



HAL
open science

Analyse globale des modèles épidémiologiques multi-compartimentaux : application à des modèles intra-hôtes de paludisme et de V.I.H

Jean Jules Tewa

► **To cite this version:**

Jean Jules Tewa. Analyse globale des modèles épidémiologiques multi-compartimentaux : application à des modèles intra-hôtes de paludisme et de V.I.H. Mathématiques générales [math.GM]. Université Paul Verlaine - Metz, 2007. Français. NNT : 2007METZ010S . tel-01748973

HAL Id: tel-01748973

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748973>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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>



Laboratoire de Mathématiques
et Applications de Metz (LMAM)

UNIVERSITE DE YAOUNDE I



FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES

**ANALYSE GLOBALE DES MODELES ÉPIDÉMIOLOGIQUES
MULTI-COMPARTIMENTAUX: APPLICATION À DES MODELES
INTRA-HÔTES DE PALUDISME ET DE V.I.H**

**THESE DE DOCTORAT EN COTUTELLE
UNIVERSITE DE METZ – UNIVERSITE DE YAOUNDE I**

Spécialité : Mathématiques Appliquées

Présentée et soutenue à l'Université de METZ le 06 JUILLET 2007 par

TEWA JEAN JULES

Devant la commission d'examen

RAPPORTEURS :

Jean-Michel CORON ; Professeur à l'Université de Paris Sud

Tewfik SARI ; Professeur à l'Université de haute Alsace (Mulhouse)

EXAMINATEURS :

David BEKOLLE ; Professeur à l'Université de Yaoundé I

David BEKOLLE ; Professeur à l'Université de Yaoundé I

Claude LOBRY ; Professeur à l'Université de Nice

Gauthier SALLET ; Professeur à l'Université de Metz



Remerciements

Le travail présenté dans cette thèse a été réalisé à la fois à l'Université de Metz (France) et à l'Université de Yaoundé I (Cameroun), grâce à une bourse de formation à la recherche de l'**Agence Universitaire de la Francophonie (AUF), bureau Afrique central**. A l'Université de Metz, j'ai bénéficié des installations et du confort du **Laboratoire de Mathématiques et Applications de Metz (LMAM)**, ainsi que d'un grand appui de l'**INRIA LORRAINE antenne de Metz**, sans oublier Madame Wiemert Christel. J'adresse donc mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance à toutes ces institutions pour leur assistance financière et matérielle durant toute ma formation.

Je ne remercierai jamais assez le professeur **Gauthier SALLET**, ainsi que le professeur **David BEKOLLE** pour avoir accepté de diriger ce travail. Vous m'avez toujours honoré de votre confiance durant tout ce temps en me conseillant et en me tenant par la main ; vous n'avez jamais cessé d'enrichir ma vision des choses ainsi que ma façon d'aborder les questions scientifiques. Toutes ces expériences m'ont beaucoup influencées et ont contribué grandement à développer mon esprit d'apprenti chercheur. Je n'oublierai jamais tout ce que j'ai appris et continue d'apprendre depuis toutes ces années auprès de vous. L'Afrique a besoin des sciences et d'hommes comme vous pour pouvoir relever le défis de son développement.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et ma très grande sympathie à **Abderrahman Iggidr**, ainsi qu'à **Philippe Adda** qui, durant mes divers stages de thèse auront toujours su m'apporter leur aide et leur soutien. Vous m'avez fait profiter durant toutes ces années de votre grande compétence scientifique, tout cela dans un climat de confiance et d'amitié. Cette amicale collaboration restera pour moi un très bon souvenir. Du fond du coeur je vous dis merci.

Je tiens également à remercier très sincèrement le **Docteur Christophe Rogier**, chef de l'Unité de Recherche Biomédicale en épidémiologie parasitaire à l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (IMTSSA) à Marseille (France), dont toutes les

contributions et participations aux différents séminaires du réseau EPIMATH m'ont été d'un grand apport. Ton rôle dans la constitution de mon dossier de demande de bourse AUF a été déterminant . C'est grâce à cette bourse que cette thèse voit le jour.

Monsieur **Boulchard Mewoli**, je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec vous en D.E.A et en thèse. Je vous remercie encore plus de m'avoir toujours soutenu et encouragé. Malgré un emploi du temps chargé, vous avez toujours su trouver un moment à me consacrer et vous avez su me transmettre votre endurance. Je n'oublie pas le confort dans lequel vous m'avez installé à l'Université de Yaoundé I (Cameroun). Tout cela a été très important pour moi. Veuillez recevoir ma profonde gratitude, ainsi que mes sincères remerciements.

Je n'oublierai pas Monsieur Alfred Zamè, ainsi que tous les enseignants du département de mathématiques de l'Université de Yaoundé I (Cameroun) pour tous les enseignements et le suivi qu'ils m'ont apportés durant toutes mes études de licence, maîtrise et D.E.A. Que cette thèse soit pour vous l'aboutissement de ces efforts. Merci encore.

La préparation d'une thèse nécessite qu'on fasse régner autour de soi une ambiance conviviale, amicale et chaleureuse : j'exprime donc mon amitié à Joseph Mbang, Jean Claude Kamgang, Jean Luc Dimi, Samuel Bowong, Aboudramane Guiro, Diene Ngom, Aziz Fall. Avec vous j'ai partagé de meilleurs moment à Metz et je tiens à vous en remercier. Je n'oublie pas Napoleon Bame dont le décès pendant la rédaction de cette thèse m'aura beaucoup bouleversé. Que le Seigneur t'accueille dans son royaume et puisse ton âme reposer en paix.

Je voudrai également penser à tous les membres du Laboratoire d'Analyse Classique (LAC) de l'Université de Yaoundé I (Cameroun) : Cyrille Nana, Jocelyn Gonessa, Edgar Tchoundja, Virginie Konlack, Dieudonné Agbor, Abdou Koumchegamé, Joseph Mbang, Alphonse Mba, David Békollé. Avec vous j'ai également partagé de meilleurs moment à Yaoundé pendant cette thèse et je tiens à vous en remercier.

Mes remerciements vont aussi le réseau sous régional d'Afrique centrale de modélisation mathématique et informatique en épidémiologie et immunologie (EpiMath) qui m'a permis à travers plusieurs colloques, séminaires et conférences d'enrichir mes connaissances en modélisation mathématique.

Que pouvons nous faire dans la vie sans amour ?

Il n'y a pas un jour qui passe sans que je ne pense avec amour à mes parents, ainsi qu'à mes grand parents. Les valeurs que vous m'avez enseignées, à mes frères et moi ne cessent

de guider mes pas. Veuillez trouver en cette thèse le témoignage que tout ceci n'a pas été vain. Sachez quoi qu'il advienne, que je vous aime de tout mon coeur.

Mes très chers frères et soeurs, oncles et tantes, je n'oublie pas tout l'amour et le réconfort que vous m'avez toujours témoignés lorsque mes parents n'étaient pas là ou étaient tout simplement dépassés par les événements. Sans vous que serai-je devenu ?

Dédicaces

Je dédis cette thèse

- A Dieu le père pour son amour, sa bonté et sa gratitude. Merci Seigneur de me montrer le chemin.
- A Carine et Andie TEWA

Table des matières

Remerciements	i
Dédicace	iii
Résumé/Abstract	x
1 Introduction générale	3
2 Biologie du paludisme	27
2.1 Introduction	27
2.2 Epidémiologie	27
2.3 Transmission et cycle du parasite	28
2.3.1 Diagnostic du paludisme	32
2.3.2 Immunité	32
2.4 Description du cycle d'une infection épidémiologique	33
2.5 Données sur le paludisme	34
2.5.1 Projet Garki	34
2.5.2 Projet Dielmo et Ndiop	35
2.5.3 travail des équipes [5]	35
2.6 L'intervention de la démographie dans les modèles épidémiologiques	36
3 Evolution des modèles intra-hôtes	37
3.1 Introduction	37
3.2 Modèles d'Anderson-May-Gupta et leurs dérivés	39
3.2.1 Modèle d'Anderson-May-Gupta [7]	41
3.2.2 Modèle de Hentzel-Anderson [28]	41

3.2.3	Le modèle de Barbara Hellriegel[25]	42
3.2.4	Les modèles sur le V.I.H.	43
3.2.5	Modèle de Perelson-Kirshchner-De Boer[46]	44
3.3	Autres types de modèles	44
3.3.1	Modèle de Gravenor et Kwiatkowski[23, 24]	44
3.3.2	les neuf modèles de Mckenzie et al.[41, 42, 90, 39]	45
3.4	Conclusion	46
4	Préalables mathématiques	47
4.1	Notations	47
4.2	Structure compartimentale des modèles épidémiologiques	48
4.3	Quelques notions liées aux matrices des systèmes linéaires	50
4.4	Technique de calcul de \mathcal{R}_0	58
4.5	Stabilité asymptotique locale et globale des systèmes dynamiques	60
4.5.1	Quelques définitions nécessaires en systèmes dynamiques	60
4.5.2	Les systèmes autonomes	60
4.5.3	Les fonctions de Lyapunov et de LaSalle	65
4.5.4	Le principe d'invariance de LaSalle	66
4.5.5	Quelques notions utiles pour stabiliser un système	68
4.6	Modélisation Mathématique	77
4.6.1	Qu'est ce qu'un modèle mathématique	77
4.6.2	Schéma d'étude générale d'un modèle épidémiologique	79
4.6.3	Algorithme de calcul du taux de reproduction de base R_0	81
5	Staged-progression and differential infectivity models	85
5.1	Introduction	85
5.2	Notations	86
5.3	Les modèles SP, $\mathbf{SE}_1 \cdots \mathbf{E}_k \mathbf{I}_1 \cdots \mathbf{I}_n \mathbf{R}$, DI et DISP	87
5.3.1	Le modèle SP	87
5.3.2	Le modèle DI	87
5.3.3	Le modèle SP avec classes latentes	88
5.3.4	Le modèle DISP	89
5.4	Quelques résultats généraux du système	89

5.4.1	Invariance positive de l'orthant positif	90
5.4.2	Dissipativité et trajectoires bornées	90
5.4.3	Taux de reproduction de base	93
5.4.4	Point d'équilibre sans maladie	93
5.4.5	Analyse de la stabilité asymptotique globale du DFE	94
5.4.6	Existence de l'équilibre endémique	95
5.5	Condition de stabilité globale de l'équilibre endémique (SP)	95
5.6	Condition de stabilité globale de l'équilibre endémique (SEIR)	98
5.7	Condition de stabilité globale de l'équilibre endémique (DI)	102
5.8	Condition de stabilité globale de l'équilibre endémique (DISP)	107
6	Analyse globale de nouveaux modèles intra-hôtes	115
6.1	Introduction	115
6.2	Un modèle à classes d'âge	119
6.2.1	Trajectoires bornées et ensemble compact positivement absorbant	121
6.2.2	Invariance positive de l'orthant positif	122
6.2.3	Dissipativité du modèle	123
6.2.4	Résultats de stabilité globale	125
6.2.5	Comparaison à des résultats connus	132
6.2.6	Application à un modèle $SE_1 \cdots E_k I$	132
6.3	Un modèle simple avec deux génotypes de parasites	134
6.3.1	La coexistence des points d'équilibre	141
6.4	Le cas général	142
7	Les modèles $SE_1 \cdots E_n IS$	147
7.1	Introduction	147
7.2	Formulation du modèle	149
7.3	Analyse du système	150
7.3.1	Stabilité du DFE	152
7.3.2	Stabilité de l'équilibre endémique du modèle $SE_1 \cdots E_n IS$	154
7.4	k chaînes linéaires parallèles	157
7.5	Discussion	161
8	conclusion générale	163

A Article accepté à DCDS-Série B**Global analysis of new malaria intra-host models, with a competitive exclusion principle 169**

A.1	Introduction	169
A.2	An age-structured model for the dynamics of malaria infection	173
A.2.1	Boundedness of the trajectories and compact absorbing set	174
A.2.2	Global stability results	175
A.2.3	Comparison with known results	182
A.3	A simple model with two parasite strains	183

B Article accepté à SIAM J. Applied math**Global analysis of new malaria intra-host models, with a competitive exclusion principle 193**

B.1	Introduction	194
B.2	An age-structured model for the dynamics of malaria infection	197
B.2.1	Boundedness of the trajectories and compact absorbing set	199
B.2.2	Global stability results	203
B.2.3	Comparison with known results	209
B.2.4	Application to an $SE_1 \cdots E_k I$ model	209
B.3	A simple model with two parasite strains	211
B.3.1	The coexistence equilibria	217
B.4	The general case : n strains with k classes of latent erythrocytes	218

C Article Soumis à MATHEMATICAL BIOSCIENCES AND ENGINEERING**Global stability analysis for SEIS models with n latent classes 221**

C.1	Introduction	222
C.2	The Model Formulation	223
C.3	Analysis of the system	225
C.3.1	Stability of the DFE	226
C.3.2	Stability for the $SE_1 \dots E_n S$ model	228
C.4	The k parallel chains model	231
C.5	Discussion	234

Résumé/Abstract

RESUME

Dans cette thèse, nous analysons les modèles intra-hôtes de paludisme et de V.I.H. Ces modèles sont d'apparition relativement récente et décrivent la dynamique des différentes étapes des parasites, ainsi que 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* ; il existe d'ailleurs une revue des modèles intra-hôtes faite par Molineaux et Dietz [44]. Notre travail fait partie de cet effort de compréhension des modèles de Anderson, May et Gupta. L'étude de ces modèles vise trois buts principaux : expliquer les observations par des hypothèses biologiquement convaincantes, prédire l'impact des interventions (par exemple l'utilisation des médicaments anti-paludéens et des moustiquaires imprégnées) et estimer les paramètres cachés (l'un de ces paramètres étant la taille de la population séquestrée de globules rouge).

Nous analysons les modèles de « stage progression » et de « differential infectivity » ; ensuite nous partons du modèle original de Anderson, May et Gupta pour proposer et analyser un modèle général présentant le double avantage de décrire la dynamique d'évolution des globules rouges, ainsi que les stades d'évolution morphologique des parasites à l'intérieur des globules rouge parasités ; pour finir nous analysons un modèle dont la nouveauté par rapport au précédent est le lien entre le compartiment des susceptibles et celui des infectieux.

Nous établissons dans tous les cas étudiés la stabilité asymptotique et globale de l'équilibre sans maladie (DFE) lorsque le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0 \leq 1$; ce qui signifie que tous les parasites responsables de la maladie disparaissent et la maladie devient contrôlable.

Nous obtenons également pour chacun des modèles étudiés, une condition de stabilité

asymptotique globale de l'équilibre endémique lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$. Dans certains cas, le principe de compétition exclusive est également utilisé pour trancher.

ABSTRACT

In this thesis, we analyse intrahost models of malaria and H.I.V. These models are of relatively recent appearance and describe the dynamics of the various stages of the parasites, like their interaction with the host cells, in particular the red blood cells and the immunity effectors. During this decade, there was a considerable work on the mathematical modeling of plasmodium falciparum infection ; a review has been done by Molineaux and Dietz [44]. Our work forms part of this effort of comprehension of the models of Anderson, May and Gupta. The study of these models aims three principal goals : to explain the observations by biologically convincing assumptions, to predict the impact of the interventions (for example the use of the anti-paludic drugs and impregnated mosquito nets) and to consider the parameters hidden (one of these parameters being size of the sequestered population of red blood cells).

We analyze the stages progression and the differential infectivity models ; then we leave the original model of Anderson, May and Gupta to propose and analyze a general model having the double advantage of describing the dynamics of evolution of the red blood cells, as well as the stages of morphological evolution of the parasites inside the parasitized red blood cells ; to finish we analyze a model whose innovation compared to the precedent is the bond between the compartment of susceptibles and that of the infectious one.

We establish in all the studied cases here the global asymptotic stability of the disease free equilibrium (DFE) when the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0 \leq 1$; what means that the disease naturally dies out.

We also obtain for each model studied here, a condition for global asymptotic stability of the endemic equilibrium when $\mathcal{R}_0 > 1$. In certain cases, the principle of exclusive competition is also used to slice.

Chapitre 1

Introduction générale

Les travaux présentés dans cette thèse portent sur l'analyse des systèmes dynamiques non linéaires appliqués aux modèles épidémiologiques sur le paludisme et le V.I.H . Les facteurs étiologiques de ces deux maladies sont respectivement un hématozoaire du genre *plasmodium* inoculé par les anophèles femelles pour le paludisme et le virus de l'Immuno-déficience Acquis pour le V.I.H .

Pour 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 infectés après avoir été piqués par des anophèles femelles infectées. Les anophèles s'infectent après un repas sanguin sur une personne infectée.

C'est à Sir 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) 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 des 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. Pour appuyer ses déclarations, Ross a donc construit ce modèle qui a conforter ces hypothèses. C'est la première introduction à la notion de seuil qui sera rendu populaire plus

tard par Kermack et Mckendrick. Ce seuil sera plus tard appelé R_0 . Il s'agit de l'un des outils essentiels en épidémiologie. De nos jours, il permet de calculer dans certains cas le taux de protection contre certaines pandémies ou encore de prévoir la couverture vaccinale de certaines maladies endémiques.

En fait, ce concept de R_0 a été introduit par Richard Böckh [91] en 1886 en démographie pour le calcul du taux net de reproduction et il correspond à la propagation totale de la population.

Pour le paludisme, ce seuil dépend des facteurs biologiques tels que le taux de piqûres et la densité vectorielle (nombre de moustiques par individu = $\frac{V}{H}$). Kermack et Mckendrick ont repris le travail de R. Ross pour un modèle S.I.R dans leur étude sur l'épidémie de peste à Londres (1665-1666), ainsi que sur le choléra à Londres en 1865 et sur l'île de Bombay entre le 17 décembre 1905 et le 21 juillet 1906. Leur modèle le plus célèbre est celui-ci :

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

où S désigne les susceptibles, I les infectieux et R le nombre de ceux qui ont été soignés et qui ont développé une immunité. S, I et R représentent des densités (surfaciennes dans le cas de McKendrick).

Le taux de reproduction de base R_0 du système est le suivant :

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}; \quad N = S + I + R \quad (1.3)$$

La formulation actuelle de R_0 a été considérée en épidémiologie par MacDonald [75] dans son étude sur le paludisme. Il existe également une autre technique de calcul due à Diekmann et Heesterbeek [57], que nous rappellerons dans le quatrième chapitre. En épidémiologie on définit R_0 comme suit :

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, de biologistes et de médecins modélisateurs ont étendu le champ des applications du système de 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 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 référence 92D30 donne environ 1680 résultats dans Zentralblatt Math. La même requête dans MathScinet donne environ 1208 références pour la période de 1991 à 2005). Les modèles sont pour la plupart 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 de 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 [1] qui contient plus de 200 références). Les modèles dits intra-hôtes, c'est à dire les modèles qui décrivent l'évolution d'un parasite (virus, bactérie, protozoaire) à l'intérieur de son hôte 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 (AMG)[7] en 1989.

L'intérêt des modèles intra-hôtes s'est développé en raison de l'infection au V.I.H qui devenait un véritable problème à l'échelle mondiale. La description du syndrome de l'immuno-déficience acquise a été décrite vers 1982. Son agent a été isolé en 1984. Le premier modèle de l'infection au V.I.H a été proposé vers 1986. Mais le modèle le plus déterminant qui a eu le plus de succès est celui proposé par Perelson en 1989 [47]. 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 antipaludiques ;
3. estimer les paramètres cachés. Un de ces paramètres étant la taille de la population

de globules rouges saints séquestrés par les 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 (AMG) [7] ci-dessous sur les maladies infectieuses :

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

où

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

Ce modèle n'ayant fait que l'objet de simulations numériques, il a été analysé mathématiquement l'année dernière dans [2] par DIMI lors de son travail de thèse à l'Université de Metz.

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

- le modèle de Anderson-Hetzel qui correspond à celui de AMG, sauf que l'équation sur l'immunité comprend une loi logistique ;
- le modèle de Hellriegel [25] qui introduit dans le modèle de AMG trois changements :
 1. les gamétocytes sont générés à un taux donné à partir des globules rouges parasités ;
 2. un taux de naissance des effecteurs d'immunité ;
 3. 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.

Ce que nous faisons dans cette thèse est que nous introduisons plusieurs classes d'âges au niveau des globules rouges parasités avant d'étudier les conditions de stabilité globale des points d'équilibre du modèle. Il existe des modèles qui ne sont pas classables dans les modèles de AMG, parmi eux on peut parler de celui de Mason, Mckenzie et Bossert [39] sur la production des gamétocytes par le *plasmodium falciparum*. On peut citer les modèles de Gravenor et Kwiatkowski 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 un terme quadratique $(-\beta x m)$ apparaît en plus dans la dynamique du parasite. Cela correspond au parasite qui disparaît une fois 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 dernières années, ces modèles ont été étudiés afin d'établir les critères de stabilité permettant de mieux rendre compte du comportement de ces maladies infectieuses. Notre travail sur le paludisme fait partie de cet effort de compréhension sur les modèles AMG et leurs dérivées, et est divisé en plusieurs chapitres distincts. \square

- Le chapitre 2 concerne la biologie du paludisme. Nous y expliquons la vie du parasite tant dans l'agent vecteur que dans l'hôte humain, sans oublier la transmission du parasite du vecteur à l'hôte humain. Nous y décrivons également les différents types d'interventions de l'immunité. Nous n'oublions pas de définir certaines terminologies utilisées dans les modèles. Tout ceci dans le but de rendre plus compréhensible les hypothèses que nous faisons dans les modèles étudiés tout au long de cette thèse. \square
- Le chapitre 3 concerne l'évolution des modèles intra-hôtes, à savoir en gros ce qui a été fait jusqu'ici. Nous y faisons une présentation non exhaustive des modèles intra- hôtes construits à partir de celui d'Anderson, May et Gupta (AMG) et d'autres modèles ; on distingue deux catégories de modèles intra-hôtes : les modèles de Anderson-May-Gupta (AMG) et les autres modèles. Comme nous l'avons dit précédemment, on y remarque l'isomorphisme entre le modèle de AMG (comme dans le papier original) et le modèle de Perelson, sans oublier que nous parlons des trois buts principaux des modèles intra-hôtes dont nous avons parlé plus haut. Afin d'étudier l'ensemble des cas, DIMI dans [2] a rassemblé l'ensemble des modèles de Anderson-May-Gupta et autres sous la forme ci-dessous et les a analysé.

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

Nous présentons ensuite le modèle de Barbara Hellriegel, ainsi que tout ce qui le diffère des autres modèles comme le système immunitaire et le nombre de souches de parasites.

En ce qui concerne la dynamique du V.I.H/SIDA, nous présentons le modèle suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(T) - k V T \\ \dot{T}^* = -\beta T^* + k V T \\ \dot{V} = -\gamma V + N \beta T^* + u k V T \end{cases}$$

qui devient le modèle de Perelson- Nelson lorsque $f(T) = \delta - \alpha T + pT(1 - \frac{T}{T_{max}})$ et celui de Nowak-May lorsque $f(T) = \delta - \alpha T$.

Nous n'oublions pas le modèle de Gravenor et Kwiatkowski ci-dessous concernant la population des globules rouges parasités, allant du jeune anneau au schizonte mûr, avec n compartiments correspondants à n stades sanguins.

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

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

Nous achevons ce chapitre par la présentation des neufs modèles de Mckenzie et al.
□

- le chapitre 4 expose l'essentiel des outils mathématiques qui sont préalables à l'étude des modèles auxquels nous seront confrontés tout au long de cette thèse.

Nous commençons ici par décrire ce que c'est que la structure compartimentale d'un modèle épidémiologique. Nous définissons ensuite les notions telles que « matrice de Metzler », « matrice de Metzler stable », « matrice compartimentale » et nous énonçons le théorème de Perron-Frobenius ci-dessous, essentiel dans l'étude de la stabilité des modèles épidémiologiques.

Théorème 1 : (*Perron Frobenius*)

Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice positive ;

- alors le rayon spectral $\rho(A)$ de la matrice A est une valeur propre de A et il existe un vecteur propre $v > 0$ qui lui est associé ;
- si de plus la matrice A est irréductible, alors $\rho(A) \geq 0$ et $v \gg 0$; de plus, $\rho(A)$ est une valeur propre simple et si $u > 0$ est un autre vecteur propre de A , il existe $s > 0$ tel que $u = s v$;

- si B est une matrice telle que $B > A$, alors $\rho(B) > \rho(A)$;
- si $A \gg 0$, alors $|\lambda| < \rho(A)$ pour toute autre valeur propre λ de A .

□

Une conséquence de ce théorème est le corollaire qui suit et qui est tout aussi important que le théorème dans l'étude de la stabilité des modèles épidémiologiques.

Corollaire 1 :

Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice de Metzler.

- Le module de stabilité $\alpha(A)$ est une valeur propre de A et il existe un vecteur $v > 0$ tel que $Av = \alpha(A)v$. De plus $R_e(\lambda) < \alpha(A)$ pour tout $\lambda \in Sp(A) - \{\alpha(A)\}$.
- Si de plus A est irréductible, alors
 1. $\alpha(A)$ est une valeur propre simple ;
 2. $v \gg 0$ et tout autre vecteur propre positif de A est un multiple de v ;
 3. si B est une matrice vérifiant $B > A$, alors $\alpha(B) > \alpha(A)$;
 4. si $\alpha(A) < 0$, alors $-A^{-1} \gg 0$.

□

Le théorème qui suit nous permet d'obtenir plusieurs notions équivalentes à la notion de « matrice de Metzler globalement asymptotiquement stable ».

Théorème 2 : (Matrice Metzler stable)

Soit $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice de Metzler ; les propriétés suivantes sont équivalentes :

1. la matrice A est globalement asymptotiquement stable ;
2. la matrice $-A^{-1}$ est strictement positive ;
3. si b est un vecteur strictement positif, alors l'équation $Ax + b = 0$ admet une solution $x \in \mathbb{R}_+^n$, strictement positive ;
4. il existe un vecteur $c \in \mathbb{R}_+^n$, strictement positif tel que le vecteur Ac soit strictement négatif.
5. il existe une matrice diagonale $D \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R}_+)$, telle que la matrice AD soit à diagonale dominante stricte ligne (respectivement telle que DA soit à diagonale dominante stricte colonne).
6. il existe une matrice diagonale $D \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R}_+)$, avec $\text{diag}(D) \gg 0$ telle que la matrice $-(A^T D + D A)$ soit symétrique et définie positive.

□

Nous présentons ensuite comment on peut calculer le taux de reproduction de base R_0 d'un modèle épidémiologique. Cette méthode est due à Diekmann et Heesterbeek [57]. Nous nous rendons compte que ce problème d'expression d'une condition de seuil est tout simplement réduit à celui de la stabilité d'une matrice de Metzler. Nous n'oublions pas le théorème de Routh-Hurwitz qui nous permet d'obtenir les conditions de seuil, bien que ces conditions deviennent difficile à vérifier dès lors que la dimension de la matrice Jacobienne au DFE est supérieure ou égale à 4. Nous définissons ensuite plusieurs notions importantes telles que : système dynamique, système dynamique monotone, ensemble α -limite, ensemble ω -limite, bassin d'attraction, bassin de répulsion, orbite périodique attractive, orbite périodique répulsive, ensemble absorbant, ensemble positivement invariant, première prolongation, fonction de Lyapunov, fonction de LaSalle.

Nous énonçons le théorème de Bathia-Szegö ci-dessous, très important lorsque l'on veut montrer qu'un ensemble compact qui est en plus un attracteur faible est un ensemble compact asymptotiquement stable et positivement invariant.

Théorème 3 (Bathia-Szegö) :

Si M est un compact attracteur faible, alors la première prolongation positive $\mathcal{D}^+(M)$ de M est un ensemble compact asymptotiquement stable et positivement invariant.

□

En général, pour montrer qu'un point d'équilibre est stable, il suffit de trouver une fonction de Lyapunov V en ce point. Mais la condition « \dot{V} définie négative » est très souvent une tâche difficile. Afin de palier à ce problème, nous utiliserons le principe d'invariance de LaSalle énoncé dans le théorème ci-dessous.

