exists an endemic equilibrium $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$. We will prove later that it is the case.

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - u \beta x m - v \beta y m \end{cases} \quad (8.11)$$

Let x^* such that $f(x^*) = \mu_x x^*$. The basic reproduction number is $\mathcal{R}_0 = \frac{r \beta x^*}{\mu_m + \beta x^*}$. We suppose that $\mathcal{R}_0 > 1$ which is equivalent to $x^* > \frac{\mu_m}{(r-1)\beta}$.

We prove that if $\mathcal{R}_0 > 1$ and $f'(\bar{x}) \leq \mu_x$ the endemic equilibrium is asymptotically stable.

local stability of the endemic equilibrium :

The Jacobian J of the system computed at (x, y, m) is given by

$$J = \begin{bmatrix} f'(x) - \mu_x - \beta m & 0 & -\beta x \\ \beta m & -\mu_y & \beta x \\ -u \beta m & r\mu_y - v\beta m & -\mu_m - \beta(u x + v y) \end{bmatrix}$$

Instead of using Routh-Hurwitz criterion we use the lemma 5.1 of [64] to prove that the Jacobian of the system evaluated at the endemic equilibrium is stable. Exploiting the structure of the system renders the computations less involved.

Lemma 1 *Necessary and sufficient conditions for a real $n \times n$ matrix A to be stable are*

1. *the second compound matrix $A^{[2]}$ is stable,*
2. $(-1)^n \det(A) > 0$

The second compound matrix $J^{[2]}$ of J computed at the endemic equilibrium $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ is

$$J^{[2]} = \begin{bmatrix} f'(\bar{x}) - \mu_x - \mu_y - \beta \bar{m} & \beta \bar{x} & \beta \bar{x} \\ r\mu_y - v\beta \bar{m} & f'(\bar{x}) - \mu_x - \mu_m - \beta(u\bar{x} + v\bar{y} + \bar{m}) & 0 \\ u\beta \bar{m} & \beta \bar{m} & -\mu_y - \mu_m - \beta(u\bar{x} + v\bar{y}) \end{bmatrix}$$

This matrix is an irreducible Metzler matrix [8, 51, 74]. A Metzler matrix is a matrix with off-diagonal entries nonnegative. This is evident excepted when $v = 1$ where we must prove that the entry $r\mu_y - v\beta \bar{m}$ is nonnegative. But in this case the relation $r\mu_y - v\beta \bar{m} = \frac{\mu_m \bar{m} + u\mu_y \bar{m}}{\bar{y}} > 0$ proves that the entry is positive.

For matrices A, B we write $A \leq B$ if $a_{ij} \leq b_{ij}$ for all i and j , $A < B$ if $A \leq B$ and $A \neq B$, $A \gg B$ if $A_{ij} > b_{ij}$ for all i and j . It is well known [8] that an irreducible Metzler matrix A is stable iff there exists a positive row vector $a \gg 0$ such that $a.A < 0$. If we consider the vector $a = [r, 1, 1]$ we have, using the relation $(r - u)\beta \bar{x} = \mu_m + v\beta \bar{y}$

$$a.J^{[2]} = [r(f'(\bar{x}) - \mu_x) - \beta \bar{m}(r + v - u), f'(\bar{x}) - \mu_x, -\mu_y] < 0$$

The first condition of the lemma is satisfied.

We have, with the same relation as before $-\mu_m - \beta(u\bar{x} + v\bar{y}) = -r\beta \bar{x}$, hence

$$\det(J(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})) = \beta \bar{x} \beta \bar{m} [-(r - u)\mu_y + v(f'(\bar{x}) - \mu_x)] < 0$$

The second condition of the lemma is satisfied.

Global stability of the endemic equilibrium when $v = 0$:

We consider together the two cases corresponding to $v = 0$. Inspired by the Lyapunov function used in Lotka-Volterra models [74, 33, 32, 58, 70], let consider the following Lyapunov function

$$V(x, y, m) = (r - u) \left(x - \bar{x} \log \frac{x}{\bar{x}} \right) + r \left(y - \bar{y} \log \frac{y}{\bar{y}} \right) + \left(m - \bar{m} \log \frac{m}{\bar{m}} \right)$$

We have

$$\begin{aligned} \dot{V} = & (r - u) \left[f(x) - \bar{x} \frac{f(x)}{x} - \mu_x x + \mu_x \bar{x} + \beta \bar{x} m \right] \\ & - r \beta \bar{y} \frac{xm}{y} + r \mu_y \bar{y} - \mu_m m - r \mu_y \bar{m} \frac{y}{m} + \mu_m \bar{m} + u \beta \bar{m} x \end{aligned}$$

Using the relations $\mu_x \bar{x} = f(\bar{x}) - \mu_y \bar{y}$ and $\beta \bar{x} \bar{m} = \mu_y \bar{y}$ we get

$$\begin{aligned} \dot{V} = & (r - u) \left[f(x) - \bar{x} \frac{f(x)}{x} + f(\bar{x}) - f(\bar{x}) \frac{\bar{x}}{\bar{x}} \right] + (r - u) \mu_y \bar{y} \left[-1 + \frac{x}{\bar{x}} + \frac{m}{\bar{m}} \right] \\ & - r \mu_y \bar{y} \frac{\bar{y} x m}{y \bar{x} \bar{m}} + r \mu_y \bar{y} + \mu_m \bar{m} \left(1 - \frac{m}{\bar{m}} \right) - r \mu_y \bar{y} \frac{\bar{m} y}{m \bar{y}} + u \mu_y \bar{y} \frac{x}{\bar{x}} \end{aligned}$$

Using $\mu_m \bar{m} = (r - u) \mu_y \bar{y}$ the expression for $\dot{V}$ becomes

$$\dot{V} = (r - u) \left[f(x) - \bar{x} \frac{f(x)}{x} + f(\bar{x}) - f(\bar{x}) \frac{\bar{x}}{\bar{x}} \right] + r \mu_y \bar{y} \left[1 + \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{m} y}{m \bar{y}} - \frac{\bar{y} x m}{y \bar{x} \bar{m}} \right]$$

Setting $f(x) = f(\bar{x}) + (x - \bar{x}) f'(c)$ for $c \in]\bar{x}, x[$ we have for $\dot{V}$

$$\dot{V} = (r - u) f(\bar{x}) \left[2 - \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] + (r - u) f'(c) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} + r \mu_y \bar{y} \left[1 + \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{m} y}{m \bar{y}} - \frac{\bar{y} x m}{y \bar{x} \bar{m}} \right]$$

Using again $f(\bar{x}) = \mu_x \bar{x} + \mu_y \bar{y}$

$$\begin{aligned} \dot{V} = & (r \mu_x \bar{x} - u f(\bar{x})) \left[2 - \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] + (r - u) f'(c) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} + \\ & r \mu_y \bar{y} \left[3 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{\bar{m} y}{m \bar{y}} - \frac{\bar{y} x m}{y \bar{x} \bar{m}} \right] \end{aligned}$$

which can be written

$$\dot{V} = \left(-r \mu_x + u \frac{f(\bar{x})}{\bar{x}} + (r - u) f'(c) \right) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} + r \mu_y \bar{y} \left[3 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{\bar{m} y}{m \bar{y}} - \frac{\bar{y} x m}{y \bar{x} \bar{m}} \right]$$

In this expression of $\dot{V}$, using the inequality between the arithmetical and the geometrical means, the expression between brackets is non positive. With prove that with the hypotheses of the assertion (4) of theorem (2) the term between parentheses is non positive. Indeed $\left(-r \mu_x + u \frac{f(\bar{x})}{\bar{x}} + (r - u) f'(c) \right) \leq 0$ is equivalent to $u \frac{\varphi(\bar{x})}{\bar{x}} \leq -(r - u) \varphi'(c)$, replacing $\bar{x}$ by its value (9.9) gives $u \beta \varphi(\bar{x}) \leq -\varphi'(c) \mu_m$. Hence the hypothesis $u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \alpha^* \mu_m$ implies that $\dot{V}$ is non positive. The term between square brackets is zero iff $x = \bar{x}$, $y = \bar{y}$ and $m = \bar{m}$. Hence $\dot{V}$ is negative definite. This proves, by Lyapunov theorem, that the endemic equilibrium is globally asymptotically stable on the positive orthant. On the other hand any trajectory starting on the boundary of the nonnegative orthant, excepted on the x -axis, enters the positive orthant. This proves assertion (2.1) of theorem (2).

Case Hetzel-Anderson [45] $u = v = 1$

An endemic equilibrium satisfies

$$\varphi(\bar{x}) - \beta \bar{x} \bar{m} = 0 \quad (8.12)$$

$$\beta \bar{x} \bar{m} - \mu_y \bar{y} = 0 \quad (8.13)$$

$$r \mu_y \bar{y} - \mu_m \bar{m} - \beta \bar{x} \bar{m} - \beta \bar{y} \bar{m} = 0 \quad (8.14)$$

We deduce $\varphi(\bar{x}) = \beta \bar{x} \bar{m} = \mu_y \bar{y}$ and

$$(r - 1) \mu_y \bar{y} = \mu_m \bar{m} + \beta \bar{y} \bar{m} = (r - 1) \beta \bar{x} \bar{m}$$

Since $\bar{m} \neq 0$, $\mu_y \neq 0$ and $\beta \neq 0$ we obtain $\varphi(x) = (r - 1) \mu_y x - \frac{\mu_y \mu_m}{\beta}$.

Since the continuous function φ is positive on $[0, x^*[$ with $\varphi(x^*) = 0$ and since the affine function

$$(r - 1) \mu_y x - \frac{\mu_y \mu_m}{\beta}$$

has value zero at $\frac{\mu_m}{(r - 1)\beta}$, by the mean value theorem we have at least one solution on the open interval $]\frac{\mu_m}{(r - 1)\beta}, x^*[$. With the hypotheses (9.6) on φ , the only solutions are contained in this interval. The fact that $\frac{\mu_m}{(r - 1)\beta} < x^*$ is a consequence of $\mathcal{R}_0 > 1$.