Théorème 4 : *(Principe d'invariance de LaSalle)*

Soit Ω un sous-ensemble de \mathbb{R}^n ; soit un système autonome et x_0 un point d'équilibre de ce système. Supposons que Ω est un ouvert positivement invariant pour le système autonome considéré. Soit $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction de classe C^1 pour notre système autonome en x_0 telle que :

1. $\dot{V}(x) \leq 0$ sur Ω ;
2. soient $E = \{x \in \Omega; \dot{V}(x) = 0\}$ et L le plus grand ensemble positivement invariant par X et contenu dans E .

Alors, toute solution bornée commençant dans Ω tend vers l'ensemble L lorsque le temps tend vers l'infini.

□

Cependant, ce théorème ne fournit les informations que sur l'attractivité du système considéré. Pour la stabilité asymptotique globale, le corollaire ci-dessous se trouve être plus approprié.

Corollaire 2 : Soit un système autonome .

Supposons que $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ est un ouvert connexe tel que $x_0 \in \Omega$ est un point d'équilibre du système.

Soit $V : \mathbb{U} \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction définie positive de classe C^1 telle que $\dot{V}(x) \leq 0$ sur Ω . Soit $E = \{x \in \mathbb{U}; \dot{V}(x) = 0\}$; supposons que le plus grand ensemble positivement invariant contenu dans E est réduit au point x_0 .

Alors x_0 est un point d'équilibre asymptotiquement stable pour le système.

Si ces conditions sont satisfaites pour $\mathbb{U} = \Omega$ et si de plus V est propre sur Ω , c'est à dire $\lim_{\|x\| \rightarrow +\infty} V(x) = +\infty$, alors toutes les trajectoires sont bornées pour tout $t \geq 0$ et x_0 est un point d'équilibre globalement asymptotiquement stable pour le système.

□

Nous continuons ce chapitre en définissant les notions telles que « système coopératif », « système compétitif », « modèle dissipatif ». Nous énonçons le théorème de Muldowney ci-dessous important pour la stabilité asymptotique d'une solution périodique d'un système.

Théorème 5 (Muldowney[38]) :

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

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

$$\dot{y}(t) = A^{[2]}(t)y \quad (1.5)$$

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 $A(t)$.

□

Nous donnons ensuite le théorème de Poincaré-Bendixon ci-dessous qui nous permet de voir que toute trajectoire bornée qui ne converge pas vers un point d'équilibre

est soit une orbite périodique fermée, soit converge vers une orbite périodique .

Théorème 6 : (Poincaré-Bendixson)

Soit X un champ de vecteurs différentiable de classe C^p ($p \geq 1$) défini sur un ouvert Ω d'un espace affine ε de dimension 3 ; x un point de Ω dont l'ensemble ω -limite $\omega(x)$ (resp l'ensemble α -limite $\alpha(x)$) est non vide, compact, contenu dans Ω et ne contient aucun point d'équilibre .

Alors $\omega(x)$ (resp $\alpha(x)$) est une orbite périodique.

□

Une implication immédiate de ce théorème est que tout compact non vide positivement (ou négativement) invariant contient soit un point d'équilibre, soit un cycle limite.

Nous enchaînons par la définition de « matrice composée » et nous donnons le lemme qui suit et qui se trouve être un lemme de stabilité lié à cette notion de « matrice composée ».

Lemme 1 :

Une matrice A d'ordre n est stable si et seulement si les deux conditions suivantes sont satisfaites

1. la "compound matrix" $A^{[2]}$ est stable ;
2. $(-1)^n \det(A) > 0$

□

La remarque suivante étant nécessaire pour plus de compréhension quant à la stabilité d'une matrice composée.

Remarque 1 :

Nous savons d'après [55] qu'une matrice A qui est Metzler et irréductible est stable si et seulement s'il existe un vecteur ligne positif $a \gg 0$ tel que $a.A < 0$.

□

Nous pourrions très souvent utiliser ce lemme car la matrice composée $A^{[2]}$ sera toujours de Metzler dans cette thèse, ce qui nous permettra d'utiliser la remarque faite sur le lemme.

Nous achevons ce chapitre en rappelant ce que c'est qu'un modèle mathématique d'après nous et nous donnons un schéma d'étude générale d'un modèle épidémiologique.

□

- Dans le chapitre 5, nous analysons la stabilité globale d'une nouvelle classe générale de modèles englobant en particulier les modèles de stades sanguins (« stage progression ») et ceux d'infectivité différentielle (« differential infectivity »). Tous les modèles que nous considérons dans ce chapitre peuvent être mis sous la forme générale suivante :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - x \langle \beta | C y \rangle \\ \dot{y} = x \langle \beta | C y \rangle B + A y \end{cases} \quad (1.6)$$

où $x \in \mathbb{R}_+$ désigne la classe des érythrocytes non parasités ; $y \in \mathbb{R}_+^n$ désigne les différentes classes d'érythrocytes parasités ; C est une matrice d'ordre $k \times n$, positive et non nulle ; $\beta \in \mathbb{R}_+^k$ est un vecteur positif ; $\langle | \rangle$ désigne le produit euclidien intérieur ; $B \in \mathbb{R}_+^n$ est une matrice positive non nulle et A une matrice de Metzler stable [64, 116].

Sous cette forme générale, nous obtenons plusieurs résultats tels que :

Théorème 7 *Soit notre système général (1.6) précédent ;*

1. *L'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+1} est positivement invariant par le système.*
2. *Le système est dissipatif et toutes les trajectoires sont bornées.*

□

Remarque 2 *Nous montrons que K_ρ est un ensemble absorbant.*

Donc en guise de conclusion, nous pouvons dire que K_ρ est un ensemble compact positivement absorbant.

Théorème 8 *Le système (1.6) admet deux points d'équilibre : le DFE lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ et l'équilibre endémique lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Le DFE est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif.

Le modèle de « stage progression » est donné par le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \mu_S S - S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i \\ \dot{I}_1 = S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i - \alpha_1 I_1 \\ \dot{I}_2 = \gamma_1 I_1 - \alpha_2 I_2 \\ \dots \\ \dot{I}_i = \gamma_{i-1} I_{i-1} - \alpha_i I_i \\ \dots \\ \dot{I}_n = \gamma_{n-1} I_{n-1} - \alpha_n I_n \end{cases} \quad (1.7)$$

où S désigne la densité d'individus susceptibles (par exemple la densité surfacique

), I_i désigne la densité des individus infectieux de la classe i . Pour ce modèle SP, les paramètres particuliers du système général (1.6) sont donnés par :

$$A = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{n-1} & -\alpha_n \end{pmatrix}$$

$$C = I_n \ ; \ \beta = [\beta_1, \dots, \beta_n]^T \ ; \ B = e_1$$

Nous obtenons le résultat suivant :

Théorème 9 *Le modèle (1.7) précédent admet deux points d'équilibre :*

1. *le point d'équilibre sans maladie (DFE) lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ qui est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif.*
2. *le point d'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{I}_1, \dots, \bar{I}_n)$ lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$ qui est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif à l'exception de l'axe des x si et seulement si $\varphi'(c) \leq \frac{\beta_1}{\alpha_1} \varphi(\bar{x})$, où c est une constante telle que $c \in]\bar{x}, x[$.*

Par la suite, nous considérons le modèle SP avec classes latentes donné par le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - x \sum_{i=1}^n \beta_i y_i \\ \dot{y}_1 = x \sum_{i=1}^n \beta_i y_i - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{y}_{k+1} = \gamma_k y_k - \alpha_{k+1} y_{k+1} \\ \dot{y}_{k+2} = \gamma_{k+1} y_{k+1} - \alpha_{k+2} y_{k+2} \\ \dots \\ \dot{y}_{k+n} = \gamma_{k+n-1} y_{k+n-1} - \alpha_{k+n} y_{k+n} \end{cases} \quad (1.8)$$

Dans ce modèle, nous avons k classes d'infectés (y_1, \dots, y_k) et n classes d'infectieux $(y_{k+1}, \dots, y_{k+n})$. Nous avons le théorème suivant :

Théorème 10 *Le modèle (1.8) précédent qui est en fait un modèle SP avec classes latentes admet deux points d'équilibre :*

1. *le point d'équilibre sans maladie (DFE) lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ qui est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{k+n+1} .*

2. le point d'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}_1, \dots, \bar{y}_{k+n})$ lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$ qui est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif à l'exception de l'axe des x si et seulement si $\varphi'(c) \leq 0$, où c est une constante telle que $c \in]\bar{x}, x[$.

Ensuite, nous considérons le modèle à infectivité différentielle (DI) dont le système est donné par

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \mu_S S - S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i \\ \dot{I}_1 = \pi_1 S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i - \alpha_1 I_1 \\ \dot{I}_2 = \pi_2 S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i - \alpha_2 I_2 \\ \dots \\ \dot{I}_i = \pi_i S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i - \alpha_i I_i \\ \dots \\ \dot{I}_{n-1} = \pi_{n-1} S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i - \alpha_{n-1} I_{n-1} \\ \dot{R} = \gamma_1 I_1 + \dots + \gamma_i I_i + \dots + \gamma_{n-1} I_{n-1} - \alpha_n R \end{cases} \quad (1.9)$$

avec $\sum_{i=1}^{n-1} \pi_i = 1$.

Dans ce modèle, nous avons $(n - 1)$ classes d'infectieux et nous pouvons énoncer le théorème suivant :

Théorème 11 *Le modèle (1.9) précédent possède deux points d'équilibre :*

1. le point d'équilibre sans maladie (DFE) lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ qui est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+1} .
2. le point d'équilibre endémique $(\bar{S}, \bar{I}_1, \dots, \bar{I}_{n-1})$ lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$ qui est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif à l'exception de l'axe des S si et seulement si $\varphi'(c) \leq \frac{\varphi(\bar{S})}{\bar{S}}$, où c est une constante telle que $c \in]\bar{S}, S[$.

Pour finir, nous avons considéré le modèle DISP dont le système différentiel est donné par

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta xv \\ \dot{y} = \beta xv \sum_{i=1}^k \pi_i e^i + Ay \\ \dot{v} = \sum_{i=1}^k \gamma_{p_i} e^{iT} y_i - \mu_v v - u \beta xv \end{cases} \quad (1.10)$$

$$\text{avec } y_i = \begin{pmatrix} y_{1i} \\ y_{2i} \\ \dots \\ y_{p_i i} \end{pmatrix}, y = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_k \end{pmatrix},$$

où e_j^i désigne le j^{eme} vecteur de la base canonique de l'espace vectoriel \mathbb{R}^{p_i} . La matrice A est une matrice bloc diagonale : $A = \text{diag}(A_1, A_2, \dots, A_k)$ où chaque A_i

est donné par :

$$A_i = \begin{pmatrix} -\alpha_{1i} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_{1i} & -\alpha_{2i} & 0 & \cdots & 0 \\ \cdots & \ddots & \ddots & \cdots & 0 \\ \cdots & \cdots & 0 & \gamma_{p_{i-1}i} & -\alpha_{p_i i} \end{pmatrix}$$

Nous pouvons donc énoncer le principal résultat sur ce modèle.

Théorème 12 *Le modèle (1.10) précédent possède deux points d'équilibre :*

1. *le point d'équilibre sans maladie (DFE) lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ qui est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif $\mathbb{R}_+^{p_1+\cdots+p_k+2}$.*
2. *le point d'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}_{11}, \cdots, \bar{y}_{p_k k}, \bar{v})$ lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$ qui est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif à l'exception de l'axe des x si et seulement si $\varphi'(\theta) \leq -u \frac{\varphi(\bar{x})}{\bar{x}}$, où θ est une constante telle que $\theta \in]\bar{x}, x[$*

– Dans le chapitre 6, nous analysons globalement des modèles intra-hôtes tout en y appliquant le principe de compétition exclusive qui stipule que : « deux espèces différentes ne peuvent indéfiniment occuper la même niche écologique ». Nous savons que les modèles intra-hôtes de paludisme décrivent la dynamique des stades sanguins des parasites et leur interaction avec les cellules hôtes, en particulier les globules rouges et les effecteurs d'immunité. Ces modèles intra-hôtes sont étudiés pour plusieurs buts que nous avons déjà rappelés plus haut.

Comme nous l'avons dit plus haut, le tout premier modèle mathématique du cycle érythrocytaire a été proposé par Anderson, May et Gupta [7]. Ce modèle original a été étendu dans diverses directions [6, 7, 20, 25, 28, 29, 48].

Le modèle original [7] est donné par le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (1.11)$$

où les variables sont données par x, y , et m . La variable x désigne la concentration par microlitre des globules rouges non parasités, y la concentration par microlitre des globules rouges parasités, m la concentration par microlitre des mérozoïtes libres dans le sang.

Après avoir constaté que presque tous les modèles décrivaient uniquement la dynamique d'évolution des stades morphologiques des parasites et ne faisaient aucune

allusion à la dynamique des globules rouges sains, nous proposons dans ce chapitre un modèle qui présente les avantages des deux approches. Nous considérons également un modèle avec différentes souches de parasites. Pour une souche de parasites, le système est le suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (1.12)$$

Nous désignons par y le vecteur colonne $(y_1, \dots, y_k)^T$. Le paramètre u ne pouvant prendre que les valeurs 0 ou 1. Le rôle de ce paramètre est de prendre en compte d'autres modèles de paludisme dans lesquels les termes $-\beta x m$ ou $\beta y m$ peuvent apparaître ou non. Si nous désignons par y_{k+1} la concentration des gamétocytes, le modèle devient :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{y}_{k+1} = \delta \gamma_k y_k - \alpha_{k+1} y_{k+1} \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (1.13)$$

Nous supposons que f est \mathcal{C}^1 . Puisque l'« homéostasie » est maintenue, nous supposons que la dynamique sans parasites est asymptotiquement stable. En d'autres termes, pour le système

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

il existe un unique $x^* > 0$ tel que

$$f(x^*) = \mu_x x^*, \quad f(x) - \mu_x x > 0 \text{ pour } 0 \leq x < x^*, \quad f(x) - \mu_x x < 0 \text{ pour } x > x^* \quad (1.14)$$

Nous obtenons les résultats suivants :

Théorème 13 *Soit le système (1.13) précédent.*

1. *Toutes les trajectoires du système sont bornées ;*
2. *Le système possède un ensemble compact et positivement absorbant.*

Donnons à présent les résultats de stabilité globale obtenus.

Le système (1.12) peut être mis sous la forme

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m e_1 + A_1 y \\ \dot{m} = r \gamma_k C y - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (1.15)$$

Où e_1 est le vecteur de \mathbb{R}^k donné par $e_1 = (1, 0, \dots, 0)^T$, C est la matrice ligne d'ordre k , donnée par $C = e_k^T = (0, \dots, 0, 1)$, et A_1 la matrice principale d'ordre k de A , c'est à dire

$$A_1 = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{k-1} & -\alpha_k \end{pmatrix}$$

Théorème 14 *Considérons le système (1.12) ou (1.15) avec les hypothèses (1.14) satisfaites. Nous définissons le taux de reproduction de base des systèmes (1.12) et (1.15) par*

$$\mathcal{R}_0 = \frac{r\beta x^*}{\mu_m + u\beta x^*} \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} \quad (1.16)$$

1. *Le système (1.12) est globalement asymptotiquement stable sur \mathbb{R}_+^{k+2} (respectivement (1.15) sur \mathbb{R}_+^{k+3}) au point d'équilibre sans maladie (DFE) $(x^*, 0, \dots, 0)$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*
2. *Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le DFE est instable et il existe un unique point d'équilibre endémique (EE) dans l'orthant positif, $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m}) \gg 0$ donné par*

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta [r \gamma_k (-A_1)^{-1}(k,1) - u]} < x^*, \\ \bar{y} = \varphi(\bar{x}) (-A_1)^{-1} e_1, \\ \bar{m} = \frac{f(\bar{x}) - \mu_x \bar{x}}{\beta \bar{x}} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}}. \end{cases} \quad (1.17)$$

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

$$u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \alpha^* \mu_m \quad (1.18)$$

alors le point d'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif, à l'exception des conditions initiales sur l'axe des abscisses x .

Notre résultat de stabilité ainsi obtenu améliore celui de De Leenher et Smith [16] doublement :

1. nous introduisons k stades pour les classes latentes ;
2. notre condition suffisante pour la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique est moins forte que celle donnée dans [16], d'ailleurs la condition suffisante donnée dans le théorème 14 précédent est vérifiée par les données sur le paludisme se trouvant dans [7] alors que celle donnée dans [16] n'est pas satisfaite.

Nous poursuivons notre travail par un modèle « simple » avec deux génotypes de parasites. Il s'agit là d'un modèle « simple » qui en fait est une extension du modèle original de Anderson-May-Gupta. Ce modèle a été proposé par Hellriegel [25]. Le modèle est donné par le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - (\beta_1 m_1 + \beta_2 m_2) x \\ \text{pour } i = 1, 2 \\ \dot{y}_i = \beta_i x m_i - \alpha_i y_i \\ \dot{m}_i = r_i \gamma_i y_i - \mu_{m_i} m_i - u \beta_i x m_i \\ \dot{g}_i = \delta_i y_i - \mu_{g_i} g_i \end{cases} \quad (1.19)$$

Cependant, pour aller un peu plus loin que le modèle de Hellriegel, nous ne fixons pas les paramètres du système quelque soit le génotype. Dans [25], il a été supposé que $\mu_y, \mu_g = \alpha$, μ_m et r sont tous identiques quelque soit le génotype. Dans notre modèle, tous les paramètres biologiques sont en compétition quelque soit le génotype.

Nous obtenons le résultat suivant :

Théorème 15 *Considérons le système (1.19) avec les hypothèses (1.14) satisfaites.*

Posons $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$.

Nous définissons le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 du système (1.19) par

$$\mathcal{R}_0^i = \frac{r_i \beta_i x^*}{\mu_{m_i} + u \beta_i x^*} \frac{\gamma_i}{\alpha_i}$$

et

$$\mathcal{R}_0 = \max_{i=1,2} \mathcal{R}_0^i$$

1. *Le système (1.19) est globalement asymptotiquement stable sur \mathbb{R}_+^7 au point d'équilibre sans maladie (DFE) $(x^*, 0, \dots, 0)$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*

2. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le DFE est instable. Si $R_0^i > 1$, il existe un équilibre endémique (EE) dans l'orthant positif correspondant au génotype i ; les valeurs pour les autres indices $j \neq i$ sont $y_j = m_j = 0$ et

$$\begin{cases} \bar{x}_i = \frac{\mu_{m_i}}{\beta_i \left[r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right]} \\ \bar{y}_i = \frac{1}{\alpha_i} \varphi(\bar{x}_i) \\ \bar{m}_i = \frac{\varphi(\bar{x}_i)}{\beta_i \bar{x}_i} \\ \bar{g}_i = \frac{\delta_i}{\mu_{g_i}} \bar{y}_i \end{cases}$$

3. Supposons que $\mathcal{R}_0 > 1$ et que la condition $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$ est satisfaite. Cette condition est équivalente à $\mathcal{T}_0^1 = \frac{x^*}{\bar{x}_1} \neq \frac{x^*}{\bar{x}_2} = \mathcal{T}_0^2$. Soit i l'indice tel que $\mathcal{T}_0^i > \mathcal{T}_0^j$. Alors si $\varphi'(\bar{x}_i) \leq 0$, l'équilibre endémique correspondant à \bar{x}_i est asymptotiquement stable et l'autre équilibre endémique correspondant à \bar{x}_j est instable lorsque celui-ci est dans l'orthant positif; autrement dit cet équilibre n'a aucun sens biologique.

4. Supposons par exemple que $\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^2$ est vérifiée avec $\mathcal{R}_0 > 1$. Posons $\alpha^* = -\max_{x \in [0, x^*]} (\varphi'(x))$. Alors si

$$\beta_1 \varphi(\bar{x}_1) \leq \mu_{m_1} \alpha^*$$

le point d'équilibre $(\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{m}_1, \bar{g}_1, 0, 0, 0)$ est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif sauf sur l'axe des abscisses x et sur la face $(x, 0, 0, 0, y_2, m_2, g_2)$ de l'orthant. En d'autres termes, le génotype 1 qui est le plus virulent vaincra et le génotype 2 disparaîtra.

Nous poursuivons par la proposition ci-dessous sur la coexistence des points équilibres du système.

Proposition 1 : Considérons le système (1.19). Supposons que $\mathcal{T}_0^1 = \mathcal{T}_0^2 > 1$. Alors il existe une multitude de points d'équilibre donnés par

$$\begin{cases} \bar{x} = \bar{x}_1 = \frac{\mu_{m_1}}{\beta_1 \left[r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right]} = \frac{\mu_{m_2}}{\beta_2 \left[r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u \right]} = \bar{x}_2 \\ \bar{y}_1 = \frac{\beta_1 \bar{x} \lambda}{\alpha_1} \\ \bar{y}_2 = \frac{\beta_2 \bar{x} \varphi(\bar{x}) - \beta_1 \bar{x} \lambda}{\alpha_2 \beta_2 \bar{x}} \\ \bar{m}_1 = \lambda \\ \bar{m}_2 = \frac{\varphi(\bar{x}) - \beta_1 \bar{x} \lambda}{\beta_2 \bar{x}} \end{cases} \quad (1.20)$$

où le paramètre λ est dans l'intervalle fermé $\left(0, \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta_1 \bar{x}}\right)$.

Chacun de ces points d'équilibre est stable.

Nous achevons ce chapitre par le cas général, c'est à dire le modèle avec n génotypes de parasites et k classes d'érythrocytes latents, tout en remarquant que le système n'est plus du tout compétitif lorsque $k > 1$. Ce modèle est donné par le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - x \sum_{i=1}^n \beta_i m_i = \varphi(x) - x \sum_{i=1}^n \beta_i m_i \\ \text{pour } i = 1, \dots, n \\ \dot{y}_{1,i} = \beta_i x m_i - \alpha_{1,i} y_{1,i} \\ \dot{y}_{2,i} = \gamma_{1,i} y_{1,i} - \alpha_{2,i} y_{2,i} \\ \dots \\ \dot{y}_{k,i} = \gamma_{k-1,i} y_{k-1,i} - \alpha_{k,i} y_{k,i} \\ \dot{m}_i = r_i \gamma_{k,i} y_{k,i} - \mu_{m_i} m_i - u \beta_i x m_i \\ \dot{g}_i = \delta_i y_{k,i} - \mu_{g_i} g_i \end{cases} \quad (1.21)$$

Nous gardons le paramètre u pour tenir compte des modèles $SE_1 \dots E_k I$ avec n génotypes de parasites.

Le théorème précédent se généralise comme suit :

Théorème 16 *Considérons le système (1.21) avec l'hypothèse (1.14) satisfaite. Définissons le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 du système (1.21) par*

$$\mathcal{R}_0^i = \frac{r_i \beta_i x^*}{\mu_{m_i} + u \beta_i x^*} \frac{\gamma_{1,i} \dots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \dots \alpha_{k,i}}$$

et

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

1. Le système (1.21) est globalement asymptotiquement stable sur $\mathbb{R}_+^{n(k+2)+1}$ au point d'équilibre sans maladie (DFE) $(x^*, 0, \dots, 0)$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.
2. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le DFE est instable. Si $\mathcal{R}_0^i > 1$, il existe un équilibre endémique (EE) dans l'orthant positif correspondant au génotype i , les valeurs pour les autres indices $j \neq i$ sont $y_j = m_j = 0$ et

$$\begin{cases} \bar{x}_i = \frac{\mu_{m_i}}{\beta_i \left[r_i \frac{\gamma_{1,i} \dots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \dots \alpha_{k,i}} - u \right]} \\ \bar{y}_i = \varphi(\bar{x}_i) (-A_i)^{-1} e_1 \\ \bar{m}_i = \frac{f(\bar{x}_i) - \mu_x \bar{x}_i}{\beta_i \bar{x}_i} = \frac{\varphi(\bar{x}_i)}{\beta_i \bar{x}_i} \\ \bar{g}_i = \frac{\delta_i}{\mu_{g_i}} \bar{y}_{k,i} \end{cases}$$

Où la matrice A_i est comme la matrice A_1 considérée plus haut, pour le génotype i .

3. Supposons $\mathcal{R}_0 > 1$. Définissons $\mathcal{T}_0^i = \frac{x^*}{\bar{x}_i}$.

Supposons que les conditions génériques $\mathcal{T}_0^i \neq \mathcal{T}_0^j$ sont satisfaites pour $i \neq j$.

Supposons que les indices des génotypes sont tels que

$$\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^2 > \dots > \mathcal{T}_0^n$$

Alors l'équilibre endémique correspondant à \bar{x}_1 est asymptotiquement stable et ceux correspondant à \bar{x}_j pour $j \neq 1$ (pour ceux qui sont dans l'orthant positif) sont instables.

4. Supposons que l'hypothèse $\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^j$ précédente est satisfaite avec $\mathcal{R}_0 > 1$.

Posons $\alpha^* = -\max_{x \in [0, x^*]} (\varphi'(x))$. Alors si

$$\beta_1 \varphi(\bar{x}_1) \leq \mu_{m_1} \alpha^*$$

Le point d'équilibre $(\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{m}_1, \bar{g}_1, 0, \dots, 0)$ est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif, à l'exception de l'axe des abscisses x et des faces de l'orthant définies par $y_1 = m_1 = g_1 = 0$. En d'autres termes, le génotype 1 qui est le plus virulent est vainqueur et tous les autres génotypes disparaissent.

Nous présentons et analysons donc dans ce chapitre le modèle avec un génotype de parasites et k classes d'âge, le modèle avec deux génotypes de parasites et une classe d'âge, enfin le modèle général avec n génotypes de parasites et k classes d'âge.

- Dans le chapitre 7, nous faisons l'analyse globale des modèle SEIS avec n classes de latence. La nouveauté étant le lien entre le compartiment des susceptibles et celui des infectieux. L'analyse de la stabilité de ces types de modèles a été faite il y a bien des années, mais toutes ces analyses ou presque concernaient uniquement le point d'équilibre sans maladie (DFE) et la stabilité globale de l'équilibre endémique restait un problème ouvert. Ce problème a été résolu par M. Li et J. Muldowney en 1995 qui avaient alors utilisé les propriétés de Poincaré-Bendixon pour les systèmes compétitifs en dimension 3. Dans ce chapitre, nous utilisons à chaque fois une fonction de Lyapunov généralisée pour l'analyse de la dynamique globale de chacun des modèles généralisés $SE_1 \dots E_n IS$ et $SE_1 \dots E_n IR$. La dynamique du modèle est décrite par le système d'équations différentielles suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \Lambda - \mu_S S - \beta S I + \gamma_0 I \\ \dot{E}_1 = \beta S I - \alpha_1 E_1 \\ \dot{E}_2 = \gamma_1 E_1 - \alpha_2 E_2 \\ \dots \\ \dot{E}_i = \gamma_{i-1} E_{i-1} - \alpha_i E_i \\ \dots \\ \dot{E}_n = \gamma_{n-1} E_{n-1} - \alpha_n E_n \\ \dot{I} = \gamma_n E_n - \alpha_{n+1} I \\ \dot{R} = \gamma_{n+1} I - \mu_R R \end{array} \right. \quad (1.22)$$

On obtient le modèle $SE_1 \cdots E_n IR$ dont nous avons parlé en faisant $\gamma_0 = 0$. Puisque R n'apparaît pas dans les $n + 2$ autres équations, (1.22) est un système triangulaire de la forme

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{X} = f(X) \\ \dot{Y} = g(X, Y) \end{array} \right. \quad (1.23)$$

où pour toute valeur constante \bar{X} , le système $\dot{Y} = g(\bar{X}, Y)$ est globalement asymptotiquement stable. Il est bien connu qu'analyser la stabilité des points d'équilibre du système (1.23) équivaut à analyser la stabilité du système réduit (« reduced system ») [87] et de plus, si toutes les trajectoires de (1.23) sont positivement bornées, alors analyser la stabilité globale du système équivaut à analyser le système réduit [80]. Donc nous considérerons le système (1.22) sans le compartiment R , c'est à dire sans l'équation \dot{R} .