The asymptotic stability of the equilibrium if $\varphi'(\bar{x}) \leq 0$ has already been proved in (8.3.2). Uniqueness of the equilibrium if $\varphi'(x) < (r - 1) \mu_y$ on $[0, x^*[$ is a consequence of the contraction mapping principle.

When φ' is negative on $[0, x^*[$, we use the arguments given in [64, 24]. The computations are only slightly modified. Since $u = v = 1$ a simplification occurs which gives a similar result as $u = v = 0$. Since the computations are done in detail in [24] we omit it. The global asymptotic stability of the endemic equilibrium is obtained for $\mathcal{R}_0 > 1$ and $\varphi'(x) < 0$.

Chapitre 9

annexe 2 : article accepté DCDS serie B

[ANALYSIS OF MALARIA INTRA-HOST MODELS] Global analysis of new malaria intra-host models, with a competitive exclusion principle

P. ADDA^b, J.L. DIMI^{b1}, A. IGGIDR^b, J.C. KAMGANG^{b2}, G. SALLET^b, J.J. TEWA^{b3}

^bINRIA-Lorraine and University Paul Verlaine-Metz
LMAM-CNRS UMR 7122
ISGMP Bat. A, Ile du Saulcy
57045 Metz Cedex 01, France

¹ Department of mathematics, University of Marien Ngouabi, Brazzaville, Congo.

²ENSAI, Department of Mathematics, University of Ngaoundéré
PO box 455, Ngaoundéré, Cameroon.

³Department of mathematics, University of Yaoundé I, Cameroon.

(Communicated by Aim Sciences)

abstract We obtain global stability results for within-host models with k age-class of parasitized cells and n strains of parasites. The stability is determined by the value of the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$. A competitive exclusion principle holds. This means that if $\mathcal{R}_0 > 1$ generically an unique equilibrium, corresponding to the extinction of all the parasites strains but one, is globally asymptotically stable on the positive orthant.

9.1 Introduction

Intra-host models of malaria describe the dynamics of the blood-stage of the parasite and their interaction with host-cells, in particular red blood cells (RBC) and immune effectors. During the past decade there has been considerable work on the mathematical modelling of *Plasmodium falciparum* infection [4, 25, 35, 36, 38, 37, 42, 45, 46, 77, 79, 80, 84, 93]. A

review has been done by Molineaux and Dietz in [85]. Such models are used for different purposes : explain observations, predict impact of intervention, e.g. use of antimalarial drugs, estimate hidden states or parameters.

We give a brief review of the features of malaria. Malaria in a human begins with an inoculum of *Plasmodium* parasites (sporozoites) from a female *Anopheles* mosquito. The sporozoites enter the liver within minutes. After a period of asexual reproduction in the liver the parasites (merozoites) are released in the bloodstream where the asexual erythrocyte cycle begins. The merozoites enter red blood cells (RBC), grow and reproduce over a period of approximately 48 hours after which the erythrocyte ruptures releasing daughter parasites that quickly invade a fresh erythrocyte to renew the cycle. This blood cycle can be repeated many times, in the course of which some of the merozoites instead develop in the sexual form of the parasites : gametocytes. Gametocytes are benign for the host and are waiting for the mosquitoes.

The first mathematical model of the erythrocyte cycle was proposed by Anderson, May and Gupta [6]. This original model has been extended in different directions. [4, 6, 35, 42, 45, 46, 93]

The original model [6] is given by the following system.

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (9.1)$$

The state variables are denoted by x, y , and m . The variable x denotes the concentration of uninfected RBC, y the concentration of parasitized red blood cells (PRBC), m the concentration of free merozoites in the blood.

We briefly sketch the interpretation of the parameters. Parameters μ_x , μ_y and μ_m are the death rates of the RBC, PRBC and free merozoites respectively. The parameter β is the contact rate between RBC and merozoites. Uninfected blood cells are recruited at a constant rate Λ from the bone marrow and have a natural life-expectancy of $1/\mu_x \times$ days. Death of a PRBC results in the release of an average number of r merozoites. Free merozoites die or successfully invade a RBC.

The original and the derived models were intended to explain observations namely parasitaemia, i.e. the concentration y of PRBC and also the decrease of the healthy RBC leading to anaemia. An important characteristic of *Plasmodium falciparum*, the most virulent malaria parasite, is sequestration. At the half-way point of parasite development, the

infected erythrocyte leaves the circulating peripheral blood and binds to the endothelium in the microvasculature of various organs where the cycle is completed. A measurement of *Plasmodium falciparum* parasitaemia taken from a blood smear therefore samples young parasites only. Physicians treating malaria use the number of parasites in peripheral blood smears as a measure of infection, this does not give the total parasite burden of the patient. In some respects this is a weak point of the model (9.1). Moreover antimalarial drugs are known to act preferentially on different stages of parasite development. This facts lead some authors to give a general approach to model the age structure of *Plasmodium* parasites [36, 37, 38]. The model is a catenary compartmental model. If we distinguish k stages the linear model is given by

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = r\gamma_k - (\mu_1 + \gamma_1)y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - (\mu_2 + \gamma_2)y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_i = \gamma_{i-1}y_{i-1} - (\mu_i + \gamma_i)y_i \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1}y_{k-1} - (\mu_k + \gamma_k)y_k \end{cases} \quad (9.2)$$

This model is based on a finite number of compartments, each representing a stage of development of the parasite inside the PRBC. The model only describes the dynamics of the evolution of the morphological stages of the parasites and make no allowance for the dynamics of the healthy RBC.

In this paper we propose a model which combines the advantages of the two approaches. This model is considered with different strains for the parasites in section 9.3. For one strain the system is

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (9.3)$$

The dynamics of the RBC is modeled by $f(x) - \mu_x x$. Except for this generalization this system has already been suggested by Gravenor and Lloyd [35] in their reply to the criticism of Saul [93]. We provide a global analysis of this system related to the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$ of the considered model. This model can also be interpreted as the application of the method of stages (or the linear chain trick) to the life cycle of

PRBC [6]. It is also possible to add a class y_{k+1} in order to allow for the production of gametocytes.

It is well grounded that a *falciparum* infection consists of distinct parasite genotypes. The model of Anderson-May-Gupta has been extended in this direction [42, 98]. With regard to such features we propose a model with k stages for the PRBC, production of gametocytes and n genotypes for the parasites. One of the important principles of theoretical ecology is the competitive exclusion principle which states that no two species can indefinitely occupy the same ecological niche [78, 12, 11, 42, 15]. We provide a global analysis of this model and obtain a generic competitive exclusion result. This confirms the simulation results obtained in [42].

The paper is organized as follows. In section 2 we introduce the model with k classes of age, with and without the gametocytes production. We compute the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$ of the model. For this model there is always a disease-free equilibrium (DFE). To put it more precisely this equilibrium corresponds to the extinction of the parasite, the free parasites and the intra-erythrocyte parasites as well. We prove that if $\mathcal{R}_0 \leq 1$ then the DFE is globally asymptotically stable (GAS), in other words the parasites are cleared. If $\mathcal{R}_0 > 1$ then a unique endemic equilibrium exists. We prove under mild conditions that this equilibrium is GAS on the positive orthant.

In section 3 we consider the model of Anderson-May-Gupta with 2 distinct genotypes and production of gametocytes. This model with a constant recruitment function for the erythrocytes has been proposed in [42]. We prove that if $\mathcal{R}_0 \leq 1$ then the parasites are cleared and if $\mathcal{R}_0 > 1$ generically the two genotypes cannot coexist. Namely a unique equilibrium exists, for which one genotype is zero, and which is GAS on a dense set of the positive orthant. This result confirms the simulations given in [42]. An analogous result can be obtained with k age-class for the intra-erythrocyte parasites, production of gametocytes and n distinct genotypes. Once again the dynamics of the model is determined by $\mathcal{R}_0$.

Global results of stability for the DFE as well for the endemic equilibrium for epidemic models are not so common [43, 64, 99, 44]. Global stability results for the endemic equilibrium have been often obtained by using monotone systems techniques [59]. Usually the Poincaré-Bendixson property of monotone 3 dimensional systems is used [64]. Our results generalize the results of [24].

9.2 An age-structured model for the dynamics of malaria infection

We consider the following system with some hypothesis. The haemopoiesis is a complex system. In the reference cited the recruitment of RBC is given by Λ . In this paper we will use a function $f(x)$. In a more complex system the haemopoiesis could be an input coming from another system.

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (9.4)$$

We denote by y the column vector $(y_1, \dots, y_k)^T$. The parameter u only takes the value 0 or 1. The reason of this parameter is to encompass some malaria models in which terms $-\beta x m$ or $\beta y m$ can appear or not. In [6] R.M. Anderson, R.M. May and S.Gupta consider a term $-\beta x m$ in the equation of $\dot{m}$. This corresponds to a loss of a free-merozoite once it enters a RBC. In [4] Anderson considers a system without the $-\beta x m$ in the $\dot{m}$ equation. Then merozoites can infect RBC without themselves being absorbed, this allows one merozoite *to infect more than one RBC*. In [87] all the basic models of virus dynamics are also without this term. When $u = 0$ our model can also be interpreted as a $SE_1 \dots E_k I$ epidemiological model.