Afin d'analyser le système, nous posons $x = S$, $y_i = E_i$ pour $i = 1, \dots, n$ et $y_{n+1} = I$; le système (1.22) s'écrit alors sous la forme générale suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x \langle y | e_\omega \rangle + \gamma_0 y_{n+1} \\ \dot{y} = \beta x \langle y | e_\omega \rangle e_1 + A y \end{array} \right. \quad (1.24)$$

où $e_1 = (1, 0, 0, \dots, 0)^T$, $e_\omega = (0, 0, \dots, 0, 1)^T$, $\varphi(x) = \Lambda - \mu_x$ et $\langle | \rangle$ désigne le produit scalaire usuel et

$$A = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \gamma_{n-1} & -\alpha_n & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \gamma_n & -\alpha_{n+1} \end{pmatrix}$$

Le taux de reproduction de base du système est donné par

$$\mathcal{R}_0 = \beta x^* \langle e_\omega \mid -A^{-1}e_1 \rangle = \beta x^* \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_n}{\alpha_1 \cdots \alpha_n} \frac{1}{\alpha_{n+1}}$$

Pour $\epsilon \geq 0$, le simplexe :

$\Omega_\epsilon = \left\{ (S, E_1, \dots, E_n, I) \in \mathbb{R}_+^{n+2} \mid N \leq \frac{\Lambda}{\mu} + \epsilon \right\}$ est un ensemble compact positivement absorbant pour le système (1.22). Nous avons le théorème ci-dessous pour la stabilité du DFE lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$.

Théorème 17 *Nous considérons le système (1.24); si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le DFE est globalement asymptotiquement stable dans Ω_ϵ , ce qui implique la stabilité globale dans l'orthant positif. Ceci signifie que la maladie disparaît naturellement .*

Lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, nous avons le théorème suivant :

Théorème 18 : *Considérons le système (1.24). Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors il existe un unique équilibre endémique fort qui est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif à l'exception du demi-axe positif des abscisses x , qui est la variété stable du DFE.*

Nous terminons ce chapitre par le modèle à k chaînes parallèles. Nous écrivons le système sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \dot{x} &= \varphi(x) - \beta x z + \gamma_0 z \\ \dot{\mathbf{y}} &= \beta x z \mathbf{b} + A \mathbf{y} \\ \dot{z} &= \mathbf{c}^T \mathbf{y} - \alpha_z z \end{cases} \quad (1.25)$$

où A est une matrice bloc d'ordre $n \times n$ diagonale, c'est à dire $A = \text{diag}(A_1, \dots, A_k)$.

Le bloc i de la matrice A , à savoir A_i est une matrice d'ordre $n_i \times n_i$. On note $\alpha_{i,j}$ pour $i = 1, \dots, k$ et $j = 1, \dots, n_i$ et $\gamma_{i,j}$ pour $i = 1, \dots, k$ et $j = 1, \dots, n_i - 1$.

La matrice \mathbf{c}^T est une matrice d'ordre $1 \times n$ donnée par

$$\mathbf{c}^T = [\gamma_{1,\omega} e_{1,\omega}^T, \dots, \gamma_{k,\omega} e_{k,\omega}^T]$$

correspondant aux sorties des derniers compartiments de chaque chaîne correspondante, rentrant dans le compartiment des infectieux.

Le vecteur \mathbf{b} est donnée par

$$\mathbf{b} = \pi_1 e_{1,1} + \dots + \pi_{k,1} e_{k,1}$$

correspondant aux entrées dans chaque premier compartiment des différentes chaînes correspondantes, avec $\pi_1 + \dots + \pi_k = 1$, venant du compartiment des susceptibles.

Nous désignons par \tilde{A} la matrice bloc suivante :

$$\tilde{A} = \begin{pmatrix} A & 0 \\ \mathbf{c}^T & -\alpha_z \end{pmatrix}$$

Nous énonçons alors ce que nous considérons comme le principal théorème du paragraphe.

Théorème 19 *Considérons le système (1.25).*

Le taux de reproduction de base de ce système est donné par

$$\mathcal{R}_0 = \beta x^* \langle e_\omega \mid (-\tilde{A}^{-1}) \mathbf{b} \rangle$$

1. *Le système (1.25) est globalement asymptotiquement stable sur \mathbb{R}_+^{n+2} au DFE $(x^*, 0, \dots, 0)$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*
2. *Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le DFE est instable et il existe un unique équilibre endémique fort $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}) \gg 0$ dans l'orthant positif. Cet équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif, excepté pour les conditions initiales sur le demi-axe positif des x .*

Ce qui achève ce chapitre et par conséquent notre introduction générale à cette thèse.

- les chapitres 8, 9 sont les articles acceptés à DCDS-Serie B et à SIAM J. Applied Maths respectivement. \square
- le chapitre 10 est l'article soumis à SIAM J. of Applied Math and Engineering.

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 *Anopheles*. 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 a des effets néfastes sur 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 2,5 kg en moyenne à la naissance). Enfin il faut noter que dans les zones où la transmission est élevée (en Afrique équatoriale), elles peuvent développer le paludisme sans fièvre; tandis que dans les zones à transmission non élevée (En Afrique 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% de cas de paludisme;
- en Asie et en Amérique Latine, les populations exposées sont celles vivant en zones tropicales;
- dans le passé en Europe, 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 qui, 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 le *Plasmodium falciparum* est responsable des cas mortels. L'infection à *plasmodium falciparum* peut conduire à des cas de paludisme sévère ou de neuro-paludisme.

- 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* s'attaque aux jeunes globules rouges et coexiste avec le *plasmodium falciparum* dans de nombreuses parties du monde, mais surtout dans les régions tempérées.
- Le *plasmodium ovale* s'attaque également aux jeunes globules rouges et est présent principalement en Afrique de l'Ouest . Il ne tue pas mais selon les chroniques médicales, il peut entraîner des rechutes 4 à 5 fois après la première infection.
- Le *plasmodium malariae* s'attaque aux vieux globules rouges et est presque présent partout dans le monde. Comme le *plasmodium ovale*, il 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 dus à Alphonse Laveran (prix Nobel 1907) en Algérie en 1880, lorsqu'il observait des cellules rondes ou en croissant pigmentés dans le sang des paludéens. En effet, 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 près de 300 espèces d'anophèles, seules environ 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.

L'étape de schizogonie chez l'homme : Nous avons ici les deux cycles ci-dessous ; commençons par le cycle *exo-érythrocytaire*, c'est à dire de l'injection des parasites dans le sang périphérique de l'hôte humain jusqu'à la libération des mérozoïtes dans le flot sanguin.

Cycle *exo-érythrocytaire* : Lors de sa piqûre, l'anophèle femelle injecte dans le tissu sous-cutané ou parfois directement dans la circulation sanguine des parasites appelés *sporozoïtes*, provenant de ses glandes salivaires. 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.

Parlons à présent du cycle *érythrocytaire* qui va de la libération des mérozoïtes dans le flot sanguin à la formation des gamétocytes.

Cycle *érythrocytaire* : Nous pouvons l'illustrer par la figure 2.1 ci-dessous qui donne assez d'informations sur le cycle *érythrocytaire* permettant ainsi une bien meilleure compréhension.

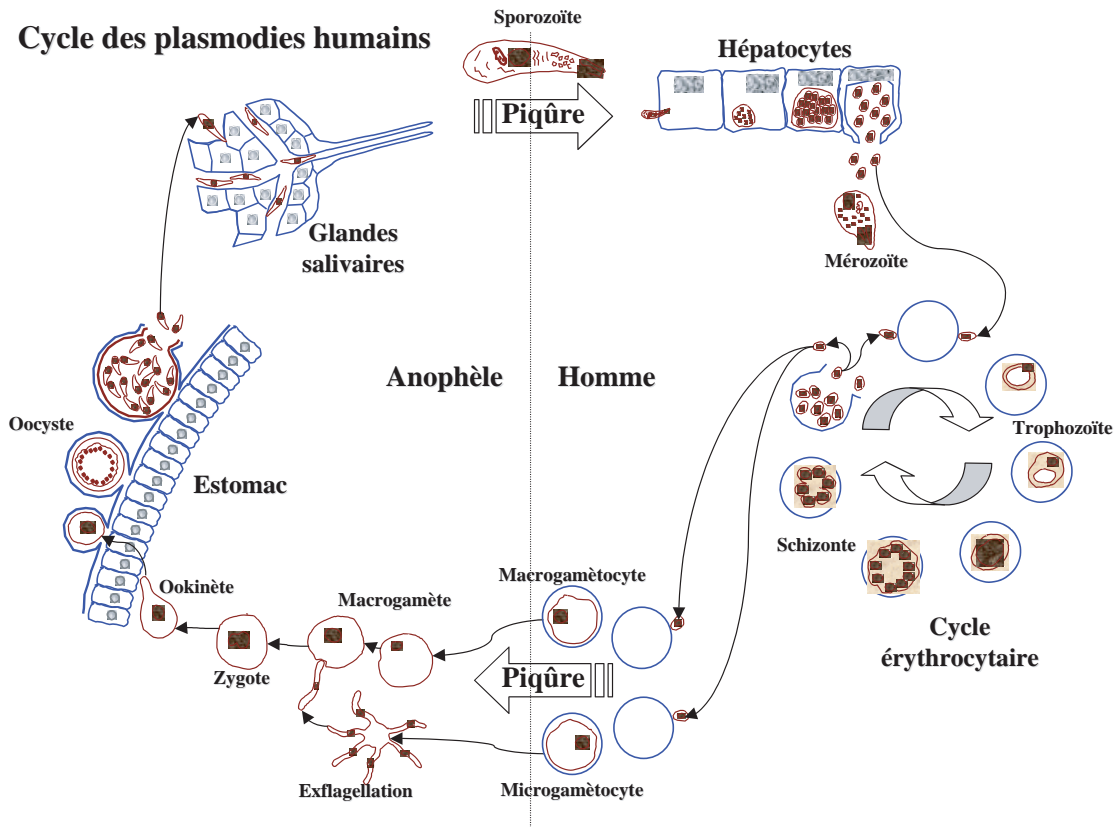


FIG. 2.1 – Exflagellation et cycle érythrocytaire

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 passent en 48 heures successivement du stade d'anneau au stade de jeunes throphozoïtes, puis enfin au stade de trophozoïtes matures qui par multiplication asexuée donnent naissance à environ 20 mérozoïtes par parasite mature formant ainsi 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 falcifarum, sont prédominantes dans la circulation périphérique.

Dans le cas de l'infection à *plasmodium falciparum*, les érythrocytes parasités sont séquestrés 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 le 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 veineux 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.

Gamécytogénèse : Après quelques cycles, une faible proportion de mérozoïtes vont se différencier en cellules sexuées : ce sont les gamétocytes haploïdes, qui seront ingérés par une anophèle femelle lors d'un repas sanguin. On distingue des macrogamétocytes (femelles) et des microgamétocytes (mâles). Ces cellules n'évolueront plus mais resteront dans le sang, constituant le réservoir du parasite pour le moustique.

Il est rare que plus de 1% des hématies soient infectées, exceptés pour le plasmodium falciparum où les parasites peuvent occuper jusqu'à 30% des hématies causant un niveau significatif d'hémolyse.

L'étape de sporogonie chez l'anophèle : Si une anophèle femelle pique un individu infecté, elle ingère les gamétocytes dans son intestin. Les gamètes augmentent de volume. En 10 minutes les gamètes mâles et femelles ont quitté leur érythrocyte enveloppe. Le mâle a produit 8 microgamètes flagellés mobiles. Cet événement, la formation de vigoureux gamètes mâles mobiles à partir d'un gamète auparavant tranquille s'appelle **l'exflagellation**. Ce phénomène frappant a fasciné les malariologues depuis l'observation par Laveran lui-même sur une plaquette de sang d'un malade palustre. Ce type d'événements doit avoir lieu chez le moustique et être totalement absent chez l'homme. Il y a un facteur déclenchant chez le moustique, ce facteur déclenchant serait **l'acide xanthurénique**. L'étape de gamétogénèse dans le tube digestif du moustique donne un zygote diploïde qui, après la méiose et une différenciation en oocyste (mitose) va libérer des sporozoïtes dans l'hémolymph. Ces sporozoïtes se localisent ensuite dans les glandes salivaires de l'anophèle qui peut alors infecter un nouvel hôte.

2.3.1 Diagnostic du paludisme

Il est difficile de définir un accès clinique du paludisme. Cependant, dans la pratique ceci 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 pas, 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 celle dite de « **la goutte épaisse** ». Selon le niveau défini pour chaque zone, un seuil donné permet de déclarer le paludisme ou pas.
- En ville où l'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. Par contre, c'est la **microscopie électronique** pour les pays avec des laboratoires très bien équipés.

2.3.2 Immunité

Définition 1 : *L'immunité 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. Puis, en une réponse humorale, les anti-corps réagissent contre les parasites. Ces deux réponses sont liées. Parmi ces cellules, on trouve les 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 humorale sont mal connus.

2.4 Description du cycle d'une infection épidémiologique

Commençons ce paragraphe par quelques définitions nécessaires et préalables à une bonne compréhension du cycle d'une infection épidémiologique.

Considérons une population quelconque d'humains ou de vecteurs en proie à une maladie quelconque.

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

On appellera **susceptible** tout individu de la population considérée qui n'est ni malade, ni immunisé contre la maladie et qui, suite à un contact dit adéquat avec un individu malade peut développer la maladie.

On appellera **infecté** tout individu ayant été contaminé par les germes de la maladie mais ne pouvant encore la transmettre.

On appellera **infectieux** tout individu ayant été contaminé par les germes de la maladie et pouvant la transmettre suite à un contact adéquat avec un susceptible.

D'une manière générale, on ne devient pas infectieux tout de suite. Il existe une période dite **période de latence** pendant laquelle le développement des organismes responsables de la maladie est purement interne sans aucun symptôme faisant état de la maladie. Durant cette période, les infectés sont dits **latents** et ne peuvent pas transmettre la maladie à d'autres individus.

La période pendant laquelle un individu infectieux peut transmettre la maladie en cas de contact adéquat avec un susceptible est appelée **période infectieuse**.

A un certain moment du cycle de l'infection, des symptômes reconnaissables apparaissent, faisant état de la maladie. La période allant de l'infection à l'apparition de ces premiers symptômes est appelée **période d'incubation**.

Il est donc à remarquer que des symptômes peuvent très bien apparaître avant ou après la période infectieuse, de même que la période d'incubation n'a rien à voir avec la transmission en général. Cependant, dans le cas des infections dangereuses du point de vue de la santé publique, l'apparition des symptômes est très souvent le signal pour une mise en quarantaine des malades. A la fin de la période infectieuse, soit les individus guérissent soit ils meurent ; dans tous les cas ils ne transmettent plus la maladie. Suivant la maladie, les individus guéris peuvent avoir une immunité acquise ou non. Cette immunité peut être temporaire ou définitive. Dans le cas du paludisme, il n'y a pas à proprement parler d'im-

munité. Lorsqu'un individu porte en lui un agent responsable d'une maladie spécifique en l'absence de toute manifestation clinique discernable, on l'appelle **porteur**. Les porteurs sont une source potentielle de l'infection. Cet état de porteur peut exister chez les individus infectieux pour lesquels il n'y a aucune manifestation apparente d'infectiosité discernable pendant leur période d'infectiosité; de tels individus sont appelés des **porteurs sains** ou des porteurs asymptomatiques. Les porteurs temporaires ou chroniques jouent dans certaines maladies comme la typhoïde ou le choléra un rôle très important dans la pérennisation de la maladie. Le cycle d'une infection épidémiologique commence par un certain nombre d'individus susceptibles et au moins un individu infectieux.

2.5 Données sur le paludisme

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

2.5.1 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, 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 telles que 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 pendant un bon moment et depuis, ces données ne répondent plus à la

réalité actuelle du paludisme car on assiste de plus en plus à une résistance accrue aux insecticides et à une 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.

2.5.2 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 pour une présence permanente de la maladie pour le premier village et saisonnière pour le deuxième.

Quelques données sur Dielmo et Ndiop : Les villages sont tous les deux situés en zone soudano-sahélienne, dans les régions du Siné-Saloum et de Fatick au Sénégal.

Le village de Dielmo avait 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 y est holo-endémique.

Le village de Ndiop a les mêmes caractéristiques que celui de Dielmo sauf qu'il est situé loin du cours d'eau. Sa population était évaluée à environ 300 habitants au moment de la collecte des données.

2.5.3 travail des équipes [5]

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 non seulement de diagnostiquer les accès palustres, mais également 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.

2.6 L'intervention de la démographie dans les modèles épidémiologiques

Toute population se déplace, se reproduit et décède. Les modèles épidémiologiques considèrent généralement des populations confinées dans un espace géographique limité. Or dans certains cas il est nécessaire de prendre en compte ces variations de la population, surtout lorsque l'échelle de temps dans la maladie considérée est grande. Cette prise en compte de la variation des populations se caractérise par les entrées et les sorties dans les compartiments du modèle. Ces entrées ou sorties mettent le système en relation avec l'environnement extérieur suivant des taux donnés par unité de temps. Les recrutements correspondent aux naissances, aux transmissions verticales et aux immigrations. Ils sont représentés sur le graphique par des arcs dépendant d'un seul compartiment (tel que dans le compartiment des susceptibles sur la figure 4.2). Le rôle de la démographie dans un modèle épidémiologique n'est plus à démontrer. Il est arrivé que l'immigration d'un seul individu contaminé par le plasmodium soit à l'origine d'une épidémie dans une région où cette infection était inconnue.

Chapitre 3

Evolution des modèles intra-hôtes

3.1 Introduction

Les premiers modèles mathématiques en épidémiologie ont concerné la transmission d'un agent vectoriel vers l'humain, ou d'un humain à un autre. Ces derniers temps, on s'intéresse de plus en plus 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 l'infection à d'autres maladies parasitaires [88, 89, 92, 91, 41, 42, 90, 39, 44]. Une synthèse des modèles intra-hôtes du paludisme a été faite par Molineaux et Dietz [44]. 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 faire une description non exhaustive de ces modèles et de dire en quelque sorte ce qui a déjà été fait concernant les modèles intra-hôtes. 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, celui des mérozoïtes, ainsi que 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 le *plasmodium falciparum* a pour cellules cibles les globules rouges sains. Le V.I.H a pour cellules cibles 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 et Gupta en 1989. Il concernait le cycle érythrocytique du *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 apparus dès 1986. Dans les années 1989, Perelson a publié deux des modèles qui ont eu le plus de succès (Perelson A.S. 1989 et Perelson-Nelson dans SIAM Review). Le modèle AMG s'écrit (comme dans le papier original) :

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

et le modèle de Perelson s'écrit :

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

La classe générale des modèles de Perelson est (Math. Biosc. 179, 2002 Nelson-Perelson) :

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

où

- T désigne la concentration des globules rouges non parasités ;
- T^* désigne la concentration des globules rouges parasités ;
- V désigne la concentration des virus libres dans le sang ;

Les modèles (3.1) et (3.3) sont clairement isomorphes.

Le modèle sans le terme quadratique $k V T$ dans la dernière équation :

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

est présenté comme le modèle fondamental en immunologie par May et Nowak (virus dynamics : mathematical principles of immunology and virology). Dans la dynamique intra-hôte, les modèles mathématiques permettent de décrire le comportement du parasite dans les différents niveaux d'état 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 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 séquestrée de *plasmodium falciparum*.

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

3.2 Modèles d'Anderson-May-Gupta et leurs dérivés

Le modèle original 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 des érythrocytes non parasités (RBC) ;
- y la concentration des érythrocytes parasités (PRBC) ;
- m la concentration en « effecteurs » du système immunitaire.

Comme nous l'avons vu précédemment, 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 » désignant 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.

Afin d'étudier l'ensemble des cas, Dimi a rassemblé dans [2] lors de ses travaux de thèse à l'Université de Metz tous les modèles AMG et autres sous la forme unique suivante :

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

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 décrite 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 constant Λ à partir de la moelle osseuse. Ces cellules ont une durée de vie moyenne 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 $\beta x m$. 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 $\frac{1}{\mu_y}$; lorsqu'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 donnée par \mathbf{k}_m (respectivement \mathbf{k}_y pour les cellules infectées).

Il est raisonnable de supposer que $\mu_y \gg \mu_x$ puisque les cellules infectées disparaîtrons du fait de la maladie avant les cellules saines.

$f(x)$ peut aussi être écrit comme une fonction logistique comme ici, dans le cas du V.I.H. L'on suppose que $k_y > 0$, du moment où les observations suggèrent que la croissance de l'érythrophagocytose 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 $-k_x I y$ dans l'équation différentielle de \dot{x} . Ce terme représente certains effets causés par la présence des globules rouges parasités sur ceux non parasités. 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 (H.I.V, ...) Des hypothèses sont faites sur la fonction g cohérentes du point de vue biologique.

3.2.1 Modèle d'Anderson-May-Gupta [7]

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

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

Ce modèle n'a pas été confronté à des données réelles, seules les simulations ont été faites. L'une des conclusions tirées d'après les simulations est que la réponse immunitaire contre les mérozoïtes est moins effective que la réponse contre les globules rouges infectés. 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. D'autre part, si nous considérons ce modèle sans la présence de la réaction immunitaire (donc sans la variable I), il a été établi dans [2] par DIMI que si nous remplaçons $\Lambda - \mu_x x$ par $\varphi(x)$, nous obtenons les conditions suivantes de stabilité globale de l'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ du modèle :

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

Ces conditions améliorent celles données par De Leenheer et Smith dans [16] qui, avec nos notations, étaient :

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

Puisque la fonction φ est décroissante, les conditions obtenues dans [2] améliorent celles obtenues par De Leenheer et Smith dans [16]. En effet, lorsque celles-ci sont satisfaites, celles de [2] le sont aussi mais l'inverse n'est pas toujours vrai.

3.2.2 Modèle de Hentzel-Anderson [28]

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). La dynamique de la population

des effecteurs d'immunité est une loi logistique.

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

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

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

3.2.3 Le modèle de Barbara Hellriegel[25]

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

1. 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 plus 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.

2. le modèle de Hellriegel tient compte de plusieurs souches.

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

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

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

où

- g désigne la densité des globules rouges contenant des gamétocytes ;
- c désigne le taux de différenciation des parasites asexués dans les gamétocytes ;
- γ désigne le taux de prolifération des cellules immunes en réponse aux globules rouges infectés ;
- σ désigne le taux de prolifération des cellules immunes en réponse aux mérozoïtes ;
- λ désigne le taux de prolifération des cellules immunes en réponse aux gamétocytes ;
- l désigne le taux d'élimination des gamétocytes par les cellules immunes ;
- h désigne le taux d'élimination des mérozoïtes par les cellules immunes ;
- k désigne le taux d'élimination des globules rouges parasités par les cellules immunes.

3.2.4 Les modèles sur le V.I.H.

Les deux modèles de type Anderson-May-Gupta adaptés à la dynamique du V.I.H sont ceux de Perelson-Nelson [78] et Nowak-May [45]. Ils étudient la dynamique de la maladie dans un hôte infecté. Considérons le modèle suivant sur le V.I.H :

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

où

- T désigne la concentration des globules rouges non parasités ;
- T^* désigne la concentration des globules rouges parasités ;
- V désigne la concentration des virus libres dans le sang ;
- $u=0$ ou 1 ;

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

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

Ces deux modèles permirent à De Leenher et Smith de donner les conditions suivantes de stabilité : l'équilibre endémique $(\bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V})$ est stable pour $R_0 > 1$ si $f'(T) < 0$ pour

$T \in [0, \bar{T}]$ et

$$0 < \alpha = -\max_{T \in [0, \bar{T}]} k f(0) - \min(\alpha^*, \beta) \beta < 0$$

3.2.5 Modèle de Perelson-Kirshchner-De Boer[46]

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

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

où

- T désigne la taille de la population des cellules $CD4^+$;
- T^* désigne la taille des cellules $CD4^+$ parasitées en latence ;
- T^{**} désigne la taille des cellules $CD4^+$ parasitées actives ;
- V désigne la taille de la population des V.I.H ;
- N désigne le nombre de virus libres produits par une cellule $CD4^+$;
- N_{crit} est le nombre critique de progénies demandés pour l'infection endémique ;
- k désigne le taux constant de passage de l'état des cellules libres à celui de cellules parasitées pour les virus libres ;
- β désigne le taux de passage de l'état de cellule parasitée latente à celui de cellule parasitée active.

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 ; ils ont également montré qu'il existe un point critique N_{crit} tel que si $N > N_{crit}$, alors l'équilibre d'état non infecté est instable ; il est globalement stable si $N < N_{crit}$. Des simulations ont été faites pour appuyer les conclusions théoriques.

3.3 Autres types de modèles

3.3.1 Modèle de Gravenor et Kwiatkowski[23, 24]

Les modèles de Gravenor et Kwiatkowski ne concernent que la population des globules rouges parasités (PRBC). La population est regroupée selon les classes d'âges. Chaque classe d'âge 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 :

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

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 au stade 1.

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

Nous étudierons dans cette thèse des modèles obtenus par la combinaison de ce modèle avec celui d'Anderson-May-Gupta.

3.3.2 les neuf modèles de Mckenzie et al.[41, 42, 90, 39]

Ces modèles prennent en compte les formes asexuées, les gamétocytes et les effecteurs du système immunitaire. Pour être plus précis, c'est la densité des globules rouges parasités qui est considérée. Les gamétocytes libres ne sont pas pris en compte. Si on désigne par y la concentration en globules rouges parasités, par g la concentration en gamétocytes, et par I la concentration en effecteurs, les équations sont :

$$\begin{cases} \dot{y} = a y - c I y - f_i(y, I) \\ \dot{g} = f_1(y, I) - p g \\ \dot{I} = f_2(y, I) - c I y - q I \end{cases} \quad (3.13)$$

Pour les auteurs,

$$f_1 = \begin{cases} g_a y \\ g_b y \cdot I \\ g_c y^2 \end{cases} \quad \text{et} \quad f_2 = \begin{cases} s_1 y \\ s_2 I y \\ s_3 y \cdot I(t - \tau) \end{cases} \quad (3.14)$$

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 $g_A > a$ et instable si $g_A < a$.

Si f_1 n'est pas égale à $g_a y$ mais est égale à $g_b y I$ ou à $g_c y^2$, 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 probabilistes. 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

Préalables mathématiques

La modélisation épidémiologique conduit à l'analyse des systèmes dynamiques. Ces systèmes pouvant être différentiels, discrets ou à dérivé partielle. Tout au long de cette thèse, nous aurons à faire la plupart du temps aux systèmes différentiels non linéaires. Afin de mieux faire cette analyse, il est important de maîtriser quelques notions mathématiques relatives à l'analyse des systèmes différentiels non linéaires. Dans ce chapitre, nous mettons en place des notions nécessaires et préalables à une bonne compréhension de l'étude des modèles auxquels nous serons confrontés tout au long de cette thèse. Pour certaines de ces notions, nous utilisons des techniques de démonstration plus simplifiées. Certains de ces résultats ont déjà été donnés dans [3, 4] par Kamgang et Bowong dans leurs travaux de thèse.

4.1 Notations

Les notations suivantes seront utilisées tout au long de cette thèse :

- le module de stabilité d'une matrice A est noté $\alpha(A) = \max_{\lambda \in Sp(A)} R_e(\lambda)$ où $R_e(\lambda)$ désigne la partie réelle de la valeur propre λ et $Sp(A)$ désigne le spectre de la matrice A [96] ;
- le rayon spectral d'une matrice A est noté $\rho(A) = \max_{\lambda \in Sp(A)} |\lambda|$ [96] ;
- \mathbb{R}_+ est l'ensemble des réels positifs ;
- $\mathcal{M}_{m,n}(\mathbb{R})$ est l'ensemble des matrices réelles à m lignes et n colonnes ; lorsque $m = n$ c'est l'ensemble des matrices carrées d'ordre n ;
soit $x = (x_i)$ un vecteur :
- $x \geq 0$ si et seulement si $x_i \geq 0$ pour tout i ;
- $x \gg 0$ si et seulement si $x_i > 0$ pour tout i .

4.2 Structure compartimentale des modèles épidémiologiques

L'utilisation des modèles compartimentaux a une longue histoire en épidémiologie mathématique depuis les modèles de Ronald Ross en 1911, de Kermack et Mac Kendrick en 1929 et autres. Il est possible tel que nous l'avons dit précédemment de répartir les individus d'une population en plusieurs classes ou compartiments : Susceptibles (S), Exposés ou Infectés (E), Infectieux (I), Rétablis (R),...

Le principe de la modélisation par compartiments consiste à créer des « réservoirs » virtuels que l'on nomme compartiments. Un **compartiment** est donc un réservoir ou conteneur ne correspondant pas forcément à une représentation physique volumique, spatiale ou massique, ou à un espace physiologique.

L'hypothèse est que le compartiment est une structure homogène. Autrement dit, en ce qui concerne le compartiment des susceptibles par exemple, chaque individu est identique à tout autre du point de vue épidémiologique. Ainsi, dans le cas d'une maladie sexuellement transmissible où la transmission est relative aux habitudes sexuelles des individus de la population concernée, on suppose que les habitudes sexuelles des individus d'un compartiment sont les mêmes. Dans un compartiment, les individus sont considérés comme des particules, des éléments de la matière. La modélisation va donc consister à décrire le flot de particules entre les divers compartiments.

Un modèle compartimental peut être graphiquement représenté par un ensemble de boîtes, chacune étant un compartiment du modèle, et un système d'arcs orientés reliant les compartiments. Si un arc orienté va d'un compartiment A vers un compartiment B , cela signifie que les éléments de A sont susceptibles de passer dans B . Dans un modèle compartimental il est essentiel de faire l'hypothèse d'homogénéité dans les compartiments ; c'est à dire que la matière dans un compartiment ne présente pas de différence, et que toute unité de matière qui entre dans un compartiment se mélange instantanément au contenu du compartiment.

Les modèles compartimentaux furent utilisés d'abord en physiologie où il était question de décrire des flots de matières (biomasses, énergies, ...) entre compartiments. De nos jours, les modèles compartimentaux sont très utilisés en épidémiologie mathématique. Leur utilisation permet de décrire la dynamique observée dans l'étude des traceurs cinétiques, dans les réactions chimiques en biochimie, en écologie, dans les applications médicales ...

Nous présentons ici un exemple classique permettant de se fixer les idées :

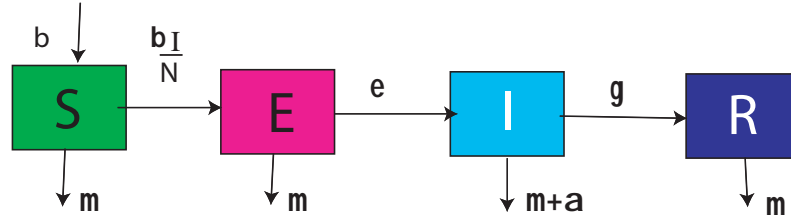


FIG. 4.1 – diagramme d’un modèle SEIR

Il s’agit ici d’un modèle *SEIR* de transmission d’une maladie infectieuse avec une loi d’action de masse standard et une démographie exponentielle. La population concernée est subdivisée en quatre compartiments : les susceptibles (*S*), les exposés ou infectés (*E*), les infectieux (*I*) et les rétablis ou guéris (*R*). Le diagramme du flux entre les compartiments est représenté par la figure précédente. La dynamique du modèle correspondant est donc décrite par le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} = b - \mu S - \beta \frac{IS}{N} \\ \dot{E} = \beta \frac{IS}{N} - \mu E - \varepsilon E \\ \dot{I} = \varepsilon E - (\mu + \alpha) I - \gamma I \\ \dot{R} = \gamma I - \mu R \end{cases} \quad (4.1)$$

ou encore

$$\begin{cases} \dot{S} = b - \mu S - \beta \frac{IS}{N} \\ \dot{E} = \beta \frac{IS}{N} - (\mu + \varepsilon) E \\ \dot{I} = \varepsilon E - (\mu + \alpha + \gamma) I \\ \dot{R} = \gamma I - \mu R \end{cases} \quad (4.2)$$

Le terme $-\beta \frac{IS}{N}$ dans \dot{S} représente le taux de susceptibles qui passent dans le compartiment des infectés. Les nouveaux infectés proviennent des susceptibles qui ont eu un

contact adéquat avec un infectieux. Le terme $\beta \frac{IS}{N}$ dans \dot{E} exprime l'accroissement du taux des infectés. Le terme εE dans \dot{I} exprime la quantité d'individus infectés devenus infectieux. Le terme $-\gamma I$ dans \dot{I} représente la vitesse de guérison des infectieux qui passent dans le compartiment des rétablis, μ est le taux de disparition naturelle des individus, α le taux de disparitions dues à la maladie et b le taux de recrutement soit par les naissances, soit par immigration.

Les modèles épidémiologiques déterministes traduits par les équations différentielles ordinaires sont des modèles compartimentaux. Ces modèles peuvent parfois être très compliqués.

Nous allons maintenant donner quelques définitions nécessaires à une bonne compréhension des chapitres qui suivront. Commençons par quelques notions sur les matrices.

4.3 Quelques notions liées aux matrices des systèmes linéaires

Définition 2 : (Matrice à diagonale dominante)

- On dira qu'une matrice $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est à diagonale dominante colonne si pour tout i tel que $1 \leq i \leq n$, on a

$$|a_{ii}| \geq \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ji}|$$

- On dira qu'une matrice $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est à diagonale dominante ligne si pour tout i tel que $1 \leq i \leq n$, on a

$$|a_{ii}| \geq \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|$$

- On parlera de matrice à diagonale dominante stricte colonne (respectivement stricte ligne) lorsque les inégalités dans les relations respectives ci-dessus seront strictes .

Définition 3 : (Matrice compartimentale)

On dit qu'une matrice $A = (a_{ij})$ d'ordre n à coefficients réels est compartimentale si ses coefficients vérifient

- $a_{ij} \geq 0$ pour tous les indices i et j tels que $i \neq j$;
- $a_{ii} \leq 0$ pour tout i tel que $1 \leq i \leq n$;
- A est à diagonale dominante colonne .

Définition 4 : (Matrice de Metzler) [95, 71]

Une matrice réelle $A = (a_{ij}) \in M_n(\mathbb{R})$ est dite de Metzler si $a_{ij} \geq 0$ pour tout $i \neq j$.

Enonçons à présent le théorème de Perron-Frobenius essentiel dans l'étude de la stabilité des modèles que nous étudierons.

Théorème 20 : (Perron Frobenius)

Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice positive ;

- alors le rayon spectral $\rho(A)$ de la matrice A est une valeur propre de A et il existe un vecteur propre $v > 0$ qui lui est associé ;
- si de plus la matrice A est irréductible, alors $\rho(A) \geq 0$ et $v \gg 0$; de plus, $\rho(A)$ est une valeur propre simple et si $u > 0$ est un autre vecteur propre de A , il existe $s > 0$ tel que $u = s v$;
- si B est une matrice telle que $B > A$, alors $\rho(B) > \rho(A)$;
- si $A \gg 0$, alors $|\lambda| < \rho(A)$ pour toute autre valeur propre λ de A .

Voir Berman et Plemmons (1979)[55] pour la preuve . Il est à noter que ce résultat est la version du théorème de Krein-Rutman (théorème 2.4.1) en dimension finie.

Evidemment si $A \gg 0$, alors A est irréductible.

Si x_0 est un point d'équilibre d'un système coopératif, alors la matrice jacobienne $A = Df(x_0)$ a les termes extra-diagonaux positifs, c'est à dire que c'est une matrice de Metzler. Nous remarquons clairement que le module de stabilité $\alpha(A) = \max\{R_e(\lambda); \lambda \in Sp(A)\}$ détermine la stabilité du point d'équilibre x_0 .

Le corollaire suivant est une conséquence du théorème 20, de Perron- Frobenius .

Corollaire 3 : Soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice de Metzler.

- Le module de stabilité $\alpha(A)$ est une valeur propre de A et il existe un vecteur $v > 0$ tel que $Av = \alpha(A)v$. De plus $R_e(\lambda) < \alpha(A)$ pour tout $\lambda \in Sp(A) - \{\alpha(A)\}$.
- Si de plus A est irréductible, alors
 1. $\alpha(A)$ est une valeur propre simple ;
 2. $v \gg 0$ et tout autre vecteur propre positif de A est un multiple de v ;
 3. si B est une matrice vérifiant $B > A$, alors $\alpha(B) > \alpha(A)$;
 4. si $\alpha(A) < 0$, alors $-A^{-1} \gg 0$.

Preuve :

Il existe un $C \geq 0$ assez grand tel que $A + C I \geq 0$. Par conséquent le théorème 20 de Perron-Frobenius peut s'appliquer à $A + C I$ pour un tel $C \geq 0$. En particulier, le rayon spectral $\rho(A + C I) > 0$ est positif et est une valeur propre de $A + C I$; il existe un vecteur propre positif associé à $\rho(A + C I) > 0$. On remarque que $Sp(A + C I) = C + Sp(A)$; ce qui implique que

$$\alpha(A + C I) = \rho(A + C I) = C + \alpha(A)$$

et par conséquent, $\alpha(A)$ est une valeur propre de A . Si A est irréductible, $A + C I$ restera irréductible car « A est irréductible si et seulement si $A + C I$ est irréductible ».

Le théorème de Perron-Frobenius implique que nous avons les propriétés 1, 2 et 3.

D'autre part, le fait que nous ayons $-A^{-1} = \int_0^\infty e^{tA} dt \gg 0$ montre que (4) est vraie.

Etablissons les équivalences suivantes qui nous seront très importantes dans l'étude de la stabilité des matrices de Metzler :

Théorème 21 : (*Matrice de Metzler globalement stable*)

Si $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est une matrice de Metzler; les propriétés suivantes sont équivalentes :

1. la matrice A est globalement asymptotiquement stable;
2. la matrice $-A^{-1}$ est strictement positive;
3. si b est un vecteur strictement positif, alors l'équation $Ax + b = 0$ admet une solution $x \in \mathbb{R}_+^n$, strictement positive;
4. il existe un vecteur $c \in \mathbb{R}_+^n$, strictement positif tel que le vecteur $A c$ soit strictement négatif.
5. il existe une matrice diagonale $D \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R}_+)$, telle que la matrice AD soit à diagonale dominante stricte ligne (respectivement telle que DA soit à diagonale dominante stricte colonne).
6. il existe une matrice diagonale $D \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R}_+)$, avec $\text{diag}(D) \gg 0$ telle que la matrice $-(A^T D + D A)$ soit symétrique et définie positive.

Preuve :

1 \rightarrow 2

Si la matrice A est globalement asymptotiquement stable, alors elle est inversible et

$\alpha(A) < 0$; il existe un scalaire k tel que pour tout

$$x_0 \in \mathbb{R}^n, \|e^{tA}x_0\| \leq K e^{\alpha(A)t}\|x_0\|$$

La matrice $\int_0^\infty e^{tA} dt$ est absolument convergente; en effet la fonction $t \in \mathbb{R}_+ \rightarrow e^{At} \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R}_+)$ est dans $L^1(0, \infty)$ et

$$B = \int_0^\infty e^{tA} dt = -A^{-1}$$

Nous devons déterminer le signe de chacun des coefficients de la matrice $B = (b_{ij})$; à cet effet, considérons la base canonique (e_i) de \mathbb{R}^n ; nous remarquons que :

$$b_{ij} = \langle B e_j, e_i \rangle = (B e_j)_i = \langle \int_0^\infty e^{tA} dt e_j, e_i \rangle = \int_0^\infty \langle e^{tA} e_j, e_i \rangle dt = \int_0^\infty (e^{tA} e_j)_i dt > 0$$

ce qui nous montre que $B = -A^{-1}$ est strictement positive .

2 \rightarrow 3

Soit b un vecteur tel que $b \gg 0$; soit $x = -A^{-1}b$; alors $x \gg 0$ comme produit de deux matrices strictement positives . D'où $Ax + b = 0$.

3 \rightarrow 4

Soit $b \gg 0$ un vecteur de \mathbb{R}_+^n ; soit $C = -A^{-1}b$; il est clair que $AC = -b \ll 0$. On peut donc conclure qu'il existe un vecteur $C \gg 0$ tel que $AC \ll 0$.

4 \rightarrow 5

Considérons l'un des vecteurs $C = (C_1, C_2, \dots, C_n)^T$ vérifiant la propriété 4); puisque $AC \ll 0$, considérons un indice i tel que $1 \leq i \leq n$, alors on a :

$$(AC)_i = C_i a_{ii} + \sum_{j=1, j \neq i}^n a_{ij} C_j < 0$$

d'où

$$C_i a_{ii} < - \sum_{j=1, j \neq i}^n a_{ij} C_j < 0 \tag{4.3}$$

car $C \gg 0$ et A est une matrice de Metzler . D'où

$$|C_i a_{ii}| > \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij} C_j| \tag{4.4}$$

Soit $D \in \mathbb{R}_+$ la matrice diagonale telle que $C = \text{diag}(D)$; nous aurons $AD = (a_{ij} C_j)$ et l'inégalité (4.4) nous montre que AD est à diagonale stricte ligne.

5 \rightarrow 1

Considérons le vecteur C de la propriété (4) du théorème tel que $AC \ll 0$. Soit $\alpha(A)$ le module de stabilité de A . Appliquons le corollaire(3), qui est une conséquence du théorème de Perron-Frobenius, à la matrice transposée A^T de A . Alors il existe un vecteur $v \in \mathbb{R}_+^n, v \neq 0$ tel que $A^T v = \alpha(A^T) v$; nous pouvons encore écrire cette égalité comme $v^T A = \alpha(A^T) v^T$; en multipliant cette égalité par le vecteur colonne C , on obtient $v^T AC = \alpha(A^T) v^T C$. Le scalaire $v^T AC$ est strictement négatif comme produit d'une matrice positive v^T et d'une matrice strictement négative AC . Il s'en suit que le module de stabilité $\alpha(A) = \alpha(A^T)$ est strictement négatif; d'où la stabilité asymptotique de la matrice A .

A présent, établissons l'équivalence entre les propriétés 1) et 6) du théorème en nous servant des résultats des diverses implications précédentes.

6 \rightarrow 1

On suppose qu'on a une matrice diagonale D , avec $\text{diag}(D) \gg 0$ telle que $-(A^T D + D A)$ soit symétrique et définie positive. Soit la fonction scalaire $v : x \rightarrow v(x) = \langle D x, x \rangle$; il s'agit d'une fonction de liapunov stricte pour la matrice A sur \mathbb{R}^n . On conclut que A est une matrice de Metzler asymptotiquement stable.

1 \rightarrow 6

La propriété (5) du théorème garantie l'existence d'une matrice diagonale D_1 , avec $\text{diag}(D_1) \gg 0$ telle que AD_1 soit une matrice à diagonale dominante stricte ligne. Puisque AD_1 est une matrice de Metzler, en lui appliquant de nouveau la propriété (5), elle garantie l'existence d'une matrice D_2 , avec $\text{diag}(D_2)$ telle que $D_2 AD_1$ soit une matrice à diagonale dominante stricte colonne; il en est de même pour sa transposée $D_1 A^T D_2$. Il vient que la matrice $Q = D_1 A^T D_2 + D_2 A D_1$ est de même nature que les deux précédentes; de plus elle est symétrique et tous ses coefficients diagonaux sont strictement négatifs. D'après l'inégalité (3) et le théorème de Perron Frobenius, la matrice Q est asymptotiquement stable. la matrice $D_1^{-1} Q D_1^{-1} = A^T D_2 D_1^{-1} + D_1^{-1} D_2 A$ est asymptotiquement stable tout comme la matrice Q , d'où le fait qu'elle soit définie positive et symétrique.

Ce qui achève la démonstration du théorème.

Définition 5 : (Matrice à diagonale dominante généralisée)

Une matrice $A = (a_{ij}) \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est dite à diagonale dominante généralisée ligne (respectivement colonne) s'il existe un vecteur $c = (c_1, c_2, \dots, c_n) \gg 0$ tel que pour tout $i, 1 \leq i \leq n$, on ait

$$c_i |a_{ii}| \geq \sum_{j=1, j \neq i}^n c_j |a_{ij}|$$

(respectivement $c_i |a_{ii}| \geq \sum_{j=1, j \neq i}^n c_j |a_{ji}|$).

A est dite à diagonale dominante généralisée stricte ligne (respectivement stricte colonne) si les inégalités ci-dessus sont strictes au lieu d'être large.

A partir de cette définition, nous donnons le corollaire suivant qui est en fait une conséquence du théorème précédent.

Corollaire 4 : soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice de Metzler.

La matrice A est globalement asymptotiquement stable si et seulement si elle est une matrice à diagonale dominante stricte généralisée ligne et colonne.

Preuve :

Il suffit de poser $D = \text{diag}(c)$; la propriété 5) du théorème 21 précédent est exactement la caractérisation du fait que A est une matrice à diagonale dominante stricte généralisée ligne et colonne.

Remarque 3 : Le champ d'application de ce corollaire est celui des matrices de Metzler; on n'obtient plus l'équivalence lorsqu'on prend une matrice à diagonale dominante stricte généralisée quelconque; en effet rien ne nous dit qu'elle soit encore stable.

Cependant, lorsque la matrice est à diagonale dominante stricte généralisée ligne et colonne, on obtient le résultat de stabilité suivant :

Théorème 22 : Soit A une matrice quelconque.

Si A est une matrice à diagonale dominante généralisée stricte ligne et colonne, alors elle est asymptotiquement stable.

Preuve :

Supposons que A soit une matrice à diagonale dominante stricte généralisée ligne et colonne; en exploitant la démarche utilisée dans la preuve de l'implication 1) \Rightarrow 6) du théorème 21 précédent, il existe une matrice diagonale $D \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ tel que $-(A^T D + D A)$ soit stricte et définie positive.

La fonction $V : x \mapsto \langle D x, x \rangle$ est une fonction de Lyapunov stricte pour la matrice A . On conclut donc que la matrice A est asymptotiquement stable.

Théorème 23 : *soit $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice de Metzler.*

1. *Le module de stabilité $\alpha(A)$ de A est une valeur propre de A à laquelle est associé un vecteur propre positif; c'est à dire que $\exists v \in \mathbb{R}_+^n$ tel que $v \neq 0$ et $A v = \alpha(A) v$.*
2. *Si de plus la matrice A est irréductible, alors $\alpha(A)$ est une valeur propre simple de la matrice A à laquelle est associé un vecteur propre positif; c'est à dire que $\exists v \in \mathbb{R}_+^n$ tel que $v \gg 0$ et $A v = \alpha(A) v$.*

Preuve :

Soit $m = \min\{\min_{1 \leq i \leq n} a_{ii}, 0\}$; alors $A - m I \geq 0$. En appliquant à la matrice $A - m I$ le théorème 20 de Perron-Frobenius, on voit que :

$$\exists v \in \mathbb{R}_+^n; (A - m I) v = \rho(A - m I) v$$

d'où

$$\exists v \in \mathbb{R}_+^n; A v = (\rho(A - m I) + m) v$$

Le vecteur v est donc un vecteur propre de la matrice A associé à la valeur propre $\rho(A - m I) + m$.

Il est à remarquer que pour une matrice carrée B donnée,

$$Sp(B + k I) = k + Sp(B)$$

Or $\rho(A - m I) = \max_{\lambda \in Sp(A - m I)} Re(\lambda)$, d'où

$$\rho(A - m I) + m = \max_{\lambda \in Sp(A - m I + m I)} Re(\lambda) = \max_{\lambda \in Sp(A)} Re(\lambda) = \alpha(A)$$

Donc v est un vecteur propre de A associé à la valeur propre $\alpha(A) = \rho(A - m I) + m \in \mathbb{R}$.

Propriété 1 : (*Caractérisation des matrices Metzler stables*)

Soit M une matrice de Metzler se mettant sous la forme

$$\begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix}$$

M est stable si et seulement si A et $D - C A^{-1} B$ sont Metzler stables.

Remarque 4 : (*Définition d'une matrice Metzler stable*)

Une matrice de Metzler en dimension 2 se mettant sous la forme

$$\begin{pmatrix} -a & b \\ c & -d \end{pmatrix}$$

avec $(a, b, c, d) \geq 0$, est dite metzler stable si et seulement si son déterminant est positif (*c'est à dire que $ad - bc \geq 0$*)

Preuve :

condition nécessaire :

Puisque M est Metzler stable, il existe $C = (c_1, c_2) \gg 0$ tel que $MC \ll 0$; ce qui implique que

$$A c_1 + B c_2 \ll 0 \tag{4.5}$$

$$C c_1 + D c_2 \ll 0 \tag{4.6}$$

Ces inégalités impliquent que $A c_1 \ll 0$ et $D c_2 \ll 0$ (car M Metzler signifie que $B \geq 0$ et $C \geq 0$; d'où $B c_2 \gg 0$ et $C c_1 \gg 0$). Ce qui démontre que A et D sont Metzler stables. Puisque A est Metzler stable, $-A^{-1} \geq 0$. Multiplions l'inégalité (4.5) par $-C A^{-1} \geq 0$; nous obtenons $-C c_1 - C A^{-1} B c_2 \leq 0$; en additionnant également cette équation avec l'inégalité (4.6), on aura l'équation $(D - C A^{-1} B) c_2 \leq 0$. Ce qui implique que $D - C A^{-1} B$ est une matrice de Metzler stable.

condition suffisante :

Supposons que A et $D - C A^{-1} B$ sont Metzler stables. Alors il existe un vecteur $c_2 \geq 0$ tel que $(D - C A^{-1} B) c_2 \leq 0$. Posons $c_3 = -A^{-1} B c_2 \geq 0$; nous aurons $A c_3 + B c_2 = 0$ et $C c_3 + D c_2 \ll 0$.

Soit $v \gg 0$ tel que $Av \ll 0$ et $c_1 = c_3 + \varepsilon v$. Choisissons ε suffisamment petit tel que

$$C c_1 + D C_2 = D c_2 - C A^{-1} B c_2 + C \varepsilon v \ll 0$$

Puisque $A c_1 + B c_2 = \varepsilon A v \ll 0$, nous pouvons en déduire que M est Metzler stable.

Définition 6 : (Décomposition régulière) Soit A une matrice réelle.

On dira que $A = D + M$ est une décomposition régulière si D est une matrice Metzler stable et M une matrice positive.

4.4 Comment calculer le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 d'un modèle épidémiologique

Nous présentons un algorithme simple permettant de donner une condition équivalente à cette condition de seuil. Considérons le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 = g(x_1, x_2) \end{cases}$$

Soit $x^* = (x_1^*, 0) \in \mathbb{R}_+^{n_1+n_2}$ le point d'équilibre sans maladie (DFE) de ce système ; alors

$$f(x_1^*, 0) = g(x_1^*, 0) = 0$$

La matrice Jacobienne calculée au DFE peut se mettre sous la forme :

$$J = \begin{pmatrix} A_1(x_1^*) & A_2(x_1^*) \\ 0 & A_3(x_1^*) \end{pmatrix}$$

et puisque $\dot{x}_1 = A_1(x_1)x_1$ est GAS en x_1^* , la matrice $A_1(x_1^*)$ est stable, c'est à dire

$$\alpha(A_1(x_1^*)) \leq 0$$

La matrice J étant triangulaire, la stabilité locale de x_1^* est associée à la stabilité de la matrice de Metzler $A_3(x_1^*)$. La condition pour la stabilité locale est donc $\alpha(A_3(x_1^*)) < 0$ et la condition d'instabilité locale est $\alpha(A_3(x_1^*)) > 0$. De cette condition de stabilité locale du DFE, nous pouvons obtenir le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 en donnant une expression équivalente à $\alpha(A_3(x_1^*)) < 0$ et se mettant sous la forme $\mathcal{R}_0 \leq 1$.

De même, lorsque la décomposition régulière de la matrice A est de la forme $A = D + M$ où D est diagonale, la condition de seuil associée à \mathcal{R}_0 d'après [94, 93] est

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

Nous réduisons ainsi le problème d'expression d'une condition de seuil à celui de la stabilité d'une matrice de Metzler. D'une manière générale, les conditions de seuil sont obtenues grâce aux techniques de Routh-Hurwitz appliquées à la matrice Jacobienne au DFE; mais ces conditions de Routh-Hurwitz deviennent difficile à vérifier dès lors que la dimension de la matrice est supérieure ou égale à 4.

Rappelons le théorème de Routh-Hurwitz, très utile pour montrer la stabilité d'un point d'équilibre.

Théorème 24 : (Routh-Hurwitz)[97]

Chacune des conditions suivantes est nécessaire et suffisante pour que toutes les racines du polynôme réel $f(z) = a_0 z^n + a_1 z^{n-1} + \dots + a_n$ ($a_0 > 0$) soient à partie réelle négative :

1. $a_n > 0, a_{n-2} > 0, a_{n-4} > 0, \dots; H_{n-1} > 0, H_{n-3} > 0, \dots$
2. $a_n > 0, a_{n-1} > 0, a_{n-3} > 0, \dots; H_{n-1} > 0, H_{n-3} > 0, \dots$

où H_k désigne le mineur principale d'ordre k de la matrice d'ordre n suivante :

$$\begin{pmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \cdots & a_{2n-1} \\ a_0 & a_2 & a_4 & \cdots & a_{2n-2} \\ 0 & a_1 & a_3 & \cdots & a_{2n-3} \\ 0 & a_0 & a_2 & \cdots & a_{2n-4} \\ 0 & 0 & a_1 & \cdots & a_{2n-5} \\ 0 & 0 & a_0 & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n \end{pmatrix}$$

En appliquant ce théorème aux polynômes réels de degré inférieur à 5, on observe les résultats ci-dessous :

polynômes	conditions nécessaires et suffisantes pour que toute racine soit à partie réelle négative
$a_0 z^2 + a_1 z + a_2$	$a_2 > 0, a_1 > 0$
$a_0 z^3 + a_1 z^2 + a_2 z + a_3$	$a_3 > 0, a_1 > 0, a_1 a_2 > a_0 a_3$
$a_0 z^4 + a_1 z^3 + a_2 z^2 + a_3 z + a_4$	$a_4 > 0, a_2 > 0, a_1 > 0$ $a_3(a_1 a_2 - a_0 a_3) > a_1^2 a_4$

Parlons donc à présent de l'analyse de la stabilité locale et globale des systèmes différentiels non linéaires et de l'utilisation du taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 à cet effet.

4.5 Stabilité asymptotique locale et globale des systèmes dynamiques

4.5.1 Quelques définitions nécessaires en systèmes dynamiques

Définition 7 : (Système dynamique à temps continu)

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

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

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

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

Définition 8 : (système dynamique monotone)

Soit un système dynamique dont le flow est $\phi_t : x \mapsto \phi_t(x)$.

Ce système dynamique est dit **monotone** s'il est défini sur un espace métrique ordonné et s'il possède la propriété suivante :

$$t \geq 0, x \leq y \Rightarrow \phi_t(x) \leq \phi_t(y)$$

4.5.2 Les systèmes autonomes

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

$$\dot{x} = X(x) \tag{4.7}$$

Nous supposons que $X : \Omega \subset \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}^n$ est continue et satisfait des conditions telles qu'une solution du système (4.7) existe en tout point, est unique et dépend de manière continue des conditions initiales. Les états stationnaires ou points d'équilibre du système (4.7) sont les points $x_0 \in \Omega$ satisfaisant $X(x_0) = 0$. Pour chaque $x \in \Omega$, nous notons par $X_t(x)$ la solution de (4.7) satisfaisant $X_0(x) = x$. Nous supposons que X satisfait des conditions telles que $X_t(x)$ est continue en (t, x) .

Définition 9 : (trajectoire, orbite)

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

Définition 10 : (ensembles limites)

Les hypothèses et notations étant celles de la définition précédente, on suppose de plus que Ω est un espace topologique séparé . Soit x un point de Ω ;

soit $I_x = \{t \in \mathbb{R}; X_t(x) \text{ est défini}\}$;

- on suppose I_x non borné à droite.