Some authors [80, 42] have included in the model production of gametocytes. In the course of the production of merozoites from bursting erythrocytes, some invading merozoites develop into the sexual, non-replicating transmission stages known as gametocytes. The gametocytes are benign and transmissible to mosquitoes. We can also, following these authors, include a production of gametocytes in our model. If we denote by y_{k+1} the concentration of gametocytes the model becomes

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{y}_{k+1} = \delta \gamma_k y_k - \alpha_{k+1} y_{k+1} \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (9.5)$$

We start to analyze the system with minimal hypothesis on f but nevertheless plausible from the biological point of view. The function f gives the production of erythrocytes from the bone marrow. The function $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$ models the population dynamic of RBC in absence of parasite. The RBC have a finite lifetime, then μ_x represents the average per capita death rate of RBC. The function f models in some way homeostasis. In this paper we suppose that f depends only on x . It could be assumed that the recruitment function depends on x and the total population of erythrocytes $x + \sum_i y_i$. In this paper we will analyze the simplified case which is the model considered in all the referenced literature. The rationale behind this simplification is that in a malaria primo-infection typically y is in the order of 10^{-1} to 10^{-4} relatively to the concentration of the healthy erythrocytes x . This can be confirmed from the data of malariatherapy. In last century neurosyphilitic patients were given malariatherapy, which was routine care at that time. Some of them were infected with *Plasmodium falciparum*. Data were collected at the National Institutes of Health laboratories in Columbia, South Carolina and Milledgeville, Georgia during the period 1940 to 1963 [20]

We assume that f is $\mathcal{C}^1$. Since homeostasis is maintained we assume that the dynamic without parasites is asymptotically stable. In other words, for the system

$$\dot{x} = f(x) - \mu_x x$$

there exists a unique $x^* > 0$ such that

$$f(x^*) = \mu_x x^*, \quad f(x) - \mu_x x > 0 \quad \text{for } 0 \leq x < x^*, \quad f(x) - \mu_x x < 0 \quad \text{for } x > x^* \quad (9.6)$$

9.2.1 Boundedness of the trajectories and compact absorbing set

For the system 9.4 we show that there exists in the nonnegative orthant $\mathbb{R}_+^{k+2}$ a forward invariant compact absorbing set Ω containing the DFE $(x^*, 0, \dots, 0)$. An absorbing set D is a neighborhood of the DFE such that the trajectory of the system starting from any initial condition enters and remains in D for a sufficiently large time $t \geq T$.

It is straightforward to check that the nonnegative orthant $\mathbb{R}_+^{k+2}$ is forward invariant by the system (9.4).

Let $\varepsilon \geq 0$ be a given nonnegative real. With the hypothesis (9.6) on f there exists a time T such that, for any initial condition in the nonnegative orthant and for $t \geq T$ we have

$x(t) \leq x^* + \varepsilon$. Let M_φ the maximum of the function $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$ on $\mathbb{R}_+$. Let M a positive real such that $\alpha_1 M > M_\varphi + \varepsilon$.

We claim that the set D_ε defined by

$$D_\varepsilon = \left\{ (x, y, m) \in \mathbb{R}_+^{k+2} \mid x \leq x^* + \varepsilon, x + y_1 \leq M + x^* + \varepsilon, \text{ and for } i = 2 \cdots k \right. \\ \left. y_i \leq \frac{\gamma_2 \cdots \gamma_{i-1}}{\alpha_2 \cdots \alpha_i} (M + x^* + i\varepsilon), m \leq \frac{r\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_2 \cdots \alpha_k \mu_m} (M + x^* + k\varepsilon) \right\}$$

is a forward invariant absorbing set for $\varepsilon > 0$. We also use that D_0 is a compact, positively invariant set.

We prove first that D_ε is forward invariant for $\varepsilon \geq 0$. This set is the intersection of half-spaces defined by some hyperplanes. It is sufficient to consider the vector field associated to the system on the boundary. It is immediate for the faces of the nonnegative orthant and for the half-space defined by $\Delta_{1,\varepsilon} = \{(x, y, m) \mid x \leq x^* + \varepsilon\}$ that the vector field is tangent or entering the half-space.

We define the half-space $\Delta_{2,\varepsilon} = \{(x, y, m) \mid x + y_1 \leq M + x^* + \varepsilon\}$, We look at the boundary of $\Delta_{2,\varepsilon}$ contained in $\Delta_{1,\varepsilon}$. On this boundary we have $\dot{x} + \dot{y}_1 \leq -\varepsilon$ which proves that the vector field is entering. The same argument is used for $\Delta_{3,\varepsilon} = \left\{ (x, y, m) \mid y_2 \leq \frac{\gamma_1}{\alpha_2} (M + x^* + 2\varepsilon) \right\}$ since in D_ε we have $\dot{y}_2 \leq \gamma_1(M + x^* + \varepsilon) - \alpha_2 y_2$. A finite recursion argument gives the result, since D_ε is the intersection of the $\Delta_{i,\varepsilon}$. Therefore D_ε is a forward invariant as an intersection of forward invariant sets.

It is immediate that the half-space $\Delta_{1,\varepsilon} = \{(x, y, m) \mid x \leq x^* + \varepsilon\}$ is an absorbing set for $\varepsilon > 0$. We prove by contradiction that any trajectory starting in $\Delta_{1,\varepsilon}$ enters $\Delta_{2,\varepsilon}$ after a sufficiently large time. Let $(x(0), y(0), m(0)) \in \Delta_{1,\varepsilon}$ and suppose that $(x(t), y(t), m(t)) \in \Delta_{1,\varepsilon} \setminus \Delta_{2,\varepsilon}$ for all $t \geq 0$. On one hand $(x(t), y(t), m(t)) \in \Delta_{1,\varepsilon}$ hence $x(t) \leq x^* + \varepsilon$, on the other hand $(x(t), y(t), m(t), I(t)) \notin \Delta_{2,\varepsilon}$ then $x(t) + y_1(t) > M + x^* + \varepsilon$. Therefore $y_1(t) > M$ for all $t \geq 0$. But this implies that $\dot{x}(t) + \dot{y}_1(t) < -\varepsilon$ which implies in turn that there exists a time $T > 0$ such that $x(t) + y_1(t) \leq M + x^* + \varepsilon$, a contradiction.

By a similar argument we prove that any trajectory in $\Delta_{1,\varepsilon} \cap \Delta_{2,\varepsilon} \cap \mathbb{R}_+^{k+2}$ enters $\Delta_{3,\varepsilon} = \left\{ (x, y, m) \mid y_2 \leq \frac{\gamma_1}{\alpha_2} (M + x^* + 2\varepsilon) \right\}$. A finite recursion argument proves that D_ε is an absorbing set for $\varepsilon > 0$. We now have a family of compact forward invariant sets D_ε . For $\varepsilon > 0$ these sets are absorbing.

9.2.2 Global stability results

We can now give the main result of this section. The system is given by the equation (9.4) or (9.5). We denote by A_1 the $k \times k$ principal matrix from A , i.e.

$$A_1 = \begin{bmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{k-1} & -\alpha_k \end{bmatrix}$$

For this section we rewrite the system (9.4) as

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m e_1 + A_1 y \\ \dot{m} = r \gamma_k C y - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (9.7)$$

Where e_1 is the vector of $\mathbb{R}^k$ given by $e_1 = (1, 0, \dots, 0)^T$, C is the k row matrix $C = e_k^T = (0, \dots, 0, 1)$.

The system (9.5) has an analogous representation.

Theorem 3 *We consider the system (9.4) or (9.5) with the hypothesis (9.6) satisfied. We define the basic reproduction ratio of the system (9.4) and (9.5) by*

$$\mathcal{R}_0 = \frac{r \beta x^*}{\mu_m + u \beta x^*} \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} \quad (9.8)$$

1. *The system (9.4) is globally asymptotically stable on $\mathbb{R}_+^{k+2}$ (respectively (9.5) on $\mathbb{R}^{k+3}$) at the disease free equilibrium (DFE) $(x^*, 0, \dots, 0)$ if and only if $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*
2. *If $\mathcal{R}_0 > 1$ then the DFE is unstable, there exists a unique endemic equilibrium (EE) in the positive orthant, $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m}) \gg 0$ given by*

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta [r \gamma_k (-A_1)^{-1}(k,1) - u]} < x^* \\ \bar{y} = \varphi(\bar{x}) (-A_1)^{-1} e_1 \\ \bar{m} = \frac{f(\bar{x}) - \mu_x \bar{x}}{\beta \bar{x}} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} \end{cases} \quad (9.9)$$

3. *If $\mathcal{R}_0 > 1$ and if $u \beta \varphi(\bar{x}) < -\mu_m \varphi'(\bar{x})$ the endemic equilibrium is asymptotically stable.*
4. *If $\mathcal{R}_0 > 1$, denoting $\alpha^* = -\max_{x \in [0, x^*]} (\varphi'(x))$ and if*

$$u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \alpha^* \mu_m \quad (9.10)$$

then the endemic equilibrium is globally asymptotically stable on the nonnegative orthant, excepted for initial conditions on the x -axis.

Remark 1 We define and compute the basic reproductive ratio $\mathcal{R}_0$ defined in [26]. Equivalently a threshold condition can be defined related to the existence of a biological endemic equilibrium. To be more precise, we shall see in the proof of the theorem, that the system (9.4) has always an equilibrium $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ in $\mathbb{R}^{k+2}$ defined by

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right]} \\ \bar{y} = \varphi(\bar{x}) (-A_1)^{-1} e_1 \\ \bar{m} = \frac{f(\bar{x}) - \mu_x \bar{x}}{\beta \bar{x}} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} \end{cases} \quad (9.11)$$

This equilibrium is in the positive orthant iff $\mathcal{R}_0 > 1$. From the expression (9.8) of $\mathcal{R}_0$ this is also equivalent to

$$\left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right] \beta x^* > \mu_m \quad (9.12)$$

Or more shortly, using the definition of $\bar{x}$, $\mathcal{R}_0 > 1$ is equivalent to $\frac{x^*}{\bar{x}} < 1$. Then we introduce, a priori for later references, a threshold $\mathcal{T}_0$

Definition 1 We define for the system (9.4) the threshold

$$\mathcal{T}_0 = \frac{x^*}{\bar{x}} = \frac{x^*}{\frac{\mu_m}{\beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right]}} \quad (9.13)$$

Before giving the proof of the theorem we recall two results on dynamical systems. The first is a immediate consequence of result of [10].