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

- on suppose I_x non borné à gauche.

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

Définition 11 : (bassin d'attraction d'un point d'équilibre)

Soit $x_0 \in \Omega$ un point d'équilibre du système (4.7) .

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

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

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

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

Définition 12 :(orbite périodique attractive, répulsive)

Supposons que Ω est un espace topologique séparé . Soit \mathbb{O} une orbite périodique de période $T > 0$. Supposons de plus l'espace Ω muni d'une distance d telle que sa topologie soit associée à cette distance .

- On dira que l'orbite périodique \mathbb{O} est attractive (resp répulsive) s'il existe un voisinage W de \mathbb{O} tel que, pour tout $x \in W$ et tout $t \in \mathbb{R}$ vérifiant $t \geq 0$ (resp vérifiant $t \leq 0$) , $X_t(x)$ soit défini et

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} d(X_t(x), \mathbb{O}) = 0 \text{ (resp } \lim_{t \rightarrow -\infty} d(X_t(x), \mathbb{O}) = 0)$$

- On appelle bassin d'attraction (resp de répulsion) de l'orbite périodique \mathbb{O} l'ensemble des $z \in \Omega$ dont l'ensemble ω -limite $\omega(z)$ (resp l'ensemble α -limite $\alpha(z)$) est \mathbb{O}

Définition 13 :(ensemble absorbant)

Supposons que le système (4.7) est tel que X est de classe C^1 et que Ω est un ouvert de \mathbb{R}^n . Supposons de plus que cette équation admet des solutions quel que soit $t \geq 0$.

Un sous-ensemble D de Ω est dit **absorbant** suivant (4.7) si tout sous-ensemble borné D_1 de Ω satisfait $x(t, D_1) \subset D$ pour tout temps t suffisamment grand.

De même, D est dit absorbant lorsque pour toute condition initiale x_0 , il existe $t > 0$ tel que $X_t(x_0) \in D$.

Définition 14 :(ensemble invariant)

Un sous-ensemble K de Ω est dit **positivement (resp négativement) invariant** relativement à (4.7) si $x(t, K) \subset K$ pour tout $t \geq 0$ (resp $t \leq 0$), K est dit invariant si $x(t, K) = K$ pour tout t .

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

Remarque 5 : Tout compact invariant pour un système est au plus de dimension 1

Théorème 25 : Soit le système défini sur \mathbb{R}^n par

$$\dot{x} = A(x)x \quad (4.8)$$

Si pour tout $x \in \mathbb{R}^n$, $A(x)$ est une matrice de Metzler, alors le système (4.8) laisse positivement invariant l'orthant positif \mathbb{R}_+^n .

Preuve :

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

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

Sur H_i on a

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

Autrement dit, sur les ensembles H_i qui sont en fait les diverses faces de la frontière de \mathbb{R}_+^n , la restriction du système (4.8) a un champ de vecteurs qui pointe vers l'extérieur de \mathbb{R}_+^n . Donc par continuité du flow, aucune trajectoire de ce système qui commence dans \mathbb{R}_+^n n'en ressort. Ce qui démontre l'invariance positive de l'orthant positif, mettant ainsi fin à la preuve du théorème.

Définition 15 : (Stabilité d'un point d'équilibre)

Soit $x_0 \in \Omega$ un point d'équilibre du système (4.7).

On dit que x_0 est un **point d'équilibre stable** pour (4.7) ou que le système (4.7) est stable en x_0 si pour tout ε positif, il existe un nombre réel positif δ tel que pour tout $x \in \Omega$ avec $\|x(0) - x_0\| < \delta$, la solution $X_t(x(0)) = x(t)$ est définie pour tout $t \geq 0$ et satisfait $\|X_t(x(0)) - x_0\| < \varepsilon$ pour tout $t > 0$, avec $X_t(x(0)) = x(t)$

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

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

x_0 est dit **asymptotiquement stable**.

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

Définition 16 : (point d'équilibre attractif)

- Le point d'équilibre x_0 est dit **attractif** (on dira aussi que le système (4.7) est attractif en x_0) s'il existe un voisinage $D \subset \Omega$ de x_0 tel que pour toute condition initiale x commençant dans D , la solution correspondante $X_t(x)$ de (4.7) est défini pour tout $t \geq 0$ et tend vers x_0 lorsque t tend vers l'infini. En d'autres termes,

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

pour toute condition initiale $x \in D$;

- le point x_0 est dit **globalement attractif** si $\lim_{t \rightarrow \infty} X_t(x) = x_0$ pour toute condition initiale $x \in \Omega$.

Définition 17 : x_0 est un point d'équilibre **asymptotiquement stable** pour le système (4.7) s'il est stable et attractif.

Définition 18 : Soit un ensemble M auquel on associe l'ensemble

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

où $\gamma^+(x)$ est l'orbite positif de x .

L'ensemble $A_\omega(M)$ est appelé **région d'attraction faible de M**.

On dit que M est un **attracteur faible** si $A_\omega(M)$ est un voisinage de M .

Définition 19 On appelle **première prolongation** de x l'ensemble $\mathcal{D}^+(x)$ défini par :

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

Le théorème de Bathia-Szegö que nous allons énoncer est très important et très utilisé lors de l'analyse des modèles dynamiques. Il permet de conclure que, pour un ensemble compact et attracteur faible, la première prolongation est un compact asymptotiquement stable et positivement invariant.

Théorème 26 [Bathia-Szegö] :

Si M est un compact attracteur faible, alors la première prolongation positive $\mathcal{D}^+(M)$ de M est un ensemble compact asymptotiquement stable et positivement invariant.

Définition 20 : (point d'équilibre relativement stable)

Soit K un ensemble positivement invariant de Ω dont l'intérieur est non vide et connexe. Soit $x_0 \in K$ un point d'équilibre de (4.7).

Le système (4.7) est dit **relativement stable** en x_0 par rapport à K si pour tout $\varepsilon > 0$, il existe un nombre réel positif δ tel que pour tout $x \in K$ avec $\|x(0) - x_0\| < \delta$, la solution $x(t) = X_t(x(0))$ est définie pour tout $t \geq 0$ et satisfait $\|x(t) - x_0\| < \varepsilon$ pour tout $t \geq 0$. Si de plus le point d'équilibre x_0 est attractif, c'est à dire $\lim_{t \rightarrow \infty} X_t(x(0)) = x_0$ pour toute condition initiale $x \in K$, on dira alors que x_0 est relativement asymptotiquement stable par rapport à K .

Passons à présent à quelques résultats de la théorie de Lyapunov, très importante également pour la stabilisation d'un système dynamique.

4.5.3 Les fonctions de Lyapunov et de LaSalle

Soit $V : \Omega \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction continue ;

Définition 21 :

- La fonction V est dite **définie positive** si $V(x_0) = 0$ et $V(x) > 0$ dans un voisinage Ω_0 de x_0 pour tout $x \neq x_0$ dans ce voisinage ;
- La fonction V est dite **définie négative** si $-V$ est définie positive ;
- La fonction V est dite **sémi-définie positive** si $V(x_0) = 0$ et $V(x) \geq 0$ dans un voisinage Ω_0 de x_0 .

Définition 22 : (fonction de Lyapunov)

Une fonction V de classe C^1 définie positive et dont la dérivée \dot{V} par rapport au système (4.7) est définie négative sur Ω est appelée **fonction de Lyapunov stricte** pour le système (4.7).

Si V est de classe C^1 , sémi-définie positive et $\dot{V} \leq 0$ pour tout $x \in \Omega$, alors V est une **fonction de LaSalle** pour le système (4.7).

La recherche d'une fonction de Lyapunov est généralement compliquée et on a intérêt à se laisser guider par la nature du système étudié . Ainsi, c'est l'étude de l'énergie totale d'un système mécanique qui a conduit à la notion de fonction de Lyapunov.

La fonction V étant supposée de classe C^1 de $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ dans \mathbb{R} , sa dérivée \dot{V} le long des trajectoires du système (4.7) est donné par

$$\begin{aligned}\dot{V}(x) &= \frac{d}{dt}V(X_t(x))|_{t=0} \\ &= \langle X_t(x), \nabla V(x) \rangle \\ &= \sum_{i=1}^n \frac{\partial V(x)}{\partial x_i} X_i(x)\end{aligned}$$

où $\langle \cdot, \cdot \rangle$ est le produit scalaire dans \mathbb{R}^n .

La théorie de Lyapunov joue un rôle central dans l'étude théorique de la stabilisation des systèmes non linéaires.

Théorème 27 : *(stabilité au sens de Lyapunov)*

- Si la fonction V est défini positive et \dot{V} sémi-définie négative sur Ω , alors le point d'équilibre x_0 est stable pour le système (4.7).
- Si la fonction V est défini positive et \dot{V} définie négative sur Ω , alors x_0 est un point d'équilibre asymptotiquement stable pour le système (4.7).

Ce théorème nous dit que pour montrer qu'un point d'équilibre x_0 est stable, il suffit de trouver une fonction de Lyapunov en ce point. De plus, afin d'utiliser le théorème original de Lyapunov pour prouver la stabilité asymptotique d'un système donné, nous devons trouver une fonction V définie positive dont la dérivée \dot{V} est définie négative.

En général, il s'agit là d'une tâche difficile. La condition sur la dérivée \dot{V} peut être allégée en employant le **principe d'invariance de LaSalle** que nous présentons ci-dessous et dont la démonstration se trouve dans [71].

4.5.4 Le principe d'invariance de LaSalle

Théorème 28 : *(Principe d'invariance de LaSalle)*

Soit Ω un sous-ensemble de \mathbb{R}^n ; supposons que Ω est un ouvert positivement invariant pour le système (4.7). Soit $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction de classe C^1 pour (4.7) en x_0 telle que :

1. $\dot{V}(x) \leq 0$ sur Ω ;
2. soient $E = \{x \in \Omega; \dot{V}(x) = 0\}$ et L le plus grand ensemble positivement invariant par X et contenu dans E .

Alors, toute solution bornée commençant dans Ω tend vers l'ensemble L lorsque le temps tend vers l'infini.

Ce théorème est un outils très utile pour l'analyse des systèmes ; à la différence du théorème de Lyapunov, il n'exige ni de la fonction V d'être définie positive, ni de sa dérivée d'être définie négative. Cependant, il fournit seulement des informations sur l'attractivité du système considéré au point d'équilibre x_0 . Par exemple, il ne peut être employé pour prouver que des solutions tendent vers un point d'équilibre que lorsque l'ensemble L est réduit à ce point d'équilibre. Il n'indique pas si ce point d'équilibre est stable ou pas. Lorsque nous voulons établir la stabilité asymptotique d'un point d'équilibre x_0 de Ω , nous employons le corollaire suivant qui est une conséquence du principe d'invariance de LaSalle.

Corollaire 5 : *Supposons que $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ est un ouvert connexe tel que $x_0 \in \Omega$.*

Soit $V : \mathbb{U} \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction définie positive et de classe C^1 telle que $\dot{V}(x) \leq 0$ sur \mathbb{U} . Soit $E = \{x \in \mathbb{U}; \dot{V}(x) = 0\}$; supposons que le plus grand ensemble positivement invariant contenu dans E est réduit au point x_0 .

Alors x_0 est un point d'équilibre asymptotiquement stable pour le système (4.7).

Si ces conditions sont satisfaites pour $\mathbb{U} = \Omega$ et si de plus V est propre sur Ω , c'est à dire $\lim_{\|x\| \rightarrow +\infty} V(x) = +\infty$, alors toutes les trajectoires sont bornées pour tout $t \geq 0$ et x_0 est un point d'équilibre globalement asymptotiquement stable pour le système (4.7).

Ce résultat contient le théorème de Lyapunov comme un cas spécial. Il faut noter que l'ensemble Ω n'a pas besoin d'être borné. Cependant, lorsque l'ensemble $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ n'est pas un sous-ensemble ouvert de \mathbb{R}^n , Bhatia et Szegö [56] ont donné des conditions nécessaires et suffisante du type LaSalle sur la stabilité des systèmes autonomes. Ce résultat est présenté dans le théorème suivant :

Théorème 29 : *([56], théorème 3.7.11, page 346)*

Soit Ω un ensemble compact positivement invariant pour le flow décrit par le système d'équations différentielles (4.7). Soit V une fonction de classe C^1 définie sur Ω . Supposons $\dot{V}(x) \leq 0$ pour tout $x \in \Omega$; soit L le plus grand ensemble invariant contenu dans E . On suppose que :

1. *L attire toutes les solutions issues de Ω , c'est à dire $\lim_{t \rightarrow +\infty} d(X_t(x), L) = 0$ où d est la distance entre $X_t(x)$ et L ;*
2. *S est le plus petit ensemble relativement asymptotiquement stable par rapport à Ω contenant L .*

Si ces hypothèses sont satisfaites alors L est relativement asymptotiquement stable par rapport à Ω .

Une conséquence immédiate de ce théorème est le corollaire suivant :

Corollaire 6 : Sous les hypothèses du théorème précédent, si l'ensemble L est réduit au point $x_0 \in \Omega$, alors x_0 est un point d'équilibre globalement asymptotiquement stable pour le système (4.7) défini sur Ω .

4.5.5 Quelques notions utiles pour stabiliser un système

Définition 23 : Considérons le système (4.7) avec X de classe C^1 et Ω un ouvert de \mathbb{R}^n .

- X est de **type K** dans Ω si pour tout i , $X_i(a) \leq X_i(b)$ quel que soit a et b dans Ω vérifiant $a_k \leq b_k$ et $a_i = b_i$, ($i \neq k$ et $i, k = 1, 2, \dots, n$);
- on dira que Ω est **p-convexe** si $tx + (1-t)y \in \Omega$, pour tout $t \in [0, 1]$, chaque fois que $x, y \in \Omega$ et $x \leq y$;
- on dira que le système (4.7) est un **système coopératif** si

$$\frac{\partial X_i(x)}{\partial x_j} \geq 0, i \neq j, x \in \Omega$$

et Ω est *p-convexe*;

- on dira que le système (4.7) est un **système compétitif** si

$$\frac{\partial X_i(x)}{\partial x_j} \leq 0, i \neq j, x \in \Omega$$

et Ω est *p-convexe*.

La matrice d'un système coopératif est une **matrice coopérative** et la matrice d'un système compétitif est une **matrice compétitive**. D'autre part, on a également la définition suivante

Définition 24 : La matrice A est appelée **matrice coopérative** s'il existe une matrice carrée diagonale $H = \text{diag}(\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n)$ avec $\varepsilon_i = \pm 1$, telle que $H A H$ soit une matrice de Metzler.

On dit que A est une **matrice compétitive** si $-A$ est coopérative.

Définition 25 : (dissipativité du modèle)

Un modèle dynamique est dit **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 ,

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

Pour montrer qu'une solution périodique non triviale d'une équation différentielle est asymptotiquement stable, nous pourrions quelques fois utiliser le théorème suivant de Muldowney :

Théorème 30 (Muldowney[38]) :

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

$$\dot{y}(t) = A^{[2]}(t) y \tag{4.9}$$

est asymptotiquement stable, où $A(t) = \frac{\partial f}{\partial x}(x(t))$ est la matrice Jacobienne du système $\dot{x} = f(x)$ au point $x(t)$ et $A^{[2]}$ est la deuxième matrice composée (« compound matrix ») de $A(t)$.

La définition et la méthode de calcul de la deuxième matrice composée $A^{[2]}(t)$ sont données un peu plus bas dans ce chapitre dans la définition 29. Pour voir à quoi correspond la matrice $A^{[2]}(t)$, bien vouloir s'y rapporter.

Théorème 31 : Si sur un compact positivement invariant Ω contenant un point d'équilibre x_0 , il existe une fonction $V \in C^1(\Omega, \mathbb{R})$ tel que

1. $\dot{V}(x) = \langle \nabla V(x), X(x) \rangle \leq 0$ pour tout $x \in \Omega$,
2. la restriction de X au plus grand ensemble positivement invariant M contenu dans $\{x \in \Omega, \dot{V}(x) = 0\}$ est asymptotiquement stable,

alors x_0 est un point d'équilibre asymptotiquement stable pour le système (4.7).

La preuve de ce théorème se trouve dans le papier de LaSalle [71](1968) ou dans le livre classique de N.P. Bhatia et G.P. Szegö [56](1967).

Ce théorème est un cas particulier du principe de réduction.

Théorème 32 :(Seibert [98, 99])

Nous considérons un système dynamique sur un espace métrique local X . Soient $K \subset Y$, deux sous-ensembles compacts positivement invariants de X .

1. Si K est asymptotiquement stable relativement à Y et si Y est stable dans X , alors K est stable dans X ;
2. si K est un attracteur relativement à Y et si Y est un attracteur de X , alors K est un attracteur faible de X ;
3. si K est asymptotiquement stable relativement à Y et si Y est asymptotiquement stable relativement à X , alors K est asymptotiquement stable relativement à X .

Définition 26 :(matrice réductible, matrice irréductible)

Soit $A \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice carrée.

On dira que la matrice A est **réductible** si et seulement si il existe une matrice P dite **matrice de permutation** telle que

$$P^T A P = \begin{pmatrix} A_1 & A_2 \\ 0 & A_3 \end{pmatrix}$$

La matrice A est dite **irréductible** si et seulement si elle n'est pas réductible.

Définition 27 :(matrice fortement connexe)

On dira qu'une matrice A est **fortement connexe** si elle est irréductible.

Théorème 33 : Soit $A \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$.

Le spectre de la matrice A est contenu dans la réunion des disques dont les centres sont les coefficients diagonaux a_{ii} de la matrice A et dont les rayons respectifs sont les sommes des valeurs absolues des coefficients extra-diagonaux des lignes correspondantes.

En d'autres termes, pour tout indice i tel que $1 \leq i \leq n$, si on pose $r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|$, alors

$$SP(A) \subset \cup_{i=1}^n B(a_{ii}, r_i)$$

Lemme 2 : Soit $A \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice carrée

Si A est une matrice singulière, alors il existe un indice i_0 tel que

$$|a_{i_0 i_0}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{i_0 j}|.$$

En d'autres termes, le terme diagonal $a_{i_0 i_0}$ est dominé par la ligne i_0 .

Preuve du lemme :

Soit n un entier naturel quelconque fixé ; on va supposer que A est une matrice singulière. On va aussi faire l'abus de noter la matrice A et l'endomorphisme de \mathbb{R}^n correspondant par le même symbole A . Puisque A est singulière, $\text{Ker}(A) \neq \{0\}$; soit $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T \in \text{Ker}(A)$; soit i_0 l'indice de la composante de x telle que $|x_{i_0}|$ réalise la norme du maximum de x (c'est à dire $|x_{i_0}| = \max_{1 \leq i \leq n} |x_i| = \|x\|_\infty$).

$$\begin{aligned} Ax = 0 &\Rightarrow (Ax)_{i_0} = \sum_{j=1}^n a_{i_0 j} x_j = 0 \\ &\Rightarrow -a_{i_0 i_0} x_{i_0} = \sum_{j=1, j \neq i_0}^n a_{i_0 j} x_j \\ &\Rightarrow |a_{i_0 i_0}| |x_{i_0}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{i_0 j}| |x_j| \\ &\leq |x_{i_0}| \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{i_0 j}| \end{aligned}$$

Puisque $x_{i_0} \neq 0$, il vient enfin que

$$|a_{i_0 i_0}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{i_0 j}|$$

Ce qui achève la preuve du lemme.

Pour ce lemme, on a le corollaire suivant qui se trouve même être plus adapté au théorème que le lemme.

Corollaire 7 : Soit $A = (a_{ij}) \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice carrée

Si A est une matrice singulière, alors il existe un indice i_0 tel que

$$|a_{i_0 i_0}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_0}^n |a_{j i_0}|$$

En d'autres termes, le terme général $a_{i_0 i_0}$ est dominé par la colonne i_0

La démonstration est identique à celle du lemme précédent ; cependant on remplace la matrice A par sa transposée A^T qui a les mêmes propriétés de régularité que la matrice A .

Preuve du théorème 33 :

Soit la matrice $A = (a_{ij}) \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$; pour tout $\lambda \in SP(A)$, $A - \lambda I$ est une matrice singulière. En utilisant le lemme précédent on peut dire que pour tout $\lambda \in SP(A)$, il existe $i_\lambda \in \mathbb{N}, 1 \leq i_\lambda \leq n$ tel que

$$|a_{i_\lambda i_\lambda}| \leq \sum_{j=1, j \neq i_\lambda}^n |a_{i_\lambda j}|$$

Si on pose $r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|$, la phrase précédente peut encore s'écrire comme suit : pour tout $\lambda \in SP(A)$, il existe $i_\lambda \in \mathbb{N}, 1 \leq i_\lambda \leq n$ tel que $\lambda \in B(a_{i_\lambda i_\lambda}, r_{i_\lambda})$. Si on considère les boules $B(a_{ii}, r_i)$ pour tout $i, 1 \leq i \leq n$, il vient que tout $\lambda \in SP(A)$ est dans l'une d'entre elles; on peut donc dire que $\lambda \in \cup_{i=1}^n B(a_{ii}, r_i)$.

Ce qui achève la démonstration.

Le corollaire suivant se trouve être plus adapté à la notion de dominance colonne

Corollaire 8 : *Soit $A = (a_{ij}) \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice carrée*

Le spectre de la matrice A est contenu dans la réunion des disques dont les centres sont les coefficients diagonaux a_{ii} de la matrice A et dont les rayons respectifs sont les sommes des valeurs absolues des coefficients extra-diagonaux des colonnes correspondantes. En d'autres termes, pour tout $i, 1 \leq i \leq n$, si on pose $r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ji}|$, alors

$$SP(A) \subset \cup_{i=1}^n B(a_{ii}, r_i)$$

Corollaire 9 : *Si une matrice A est à diagonale dominante stricte, alors elle est inversible.*

Preuve :

Il s'agit d'une conséquence du théorème 33 et du corollaire 7. En effet si A est à diagonale stricte, alors pour tout i tel que $1 \leq i \leq n$, on a $|a_{ii}| > r_i$ ($r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ji}|$, si ce sont les colonnes qui sont concernées, ou $r_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|$ si ce sont les lignes qui sont concernées). Donc aucune des boules $B(a_{ii}, r_i)$ ne contient l'origine de \mathbb{C} . Par conséquent aucune des valeurs propres de A ne peut être nulle.

Corollaire 10 : *Soit A une matrice carrée.*

Si A est une matrice compartimentale à diagonale dominante stricte, alors A est asymptotiquement stable.

Preuve :

Dans le théorème de Hadamard-Frobenius qui est en fait le corollaire 9, le spectre de A peut se retrouver dans n'importe lequel des demi-plans complexes où il y a des coefficients diagonaux de A . Le fait que A soit une matrice compartimentale fait que ses coefficients diagonaux se retrouvent sur le demi-axe réel gauche du plan complexe. On peut donc dire que toutes les valeurs propres de A sont dans les boules strictement incluses dans le demi-plan complexe gauche. D'où la stabilité asymptotique de la matrice A .

Théorème 34 : *Soit $A \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$ une matrice de Metzler, stable qui admet une valeur propre nulle dont la multiplicité algébrique est égale à la multiplicité géométrique ; alors il existe un vecteur $V \in \mathbb{R}_+^n, V \gg 0$ tel que $AV \leq 0$*

Preuve :

Toute matrice de Metzler $A \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$ peut s'écrire $A = P^T \hat{A} P$, où P est une matrice de permutation des vecteurs de la base canonique de \mathbb{R}^n , et \hat{A} une matrice bloc triangulaire supérieure (ou inférieure) dont tous les blocs diagonaux sont irréductibles. Dans cette décomposition tous les blocs hors de la diagonale de la matrice \hat{A} sont constitués de termes positifs. Soit A une matrice de Metzler stable, \hat{A} la matrice bloc diagonale supérieure vérifiant la propriété ci-dessus ; on a

$$PAP^T = \begin{pmatrix} \hat{a}_{11} & 0 & \cdots & 0 \\ \hat{a}_{21} & \hat{a}_{22} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & 0 \\ \hat{a}_{s1} & \hat{a}_{s2} & \cdots & \hat{a}_{ss} \end{pmatrix}$$

On suppose que l'ordre des matrices blocs diagonales dans \hat{A} est décroissant. Si 0 est une valeur propre de A d'ordre r , alors $\hat{a}_{ii} = 0$ pour $s - r - 1 < i < s$ et $\hat{a}_{ji} = 0$ pour $s - r - 1 \leq i \leq s$ et $s - r - 1 \leq j \leq s$. Posons

$$\hat{A}_s = \begin{pmatrix} \hat{a}_{11} & 0 & \cdots & 0 \\ \hat{a}_{21} & \hat{a}_{22} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & 0 \\ \hat{a}_{s-r,1} & \hat{a}_{s-r,2} & \cdots & \hat{a}_{s-r,s-r} \end{pmatrix} \in \mathbb{M}_{n-r}(\mathbb{R})$$

la matrice bloc diagonale de PAP^T correspond à la partie dont les matrices blocs diagonales sont non nulles. \hat{A} est une matrice de Metzler asymptotiquement stable. En appliquant la propriété 3) du théorème (21), il existe un vecteur $c \in \mathbb{R}_+^{n-r}, c \gg 0$ tel que

$\hat{A}_s c \ll 0$. Considérons le vecteur $\hat{V} = (c, b) \in \mathbb{R}_+^n$ avec $b \in \mathbb{R}_+^r, b \gg 0$ quelconque ; alors $\hat{A}\hat{V} \leq 0$. Soit le vecteur $V = P\hat{V}; V \gg 0$ car $P \gg 0$; alors $AV \leq 0$.

Les résultats de stabilité s'étendent du domaine des systèmes différentiels autonomes en général aux systèmes coopératifs et compartimentaux spécialisés. L'article de Jacquez et Simon [104] comporte un compte rendu des principaux résultats sur la stabilité des systèmes compartimentaux ; ces résultats sont dû à Maeda et al [105] et à Sanberg [106]. Cependant le résultat suivant qui est dû à Jacquez et al est plus général :

Théorème 35 : *Soit un système de type $\dot{x} = X(x)$, de classe C^1 . On suppose que la matrice Jacobienne de X est une matrice compartimentale pour tout $x \in \mathbb{U} \subset \mathbb{R}^n$.*

1. *la fonction $x \in \mathbb{U} \mapsto \sum_{i=1}^n |X_i(x)|$ est monotone décroissante le long des trajectoires solutions du système.*
2. *Toute trajectoire solution du système est soit non bornée, soit convergente vers l'ensemble des solutions du système.*

En effet, la matrice Jacobienne de X en tout point de \mathbb{U} étant compartimentale, tout point d'équilibre du système est localement stable (une matrice compartimentale est une matrice de Metzler asymptotiquement stable). Le principe d'invariance de LaSalle est l'équivalent de la deuxième conclusion du théorème. Ce résultat peut être considéré comme une étape dans la preuve de la conjecture de Markus-Yamabe-Hartman, (Markus et Yamabe [100], Hartman [101]) sur l'étude de la stabilité des équations différentielles.

Conjecture :(Markus-Yamabe-Hartman)

Soit X un champs de vecteurs de classe C^1 défini sur un convexe $\mathbb{U} \in \mathbb{R}^n$. On suppose que

1. $X(0) = 0$
2. la matrice Jacobienne de X en tout point $x \in \mathbb{U}$ a toutes ses valeurs propres dans le demi-plan complexe gauche (c'est à dire à partie réelle négative) ;

alors 0 est un point d'équilibre globalement asymptotiquement stable pour le système d'équations différentielles $\dot{x} = X(x)$ sur \mathbb{U} .

Lorsque la matrice Jacobienne du champ de vecteurs X en tout point $x \in \mathbb{U}$ est une matrice compartimentale, le théorème 35 en est une réponse.

Définition 28 : Un point d'équilibre x_0 est dit globalement asymptotiquement stable relativement à un ouvert Ω , s'il est asymptotiquement stable et que son bassin d'attraction contient Ω .