Theorem 4 (Bhatia-Szegö [10], theorem 6.1, pp156, see also [60, 61])

Consider a continuously differentiable dynamical system $\dot{x} = X(x)$ on Ω a compact, positively invariant set. Let V be a C^1 Liapunov function on Ω for this system, that is $\dot{V}(x) = \langle \text{grad } V(x), f(x) \rangle \leq 0$ for all $x \in \Omega$. Let $\mathcal{L}$ be the largest invariant set contained in $\{x \in \Omega \mid \dot{V}(x) = 0\}$. If V is constant on the boundary of $\mathcal{L}$ then $\mathcal{L}$ is a globally asymptotically stable compact set relative to Ω

The second result is an immediate consequence of this theorem.

Corollary 1 Under the assumptions of Theorem 4, if the set $\mathcal{L}$ is reduced to a single point $p \in \Omega$ then p is a globally asymptotically stable equilibrium point for the system $\dot{x} = X(x)$ on Ω .

proof In a first step we will prove that, if $\mathcal{R}_0 \leq 1$, the DFE is globally asymptotically stable on the compact forward invariant set D_0 . The expression of $\mathcal{R}_0$ is obtained easily by using the next generation matrix of the system (9.4) [14, 26, 27]. It is well known that if $\mathcal{R}_0 > 1$ then the DFE is unstable. Thus the condition $\mathcal{R}_0 \leq 1$ is necessary.

To prove the sufficiency we consider the following Liapunov function on the positive orthant.

$$V_{DFE}(y, m) = y_1 + \frac{\alpha_1}{\gamma_1} y_2 + \cdots + \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_{k-1}}{\gamma_1 \cdots \gamma_{k-1}} y_k + \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} m \quad (9.14)$$

We obtain

$$\dot{V}_{DFE} = \beta x m \left[1 - u \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \right] - \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \mu_m m$$

Or equivalently, using the expression of $\bar{x}$ given in (9.11)

$$\dot{V}_{DFE} = \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right] (x - \bar{x}) m \quad (9.15)$$

If $\mathcal{R}_0 \leq 1$, or equivalently $\mathcal{T}_0 \leq 1$, we distinguish two cases :

1. On one hand if $(r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u) < 0$ then $\bar{x} < 0$ hence all the other quantities are nonnegative in the expression of $\dot{V}_{DFE}$. Therefore $\dot{V}_{DFE} \leq 0$.
2. On the other hand if $(r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u) \geq 0$, then from $\mathcal{T}_0 \leq 1$ and since we are in D_0 we deduce $0 \leq x \leq x^* \leq \bar{x}$. Then it follows that $\dot{V}_{DFE} \leq 0$.

In both cases $\dot{V}_{DFE} \leq 0$. The largest invariant set in $\{(x, y, m) \in D_0 \mid \dot{V}_{DFE} = 0\}$ is reduced to the DFE. This proves, by theorem 4 the global stability of the DFE on D_0 . We will prove the global asymptotic stability on the orthant $\mathbb{R}_+^{k+2}$. It is sufficient to prove that any forward trajectory converges to the DFE. Since D_ε is a forward compact absorbing set any trajectory enters D_ε . If a trajectory enters D_0 we have already proved that it converges toward the DFE. The proof in subsection 9.2.1 shows that D_0 is an absorbing set in $D_\varepsilon \cap \Delta_{1,0}$. Then it remains to consider the case of an initial value in $D_\varepsilon \setminus \Delta_{1,0}$. We assume that a positive trajectory Γ^+ stays in $D_\varepsilon \setminus \Delta_{1,0}$. In other words for any $t \geq 0$, $x(t) > x^*$. Consider the Liapunov function $W(x) = \frac{1}{2}(x - x^*)^2$ on the closure of this trajectory $\overline{\Gamma^+}$. By the hypothesis (9.6) on φ and the hypothesis on the trajectory we have $\dot{W} = (x - x^*)\varphi(x) - (x - x^*)\beta x m \leq 0$ on $\overline{\Gamma^+}$. The greatest invariant set contained in the closure of the trajectory is the singleton constituted by the DFE. The trajectory converges to the DFE. This ends the proof of the GAS of the DFE.

Now we assume that $\mathcal{R}_0 > 1$. The equilibrium $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ of the system, different from the DFE, is determined by the relations

$$\bar{y} = \beta \bar{x} \bar{m} (-A_1)^{-1} e_1 \quad (9.16a)$$

and

$$\mu_m \bar{m} + u \beta \bar{x} \bar{m} = r \gamma_k C \bar{y} \quad (9.16b)$$

or equivalently

$$\mu_m \bar{m} + u \beta \bar{x} \bar{m} = r \gamma_k \beta \bar{x} \bar{m} e_k^T (-A_1)^{-1} e_1 \quad (9.16c)$$

If we assume $\bar{m} > 0$ we obtain from (9.16c)

$$\bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta [r \gamma_k e_k^T (-A)^{-1} e_1 - u]} \quad (9.17)$$

If we remark that $e_k^T (-A)^{-1} e_1$ is the entry of the matrix $(-A)^{-1}$ lying at the intersection of the row i and the column j v.i.z. $e_k^T (-A)^{-1} e_1 = (-A)^{-1}(k, 1)$ then we obtain easily

$$\bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta \left[r \frac{\gamma_1 \dots \gamma_k}{\alpha_1 \dots \alpha_k} - u \right]} \quad (9.18)$$

We know that the hypothesis $\mathcal{R}_0 > 1$ is equivalent to $0 < \bar{x} < x^*$. With the hypothesis on φ we deduce $\varphi(\bar{x}) > 0$ which proves that $\bar{m} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} > 0$. We obtain immediately $\bar{y} = \beta \bar{x} \bar{m} (-A_1)^{-1} e_1$. It is straightforward to check that the first column of $-A_1^{-1}$ namely $(-A_1^{-1}) e_1 \gg 0$, hence proving that there is a unique endemic equilibrium in the positive orthant iff $\mathcal{R}_0 > 1$.

We will now prove a sufficient condition for the GAS of the EE. To this end we define the Liapunov function on the positive orthant for the two systems corresponding to $u = 0$ and $u = 1$.

$$V_{EE}(x, y, m) = a(x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^k b_i (y_i - \bar{y}_i \ln y_i) + c(m - \bar{m} \ln m) \quad (9.19)$$

We will choose the coefficients a, b_i, c such that in the computation of $\dot{V}$ all the terms in xm, y_i and m cancel. Let us put

$$\begin{cases} a + u c = b_1 \\ b_1 \alpha_1 = \gamma_1 b_2 \\ b_2 \alpha_2 = \gamma_2 b_3 \\ \dots\dots\dots \\ b_{k-1} \alpha_{k-1} = \gamma_{k-1} b_k \\ b_k \alpha_k = c r \gamma_k \end{cases}$$

We deduce for the different values

$$\begin{cases} b_k = c r \frac{\gamma_k}{\alpha_k} \\ b_{k-1} = c r \frac{\gamma_{k-1} \gamma_k}{\alpha_{k-1} \alpha_k} \\ \dots\dots\dots \\ b_i = c r \frac{\gamma_i \dots \gamma_k}{\alpha_i \dots \alpha_k} \\ \dots\dots\dots \\ b_1 = c r \frac{\gamma_1 \dots \gamma_k}{\alpha_1 \dots \alpha_k} \\ a = c r \frac{\gamma_1 \dots \gamma_k}{\alpha_1 \dots \alpha_k} - u c = c \frac{\mu_m}{\beta \bar{x}} > 0 \end{cases} \quad (9.20)$$

If we collect in $\dot{V}$ the terms in m we obtain $(a\beta\bar{x} - c\mu_m)m$. Then the terms in m cancel for any value of c . Let us choose $c = 1$. With the hypothesis $\mathcal{R}_0 > 1$ all the coefficients are positive. Hence we have for $\dot{V}$.

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} = & a f(x) - a\mu_x x - a f(x) \frac{\bar{x}}{x} + a\mu_x \bar{x} - b_1 \beta \bar{y}_1 \frac{xm}{y_1} - \sum_{i=2}^k b_i \gamma_{i-1} y_{i-1} \frac{\bar{y}_i}{y_i} + \\ & + \sum_{i=1}^k b_i \alpha_i \bar{y}_i - r \gamma_k y_k \frac{\bar{m}}{m} + u \beta \bar{m} x + \mu_m \bar{m} \end{aligned}$$

We collect some useful relation between our coefficients and the EE. We have

$$b_1 \beta \bar{x} \bar{m} = b_i \alpha_i \bar{y}_i = b_i \gamma_{i-1} \bar{y}_{i-1} = r \gamma_k \bar{y}_k \quad (9.21)$$

and

$$a\alpha_1 \bar{y}_1 = \mu_m \bar{m} \quad (9.22)$$

replacing in the expression of $\dot{V}$, $a\mu_x \bar{x}$ by $a f(\bar{x}) - a\beta\bar{x}\bar{m} = a f(\bar{x}) - a\alpha_1 \bar{y}_1$ we obtain

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} = & kr\gamma_k \bar{y}_k + a f(\bar{x}) + a f(x) + (u \beta \bar{x} \bar{m} - a\mu_x \bar{x}) \frac{x}{\bar{x}} - a f(x) \frac{\bar{x}}{x} \\ & - b_1 \beta \bar{x} \bar{m} \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k b_i \gamma_{i-1} \bar{y}_{i-1} \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - r \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{m}}{m} \end{aligned}$$