Remarque 6 : Un point d'équilibre est attractif (respectivement répulsif) si et seulement si son bassin d'attraction (respectivement de répulsion) est un voisinage de ce point.

Théorème 36 : (Poincaré-Bendixson)

Soit X un champ de vecteurs différentiable de classe C^p ($p \geq 1$) défini sur un ouvert Ω d'un espace affine ε de dimension 3 ; x un point de Ω dont l'ensemble ω -limite $\omega(x)$ (resp l'ensemble α -limite $\alpha(x)$) est non vide, compact, contenu dans Ω et ne contient aucun point d'équilibre .

Alors $\omega(x)$ (resp $\alpha(x)$) est une orbite périodique.

Ce théorème 36 de Poincaré-Bendixson dit en clair que toute trajectoire bornée qui ne converge pas vers un point d'équilibre est soit une orbite périodique fermée, soit converge vers une orbite périodique lorsque $t \rightarrow +\infty$.

Une autre implication de ce théorème 36 de Poincaré-Bendixson est la suivante :
« tout compact non vide positivement invariant ou négativement invariant contient soit un point d'équilibre, soit un cycle limite ».

Lemme 3 : Si A_3 est une matrice de Metzler irréductible telle que $0 < A_3 < \bar{A}_3$, alors $\alpha(A_3) < \alpha(\bar{A}_3)$.

Preuve :

Il existe une constante positive m telle que

$$0 \leq A_3 + mI \leq \bar{A}_3 + mI$$

Puisque A_3 est irréductible, $A_3 + mI$ l'est également. D'après le théorème (20) de Perron-Frobenius [55], nous avons

$$\rho(A_3 + mI) = \rho(A_3) + m$$

où $\rho(A_3 + mI)$ désigne le rayon spectral de la matrice $A_3 + mI$. Nous déduisons que $\rho(\bar{A}_3 + mI) - I = \alpha(\bar{A}_3)$; nous pouvons donc conclure que $0 < \alpha(A_3) < \alpha(\bar{A}_3)$.

Définition 29 : (Matrice composée ou « Compound matrix »)

En dimension n , on appelle matrice composée (« compound matrix » [102]), et on note $A^{[2]}$, d'une matrice A quelconque d'ordre n la matrice $A^{[2]} = (A_{ij})$ définie par

$$A_{ij} = \begin{cases} a_{i_1 i_1} + a_{i_2 i_2} & \text{si } (i)=(j) \\ (-1)^{r+s} a_{i_r j_s} & \text{si on a exactement une entrée } i_r \text{ de } (i) \text{ qui n'apparaît pas dans } (j) \\ & \text{et une entrée } j_s \text{ de } (j) \text{ qui n'apparaît pas dans } (i) \\ 0 & \text{si aucune entrée de } (i) \text{ n'apparaît dans } (j). \end{cases}$$

où $(i) = (i_1, i_2), (j) = (j_1, j_2); 1 \leq i_1 \leq i_2 \leq n, 1 \leq j_1 \leq j_2 \leq n$.

Application

- pour $n = 2, (1) = (1, 2)$ et $A^{[2]} = tr(A) = a_{11} + a_{22}$
- pour $n = 3, (1) = (1, 2); (2) = (1, 3); (3) = (2, 3)$

$$A^{[2]} = \begin{pmatrix} a_{11} + a_{22} & a_{23} & -a_{13} \\ a_{32} & a_{11} + a_{33} & a_{13} \\ -a_{31} & a_{21} & a_{22} + a_{33} \end{pmatrix}$$

- pour $n = 4, (1) = (1, 2); (2) = (1, 3); (3) = (1, 4), (4) = (2, 3), (5) = (2, 4), (6) = (3, 4)$

$$A^{[2]} = \begin{pmatrix} a_{11} + a_{22} & a_{23} & a_{24} & -a_{13} & -a_{14} & 0 \\ a_{32} & a_{11} + a_{33} & a_{34} & a_{12} & 0 & -a_{14} \\ a_{42} & a_{43} & a_{11} + a_{44} & 0 & a_{12} & a_{13} \\ -a_{31} & a_{21} & 0 & a_{22} + a_{33} & a_{34} & -a_{24} \\ -a_{41} & 0 & a_{21} & a_{43} & a_{22} + a_{44} & a_{23} \\ 0 & -a_{41} & a_{31} & -a_{42} & a_{32} & a_{33} + a_{44} \end{pmatrix}$$

Définition 30 : (valeurs propres de la matrice composée)

Soit $\sigma(A) = \{\lambda_1, \dots, \lambda_n\}$ le spectre de la matrice A ; le spectre de la matrice $A^{[2]}$ sera donné par :

$$\sigma(A^{[2]}) = \{\lambda_i + \lambda_j; 1 \leq i < j \leq n\}$$

Lemme 4 : Une matrice A d'ordre n est stable si et seulement si les deux conditions suivantes sont satisfaites

1. la "compound matrix" $A^{[2]}$ est stable ;
2. $(-1)^n \det(A) > 0$

La remarque suivante est utile pour la stabilité d'une matrice Metzler irréductible car dans cette thèse, nous aurons à faire la plupart du temps aux matrices A telles que la deuxième matrice composée $A^{[2]}$ soit Metzler irréductible.

Remarque 7 : Nous savons d'après [55] qu'une matrice A Metzler irréductible est stable si et seulement s'il existe un vecteur ligne positif $a \gg 0$ tel que $a.A < 0$.

4.6 Modélisation Mathématique

4.6.1 Qu'est ce qu'un modèle mathématique

Il s'agit là d'une grande question qui fait l'objet de débats philosophiques sans fins. Ce qui suit est une position qui n'est certes pas universelle mais qui est néanmoins partagée, entre autres, par beaucoup d'ingénieurs et d'automaticiens. Si l'on considère un processus ou un phénomène dont on veut rendre compte ; nous entendons par là un objet réel, non formalisé. On peut par exemple s'intéresser à son fonctionnement ou bien à son évolution dans le temps. On établit à partir de diverses données, en faisant un certain nombre d'hypothèses, un certain nombre d'expressions mathématiques qui constituent le modèle. Le processus qui consiste à construire les équations en relation avec le comportement dynamique du phénomène s'appelle « Modélisation Mathématique ».

On attend du modèle qu'il puisse permettre de décrire et de prédire le comportement du système lorsque ce dernier est soumis à des influences externes. On doit pouvoir raisonner, calculer et tirer des conclusions à partir du modèle qui s'avéreront vraies pour le système réel.

Cette construction répond à un but qui doit être clairement explicité, pour plusieurs raisons.

Tout d'abord il s'agit d'une démarche interdisciplinaire ; en conséquence les objectifs doivent être clairs pour tous les intervenants.

Ensuite si la nature du modèle et les méthodes utilisées sont fortement influencées par la nature de l'objet investigué, il n'en reste pas moins que la complexité de la description mathématique dépendra des objets recherchés.

En outre, l'objet réel et son modèle mathématique sont de natures différentes. Pour diverses raisons, le modèle est généralement une représentation imparfaite, incomplète de l'objet : soit par manque de connaissances, soit du fait d'une simplification délibérée pour des raisons pratiques, soit les deux à la fois. Le modèle est généralement un compromis entre les retombées espérées et les moyens nécessaires à mettre en oeuvre (temps, expérimentations, moyens de calculs, possibilités techniques). Nous obtenons donc un modèle du système réel, plus ou moins satisfaisant compte tenu des objectifs et des moyens disponibles.

On part donc de données initiales obtenues sur le terrain, mais aussi de connaissances a priori, provenant d'un corpus de loi (mécanique, physique, chimie, biologie...). On parlera de **modèles phénoménologiques** (pour les modèles de connaissances). Par ailleurs on peut avoir un **modèle de comportements** construit à partir de données. Le modèle final pouvant être obtenu par une agrégation de modèles partiels phénoménologiques et de comportement. L'élaboration du modèle relie des variables choisies qui représentent en un certain sens l'état du système et des paramètres qui caractérisent leur relation. Ces paramètres doivent être identifiés. Autrement dit, on leur attribue des valeurs du mieux que l'on peut. Il existe des algorithmes pour cela ou on en invente.

Une fois le modèle établi, on résout numériquement ou analytiquement les équations du modèle pour calculer les grandeurs mesurables. Ensuite, on confronte avec l'expérience. Cela signifie que l'on compare avec les résultats donnés par le modèle et ceux donnés par le système réel. Comparer signifie que l'on s'est donné un critère. On ajuste alors la structure du modèle (réconception) et /ou on ajuste les paramètres jusqu'à ce que l'on soit satisfait : le modèle a atteint son but.

La modélisation et la simulation doivent s'employer avec discernement. Elles constituent une approche pour développer de manière synthétique la structure et le fonctionnement du système, mais cette approche doit être coordonnée avec des recherches menées sur le terrain.

A partir de ce qui vient d'être dit, plusieurs remarques doivent être faites. Tout d'abord il faut être conscient que les modèles exacts sont très rares (en existe-t-il vraiment ?).

De plus, des résultats mathématiques élégants établis à partir d'un modèle inadéquat peuvent conduire à des résultats négatifs. Comme anecdote on peut citer Clifford Truesdell qui estime que les travaux de Fourier sur la théorie de la propagation de la chaleur ont été désastreux. En effet parcequ'il existait une méthode simple pour intégrer l'équation

de la chaleur, on n'a pas remis en cause la validité du modèle et on ne s'est pas demandé si la chaleur se comportait bien comme Fourier l'avait dit. Truesdell va jusqu'à dire que le succès mathématique de la méthode de Fourier a fait reculer la thermodynamique de plusieurs décennies, car les gens se sont contentés de faire des calculs au lieu de faire des mesures.

Parmi tous les modèles qui atteignent les objectifs demandés, le meilleur est celui qui est le plus « simple » (bien que cette notion soit délicate à préciser). En d'autres termes, c'est celui qui a besoin pour sa description en terme de structure et de paramètres du minimum d'informations. C'est le principe du rasoir d'Occam. Maintenant pour un problème donné, déterminer ce « meilleur » modèle peut être une tâche insurmontable du point de vue calcul, sans parler de critère utilisé pour déterminer le « meilleur ».

Les buts assignés à ce modèle peuvent être divers. Par exemple, l'objectif peut être de compréhension : analyse du phénomène. Mais il peut aussi avoir un motif de prédiction : évolution du système à court ou à moyen terme.

Il me faut attirer l'attention du lecteur que tout ceci ne fait pas l'unanimité. C'est ainsi que R.Thom estime que : « ce qui compte dans un modèle ce n'est pas son accord avec l'expérience comme le croit un positivisme naïf, mais au contraire sa portée ontologique, ce que le modèle affirme sur les mécanismes sous-jacents au processus étudié ».

Pour finir sur une note amusante rappelons la vieille histoire rapportée par I.Steward : « Un fermier mécontent de la production laitière de ses vaches demande conseil à l'Université la plus proche. Celle-ci constitue une équipe pluridisciplinaire dirigée par un mathématicien appliqué. Au bout d'un mois l'équipe a rédigé un rapport de 100 pages. Le fermier impatient de connaître la solution à son problème, s'assoit et commence la lecture du rapport. Celui-ci commence par : considérons une vache sphérique... »

Comme quoi les mathématiques appliquées et particulièrement la modélisation mathématique n'est pas forcément compréhensible par tous du seul fait de son application. Bien de termes purement scientifiques et spécialisés restent encore utilisés, ce qui constitue peut être un frein à sa vulgarisation.

4.6.2 Schéma d'étude générale d'un modèle épidémiologique

Considérons un modèle épidémiologique pouvant se mettre sous la forme

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 = g(x_1, x_2) \end{cases} \quad (4.10)$$

où $x_1 \in \mathbb{R}_+^{n_1}, x_2 \in \mathbb{R}_+^{n_2}$ et $g(x_1, 0) = 0$

Le vecteur x_1 représente la classe des susceptibles et les autres classes d'individus infectés non actifs; le vecteur x_2 représente la classe des infectés actifs et la classe des infectieux. Les fonctions f et g sont supposées être au moins de classe C^1 . Nous faisons un certain nombre d'hypothèses biologiques plausibles pour le modèle :

1. supposons que le système est défini sur un sous ensemble Ω compact et positivement invariant de l'orthant positif $\mathbb{R}_+^n = \mathbb{R}_+^{n_1} \times \mathbb{R}_+^{n_2}$ avec $n = n_1 + n_2$;
2. l'apparition d'individus infectieux provient des différents compartiments d'individus infectés. En d'autres termes, si la condition initiale appartient à la variété $\{x_2 = 0\}$, les trajectoires positives du système restent dans cette variété. Ce qui signifie que $\mathbb{R}_+^{n_1}$ que nous pouvons identifier à $\mathbb{R}_+^{n_1} \times 0$ dans $\mathbb{R}_+^{n_1} \times \mathbb{R}_+^{n_2}$ est invariant par le système. Ceci implique que pour tout $x_1 \in \Omega, g(x_1, 0) = 0$. Puisque g est de classe C^1 , nous pouvons écrire

$$g(x_1, x_2) = A_3(x)x_2$$

où $A_3(x)$ est une matrice $n_2 \times n_2$ continue et $x = (x_1, x_2)$;

3. supposons qu'il existe un point d'équilibre non endémique encore appelé « Disease Free Equilibrium (DFE) », $(x_1^*, 0) \in \Omega \subset \mathbb{R}_+^n$ du système. Puisque f est de classe C^1 , nous pouvons écrire

$$f(x_1, x_2) = A_1(x)(x_1 - x_1^*) + A_2(x)x_2$$

où A_1 est une matrice carrée d'ordre n_1 et A_2 une matrice d'ordre $n_1 \times n_2$.

Considérons le système pseudo-triangulaire suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = A_1(x)(x_1 - x_1^*) + A_2(x)x_2 \\ \dot{x}_2 = A_3(x)x_2 \end{cases} \quad (4.11)$$

Puisque les modèle épidémiologiques sont des systèmes épidémiologiques compartimentaux particuliers, nous déduisons que la matrice

$$\begin{pmatrix} A_1(x) & A_2(x) \\ 0 & A_3(x) \end{pmatrix}$$

est une matrice de Metzler (c'est à dire que tous les termes extra-diagonaux sont positifs).

Ajoutons à présent une hypothèse raisonnable : l'équilibre non endémique (DFE) $(x_1^*, 0) \in \Omega$, où $x^* \in \mathbb{R}_+^{n_1}$ est globalement asymptotiquement stable sur $\mathbb{R}_+^{n_1} \times 0 \cap \Omega$.

Ceci implique que pour le système $\dot{x}_1 = A_1(x)x_1$ défini dans $\mathbb{R}_+^{n_1} \times 0 \cap \Omega$, x_1^* est un équilibre globalement asymptotiquement stable.

4.6.3 Algorithme de calcul du taux de reproduction de base R_0

Nous donnons un algorithme simple pour calculer une condition équivalente à la condition de seuil. Considérons le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 = g(x_1, x_2) \end{cases}$$

Soit $x^* = (x_1^*, 0) \in \mathbb{R}_+^{n_1+n_2}$ le point d'équilibre non endémique (DFE) de ce système ; alors

$$f(x_1^*, 0) = g(x_1^*, 0) = 0$$

La matrice Jacobienne calculée au DFE peut se mettre sous la forme :

$$J = \begin{pmatrix} A_1(x_1^*) & A_2(x_1^*) \\ 0 & A_3(x_1^*) \end{pmatrix}$$

et puisque $\dot{x}_1 = A_1(x_1)x_1$ est GAS en x_1^* , la matrice $A_1(x_1^*)$ est stable, c'est à dire

$$\alpha(A_1(x_1^*)) \leq 0$$

Tous ces principes généraux trouvent leur application dans plusieurs disciplines ; à titre d'exemple, nous les utiliserons dans cette thèse pour l'analyse des modèles épidémiologiques intrahôtes de paludisme. Revenons à présent sur le système (4.11) donné par :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = A_1(x)(x_1 - x_1^*) + A_2(x)x_2 \\ \dot{x}_2 = A_3(x)x_2 \end{cases}$$

Nous allons étudier et analyser ce modèle sous les hypothèses suivantes :

H₁ : Le système (4.11) est défini sur un compact positivement invariant Ω .

H₂ : Le sous système $\dot{x}_1 = A_1(x_1^*, 0)x_1$ est globalement asymptotiquement stable.

H₃ : La matrice $A_3(x)$ est Metzler irréductible.

H₄ : Il existe une matrice \bar{A}_3 irréductible, qui majore $\mathbb{P} = \{A_3(x); x \in \Omega\}$ et ayant la propriété suivante : soit $\bar{A}_3 \notin \mathbb{P}$, soit $\bar{A}_3 \in \mathbb{P}$, c'est à dire $\bar{A}_3 = \max_{\Omega} \mathbb{P}$, et pour tout $\bar{x} \in \Omega$

tel que $\bar{A}_3 = A_3(\bar{x})$, $\bar{x} \in \partial\mathbb{R}_+^{n_2}$ (c'est à dire que les points où le maximum est réalisé sont sur la frontière).

H₅ : $\alpha(\bar{A}_3) \leq 0$

Lorsque nous regardons toutes ces hypothèses, la condition (H_2) signifie qu'en l'absence de la maladie, la population totale se stabilise au DFE. La condition (H_3) est réaliste car dans plusieurs cas, il n'existe aucun bloc de compartiment qui ne soit en interaction avec les autres. La condition (H_5) nous donne la condition de seuil pour que \bar{A}_3 soit une matrice de Metzler stable.

Remarque 8 : *L'hypothèse (H_4) donnée ici est un peu compliquée; ceci est motivé par le fait que nous cherchons le plus petit majorant afin d'obtenir la meilleure condition de seuil possible donnée par (H_5). Ceci peut arriver lorsque ce majorant se trouve être le maximum.*

Théorème 37 : *Si toutes les conditions, de (H_1) à (H_5) sont satisfaites et si $R_0 \leq 1$, alors le DFE est globalement asymptotiquement stable pour le système (4.11).*

Preuve :

Puisque \bar{A}_3 est Metzler irréductible, comme conséquence du théorème 20 de Perron-Frobenius, $\alpha(\bar{A}_3)$ appartient au spectre de \bar{A}_3 ; il existe un vecteur positif $0 \ll v_2 \in \mathbb{R}_+^{n_2}$ tel que

$$v_2^T \bar{A}_3 = \alpha(\bar{A}_3) v_2^T$$

Considérons la fonction suivante :

$$V(x) = \langle v_2, x \rangle$$

où nous identifions comme d'habitude v_2 à $(0, v_2)$ dans $\mathbb{R}_+^{n_1} \times \mathbb{R}_+^{n_2}$. $V(x)$ est une fonction de Lyapunov semi-définie positive sur Ω . La dérivée de cette fonction le long des trajectoires du système (4.11) nous donne :

$$\dot{V}(x) = v_2^T \dot{x}_2 = v_2^T A_3(x) x_2$$

En prenant en compte la condition (H_4), cette équation devient :

$$\begin{aligned} \dot{V}(x) &\leq v_2^T \bar{A}_3(x)x_2 \\ &\leq v_2^T \alpha(\bar{A}_3)x_2 \end{aligned} \quad (4.12)$$

D'après l'hypothèse (H_5) , nous avons $\dot{V}(x) \leq 0 \forall x \in \mathbb{R}_+^{n_1} \times \mathbb{R}_+^{n_2}$. Il reste à montrer que la restriction du système (4.11) est globalement asymptotiquement stable sur le plus grand ensemble invariant M contenu dans $E = \{x \in \Omega; \dot{V}(x) = 0\}$. D'après (4.12) nous avons $E = \{x \in \Omega; v_2^T \bar{A}_3(x)x_2 = 0\}$, ce qui montre que $E \subset \partial\mathbb{R}_+^{n_2} \cap \Omega$. Si pour x_2 on a $\bar{A}_3(x_2)$ maximum, il n'y a plus rien à montrer d'après (H_4) ; par contre si x_2 ne réalise pas le maximum \bar{A}_3 , nous devons prouver que $x_2 \in \partial\mathbb{R}_+^{n_2}$. Par hypothèse, $A_3(x) \leq \bar{A}_3(x)$ et $A_3(x) \neq \bar{A}_3(x)$; d'après un lemme précédent, $\alpha(A_3(x_2)) < \alpha(\bar{A}_3(x_2))$. Supposons que x_2 ne soit pas sur la frontière; c'est à dire $x_2 \gg 0$, $v_2^T A_3(x_2) \leq v_2^T \bar{A}_3(x_2) \leq 0$; v_2^T est négatif et non nul car $A_3(x)$ n'est pas singulière; nous pouvons donc dire que si $x_2 \gg 0$, alors $v_2^T A_3(x)x_2 < 0$. x_2 ne peut donc pas être dans E .

Soit $x \in M \subset \partial\mathbb{R}_+^{n_2} \cap \Omega$, il existe $i \in N_2 = [0, n_2]$ tel que $x_i(t) = 0$ pour tout $-\varepsilon \leq t < \varepsilon$ ($\varepsilon > 0$). Ainsi,

$$(\dot{x}_2)_i(t) = \sum_{j \in N_2, j \neq i} (a_3)_{ij} x_j = 0$$

donc tous les x_j pour lesquels $(a_3)_{ij} \neq 0$ sont nuls sur un interval positif. Ceci montre que pour tous les indices liés à i dans le graphe d'indice de la matrice A_3 , la composante correspondante de x_2 est nulle. Puisque la matrice $A_3(x_2)$ est irréductible, son graphe est fortement connexe; ce qui prouve que $x_2 = 0$. Donc $M \subset \mathbb{R}_+^{n_1} \cap \Omega$.

D'après l'hypothèse (H_1) , le DFE est globalement asymptotiquement stable sur M . Ce qui met fin à cette démonstration.

Comme nous l'avons dit précédemment, la stabilité asymptotique d'un système qu'elle soit locale ou globale peut être établie à l'aide d'une fonction de Lyapunov ou de LaSalle, sauf que dans ce cas il faudra conclure en utilisant le principe d'invariance de LaSalle tel que expliqué précédemment. Dans ce cas, la démonstration est assez courte comparée à ce qu'on aurait dû faire en montrant les cinq hypothèses précédentes. Dans cette thèse, nous utiliserons d'ailleurs cette méthode de démonstration la plupart du temps lorsque nous aurons à analyser la stabilité locale ou globale d'un modèle en un point d'équilibre, que ce soit l'équilibre sans maladie (DFE) ou l'équilibre endémique. Cette méthode a pour avantage le fait qu'elle « simplifie » beaucoup la démonstration, ne serait ce que de part

sa longueur. Cependant, il peut y avoir une difficulté insurmontable, à savoir la recherche d'une fonction de Lyapunov ou de LaSalle.

Commençons notre travail proprement dit dans cette thèse par ce chapitre sur les modèles de stades sanguins et d'infectivité différentielle (« staged-progression and differential infectivity »). Il s'agit d'une chaîne linéaire de Markov dans laquelle les individus infectieux passent par une série de stades sanguins, correspondant aux différentes classes d'érythrocytes parasités. En quelque sorte, nous introduisons dans notre modèle différentes classes d'érythrocytes parasités.

Chapitre 5

Analyse des modèles de stades de progression et d'infectivité différentielle

5.1 Introduction

Notre objectif dans ce chapitre est d'analyser la stabilité d'une nouvelle classe générale de modèles. Cette classe de modèles englobe en particulier les modèles de stades sanguins (« staged-progression ») et ceux d'infectivité différentielle (« differential infectivity »)[84, 103]. Le modèle de « staged-progression » est une chaîne linéaire de Markov dans laquelle les individus infectieux passent séquentiellement par une série de stades à infectivités variées. Le modèle est donné par le système différentiel suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \Lambda - \mu_S S - S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i \\ \dot{I}_1 = S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i - \alpha_1 I_1 \\ \dot{I}_2 = \gamma_1 I_1 - \alpha_2 I_2 \\ \dots \\ \dot{I}_i = \gamma_{i-1} I_{i-1} - \alpha_i I_i \\ \dots \\ \dot{I}_n = \gamma_{n-1} I_{n-1} - \alpha_n I_n \end{array} \right. \quad (5.1)$$

où S désigne la densité des individus susceptibles (par exemple la densité surfacique), I_i désigne la densité des individus infectieux de la classe i .

L'une des raisons pour lesquelles les modèles de « staged-progression » sont considérés est expliquée dans [81, 103]. Ceci est motivé par la pandémie du V.I.H/S.I.D.A qui sévit en ce moment dans le monde entier et en particulier en Afrique, et aussi par le paludisme qui constitue toujours la première cause de mortalité pour le continent Africain. Une autre

raison en est que nous voulons considérer une distribution de la période infectieuse, autre que celle distribuée exponentiellement. Si nous supposons que la distribution de la période infectieuse peut être approchée par la distribution gamma, alors nous pouvons considérer le modèle (5.1) [73, 110, 52].

Dans ce modèle, différentes classes d'individus latents (infectés mais pas infectieux) peuvent être introduites, donnant ainsi lieu à un modèle *SEIR* de « staged-progression ».

Actuellement, l'introduction de différents stades dans le modèle simple *SEIR* peut être motivée par des raisons biologiques et phénoménologiques. Par exemple, dans les modèles intra-hôtes de malaria, l'introduction de différentes classes d'érythrocytes parasités est très sensible [24, 21]. Autrement dit, si la fonction densité de la période de résidence dans les stades est connue, alors la chaîne linéaire (ou les chaînes linéaires parallèles) peut donner lieu à un bon modèle phénoménologique [63].

Enfin, nous pouvons considérer les modèles DISP, c'est à dire des chaînes linéaires parallèles avec différentes longueurs. Tous ces différents modèles peuvent être écrits sous une forme simple. Ceux considérés dans ce chapitre seront écrits sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - x \langle \beta | C y \rangle \\ \dot{y} = x \langle \beta | C y \rangle B + A y \end{cases} \quad (5.2)$$

où $x \in \mathbb{R}_+$ désigne la classe des érythrocytes non parasités ; $y \in \mathbb{R}_+^n$ désigne les différentes classes d'érythrocytes parasités ; C est une matrice d'ordre $k \times n$, positive et non nulle ; $\beta \in \mathbb{R}_+^l$ est un vecteur positif ; $\langle | \rangle$ désigne le produit euclidien intérieur ; $B \in \mathbb{R}_+^p$ est une matrice positive non nulle et A une matrice de Metzler stable [64, 116] (Une matrice de Metzler est une matrice dont les termes extra-diagonaux sont positifs).

5.2 Notations

Nous identifions les vecteurs de \mathbb{R}^n par des vecteurs colonnes $n \times 1$. $\langle | \rangle$ désigne le produit scalaire euclidien intérieur et $\|x\|_2^2 = \langle x | x \rangle$ la norme euclidienne usuelle.

$\{e_1, \dots, e_n\}$ désigne la base canonique de \mathbb{R}^n . Par exemple, $e_1 = [1, 0, \dots, 0]^T$.

Si $x \in \mathbb{R}^n$, nous désignons par x_i la i^{eme} composante de x . C'est à dire $x_i = \langle x | e_i \rangle$.

Pour les matrices A et B , nous écrirons $A \leq B$ lorsque $a_{ij} \leq b_{ij}$ pour tout i et j ; $A < B$ lorsque $A \leq B$ et $A \neq B$; $A \ll B$ si $a_{ij} < b_{ij}$ pour tout i et j . Pour la matrice A , nous désignerons par $A(i, j)$ le coefficient de la i^{eme} ligne et de la j^{eme} colonne.

I_n désigne la matrice identité d'ordre n . $I_{m,n}$ désigne la matrice d'ordre $m \times n$ avec 1 sur toute la diagonale et 0 ailleurs. $0_{p,q}$ est la matrice nulle d'ordre $p \times q$.

A^T est la matrice transposée de A . D'où $\langle x | x' \rangle = x^T x'$.

A^{-T} est la transposée de la matrice inverse de A .

5.3 Les modèles SP, SE₁ ··· E_KI₁ ··· I_nR, DI et DISP

Tout en citant quelques références au passage, nous précisons dans ce paragraphe quelques valeurs des paramètres du modèle général (5.2) pour les systèmes particuliers SP, SE₁ ··· E_kI₁ ··· I_nR, DI et DISP, afin d'analyser la stabilité du modèle en chacun des points d'équilibre avec plus de précision.