Using again the relations between the coefficients we get

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} = & kr\gamma_k \bar{y}_k + a f(\bar{x}) + a f(x) + (r\gamma_k \bar{y}_k - a f(\bar{x})) \frac{x}{\bar{x}} - a f(x) \frac{\bar{x}}{x} \\ & - r \gamma_k y_k \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k r \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - r \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{m}}{m} \end{aligned}$$

Then we have for expression of $\dot{V}_{EE}$

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} = & a \left[f(x) + f(\bar{x}) - f(\bar{x}) \frac{x}{\bar{x}} - f(x) \frac{\bar{x}}{x} \right] \\ & + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + \frac{x}{\bar{x}} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{m}}{m} \right] \end{aligned}$$

Now we will use the fact that there exists θ in the open interval $\theta \in]x, \bar{x}[$ such that $f(x) = f(\bar{x}) + (x - \bar{x}) f'(\theta)$. Replacing in the preceding expression gives

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= af(\bar{x}) \left[2 - \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] + af'(\theta) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} \\ &\quad + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + \frac{x}{\bar{x}} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{m}}{m} \right] \end{aligned}$$

Using the relations (9.21) we have

$$af(\bar{x}) = (b_1 - u)f(\bar{x}) = b_1(\mu_x \bar{x} + \beta \bar{x} \bar{m}) - u f(\bar{x}) = b_1 \mu_x \bar{x} - r \gamma_k \bar{y}_k - u f(\bar{x})$$

Replacing in the preceding expression of $\dot{V}$

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= (b_1 \mu_x \bar{x} - u f(\bar{x})) \left[2 - \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] + af'(\theta) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} \\ &\quad + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{m}}{m} \right] \end{aligned}$$

Which can also be written

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= \Phi(x, y, m) = -[b_1 \mu_x \bar{x} - u f(\bar{x}) - a \bar{x} f'(\theta)] \frac{(x - \bar{x})^2}{x \bar{x}} \\ &\quad + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{m}}{m} \right] \end{aligned} \quad (9.23)$$

The term between brackets in the last expression of $\dot{V}$ is non positive by the inequality between the arithmetical mean and the geometrical mean. Then a sufficient condition for $\dot{V} \leq 0$ is

$$b_1 \mu_x \bar{x} - u f(\bar{x}) - a \bar{x} f'(\theta) \geq 0$$

Moreover with this condition $\dot{V}$ is negative except at the EE for the system (9.4). This proves the GAS of the EE on the positive orthant for the system (9.4). For the system (9.5) the set for which $\dot{V} = 0$ is the one dimensional set

$$\{x = \bar{x}, \text{ for } i = 1 \cdots k + 1 \ y_i = \bar{y}_i, m = \bar{m}\}$$

It is obvious that on this set the greatest invariant set is $y_{k+1} = \bar{y}_{k+1}$. This proves by LaSalle's invariance principle that the EE is globally asymptotically stable on the positive orthant.

The vector field associated with the system is strictly entrant on the faces of the orthant except the x -axis where it is tangent. The basin of attraction of the EE is then the

orthant except the x -axis which is the stable manifold of the DFE. Using the function $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$ the preceding condition is equivalent to

$$u \varphi(\bar{x}) \leq -a \bar{x} \varphi'(\theta)$$

Or equivalently, replacing a by its value as in (9.20)

$$u \beta \varphi(\bar{x}) \leq -\mu_m \varphi'(\theta)$$

Setting $\alpha^* = -\max_{x \in [0, x^*]} \varphi'(x)$ a sufficient condition for GAS of the EE is

$$\mathcal{R}_0 > 1 \quad \text{and} \quad u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \mu_m \alpha^*$$

Now if we have only

$$\mathcal{R}_0 > 1 \quad \text{and} \quad u \beta \varphi(\bar{x}) < -\mu_m \varphi'(\bar{x})$$

we deduce, in the same way, by a continuity argument that the derivative of the Liapunov function is locally definite negative in a neighborhood of the EE which ensures the local asymptotic stability of the EE.

This ends the proof of the theorem.

9.2.3 Comparison with known results

The condition (9.10) in theorem 3 looks like a condition obtained by De Leenheer and Smith in [24]. In this very interesting paper the authors consider a system (with different notations) isomorphic to our system (9.4) with $k = 1$. These conditions, expressed in our notations, are

$$\varphi'(x) < 0 \text{ for } x \in [0, x^*] \quad \text{and} \quad \beta \varphi(0) < \min(\alpha^* \mu_y, \mu_y^2)$$

We will compare the two conditions. First our condition implies that the derivative of φ is non positive.

Usually the respective death rates for parasites (virus, bacteria, ...) satisfy

$$\mu_x \ll \mu_y \ll \mu_m$$

since the removal rates of healthy cells are lower than those for infected cells, and these ones are lower than the removal rates of free parasites. This is satisfied for the case of malaria as well for the case of HIV [6, 89, 90]

With this assumption on the death rates, using the fact that φ is a decreasing function, if the De Leenheer-Smith condition is satisfied we have the inequalities.

$$\beta \varphi(\bar{x}) < \beta \varphi(0) < \min(\alpha^* \mu_y, \mu_y^2) < \alpha^* \mu_y < \alpha^* \mu_m$$

Therefore our condition improves the condition of [24]. As an example for $\varphi(x) = \Lambda - \mu_x x$ and for the biologically plausible numerical data for malaria in [6] our condition is verified while the De Leenheer-Smith condition is not satisfied. Indeed we have from [6]

$$\mu_x = \frac{1}{120}, \quad \mu_y = \frac{1}{2}, \quad \mu_m = 72, \quad \Lambda = 1, \quad \beta = 0.1, \quad r = 16$$

Therefore $\beta \varphi(0) = \beta \Lambda = 0.1$, $\alpha^* = \mu_x$, $\mu_x \mu_y = 0.004$ and $\beta \varphi(\bar{x}) = \beta (\Lambda - \mu_x \bar{x}) = 0.0625$, hence

$$\beta \varphi(0) = 0.1 \not< 0.04 = \alpha^* \mu_y \quad \text{while} \quad \beta (\Lambda - \mu_x \bar{x}) = 0.0625 < 0.6 = \mu_x \mu_m$$

For the HIV data the two conditions are satisfied.

9.3 A simple model with two parasite strains

We consider in this section a simple model which is an extension of the original model of Anderson, May and Gupta. This model has been proposed by Hellriegel [42]. The purpose of this section is to provide a mathematical proof of the simulation results obtained in [42]. We shall give under a certain generic condition a competitive exclusion result. In order to obtain a result for a within-host model with or without the loss term $-\beta x m$, we keep the parameter u in the model $u = 1$ or $u = 0$ respectively for each case.

We consider the following system

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - (\beta_1 m_1 + \beta_2 m_2) x \\ \text{for } i = 1, 2 \\ \dot{y}_i = \beta_i x m_i - \alpha_i y_i \\ \dot{m}_i = r_i \gamma_i y_i - \mu_{m_i} m_i - u \beta_i x m_i \\ \dot{g}_i = \delta_i y_i - \mu_{g_i} g_i \end{cases} \quad (9.24)$$

As before the state of the system are concentrations and hence nonnegative. The state x represents uninfected erythrocytes, y_i the PRBC infected by genotype i , m_i the free merozoites of genotype i and g_i the gametocytes of genotype i . The parameters μ_{g_i} , μ_{m_i} represent the average per capita death rate of respectively the gametocytes and merozoites of genotype i . To encompass the model of Hellriegel the parameters are not fixed for the

different genotypes. In [42] it was assumed that r , μ_y , $\mu_g = \alpha$, μ_m and r are identical for both genotypes. In our model competition is for all the biological parameters of the genotypes.

We have the following result

Theorem 5 *We consider the system 9.24 with the hypotheses (9.6) satisfied. We denote $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$.*

We define the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$ of the system (9.24) by

$$\mathcal{R}_0^i = \frac{r_i \beta_i x^*}{\mu_{m_i} + u \beta_i x^*} \frac{\gamma_i}{\alpha_i}$$

and

$$\mathcal{R}_0 = \max_{i=1,2} \mathcal{R}_0^i$$

1. *The system (9.24) is globally asymptotically stable on $\mathbb{R}_+^7$ at the disease free equilibrium (DFE) $(x^*, 0, \dots, 0)$ if and only if $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*
2. *If $\mathcal{R}_0 > 1$ then the DFE is unstable. If $\mathcal{R}_0^i > 1$ there exists an endemic equilibrium (EE) in the positive orthant corresponding to the genotype i , the value for the other index $j \neq i$ are $y_j = m_j = 0$ and*

$$\begin{cases} \bar{x}_i = \frac{\mu_{m_i}}{\beta_i \left[r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right]} \\ \bar{y}_i = \frac{1}{\alpha_i} \varphi(\bar{x}_i) \\ \bar{m}_i = \frac{\varphi(\bar{x}_i)}{\beta_i \bar{x}_i} \\ \bar{g}_i = \frac{\delta_i}{\mu_{g_i}} \bar{y}_i \end{cases} \quad (9.25)$$

3. *We assume $\mathcal{R}_0 > 1$ and that the generic condition $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$ is satisfied. This condition is equivalent to $\mathcal{T}_0^1 = \frac{x^*}{\bar{x}_1} \neq \frac{x^*}{\bar{x}_2} = \mathcal{T}_0^2$. This implies that at least one of the two quantities $\left(r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right) > 0$. We suppose, for example that $\bar{x}_1 < \bar{x}_2$, then either $\bar{x}_1 < \bar{x}_2$ or $\bar{x}_2 \leq 0 < \bar{x}_1$. If $\varphi(\bar{x}_1) \leq 0$ the endemic equilibrium corresponding to $\bar{x}_1$ is asymptotically stable and the endemic equilibrium corresponding to $\bar{x}_2$ (if it is in the nonnegative orthant) is unstable.*
4. *We assume that the preceding hypothesis $\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^2$ is satisfied with $\mathcal{R}_0 > 1$. We denote by $\alpha^* = -\max_{x \in [0, x^*]} (\varphi'(x))$. Then if*

$$\beta_1 \varphi(\bar{x}_1) \leq \mu_{m_1} \alpha^*$$

The equilibrium $(\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{m}_1, \bar{g}_1, 0, 0, 0)$ is globally asymptotically stable on the orthant minus the x -axis and the face of the orthant $(x, 0, 0, 0, y_2, m_2, g_2)$. In other words the most virulent strain 1 is the winner and the strain 2 goes extinct.

proof

The computation of $\mathcal{R}_0$ is straightforward and does not depend on the g_i . An analogous proof as in section (2) shows that there exists a compact forward invariant absorbing set and that the trajectories are forward bounded. For the proof of the GAS of the DFE when $\mathcal{R}_0 \leq 1$ we use the same techniques as for the proof of theorem 3. We will show that the asymptotic stability of the system is equivalent to the asymptotic stability without the gametocytes.

In a first step we consider the reduced system without the equations of g_i and the following function

$$V_{DFE} = \sum_{i=1}^2 \frac{\beta_i x^*}{\mu_{m_i}} \left(r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} y_i + m_i \right)$$

The computation of the derivative of V along the trajectories of the system, $\dot{V}$ gives

$$\dot{V}_{DFE} = \sum_{i=1}^2 \beta_i x m_i \frac{\beta_i x^*}{\mu_{m_i}} \left(r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right) - \beta_i x^* m_i$$

We rewrite this expression using $\mathcal{T}_0^i$

$$\dot{V}_{DFE} = \sum_{i=1}^2 \beta_i m_i (\mathcal{T}_0^i x - x^*) \quad (9.26)$$

We now introduce the following Liapunov function defined on the nonnegative orthant minus the hyperplane face $x = 0$

$$V(x, y_1, m_1, y_2, m_2) = x - x^* \ln x - x^*(1 - \ln x^*) + V_{DFE}$$

Using the preceding computation we have

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \frac{x - x^*}{x} \varphi(x) + \sum_{i=1}^2 x^* \beta_i m_i - \sum_{i=1}^2 \beta_i m_i x + \\ &\quad \sum_{i=1}^n \beta_i m_i (\mathcal{T}_0^i x - x^*) \\ &= \frac{x - x^*}{x} \varphi(x) + \sum_{i=1}^2 \beta_i m_i x (\mathcal{T}_0^i - 1) \end{aligned}$$

With $\mathcal{T}_0^i \leq 1$ this proves that $\dot{V} \leq 0$. Using again LaSalle's invariance principle, we check that the greatest invariant set contained in the intersection of a compact absorbing

set and the set $\dot{V} = 0$ is reduced to the DFE. This proves the GAS of the DFE on the positive orthant. Considering the boundary of the positive orthant gives the conclusion that the nonnegative orthant is in the basin of attraction of the DFE for the reduced system without gametocytes.

We consider the complete system in a second step. It is straightforward, integrating the linear stable g_i equations, to see that the DFE is asymptotically stable and that all the trajectories converge to the equilibrium.

If $\mathcal{R}_0^i > 1$ the value of $(\bar{x}_i, \bar{y}_i, \bar{m}_i, \bar{g}_i)$ is easily found. We assume $\mathcal{R}_0 > 1$. We suppose that the strain i is the most virulent. that means that we have the mutually exclusive cases

1. $0 < \bar{x}_1 < \bar{x}_2 < x^*$
2. $0 < \bar{x}_1 < x^* \leq \bar{x}_2$
3. $0 < \bar{x}_1 < x^*$ and $\bar{x}_2 < 0$

The first case corresponds to $\mathcal{R}_0^1 > 1$ and $R_0^2 > 1$. The second and third cases to $R_0^1 > 1$ and $R_0^2 \leq 1$, in which cases $\bar{x}_2$ does not define an equilibrium in the positive orthant.

To prove the local stability properties of the EE we consider the Jacobian $J(P)$ of the system computed at $P = (x, y_1, m_1, y_2, m_2)$

Let $EE_1 = (\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{m}_1, 0, 0, \bar{g}_1)$ and $EE_2 = (\bar{x}_2, 0, 0, \bar{y}_2, \bar{m}_2, 0, \bar{g}_2)$ the endemic equilibria. We must compute $J(EE_1)$. The eigenvalues of $J(EE_1)$ are the union of the eigenvalues of the matrices

$$J_1 = \begin{bmatrix} \varphi'(\bar{x}_1) - \beta_1 \bar{m}_1 & 0 & -\beta_1 \bar{x}_1 \\ \beta_1 \bar{m}_1 & -\alpha_1 & \beta_1 \bar{x}_1 \\ -u \beta_1 \bar{m}_1 & r_1 \gamma_1 & -\mu_{m_1} - u \beta_1 \bar{x}_1 \end{bmatrix} \quad J_2 = \begin{bmatrix} -\alpha_2 & \beta_2 \bar{x}_1 \\ r_2 \gamma_2 & -\mu_{m_2} - u \beta_2 \bar{x}_1 \end{bmatrix}$$

The matrix J_1 is Hurwitz since $\mathcal{R}_0^1 > 1$. This can be checked by Routh-Hurwitz criterion. This is proved in lemma (3.4) of [24], if we remark that the R_0 used in this paper is our threshold $\mathcal{T}_0$ of the definition (9.13). The matrix $J_2(P)$ is Hurwitz iff the determinant is positive. Here we have

$$\det(J_2(P)) = \alpha_2 \beta_2 \left(r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u \right) (\bar{x}_2 - x)$$

It follows thanks to the hypothesis $\bar{x}_1 < \bar{x}_2$ or $\bar{x}_2 < 0 < \bar{x}_1$ that $\det(J_2(EE_1)) > 0$. This proves the local asymptotic stability of EE_1 .

By symmetry, reversing the role of EE_1 and EE_2 it is clear that $\det(J_2)(EE_2) < 0$ if $\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^2$, which proves that EE_2 is unstable in the case of EE_2 is in the nonnegative orthant. The stable manifold is of codimension 1.

Now we suppose that $\mathcal{R}_0 > 1$ and $\beta_1 \varphi(\bar{x}_1) \leq \mu_{m_1} \alpha^*$. Once again we consider the system without production of gametocytes. We will first prove the GAS of the EE, corresponding to strain 1, if $\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^2$. Since $\mathcal{R}_0 > 1$ we deduce that $\mathcal{T}_0^1 > 1$. we set on the positive orthant

$$V(x, y_1, m_1, y_2, m_2) = \mathcal{T}_0^1 V_{EE}(x, y_1, m_1) + a V_{DFE}(y_2, m_2)$$

This function is positive definite on the positive orthant. The parameters, as in the theorem 3, are defined by $a = \frac{\mu_{m_1}}{\beta_1 \bar{x}_1} = \left(r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right)$, $b = r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1}$ and $c = 1$ (note that $a = b - u$). Using the computation (9.26) and the notation (9.23) we obtain

$$\begin{aligned} \dot{V} = & \mathcal{T}_0^1 \Phi(x, y_1, m_1) + a \mathcal{T}_0^1 \beta_2 \bar{x}_1 m_2 - a \mathcal{T}_0^1 \beta_2 x m_2 \\ & + a \beta_2 m_2 (\mathcal{T}_0^2 x - x^*) \end{aligned}$$

using $\mathcal{T}_0^1 \bar{x}_1 = x^*$ we get

$$\dot{V} = \mathcal{T}_0^1 \Phi(x, y_1, m_1) + a \beta_2 m_2 x (\mathcal{T}_0^2 - \mathcal{T}_0^1) \leq 0$$

The conclusion follows again by Liapunov theorem and LaSalle's invariance principle. This proves the global stability of the endemic equilibrium for the reduced system. A similar argument, as for the stability of the DFE, proves the global stability of the endemic equilibrium for the complete system. This ends the proof of the theorem

Remark 2 *We have proved that if $\mathcal{T}_0^1 \neq \mathcal{T}_0^2$ then most virulent strain, that is the strain that maximizes the threshold $\mathcal{T}_0$ eliminates the other. We obtain the same kind of result as in [11] where the authors consider a SIR model with n strains of parasite. They consider that infection by one parasite strain excludes superinfection by other strains (this is also our case) and induces permanent immunity against all strains in case of recovery. They also guarantee limited population by considering a recruitment depending on the density in a monotone decreasing way. They find that the strain which maximizes the basic reproduction ratio eliminates the others. In the case considered by the authors actually, using our notations, $\mathcal{R}_0 = \frac{x^*}{x}$. In fact in this model $\mathcal{T}_0$ and $\mathcal{R}_0$ coincide. This is also the case in our model when $u = 0$. Hence our result compare with the result of [11]. However in the case $u = 1$ this is $\mathcal{T}_0^i$, and not $\mathcal{R}_0^i$, which distinguishes the fate of the strain. Our result is then different from [15] where this role is devoted to $\mathcal{R}_0$.*

Remark 3 : *The case of two strains can be extended to n strains. In this case the system is no more competitive as soon as $k > 1$. The result is that, if $\mathcal{R}_0 > 1$, the most virulent strain, the strain maximizing the threshold $\mathcal{T}_0$, eliminates the other. The equilibrium is globally asymptotically stable on an open dense subset, if a condition as in section 4 of theorem 5 is satisfied. The detailed proof will be published elsewhere.*

Chapitre 10

Références

On donne ici les références pour l'ensemble du document y-compris pour les articles originaux.