5.3.1 Le modèle SP

Le modèle (5.1) est un cas particulier du modèle (5.2) avec

$$A = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{n-1} & -\alpha_n \end{pmatrix}$$

$$C = I_n ; \quad \beta = [\beta_1, \dots, \beta_n]^T ; \quad B = e_1$$

5.3.2 Le modèle DI

Il s'agit ici du modèle à infectivité différentielle. Le modèle DI est donné par le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \mu_S S - S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i \\ \dot{I}_1 = \pi_1 S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i - \alpha_1 I_1 \\ \dot{I}_2 = \pi_2 S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i - \alpha_2 I_2 \\ \cdots \\ \dot{I}_i = \pi_i S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i - \alpha_i I_i \\ \cdots \\ \dot{I}_{n-1} = \pi_{n-1} S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i - \alpha_{n-1} I_{n-1} \\ \dot{R} = \gamma_1 I_1 + \cdots + \gamma_i I_i + \cdots + \gamma_{n-1} I_{n-1} - \alpha_n R \end{cases} \quad (5.3)$$

avec $\sum_{i=1}^{n-1} \pi_i = 1$.

Il peut également être écrit sous la forme générale (5.2) avec

$$A = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \gamma_1 & \cdots & \gamma_{n-2} & \gamma_{n-1} & -\alpha_n \end{pmatrix}$$

C est la matrice bloc d'ordre n écrite sous la forme

$$C = [I_{n,n-1} \ 0_{n-1,1}]$$

$$\beta = [\beta_1, \dots, \beta_i, \dots, \beta_{n-1}]^T ; \quad B = \pi_1 e_1 + \pi_2 e_2 + \dots + \pi_{n-1} e_{n-1}$$

5.3.3 Le modèle SP avec classes latentes

A présent, introduisons le modèle $SE_1 \cdots E_k I_1 \cdots I_n$ de « staged-progression » dans lequel nous considérons les classes des infectés et des infectieux. Ici les E_i sont les différentes classes des infectés, c'est à dire les classes latentes et les I_i sont les différentes classes d'infectieux. Le modèle $SE_1 \cdots E_k I_1 \cdots I_n$ est donné par le système différentiel suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \Lambda - \mu_S S - S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i \\ \dot{E}_1 = S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i - \alpha_1 E_1 \\ \dot{E}_2 = \gamma_1 E_1 - \alpha_2 E_2 \\ \dots \\ \dot{E}_k = \gamma_{k-1} E_{k-1} - \alpha_k E_k \\ \dot{I}_1 = \gamma_k E_k - \alpha_{k+1} I_1 \\ \dot{I}_2 = \gamma_{k+1} I_1 - \alpha_{k+2} I_2 \\ \dots \\ \dot{I}_n = \gamma_{k+n-1} I_{n-1} - \alpha_{k+n} I_n \end{array} \right. \quad (5.4)$$

Ceci est un système analogue au système (5.2) où l'expression de A , matrice carrée d'ordre $n + k$ est donnée par :

$$A = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{n+k-1} & -\alpha_{n+k} \end{pmatrix}$$

La matrice C est une matrice bloc d'ordre $n \times (n + k)$ donnée par $C = [0_{n,k} \ I_n]$

D'autre part, nous pouvons remarquer que :

$$\beta = [\beta_1, \dots, \beta_n]^T ; \quad B = e_1$$

5.3.4 Le modèle DISP

De façon analogue, nous définissons le modèle DISP à chaînes linéaires parallèles de longueurs différentes. Ce modèle est donné sous la forme générale suivante :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \dot{y} = \beta x v \sum_{i=1}^k \pi_i e_1^i + A y \\ \dot{v} = \sum_{i=1}^k \gamma_{p_i} e_{p_i}^{iT} y_i - \mu_v v - u \beta x v \end{cases} \quad (5.5)$$

$$\text{avec } y_i = \begin{pmatrix} y_{1i} \\ y_{2i} \\ \vdots \\ y_{p_i i} \end{pmatrix}, y = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_k \end{pmatrix}$$

e_j^i désigne le j^{eme} vecteur de la base canonique de l'espace vectoriel \mathbb{R}^{p_i} . La matrice A est une matrice bloc diagonale donnée par : $A = \text{diag}(A_1, A_2, \dots, A_k)$ où

$$A_i = \begin{pmatrix} -\alpha_{1i} & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \gamma_{1i} & -\alpha_{2i} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \gamma_{p_i-1i} & -\alpha_{p_i i} \end{pmatrix}$$

5.4 Quelques résultats généraux pour le système général (5.2)

Nous pouvons écrire le système

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - x \langle \beta | C y \rangle \\ \dot{y} = x \langle \beta | C y \rangle B + A y \end{cases} \quad (5.6)$$

sous la forme matricielle suivante

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - x \langle \beta | C y \rangle \\ \dot{y} = (x B \beta^T C + A) y \end{cases} \quad (5.7)$$

Nous pouvons commencer l'analyse du système (5.2) avec quelques hypothèses minimales sur φ , hypothèses toutefois plausibles du point de vue biologique. La fonction

$\varphi(x)$ modélise la dynamique de la population des susceptibles en l'absence de la maladie. Supposons que φ est une fonction de classe \mathcal{C}^1 et que la dynamique sans maladie est asymptotiquement stable. En d'autres termes, pour l'équation

$$\dot{x} = \varphi(x)$$

il existe un unique point $x^* > 0$ tel que

$$\varphi(x^*) = 0, \varphi(x) > 0 \text{ pour } 0 \leq x < x^*, \varphi(x) < 0 \text{ pour } x > x^* \quad (5.8)$$

Dans la littérature, la fonction $\varphi(x)$ est le plus souvent prise sous la forme

$$\varphi(x) = \Lambda - \mu_x x$$

où Λ désigne le taux constant de recrutement.

5.4.1 Invariance positive de l'orthant positif

Théorème 38 : *L'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+1} est positivement invariant par (5.2).*

Preuve :

Avec les hypothèses faites sur les paramètres du système (5.7), à savoir $\beta \gg 0$, $C > 0$, $B > 0$ et A une matrice de Metzler, nous en déduisons que $(x B \beta^T C + A)$ est également une matrice de Metzler si $x \geq 0$. D'après l'hypothèse (5.8), $\varphi(0) > 0$ et la demi-droite \mathbb{R}_+ est positivement invariante par $\dot{x} = \varphi(x) - x \langle \beta \mid C y \rangle$. Ceci démontre l'invariance positive de l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+1} par (5.2).

5.4.2 Dissipativité et trajectoires bornées

Théorème 39 : *Le système (5.2) est dissipatif et toutes les trajectoires sont bornées.*

Preuve :

Puisque A est une matrice de Metzler stable (c'est à dire que $-A$ est une M -matrice [55]), il existe un vecteur positif $c \gg 0$ tel que $A^T c \ll 0$. Définissons

$$V(x, y) = c_1 x + \langle c \mid y \rangle = c_1 x + c^T y$$

où $c_1 = \langle c \mid B \rangle \gg 0$ car $c \gg 0$. L'expression de la fonction dérivée \dot{V} de V le long des trajectoires de (5.2) est donnée par :

$$\begin{aligned} \dot{V} &= c_1 \varphi(x) - x \langle c | B \rangle \langle \beta | C y \rangle + x \langle \beta | C y \rangle \langle c | B \rangle + \langle c | A y \rangle \\ &= c_1 \varphi(x) + \langle A^T c | y \rangle \end{aligned} \quad (5.9)$$

Définissons

$$M = \max_{x \in \mathbb{R}_+} \varphi(x) = \max_{x \in [0, x^*]} \varphi(x) \quad (5.10)$$

et

$$\delta = \frac{\|c\|_2 c_1 M}{\min_i (-A^T c)_i} + c_1 x^* \quad (5.11)$$

Considérons à présent pour $\rho \geq \delta$, l'ensemble K_ρ défini par

$$K_\rho = V^{-1}([0, \rho]) \cap \mathbb{R}_+^{n+1}$$

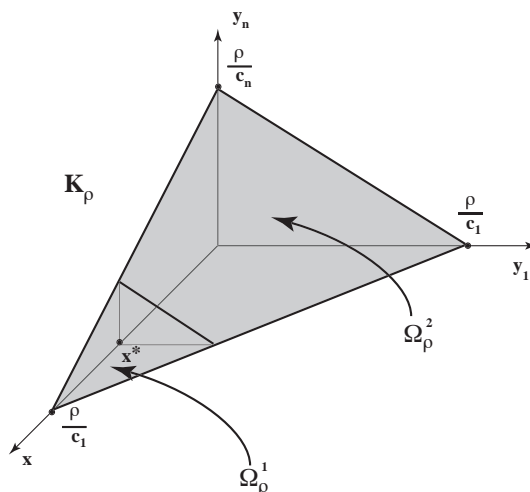


FIG. 5.1 – simplexe

Montrons que K_ρ est un ensemble compact et positivement absorbant.

K_ρ est un ensemble compact de l'orthant positif contenant $[x^*, 0, \dots, 0]^T$ dans son intérieur.

Remarquons que K_ρ est un simplexe de dimension $n + 1$. Montrons que K_ρ est un compact positivement invariant pour (5.2) si $\rho \geq \delta$. Puisque l'orthant positif est positivement invariant, il est suffisant de prouver qu'aucune trajectoire de (5.2) ne peut sortir de K_ρ par sa frontière Ω_ρ , où

$$\Omega_\rho = V^{-1}(\{\rho\}) \cap \mathbb{R}_+^{n+1}$$

Ceci revient à montrer que $\dot{V} \leq 0$ sur Ω_ρ .

Pour le faire, divisons Ω_ρ en deux sous-ensembles

$$\Omega_\rho^1 = \Omega_\rho \cap \{(x, y) \in \mathbb{R}_+^{n+1} \mid x \geq x^*\}$$

et

$$\Omega_\rho^2 = \Omega_\rho \cap \{(x, y) \in \mathbb{R}_+^{n+1} \mid x^* \geq x\}$$

Grâce à l'hypothèse (5.8) sur Ω_ρ^1 , $\varphi(x) \leq 0$ et grâce à (5.9), nous avons $\dot{V} \leq 0$ sur Ω_ρ^1 . Par définition de Ω_ρ , nous avons $V(x, y) = \rho = c_1 x + \langle c \mid y \rangle$ sur Ω_ρ^2 .

En appliquant l'inégalité de Cauchy-Schwarz sur Ω_ρ^2 , nous obtenons que

$$\|c\|_2 \|y\|_2 \geq \langle c \mid y \rangle = \rho - c_1 x \geq \delta - c_1 x^* = \frac{\|c\|_2 c_1 M}{\min_i(-A^T c)_i}$$

Ce qui implique que

$$\|y\|_2 \geq \frac{c_1 M}{\min_i(-A^T c)_i}$$

Par conséquent, les inégalités suivantes sont vérifiées sur Ω_ρ^2 :

$$\langle -A^T c \mid y \rangle \geq \min_i(-A^T c)_i (y_1 + \dots + y_n) \geq \min_i(-A^T c)_i \|y\|_2 \geq c_1 M$$

Ainsi,

$$\dot{V} = c_1 \varphi(x) + \langle A^T c \mid y \rangle \leq c_1 M + \langle A^T c \mid y \rangle \leq 0$$

sur Ω_ρ^2 .

Ceci met fin à la preuve de l'invariance positive de Ω_ρ pour $\rho \geq \delta$.

Puisque $V(x, y) \rightarrow +\infty$ lorsque $(x, y) \rightarrow +\infty$, toute condition initiale (x_0, y_0) dans l'orthant positif est un point de K_ρ . Ceci montre que toutes les trajectoires sont positivement bornées.

Montrons à présent que K_ρ est un ensemble compact et absorbant pour tout $\rho > \delta$. Rappelons que, de façon équivalente à la définition 13, un ensemble absorbant D est un voisinage du DFE (dans notre cas) du modèle en question tel que toute trajectoire du système de condition initiale quelconque finit par rentrer dans D au bout d'un temps T suffisamment grand, et n'en ressort plus. Considérons la condition initiale (x_0, y_0) et la

trajectoire positive issue de cette condition initiale. Supposons que $(x_0, y_0) \notin K_\rho$; sinon ce serait fini puisque nous avons montré que K_ρ est positivement invariant.

Montrons que cette trajectoire finie par rentrer dans K_ρ .

Procédons par contradiction : supposons que cette trajectoire reste pour toujours à l'extérieur de K_ρ . En d'autres termes, pour tout point (x, y) de la trajectoire, $V(x, y) > \rho > \delta$. Un calcul analogue à celui fait précédemment implique que $\dot{V} \leq 0$. La fonction V est décroissante le long de la trajectoire. Puisque toutes les trajectoires sont bornées, l'ensemble Ω_{x_0, y_0} des points ω -limites de la trajectoire est non vide et est par hypothèse contenu dans la fermeture du complémentaire de l'ensemble K_ρ , c'est à dire $\overline{\{(x, y) \notin K_\rho\}}$.

Grâce au principe d'invariance de LaSalle énoncé à la définition 28,

$$\Omega_{x_0, y_0} \subset \{\dot{V} = 0\} \cap \overline{\{(x, y) \notin K_\rho\}}$$

Puisque $\dot{V}(x, y) = c_1 \varphi(x) + \langle A^T c \mid y \rangle$, nous avons $\{\dot{V} = 0\} = \{(x^*, 0, \dots, 0)\}$. Le point $(x^*, 0, \dots, 0)$ appartient à l'intérieur de K_ρ , ce qui implique que $\Omega_{x_0, y_0} = \emptyset$; c'est à dire une contradiction.

Nous pouvons donc conclure que K_ρ est un ensemble absorbant et puisqu'il est facile de voir que K_ρ est un ensemble compact (comme image réciproque d'un compact par une application continue), ceci achève la démonstration.

5.4.3 Taux de reproduction de base

Le taux de reproduction de base est le nombre moyen de cas secondaires créés dans une population de susceptibles par un individu infectieux, ce durant toute sa période d'infectiosité [27, 84, 58, 57].

On obtient immédiatement, en utilisant la définition faite dans [58] que

$$\mathcal{R}_0 = \langle \beta \mid C(-A^{-1})B \rangle x^* \tag{5.12}$$

L'utilisation de l'expression $(-A^{-1})$ c'est surtout pour attirer l'attention sur le fait que $(-A^{-1}) > 0$ car A est une matrice de Metzler stable.

5.4.4 Point d'équilibre sans maladie

Il existe un point d'équilibre évident pour le système (5.2) qui est le point $(x^*, 0, \dots, 0)$ lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Cet équilibre c'est le point d'équilibre sans maladie (DFE) . Analysons la stabilité de notre système en ce point.

5.4.5 Analyse de la stabilité asymptotique globale du DFE

Théorème 40 : *Considérons le système (5.2) avec l'hypothèse (5.8) satisfaite .*

Nous pouvons dire que le système (5.2) est globalement asymptotiquement stable au point d'équilibre sans maladie (DFE) $(x^, 0, \dots, 0)$ si et seulement si*

$$\mathcal{R}_0 = \langle \beta | C(-A^{-1})B \rangle x^* \leq 1$$

Preuve :

Nous montrerons pour commencer que si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, alors le DFE est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif. L'expression de \mathcal{R}_0 s'obtient facilement en utilisant la matrice de la prochaine génération du système (5.2). Nous savons bien que si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le DFE est instable. Donc la condition $\mathcal{R}_0 \leq 1$ est une condition nécessaire.

Pour démontrer la suffisance, considérons la fonction suivante définie dans l'orthant positif :

$$V = \frac{1}{x^*}(x - x^* \ln x) + \langle -A^{-T}C^T \beta | y \rangle \quad (5.13)$$

Sa dérivée le long des trajectoires du système (5.2) est

$$\dot{V} = \frac{1}{x^*} \left[\frac{x - x^*}{x} \varphi(x) - \langle \beta | Cy \rangle x + \langle \beta | Cy \rangle x^* \right] + x \langle \beta | Cy \rangle \frac{\mathcal{R}_0}{x^*} - \langle \beta | Cy \rangle$$

ou encore

$$\dot{V} = \frac{x - x^*}{x^* x} \varphi(x) - \frac{x}{x^*} \langle \beta | Cy \rangle (1 - \mathcal{R}_0) \quad (5.14)$$

Grâce à l'hypothèse (5.8), nous avons $(x - x^*)\varphi(x) \leq 0$ pour tout $x \geq 0$. Par conséquent, $\dot{V} \leq 0$ pour tout (x, y) dans l'orthant positif, ce qui démontre la stabilité du DFE. Son attractivité découle du principe d'invariance de LaSalle du moment où le plus grand ensemble invariant contenu dans $\{(x, y) : \dot{V} = 0\}$ se réduit au DFE et que toutes les trajectoires sont bornées. En d'autres termes, le champ de vecteurs est strictement rentrant sur la face $x = 0$. Ainsi, tout l'orthant positif est contenu dans le bassin d'attraction du DFE.

5.4.6 Existence de l'équilibre endémique

D'une manière générale, en utilisant le système (5.2), nous avons

$$\begin{cases} \varphi(\bar{x}) = \bar{x} \langle \beta | C\bar{y} \rangle \\ \bar{x} \langle \beta | C\bar{y} \rangle B = -A\bar{y} \end{cases}$$

Ce qui nous donne

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{1}{\langle \beta | C\bar{y} \rangle} = \frac{x^*}{\mathcal{R}_0} \\ \bar{y} = (-A)^{-1} B \varphi(\bar{x}) \end{cases}$$

Remarquons que lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, nous avons

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

ce qui implique d'après (5.8) que $\varphi(\bar{x}) > 0$.

Donc l'équilibre endémique existe car

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{1}{\langle \beta | C\bar{y} \rangle} = \frac{x^*}{\mathcal{R}_0} > 0 \\ \bar{y} = (-A)^{-1} B \varphi(\bar{x}) > 0 \end{cases}$$

5.5 Analyse de la stabilité globale de l'équilibre endémique du modèle SP

Considérons pour commencer le modèle (5.1) qui est le modèle de stades sanguins « stages progression (SP) ». Nous avons le théorème suivant :

Théorème 41 : *Le modèle (5.1) possède deux points d'équilibre, à savoir le point d'équilibre sans maladie (DFE) lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ et le point d'équilibre endémique lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$.*

- *Lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le DFE est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+1} lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$;*
- *Lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, le point d'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{I}_1, \dots, \bar{I}_n)$ existe et est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+1} à l'exception de l'axe des x si et seulement si*

$$\varphi'(c) \leq \frac{\beta_1}{\alpha_1} \varphi(\bar{x})$$

où c est une constante telle que $c \in]\bar{x}, x[$.

Preuve :

Comme nous venons de le montrer au paragraphe 5.4.5, d'une manière générale pour tous

les modèles se mettant sous la forme (5.2) , le DFE lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+1} .

De même que lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, ce modèle possède bien un point d'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{I}_1, \dots, \bar{I}_n)$ qui existe d'après le paragraphe 5.4.6 précédent et vérifie les relations endémiques ci-dessous :

$$\begin{aligned}
 \varphi(\bar{x}) &= (\sum_{i=1}^n \beta_i \bar{I}_i) \bar{x} \\
 (\sum_{i=1}^n \beta_i \bar{I}_i) \bar{x} &= \alpha_1 \bar{I}_1 \\
 \gamma_1 \bar{I}_1 &= \alpha_2 \bar{I}_2 \\
 \gamma_2 \bar{I}_2 &= \alpha_3 \bar{I}_3 \\
 &\dots\dots\dots \\
 \gamma_{n-1} \bar{I}_{n-1} &= \alpha_n \bar{I}_n
 \end{aligned}
 \tag{5.15}$$

Etudions à présent sous quelle condition nous pouvons dire que cet équilibre est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+1} .

Considérons la fonction de Lyapunov candidate suivante :

$$V = (x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^n b_i (I_i - \bar{I}_i \ln I_i)$$

où les b_i , avec $i = 1, 2, \dots, n$, sont des constantes.

En dérivant la fonction V le long des trajectoires de (5.1) et en annulant les coefficients de $\sum_{i=1}^n \beta_i I_i x, I_1, I_2, \dots, I_n$, nous obtenons que $b_1 = 1$ et que les relations ci-dessous entre les coefficients de V et les paramètres du modèle sont satisfaites :

$$\begin{aligned}
 \alpha_1 \bar{I}_1 &= \beta_1 \bar{x} \bar{I}_1 + b_2 \gamma_1 \bar{I}_1 \\
 &= \beta_1 \bar{x} \bar{I}_1 + b_2 \alpha_2 \bar{I}_2 \\
 &= \beta_1 \bar{x} \bar{I}_1 + \beta_2 \bar{x} \bar{I}_2 + b_3 \alpha_3 \bar{I}_3 \\
 &\dots\dots\dots \\
 &= \beta_1 \bar{x} \bar{I}_1 + \beta_2 \bar{x} \bar{I}_2 + \dots + \beta_n \bar{x} \bar{I}_n
 \end{aligned}$$

Plus généralement, en utilisant les relations (5.15) nous obtenons les relations suivantes :

$$b_i \alpha_i \bar{I}_i = \sum_{j=i}^n \beta_j \bar{x} \bar{I}_j$$

avec $i = 1, \dots, n$ et

$$b_{i+1}\gamma_i\bar{I}_i = \sum_{j=i+1}^n \beta_j\bar{x}\bar{I}_j$$

avec $i = 1, \dots, n-1$

La dérivée de V le long des trajectoires de (5.1) devient

$$\dot{V} = \varphi(x)\left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) + \sum_{i=1}^n b_i\alpha_i\bar{I}_i - \beta_1\bar{x}\bar{I}_1\frac{x}{\bar{x}} - \sum_{i=2}^n \beta_i\bar{x}\bar{I}_i\frac{\bar{I}_1}{\bar{I}_1}\frac{x}{\bar{x}}\frac{I_i}{\bar{I}_i} - \sum_{i=1}^{n-1} \gamma_i b_{i+1}\bar{I}_i\frac{I_i}{\bar{I}_i}\frac{\bar{I}_{i+1}}{\bar{I}_{i+1}}$$

Remarquons que, toujours en utilisant (5.15) on a

$$\sum_{i=1}^n b_i\alpha_i\bar{I}_i = \sum_{j=1}^n j\beta_j\bar{x}\bar{I}_j$$

et

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^{n-1} \gamma_i b_{i+1}\bar{I}_i\frac{I_i}{\bar{I}_i}\frac{\bar{I}_{i+1}}{\bar{I}_{i+1}} &= \sum_{i=1}^{n-1} \left(\sum_{j=i+1}^n \beta_j\bar{x}\bar{I}_j\right)\frac{I_i}{\bar{I}_i}\frac{\bar{I}_{i+1}}{\bar{I}_{i+1}} \\ &= \sum_{j=2}^n \beta_j\bar{x}\bar{I}_j\left(\sum_{i=1}^{j-1} \frac{I_i}{\bar{I}_i}\frac{\bar{I}_{i+1}}{\bar{I}_{i+1}}\right) \end{aligned}$$

D'où

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \varphi(x)\left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) + \beta_1\bar{x}\bar{I}_1 - \beta_1\bar{x}\bar{I}_1\frac{x}{\bar{x}} \\ &\quad + \sum_{j=2}^n \beta_j\bar{x}\bar{I}_j\left[j - \sum_{i=1}^{j-1} \frac{I_i}{\bar{I}_i}\frac{\bar{I}_{i+1}}{\bar{I}_{i+1}}\right] - \frac{I_1}{\bar{I}_1}\frac{x}{\bar{x}}\frac{I_j}{\bar{I}_j} \end{aligned}$$

Si nous arrangeons les termes entre crochets de manière à avoir la moyenne géométrique égale à 1, nous obtenons

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \varphi(x)\left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) + \beta_1\bar{x}\bar{I}_1\left(1 - \frac{x}{\bar{x}}\right) + \sum_{j=2}^n \beta_j\bar{x}\bar{I}_j\left(\frac{\bar{x}}{x} - 1\right) \\ &\quad + \sum_{j=2}^n \beta_j\bar{x}\bar{I}_j\left[j + 1 - \left(\sum_{i=1}^{j-1} \frac{I_i}{\bar{I}_i}\frac{\bar{I}_{i+1}}{\bar{I}_{i+1}}\right) - \frac{I_1}{\bar{I}_1}\frac{x}{\bar{x}}\frac{I_j}{\bar{I}_j} - \frac{\bar{x}}{x}\right] \end{aligned}$$

Or nous savons que

$$\varphi(\bar{x}) = \alpha_1\bar{I}_1 = \sum_{j=1}^n \beta_j\bar{x}\bar{I}_j$$

D'où

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \frac{x-\bar{x}}{x}\left[\varphi(x) - \varphi(\bar{x}) - \beta_1\bar{x}\bar{I}_1\frac{x-\bar{x}}{\bar{x}}\right] \\ &\quad + \sum_{j=2}^n \beta_j\bar{x}\bar{I}_j\left[j + 1 - \left(\sum_{i=1}^{j-1} \frac{I_i}{\bar{I}_i}\frac{\bar{I}_{i+1}}{\bar{I}_{i+1}}\right) - \frac{I_1}{\bar{I}_1}\frac{x}{\bar{x}}\frac{I_j}{\bar{I}_j} - \frac{\bar{x}}{x}\right] \end{aligned}$$

En observant que $\varphi(x) = \varphi(\bar{x}) + (x - \bar{x})\varphi'(c)$ avec $c \in]\bar{x}, x[$, nous obtenons finalement que

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \frac{(x-\bar{x})^2}{x} (\varphi'(c) - \beta_1 \bar{I}_1) \\ &+ \sum_{j=2}^n \beta_j \bar{x} \bar{I}_j [j + 1 - (\sum_{i=1}^{j-1} \frac{I_i \bar{I}_{i+1}}{\bar{I}_i \bar{I}_{i+1}}) - \frac{I_1 x \bar{I}_j}{\bar{I}_1 \bar{x} \bar{I}_j} - \frac{\bar{x}}{x}] \end{aligned}$$

Grâce à l'inégalité entre la moyenne arithmétique et la moyenne géométrique, l'expression entre crochets dans \dot{V} est négative. La condition suffisante pour $\dot{V} \leq 0$ est

$$\varphi'(c) - \beta_1 \bar{I}_1 \leq 0$$

et en remarquant que $\alpha_1 \bar{I}_1 = \varphi(\bar{x})$, cette condition devient

$$\varphi'(c) \leq \frac{\beta_1}{\alpha_1} \varphi(\bar{x})$$

De plus, avec cette condition \dot{V} est négative, sauf peut être au point d'équilibre endémique pour le système (5.1). Nous concluons donc comme précédemment en évoquant le principe d'invariance de LaSalle pour dire que le point d'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif à l'exception de l'axe des x , si et seulement si $\varphi'(c) \leq \frac{\beta_1}{\alpha_1} \varphi(\bar{x})$.

5.6 Analyse de la stabilité de l'équilibre endémique pour le modèle $SE_1 \cdots E_k I_1 \cdots I_n R$

Il s'agit ici du modèle SP précédent dans lequel nous tenons compte des classes latentes. C'est à dire qu'après avoir été infecté, l'individu passe par les stades d'infecté latent avant de devenir malade. La stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique s'étudie de façon analogue à celle faite pour le modèle SP précédent, mais la condition de stabilité asymptotique globale obtenue n'est plus du tout la même. Considérons donc le modèle (5.4) précédent et écrivons le sous la forme ci-dessous :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - x \sum_{i=1}^n \beta_i y_i \\ \dot{y}_1 = x \sum_{i=1}^n \beta_i y_i - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{y}_{k+1} = \gamma_k y_k - \alpha_{k+1} y_{k+1} \\ \dot{y}_{k+2} = \gamma_{k+1} y_{k+1} - \alpha_{k+2} y_{k+2} \\ \dots \\ \dot{y}_{k+n} = \gamma_{k+n-1} y_{k+n-1} - \alpha_{k+n} y_{k+n} \end{array} \right. \quad (5.16)$$

Nous pouvons énoncer le théorème suivant :

Théorème 42 : *Le modèle (5.16) possède deux points d'équilibre, à savoir le point d'équilibre sans maladie (DFE) lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ et le point d'équilibre endémique lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$.*

- *Lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le DFE est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+k+1} ;*
- *Lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, le point d'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}_1, \dots, \bar{y}_{k+n})$ existe et est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+k+1} à l'exception de l'axe des x si et seulement si*

$$\varphi'(c) \leq 0$$

où c est une constante telle que $c \in]\bar{x}, x[$.