Bibliographie

- [1] Z AGUR AND R MEHR, *Modelling Trypanosoma congolense parasitaemia patterns during the chronic phase of infection in n'dama cattle.*, Parasite Immunol, 19 (1997), pp. 171–82.
- [2] DOROTHY ANDERSON AND RAY WATSON, *On the spread of a disease with gamma distributed latent and infectious periods.*, Biometrika, 67 (1980), pp. 191–198.
- [3] R M ANDERSON, *Mathematical Studies of Parasitic Infection and Immunity.*, Science, 264 (1994), pp. 1884–6.
- [4] ———, *Complex dynamic behaviours in the interaction between parasite population and the host's immune system.*, Int J Parasitol, 28 (1998), pp. 551–66.
- [5] R M ANDERSON AND R M MAY, *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control*, Oxford science publications, 1991.
- [6] R M ANDERSON, R M MAY, AND S GUPTA, *Non-linear phenomena in host-parasite interactions.*, Parasitology, 99 Suppl (1989), pp. S59–79.
- [7] N.T.J. BAILEY, *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications*, Griffin, London, 1975.
- [8] ABRAHAM BERMAN AND ROBERT J. PLEMMONS, *Nonnegative matrices in the mathematical sciences.*, SIAM, 1994.
- [9] NAM P. BHATIA AND GEORGE P. SZEGÖ, *Dynamical systems : Stability theory and applications*, Springer-Verlag, 1967.
- [10] N. P. BHATIA AND G. P. SZEGÖ, *Stability Theory of Dynamical Systems*, Springer-Verlag, 1970.
- [11] H.J. BREMERMAN AND H. R. THIEME, *A competitive exclusion principle for pathogen virulence*, J. Math. Biol., (1989), pp. 179–190.
- [12] G.J. BUTLER, , H.S.B. HSU, AND P. WALTMAN, *coexistence of competing predator in a chemostat*, J. Math. Biol., (1983), pp. 133–151.

- [13] CARLOS CASTILLO-CHAVEZ, SALLY BLOWER, DENISE KIRSCHNER, AND ABDUL-AZIZ YAKUBU, eds., *Mathematical approaches for emerging and reemerging infectious diseases : an introduction*, vol. 125 of The IMA Volumes in Mathematics and its Applications, Springer-Verlag, New York, 2002. Papers from the tutorial held at the University of Minnesota, Minneapolis, MN, May 1999.
- [14] CARLOS CASTILLO-CHAVEZ, ZHILAN FENG, AND WENZHANG HUANG, *On the computation of R_0 and its role on global stability*, in Mathematical approaches for emerging and reemerging infectious diseases : an introduction (Minneapolis, MN, 1999), vol. 125 of IMA Vol. Math. Appl., Springer, New York, 2002, pp. 229–250.
- [15] C. CASTILLO-CHAVEZ, W. HUANG, AND J. LI, *Competitive exclusion and coexistence of multiple strains in an SIS STD model*, SIAM J. Appl. Math., 59 (1999), pp. 1790–1811 (electronic).
- [16] G CHOWELL, N.W. HENGARTNER, C. CASTILLO-CHAVEZ, P.W. FENIMORE, AND J.M. HYMAN, *The basic reproductive number of ebola and the effects of public health measures : the cases of congo and uganda*, J.theor. Biol., 229 (2004), pp. 119–126.
- [17] W E COLLINS AND G M JEFFERY, *A retrospective examination of secondary sporozoite- and trophozoite-induced infections with plasmodium falciparum : development of parasitologic and clinical immunity following secondary infection.*, Am J Trop Med Hyg, 61 (1999), pp. 20–35.
- [18] WILLIAM E COLLINS AND GEOFFREY M. JEFFERY, *A retrospective examination of sporozoite- and trophozoite-induced infections with plasmodium falciparum in patients previously infected with heterologous species of plasmodium : effect on development of parasitologic and clinical immunity.*, Am J Trop Med Hyg, (1999).
- [19] —, *A retrospective examination of sporozoite and trophozoite induced infection with plasmodium falciparum :development of parasitologic and clinical immunity during primary infection.*, Am J Trop Med Hyg, (1999), pp. 1–3.
- [20] W E COLLINS AND G M JEFFERY, *A retrospective examination of the patterns of recrudescence in patients infected with plasmodium falciparum.*, Am J Trop Med Hyg, 61 (1999), pp. 44–8.

- [21] WILLIAM E COLLINS AND GEOFFREY M JEFFERY, *A retrospective examination of mosquito infection on humans infected with plasmodium falciparum.*, Am J Trop Med Hyg, 68 (2003), pp. 366–71.
- [22] WILLIAM E COLLINS, GEOFFREY M JEFFERY, AND JACQUELIN M ROBERTS, *A retrospective examination of anemia during infection of humans with plasmodium vivax.*, Am J Trop Med Hyg, 68 (2003), pp. 410–2.
- [23] ———, *A retrospective examination of reinfection of humans with plasmodium vivax.*, Am J Trop Med Hyg, 70 (2004), pp. 642–4.
- [24] PATRICK DE LEENHEER AND HAL L. SMITH, *Virus dynamics : A global analysis.*, SIAM J. Appl. Math., 63 (2003), pp. 1313–1327.
- [25] H H DIEBNER, M EICHNER, L MOLINEAUX, W E COLLINS, G M JEFFERY, AND K DIETZ, *Modelling the transition of asexual blood stages of Plasmodium falciparum to gametocytes.*, J Theor Biol, 202 (2000), pp. 113–27.
- [26] O. DIEKMANN, J. A. P. HEESTERBEEK, AND J. A. J. METZ, *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, J. Math. Biol., 28 (1990), pp. 365–382.
- [27] ———, *Mathematical epidemiology of infectious diseases*, Wiley Series in Mathematical and Computational Biology, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2000. Model building, analysis and interpretation.
- [28] K. DIETZ, M EICHNER, AND H. NISHIURA, *The earliest notes on the reproduction number in relation to herd immunity : Theophil lotz and smallpox vaccination*, J. Theoret. Biol., (2006).
- [29] KLAUS DIETZ AND J. A. P. HEESTERBEEK, *Daniel Bernoulli’s epidemiological model revisited*, Math. Biosci., 180 (2002), pp. 1–21. John A. Jacquez memorial volume.
- [30] M EICHNER, H H DIEBNER, L MOLINEAUX, W E COLLINS, G M JEFFERY, AND K DIETZ, *Genesis, sequestration and survival of plasmodium falciparum gametocytes : parameter estimates from fitting a model to malariatherapy data.*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 95 (2001), pp. 497–501.
- [31] M. FIEDLER AND V. PTAK, *On matrices with non-positive off-diagonal elements and positive principal minors*, Czech. Math. J., 12 (1962), pp. 382–400.

- [32] B.S. GOH, *Nonvulnerability of ecosystems in unpredictable environments.*, Theor. Population Biology, 10 (1976), pp. 83–95.
- [33] BEAN SAN GOH, GEORGE LEITMANN, AND THOMAS L. VINCENT, *Optimal control of a prey-predator system.*, Math. Biosci., 19 (1974), pp. 263–286.
- [34] M B GRAVENOR AND D KWIATKOWSKI, *An analysis of the temperature effects of fever on the intra-host population dynamics of plasmodium falciparum.*, Parasitology, 117 (Pt 2) (1998), pp. 97–105.
- [35] M B GRAVENOR AND A.L. LLOYD, *Reply to : Models for the in-host dynamics of malaria revisited : errors in some basic models lead to large over-estimates of growth rates*, Parasitology, 117 (1998), pp. 409–410.
- [36] MIKE B GRAVENOR, ALUN L LLOYD, PETER G KREMSNER, MICHEL A MIS-SINOU, MIKE ENGLISH, KEVIN MARSH, AND DOMINIC KWIATKOWSKI, *A model for estimating total parasite load in falciparum malaria patients.*, J Theor Biol, 217 (2002), pp. 137–48.
- [37] M B GRAVENOR, A R MCLEAN, AND D KWIATKOWSKI, *The regulation of malaria parasitaemia : parameter estimates for a population model.*, Parasitology, 110 (Pt 2) (1995), pp. 115–22.
- [38] M B GRAVENOR, M B VAN HENS BROEK, AND D KWIATKOWSKI, *Estimating sequestered parasite population dynamics in cerebral malaria.*, Proc Natl Acad Sci U S A, 95 (1998), pp. 7620–4.
- [39] J. A. P. HEESTERBEEK, *A brief history of R_0 and a recipe for its calculation.*, Acta Biotheorica, 50 (2002), pp. 189–204.
- [40] J. A. P. HEESTERBEEK AND K. DIETZ, *The concept of R_0 in epidemic theory*, Statist. Neerlandica, 50 (1996), pp. 89–110.
- [41] J.M. HEFFERNAN AND L.M. SMITH, R.J.AND WAHL, *Perspectives on the basic reproductive ratio*, J. R. Soc. Interface, 2 (2005), pp. 281–293.
- [42] B HELLRIEGEL, *Modelling the immune response to malaria with ecological concepts : short-term behaviour against long-term equilibrium.*, Proc R Soc Lond B Biol Sci, 250 (1992), pp. 249–56.
- [43] HERBERT W. HETHCOTE, *The mathematics of infectious diseases*, SIAM Rev., 42 (2000), pp. 599–653 (electronic).

- [44] H. W. HETHCOTE AND H. R. THIEME, *Stability of the endemic equilibrium in epidemic models with subpopulations*, Math. Biosci., 75 (1985), pp. 205–227.
- [45] C HETZEL AND R M ANDERSON, *The within-host cellular dynamics of bloodstage malaria : theoretical and experimental studies.*, Parasitology, 113 (Pt 1) (1996), pp. 25–38.
- [46] M B HOSHEN, R HEINRICH, W D STEIN, AND H GINSBURG, *Mathematical modelling of the within-host dynamics of Plasmodium falciparum.*, Parasitology, 121 (Pt 3) (2001), pp. 227–35.
- [47] JAMES M. HYMAN AND JIA LI, *The reproductive number for an HIV model with differential infectivity and staged progression.*, Linear Algebra Appl., 398 (2005), pp. 101–116.
- [48] JAMES M. HYMAN, JIA LI, AND E.ANN STANLEY, *The differential infectivity and staged progression models for the transmission of HIV.*, Math. Biosci., 155 (1999), pp. 77–109.
- [49] J. A. JACQUEZ, *Compartmental analysis in Biology and Medicine*, BioMedware, 1996.
- [50] ———, *Modeling with compartments*, BioMedware, 1999.
- [51] J. A. JACQUEZ AND C. P. SIMON, *Qualitative theory of compartmental systems*, SIAM Rev., 35 (1993), pp. 43–79.
- [52] ———, *Qualitative theory of compartmental systems with lags*, Math. Biosci., 180 (2002), pp. 329–362.
- [53] JOHN A. JACQUEZ, CARL P. SIMON, AND J. KOOPMAN, *Core groups and the r_0 s for subgroups in heterogeneous sis and si models*, in Epidemics models : their structure and relation to data, D.Mollison ed., ed., Cambridge University Press, 1996, pp. 279–301.
- [54] G M JEFFERY AND D E EYLES, *The duration in the human host of infections with a panama strain of plasmodium falciparum.*, Am J Trop Med Hyg, (1954), pp. 219–24.
- [55] B. KALITINE, *Sur la stabilité des ensembles compacts positivement invariants des systèmes dynamiques.*, RAIRO, Autom. Syst. Anal. Control, 16 (1982), pp. 275–286.

- [56] M J KEELING AND B T GRENFELL, *Individual-based perspectives on $r(0)$* , J Theor Biol, 203 (2000), pp. 51–61.
- [57] W.O. KERMACK AND A.G. MCKENDRICK, *Contributions to the mathematical theory of epidemics, part i*, Proc. R. Soc. Lond. A, 115 (1927), pp. 700–721.
- [58] A. KOROBEINIKOV AND P.K MAINI, *A lyapunov function and global properties for sir and seir epidemiolgical models with nonlinear incidence*, Math Biosci and Engineering, (2004), pp. 57–60.
- [59] A. LAJMANOVICH AND J.A. YORKE, *A deterministic model for gonorrhea in a nonhomogeneous population.*, Math. Biosci., 28 (1976), pp. 221–236.
- [60] J.P. LASALLE, *Stability theory for ordinary differential equations. stability theory for ordinary differential equations.*, J. Differ. Equations, 41 (1968), pp. 57–65.
- [61] J. P. LASALLE, *The stability of dynamical systems*, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, Pa., 1976. With an appendix : “Limiting equations and stability of nonautonomous ordinary differential equations” by Z. Artstein, Regional Conference Series in Applied Mathematics.
- [62] MICHAEL Y. LI, JOHN R. GRAEF, LIANCHENG WANG, AND JÁNOS KARSAI, *Global dynamics of a SEIR model with varying total population size*, Math. Biosci., 160 (1999), pp. 191–213.
- [63] MICHAEL Y. LI AND JAMES S. MULDOWNNEY, *Global stability for the SEIR model in epidemiology*, Math. Biosci., 125 (1995), pp. 155–164.
- [64] —, *Global stability for the SEIR model in epidemiology.*, Math. Biosci., 125 (1995), pp. 155–164.
- [65] —, *A geometric approach to global-stability problems.*, SIAM J. Math. Anal., 27 (1996), pp. 1070–1083.
- [66] —, *A geometric approach to global-stability problems*, SIAM J. Math. Anal., 27 (1996), pp. 1070–1083.
- [67] MICHAEL Y. LI, JAMES S. MULDOWNNEY, AND P. VAN DEN DRIESSCHE, *Global stability of SEIRS models in epidemiology*, Canad. Appl. Math. Quart., 7 (1999), pp. 409–425.
- [68] MICHAEL Y. LI, HAL L. SMITH, AND LIANCHENG WANG, *Global dynamics an SEIR epidemic model with vertical transmission*, SIAM J. Appl. Math., 62 (2001), pp. 58–69 (electronic).

- [69] MICHAEL Y. LI AND LIANCHENG WANG, *Global stability in some SEIR epidemic models*, in Mathematical approaches for emerging and reemerging infectious diseases : models, methods, and theory (Minneapolis, MN, 1999), vol. 126 of IMA Vol. Math. Appl., Springer, New York, 2002, pp. 295–311.
- [70] X. LIN AND J. W.-H. SO, *Global stability of the endemic equilibrium and uniform persistence in epidemic models with subpopulations.*, J. Aust. Math. Soc., Ser. B, 34 (1993), pp. 282–295.
- [71] A. L. LLOYD, *The dependance of viral parameter estimates on the assumed viral life cycle : limitations of studies of viral load data*, Proc R Soc Lond B Biol Sci, (2001), pp. 847–854.
- [72] A L LLOYD, *Destabilization of epidemic models with the inclusion of realistic distributions of infectious periods.*, Proc R Soc Lond B Biol Sci, 268 (2001), pp. 985–93.
- [73] ———, *Realistic distributions of infectious periods in epidemic models : changing patterns of persistence and dynamics.*, Theor Popul Biol, 60 (2001), pp. 59–71.
- [74] DAVID G. LUENBERGER, *Introduction to dynamic systems. Theory, models, and applications.*, John Wiley & Sons Ltd., 1979.
- [75] Z.M. MA, J. LIU, AND J. LI, *Stability analysis for differential infectivity epidemic models*, Nonlinear Anal. : Real, (2003).
- [76] G. MACDONALD, *The analysis of equilibrium in malaria epidemiology*, tropical diseases bulletin, 49 (1952), pp. 813–829.
- [77] D P MASON, F E MCKENZIE, AND W H BOSSERT, *The blood-stage dynamics of mixed plasmodium malariae-plasmodium falciparum infections.*, J Theor Biol, 198 (1999), pp. 549–66.
- [78] J. MAYNARD SMITH, *Models in ecology*, Cambridge University Press, 1974.
- [79] F.E. MCKENZIE AND W.H. BOSSERT, *The dynamics of plasmodium falciparum blood-stage infection*, J.theor. Biol., 188 (1997), pp. 127–140.
- [80] F E MCKENZIE AND W H BOSSERT, *The optimal production of gametocytes by plasmodium falciparum.*, J Theor Biol, 193 (1998), pp. 419–28.
- [81] ———, *A target for intervention in plasmodium falciparum infections.*, Am J Trop Med Hyg, 58 (1998), pp. 763–7.

- [82] L MOLINEAUX, *Plasmodium falciparum malaria : some epidemiological implications of parasite and host diversity.*, Ann Trop Med Parasitol, 90 (1996), pp. 379–93.
- [83] ———, *Nature's experiment : what implications for malaria prevention ?*, Lancet, 349 (1997), pp. 1636–7.
- [84] L MOLINEAUX, H H DIEBNER, M EICHNER, W E COLLINS, G M JEFFERY, AND K DIETZ, *Plasmodium falciparum parasitaemia described by a new mathematical model.*, Parasitology, 122 (2001), pp. 379–91.
- [85] L MOLINEAUX AND K DIETZ, *Review of intra-host models of malaria.*, Parasitologia, 41 (2000), pp. 221–31.
- [86] M A NOWAK AND R M MAY, *Mathematical biology of hiv infections : antigenic variation and diversity threshold.*, Math Biosci, 106 (1991), pp. 1–21.
- [87] ———, *virus dynamics. Mathematical principles of immunology and virology*, Oxford University Press, 2000.
- [88] A.S. PERELSON, *Modeling the interaction of the immune system with hiv*, in Mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology with HIV, C. Castillo-Chavez, ed., Springer-Verlag, 1989, pp. 350–370.
- [89] A S PERELSON, D E KIRSCHNER, AND R DE BOER, *Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells.*, Math Biosci, 114 (93), pp. 81–125.
- [90] ALAN S. PERELSON AND PATRICK W. NELSON, *Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo*, SIAM Rev., 41 (1999), pp. 3–44 (electronic).
- [91] ———, *Modeling viral infections*, in An introduction to mathematical modeling in physiology, cell biology, and immunology (New Orleans, LA, 2001), vol. 59 of Proc. Sympos. Appl. Math., Amer. Math. Soc., Providence, RI, 2002, pp. 139–172.
- [92] R. ROSS, *The prevention of malaria*, John Murray, 1911.
- [93] A SAUL, *Models for the in-host dynamics of malaria revisited : errors in some basic models lead to large over-estimates of growth rates.*, Parasitology, 117 (Pt 5) (1998), pp. 405–7; discussion 409–10.
- [94] P. SEIBERT, *Relative stability and stability of closed set*, in Lect. Notes Math. 144, 1970, pp. 185–189.

- [95] CARL P. SIMON AND JOHN A. JACQUEZ, *Reproduction numbers and the stability of equilibria of SI models for heterogeneous populations*, SIAM J. Appl. Math., 52 (1992), pp. 541–576.
- [96] CARL P. SIMON, JOHN A. JACQUEZ, AND JAMES S. KOOPMAN, *A Lyapunov function approach to computing r_0* , in Models for infectious human diseases :their structure and relation to data, V. Isham and G. Medley, eds., Cambridge University Press, 1996, pp. 311–314.
- [97] H.L. SMITH, *monotone dynamical systems*, AMS providence, 1995.
- [98] J. SWINTON, *The dynamics of blood-stage malaria : modelling strain specific and strain transcending immunity.*, in Models for infectious human diseases :their structure and relation to data, V. Isham and G. Medley, eds., Cambridge University Press, 1996, pp. 210–212.
- [99] H. R. THIEME, *Mathematics in population biology*, Princeton Series in Theoretical and Computational Biology, Princeton University Press, Princeton, NJ, 2003.
- [100] M. VIDYASAGAR, *Decomposition techniques for large-scale systems with nonadditive interactions :stability and stabilizability*, IEEE Trans. Automat. Control, AC-25 (1980), pp. 773–779.