Preuve :

Le schéma de la démonstration est le même que dans le théorème 41 précédent. Ce modèle possède un point d'équilibre sans maladie (DFE) lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ dont la stabilité asymptotique globale a été démontrée plus haut au paragraphe 5.4.5, et un point d'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}_1, \dots, \bar{y}_{k+n})$ qui existe bien d'après le paragraphe 5.4.6 lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$.

Montrons que sous une certaine condition que nous expliciterons, cet équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+k+1} . Le point d'équilibre endémique vérifie les relations endémiques ci-dessous :

$$\begin{aligned}
 \varphi(\bar{x}) &= (\sum_{i=1}^n \beta_i \bar{y}_{k+i}) \bar{x} \\
 (\sum_{i=1}^n \beta_i \bar{y}_{k+i}) \bar{x} &= \alpha_1 \bar{y}_1 \\
 \gamma_1 \bar{y}_1 &= \alpha_2 \bar{y}_2 \\
 \gamma_2 \bar{y}_2 &= \alpha_3 \bar{y}_3 \\
 &\dots\dots\dots \\
 \gamma_{k-1} \bar{y}_{k-1} &= \alpha_k \bar{y}_k \\
 &\dots\dots\dots \\
 \gamma_{k+n-1} \bar{y}_{k+n-1} &= \alpha_{k+n} \bar{y}_{k+n}
 \end{aligned}
 \tag{5.17}$$

Considérons la fonction de Lyapunov candidate suivante :

$$V = (x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^n b_i (y_i - \bar{y}_i \ln y_i)$$

où les b_i (avec $i = 1, 2, \dots, k+n$) sont des constantes.

En dérivant la fonction V le long des trajectoires de (5.16) et en annulant les coefficients de $\sum_{i=1}^n \beta_i y_{k+i} x, y_1, y_2, \dots, y_{k+n}$, nous obtenons que $b_1 = 1$ et que les relations suivantes entre les coefficients de V et les paramètres du modèle sont satisfaites :

– Pour $i = 1, 2, \dots, k$

$$b_i \alpha_i \bar{y}_i = b_{i+1} \gamma_i \bar{y}_i = b_{i+1} \alpha_{i+1} \bar{y}_{i+1} = \varphi(\bar{x}) = \left(\sum_{j=1}^n \beta_j \bar{y}_{k+j} \right) x$$

– Pour $i = 1, 2, \dots, n$

Plus généralement, en utilisant les relations (5.17) précédentes on obtient que

$$b_{k+i} \alpha_{k+i} \bar{y}_{k+i} = \sum_{j=i}^n \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j}$$

et

$$b_{k+i+1} \gamma_{k+i} \bar{y}_{k+i} = \sum_{j=i+1}^n \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j}$$

Puisque nous remarquons que

$$\begin{aligned} b_{k+1} \alpha_{k+1} \bar{y}_{k+1} &= \beta_1 \bar{x} \bar{y}_{k+1} + b_{k+2} \gamma_{k+1} \bar{y}_{k+1} \\ &= \beta_1 \bar{x} \bar{y}_{k+1} + b_{k+2} \alpha_{k+2} \bar{y}_{k+2} \\ &= \beta_1 \bar{x} \bar{y}_{k+1} + \beta_2 \bar{x} \bar{y}_{k+2} + b_{k+3} \alpha_{k+3} \bar{y}_{k+3} \\ &\dots\dots\dots \\ &= \beta_1 \bar{x} \bar{y}_{k+1} + \beta_2 \bar{x} \bar{y}_{k+2} + \dots + \beta_n \bar{x} \bar{y}_{k+n} \end{aligned}$$

La dérivée de V le long des trajectoires de (5.16) devient

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) - b_1 \sum_{i=1}^n \beta_i \bar{x} \bar{y}_{k+i} \frac{x}{\bar{x}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} \frac{y_{k+i}}{\bar{y}_{k+i}} \\ &\quad - \sum_{i=1}^{k+n-1} b_{i+1} \gamma_i \bar{y}_i \frac{y_i}{\bar{y}_i} \frac{\bar{y}_{i+1}}{y_{i+1}} + \sum_{i=1}^{k+n} b_i \alpha_i \bar{y}_i \end{aligned}$$

Remarquons également, toujours en utilisant (5.17) que

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^{k+n} b_i \alpha_i \bar{y}_i &= \sum_{i=1}^k b_i \alpha_i \bar{y}_i + \sum_{i=1}^n b_{k+i} \alpha_{k+i} \bar{y}_{k+i} \\ &= k \sum_{j=1}^n j \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j} + \sum_{j=1}^n j \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j} \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}
 \sum_{i=1}^{k+n-1} b_{i+1} \gamma_i \bar{y}_i \frac{y_i \bar{y}_{i+1}}{\bar{y}_i y_{i+1}} &= \sum_{i=1}^k b_{i+1} \gamma_i \bar{y}_i \frac{y_i \bar{y}_{i+1}}{\bar{y}_i y_{i+1}} \\
 &+ \sum_{i=1}^{n-1} b_{k+i+1} \gamma_{k+i} \bar{y}_{k+i} \frac{y_{k+i} \bar{y}_{k+i+1}}{\bar{y}_{k+i} y_{k+i+1}} \\
 &= \sum_{j=1}^n \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j} \left(\sum_{i=1}^k \frac{y_i \bar{y}_{i+1}}{\bar{y}_i y_{i+1}} \right) \\
 &+ \sum_{j=2}^n \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j} \left(\sum_{i=1}^{j-1} \frac{y_{k+i} \bar{y}_{k+i+1}}{\bar{y}_{k+i} y_{k+i+1}} \right)
 \end{aligned}$$

D'où \dot{V} devient à nouveau

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &= \varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x} \right) \\
 &+ \sum_{j=2}^n \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j} \left[k + j - \sum_{i=1}^k \frac{y_i \bar{y}_{i+1}}{\bar{y}_i y_{i+1}} - \sum_{i=1}^{j-1} \frac{y_{k+i} \bar{y}_{k+i+1}}{\bar{y}_{k+i} y_{k+i+1}} - \frac{x \bar{y}_1 y_{k+j}}{\bar{x} y_1 \bar{y}_{k+j}} \right] \\
 &+ \beta_1 \bar{x} \bar{y}_{k+1} \left[k + 1 - \sum_{i=1}^k \frac{y_i \bar{y}_{i+1}}{\bar{y}_i y_{i+1}} - \frac{x \bar{y}_1 y_{k+1}}{\bar{x} y_1 \bar{y}_{k+1}} \right]
 \end{aligned}$$

Si nous arrangeons les termes entre crochets de manière à ce que la moyenne géométrique soit égale à 1, nous obtenons l'expression de \dot{V} ci-dessous :

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &= \varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x} \right) + \sum_{j=1}^n \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j} \frac{\bar{x}}{x} - \sum_{j=1}^n \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j} \\
 &+ \sum_{j=2}^n \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j} \left[k + j + 1 - \sum_{i=1}^k \frac{y_i \bar{y}_{i+1}}{\bar{y}_i y_{i+1}} - \sum_{i=1}^{j-1} \frac{y_{k+i} \bar{y}_{k+i+1}}{\bar{y}_{k+i} y_{k+i+1}} - \frac{x \bar{y}_1 y_{k+j}}{\bar{x} y_1 \bar{y}_{k+j}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] \\
 &+ \beta_1 \bar{x} \bar{y}_{k+1} \left[k + 2 - \sum_{i=1}^k \frac{y_i \bar{y}_{i+1}}{\bar{y}_i y_{i+1}} - \frac{x \bar{y}_1 y_{k+1}}{\bar{x} y_1 \bar{y}_{k+1}} - \frac{\bar{x}}{x} \right]
 \end{aligned}$$

Or nous savons que $\varphi(\bar{x}) = \sum_{j=1}^n \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j}$

et que

$$\sum_{j=1}^n \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j} \frac{\bar{x}}{x} - \sum_{j=1}^n \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j} = \varphi(\bar{x}) \left(\frac{\bar{x}}{x} - 1 \right)$$

En prenant $\varphi(x) = \varphi(\bar{x}) + (x - \bar{x})\varphi'(c)$ avec $c \in]\bar{x}, x[$, nous obtenons finalement l'expression définitive de \dot{V} donnée par

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &= \frac{(x-\bar{x})^2}{x} \varphi'(c) \\
 &+ \sum_{j=2}^n \beta_j \bar{x} \bar{y}_{k+j} \left[k + j + 1 - \sum_{i=1}^k \frac{y_i \bar{y}_{i+1}}{\bar{y}_i y_{i+1}} - \sum_{i=1}^{j-1} \frac{y_{k+i} \bar{y}_{k+i+1}}{\bar{y}_{k+i} y_{k+i+1}} - \frac{x \bar{y}_1 y_{k+j}}{\bar{x} y_1 \bar{y}_{k+j}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] \\
 &+ \beta_1 \bar{x} \bar{y}_{k+1} \left[k + 2 - \sum_{i=1}^k \frac{y_i \bar{y}_{i+1}}{\bar{y}_i y_{i+1}} - \frac{x \bar{y}_1 y_{k+1}}{\bar{x} y_1 \bar{y}_{k+1}} - \frac{\bar{x}}{x} \right]
 \end{aligned}$$

Grâce à l'inégalité entre la moyenne arithmétique et la moyenne géométrique, les expressions entre crochets dans \dot{V} sont négatives. La condition suffisante pour $\dot{V} \leq 0$ est

$$\varphi'(c) \leq 0$$

De plus, avec cette condition, \dot{V} est négative sauf peut être au point d'équilibre endémique pour le système (5.16). Nous concluons donc comme précédemment en évoquant le principe d'invariance de LaSalle pour dire que le point d'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+k+1} à l'exception de l'axe des x , si et seulement si $\varphi'(c) \leq 0$.

5.7 Analyse de la stabilité de l'équilibre endémique pour le modèle DI

Considérons à présent le modèle (5.3) donné précédemment. Le système différentiel qu'il décrit est donné par

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \mu_S S - S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i \\ \dot{I}_1 = \pi_1 S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i - \alpha_1 I_1 \\ \dot{I}_2 = \pi_2 S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i - \alpha_2 I_2 \\ \dots \\ \dot{I}_i = \pi_i S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i - \alpha_i I_i \\ \dots \\ \dot{I}_{n-1} = \pi_{n-1} S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i - \alpha_{n-1} I_{n-1} \\ \dot{R} = \gamma_1 I_1 + \dots + \gamma_i I_i + \dots + \gamma_{n-1} I_{n-1} - \alpha_n R \end{cases}$$

avec $\sum_{i=1}^{n-1} \pi_i = 1$.

Le compartiment R n'intervient que dans la dernière équation du système; grâce au lemme triangulaire, nous étudierons ce modèle en faisant abstraction de l'équation \dot{R} . Notre système à étudier est donc celui-ci :

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \mu_S S - S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i \\ \dot{I}_1 = \pi_1 S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i - \alpha_1 I_1 \\ \dot{I}_2 = \pi_2 S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i - \alpha_2 I_2 \\ \dots \\ \dot{I}_i = \pi_i S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i - \alpha_i I_i \\ \dots \\ \dot{I}_{n-1} = \pi_{n-1} S \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i - \alpha_{n-1} I_{n-1} \end{cases} \quad (5.18)$$

Tel que dans les cas précédents, nous énonçons le théorème suivant :

Théorème 43 : *Le modèle (5.18) possède deux points d'équilibre, à savoir le point d'équilibre sans maladie (DFE) lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ et le point d'équilibre endémique $(\bar{S}, \bar{I}_1, \dots, \bar{I}_{n-1})$ lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$.*

- Lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le DFE est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+1} ;
- Lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, Le point d'équilibre endémique $(\bar{S}, \bar{I}_1, \dots, \bar{I}_{n-1})$ existe et est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+1} à l'exception de l'axe des S si et seulement si

$$\varphi'(c) \leq \frac{\varphi(\bar{S})}{\bar{S}}$$

où c est une constante telle que $c \in]\bar{S}, S[$.

Preuve :

Ce modèle possède un point d'équilibre sans maladie (DFE) lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ dont la stabilité asymptotique globale a été démontrée plus haut au paragraphe 5.4.5, et un point d'équilibre endémique $(\bar{S}, \bar{I}_1, \dots, \bar{I}_{n-1})$ lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, dont l'existence a également été démontrée au paragraphe 5.4.6 .

Montrons que sous une certaine condition que nous expliciterons, cet équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable.

Le point d'équilibre endémique vérifie les relations endémiques ci-dessous :

$$\left\{ \begin{array}{l} \varphi(\bar{S}) = \bar{S} \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i \bar{I}_i \\ \pi_1 \bar{S} \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i \bar{I}_i = \alpha_1 \bar{I}_1 \\ \pi_2 \bar{S} \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i \bar{I}_i = \alpha_2 \bar{I}_2 \\ \dots\dots\dots \\ \pi_{n-1} \bar{S} \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i \bar{I}_i = \alpha_{n-1} \bar{I}_{n-1} \end{array} \right. \quad (5.19)$$

Ce qui implique que

$$\begin{aligned} \pi_1 \varphi(\bar{S}) &= \alpha_1 \bar{I}_1 \\ \pi_2 \varphi(\bar{S}) &= \alpha_2 \bar{I}_2 \\ \dots\dots\dots \\ \pi_{n-1} \varphi(\bar{S}) &= \alpha_{n-1} \bar{I}_{n-1} \end{aligned}$$

Plus généralement, nous avons les relations ci-dessous :

$$\prod_{i=1}^{n-1} \pi_i \varphi(\bar{S}) = \alpha_1 \prod_{i=1, i \neq 1}^{n-1} \pi_i \bar{I}_1 = \alpha_2 \prod_{i=1, i \neq 2}^{n-1} \pi_i \bar{I}_2 = \dots = \alpha_{n-1} \prod_{i=1, i \neq n-1}^{n-1} \pi_i \bar{I}_{n-1}$$

Considérons la fonction de Lyapunov candidate suivante :

$$V = a(S - \bar{S} \ln S) + \sum_{i=1}^{n-1} b_i(I_i - \bar{I}_i \ln I_i)$$

où a et les b_i , avec $i = 1, 2, \dots, n-1$, sont des constantes.

Si nous faisons le choix de la constante a telle que $a = \sum_{i=1}^{n-1} b_i \pi_i$, nous avons

$$\sum_{i=1}^{n-1} (b_i \pi_i \bar{S} \sum_{j=1}^{n-1} \beta_j I_j) = a \bar{S} \sum_{j=1}^{n-1} \beta_j I_j$$

et la dérivée de V le long des trajectoires de (5.18) nous donne alors

$$\begin{aligned} \dot{V} &= a\varphi(S)(1 - \frac{\bar{S}}{S}) + a\bar{S} \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i I_i + \sum_{i=1}^{n-1} b_i \alpha_i \bar{I}_i - \sum_{i=1}^{n-1} b_i \alpha_i I_i \\ &\quad - b_1 \pi_1 \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i \bar{S} \bar{I}_i \frac{S}{\bar{S}} \frac{\bar{I}_1}{I_1} \frac{I_i}{\bar{I}_i} \\ &\quad - b_2 \pi_2 \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i \bar{S} \bar{I}_i \frac{S}{\bar{S}} \frac{\bar{I}_2}{I_2} \frac{I_i}{\bar{I}_i} \\ &\quad \dots \dots \dots \\ &\quad - b_{n-1} \pi_{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} \beta_i \bar{S} \bar{I}_i \frac{S}{\bar{S}} \frac{\bar{I}_{n-1}}{I_{n-1}} \frac{I_i}{\bar{I}_i} \end{aligned}$$

Ce choix de l'expression $a = \sum_{i=1}^{n-1} b_i \pi_i$ vient du fait que si nous l'associons aux équations obtenues en annulant les coefficients des termes linéaires en I_i , nous aurons le système ci-dessous :

$$\left\{ \begin{array}{l} a - b_1 \pi_1 - b_2 \pi_2 - \dots - b_{n-1} \pi_{n-1} = 0 \\ a \beta_1 \bar{S} - b_1 \alpha_1 = 0 \\ a \beta_2 \bar{S} - b_2 \alpha_2 = 0 \\ a \beta_3 \bar{S} - b_3 \alpha_3 = 0 \\ \dots \dots \dots \\ a \beta_{n-1} \bar{S} - b_{n-1} \alpha_{n-1} = 0 \end{array} \right.$$

dont la matrice A qui en découle ci-dessous, écrite par rapport à (a, b_1, \dots, b_{n-1}) aura un déterminant nul.

$$A = \begin{pmatrix} 1 & -\pi_1 & -\pi_2 & \dots & \pi_{n-1} \\ \beta_1 \bar{S} & -\alpha_1 & 0 & \dots & 0 \\ \beta_2 \bar{S} & 0 & -\alpha_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \beta_{n-1} \bar{S} & 0 & 0 & \dots & \alpha_{n-1} \end{pmatrix}$$

De plus, nous faisons le choix des coefficients b_i de telle sorte que

$$b_i \pi_i \beta_j \bar{S} \bar{I}_j = b_j \pi_j \beta_i \bar{S} \bar{I}_i$$

pour $i, j = 1, 2, \dots, n-1$ et $i \neq j$

En tenant compte de tout ceci, nous pouvons écrire \dot{V} comme ci-dessous :

$$\begin{aligned} \dot{V} &= a\varphi(S)(1 - \frac{S}{S}) + \sum_{i=1}^{n-1} b_i \alpha_i \bar{I}_i - \sum_{i=1}^{n-1} b_i \pi_i \beta_i \bar{S} \bar{I}_i \frac{S}{S} \\ &+ b_1 \pi_1 [\sum_{j=2}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S} (2 - \frac{\bar{I}_1}{\bar{I}_1} \frac{I_j}{I_j} - \frac{I_1}{\bar{I}_1} \frac{\bar{I}_j}{I_j})] \\ &+ b_2 \pi_2 [\sum_{j=3}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S} (2 - \frac{\bar{I}_2}{\bar{I}_2} \frac{I_j}{I_j} - \frac{I_2}{\bar{I}_2} \frac{\bar{I}_j}{I_j})] \\ &\dots\dots\dots \\ &+ b_{n-1} \pi_{n-1} \beta_{n-2} \bar{S} \bar{I}_{n-2} \frac{S}{S} (2 - \frac{\bar{I}_{n-1}}{\bar{I}_{n-1}} \frac{I_{n-2}}{I_{n-2}} - \frac{I_{n-1}}{\bar{I}_{n-1}} \frac{\bar{I}_{n-2}}{I_{n-2}}) \\ &- 2b_1 \pi_1 \sum_{j=2}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S} - 2b_2 \pi_2 \sum_{j=3}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S} - \dots - 2b_{n-1} \pi_{n-1} \beta_{n-2} \bar{S} \bar{I}_{n-2} \frac{S}{S} \end{aligned}$$

Puisque $b_1 \alpha_1 \bar{I}_1 = b_1 \pi_1 \sum_{j=1}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j$, nous avons

$$-b_1 \pi_1 \beta_1 \bar{S} \bar{I}_1 \frac{S}{S} = b_1 \pi_1 \sum_{j=2}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S} - b_1 \alpha_1 \bar{I}_1 \frac{S}{S}$$

Pour $i = 1, 2, \dots, n-1$, en utilisant également les relations (5.19), nous avons l'expression généralisée suivante :

$$-\sum_{i=1}^{n-1} b_i \pi_i \beta_i \bar{S} \bar{I}_i \frac{S}{S} = \sum_{i=1}^{n-1} (b_i \pi_i \sum_{j=1, j \neq i}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S}) - \sum_{i=1}^{n-1} b_i \alpha_i \bar{I}_i \frac{S}{S}$$

En remarquant aussi que

$$-2b_1 \pi_1 \sum_{j=2}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S} - 2b_2 \pi_2 \sum_{j=3}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S} - \dots - 2b_{n-1} \pi_{n-1} \beta_{n-2} \bar{S} \bar{I}_{n-2} \frac{S}{S} = -2 \sum_{i=1}^{n-1} (b_i \pi_i \sum_{j=i+1}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S})$$

La dérivé de V devient alors

$$\begin{aligned} \dot{V} &= a\varphi(S)(1 - \frac{S}{S}) + \sum_{i=1}^{n-1} b_i \alpha_i \bar{I}_i (1 - \frac{S}{S}) \\ &+ \sum_{i=1}^{n-2} [b_i \pi_i [\sum_{j=i+1}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S} (2 - \frac{\bar{I}_i}{\bar{I}_i} \frac{I_j}{I_j} - \frac{I_i}{\bar{I}_i} \frac{\bar{I}_j}{I_j})]] \\ &- 2 \sum_{i=1}^{n-1} (b_i \pi_i \sum_{j=i+1}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S}) + \sum_{i=1}^{n-1} (b_i \pi_i \sum_{j=1, j \neq i}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S}) \\ &= a\varphi(S)(1 - \frac{S}{S}) + \sum_{i=1}^{n-1} b_i \alpha_i \bar{I}_i (1 - \frac{S}{S}) \\ &+ \sum_{i=1}^{n-2} [b_i \pi_i [\sum_{j=i+1}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S} (2 - \frac{\bar{I}_i}{\bar{I}_i} \frac{I_j}{I_j} - \frac{I_i}{\bar{I}_i} \frac{\bar{I}_j}{I_j})]] \\ &- \sum_{i=1}^{n-1} (b_i \pi_i \sum_{j=1, j \neq i}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{S}) \end{aligned}$$

Or puisque nous avons aussi

$$\sum_{i=1}^{n-1} b_i \alpha_i \bar{I}_i = \left(\sum_{i=1}^{n-1} b_i \pi_i \right) \left(\sum_{i=1}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \right) = a \varphi(\bar{S})$$

nous obtenons

$$\begin{aligned} \dot{V} &= a \varphi(S) \left(1 - \frac{\bar{S}}{S}\right) + a \varphi(\bar{S}) \left(1 - \frac{S}{\bar{S}}\right) \\ &+ \sum_{i=1}^{n-2} [b_i \pi_i [\sum_{j=i+1}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{\bar{S}} (2 - \frac{\bar{I}_i I_j}{\bar{I}_i I_j} - \frac{I_i \bar{I}_j}{\bar{I}_i I_j})]] \\ &- \sum_{i=1}^{n-1} (b_i \pi_i \sum_{j=1, j \neq i}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{\bar{S}}) \end{aligned}$$

Remarquons qu'en tenant compte du fait que $\varphi(S) = \varphi(\bar{S}) + (S - \bar{S}) \varphi'(c)$, avec $c \in]\bar{S}, S[$, nous avons

$$\begin{aligned} a \varphi(S) \left(1 - \frac{\bar{S}}{S}\right) + a \varphi(\bar{S}) \left(1 - \frac{S}{\bar{S}}\right) &= a (\varphi(\bar{S}) + (S - \bar{S}) \varphi'(c)) \left(1 - \frac{\bar{S}}{S}\right) + a \varphi(\bar{S}) \left(1 - \frac{S}{\bar{S}}\right) \\ &= a \varphi(\bar{S}) \left(2 - \frac{S}{\bar{S}} - \frac{\bar{S}}{S}\right) + a \varphi'(c) \frac{(S - \bar{S})^2}{S} \\ &= [-a \varphi(\bar{S}) + a \bar{S} \varphi'(c)] \frac{(S - \bar{S})^2}{S \bar{S}} \end{aligned}$$

D'où l'expression finale de la dérivée

$$\begin{aligned} \dot{V} &= (-a \varphi(\bar{S}) + a \bar{S} \varphi'(c)) \frac{(S - \bar{S})^2}{S \bar{S}} \\ &+ \sum_{i=1}^{n-2} [b_i \pi_i [\sum_{j=i+1}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{\bar{S}} (2 - \frac{\bar{I}_i I_j}{\bar{I}_i I_j} - \frac{I_i \bar{I}_j}{\bar{I}_i I_j})]] \\ &- \sum_{i=1}^{n-1} (b_i \pi_i \sum_{j=1, j \neq i}^{n-1} \beta_j \bar{S} \bar{I}_j \frac{S}{\bar{S}}) \end{aligned}$$

Grâce à l'inégalité entre la moyenne arithmétique et la moyenne géométrique, l'expression entre crochets dans \dot{V} est négative. La condition suffisante pour $\dot{V} \leq 0$ est

$$\varphi'(c) \leq \frac{\varphi(\bar{S})}{\bar{S}}$$

De plus, avec cette condition \dot{V} est négative, sauf peut être au point d'équilibre endémique pour le système (5.18). Nous concluons donc comme précédemment en évoquant le principe d'invariance de LaSalle pour dire que le point d'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif à l'exception de l'axe des S , si et seulement si $\varphi'(c) \leq \frac{\varphi(\bar{S})}{\bar{S}}$.

5.8 Analyse de la stabilité de l'équilibre endémique pour le modèle DISP

Considérons à nouveau le modèle (5.5) pouvant être représenté par la figure suivante

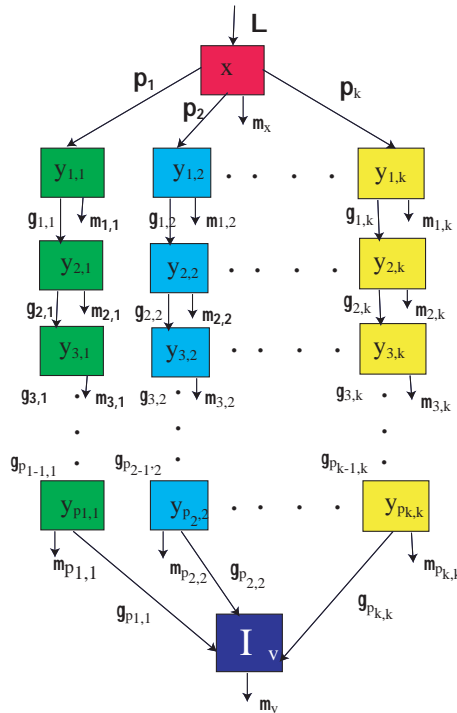


FIG. 5.2 – Le modèle DISP

Le système dynamique décrit par ce modèle est donné sous la forme générale par

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x v \\ \dot{y} = \beta x v \sum_{i=1}^k \pi_i e_1^i + A y \\ \dot{v} = \sum_{i=1}^k \gamma_{p_i} e_{p_i}^{iT} y_i - \mu_v v - u \beta x v \end{cases}$$

avec $y_i = \begin{pmatrix} y_{1i} \\ y_{2i} \\ \dots \\ y_{p_i i} \end{pmatrix}$, $y = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_k \end{pmatrix}$,

où e_j^i désigne le j^{eme} vecteur de la base canonique de l'espace vectoriel \mathbb{R}^{p_i} . La matrice A est une matrice bloc diagonale : $A = diag(A_1, A_2, \dots, A_k)$ où chaque A_i est donné par :

$$A_i = \begin{pmatrix} -\alpha_{1i} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_{1i} & -\alpha_{2i} & 0 & \cdots & 0 \\ \cdots & \ddots & \ddots & \cdots & 0 \\ \cdots & \cdots & 0 & \gamma_{p_{i-1}i} & -\alpha_{p_i i} \end{pmatrix}$$

Ce système peut également être écrit sous la forme ci-dessous :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x} = \varphi(x) - \beta xv \\ \dot{y}_{11} = \pi_1 \beta xv - \alpha_{11} y_{11} \\ \dot{y}_{21} = \gamma_{11} y_{11} - \alpha_{21} y_{21} \\ \dot{y}_{31} = \gamma_{21} y_{21} - \alpha_{31} y_{31} \\ \vdots \\ \dot{y}_{p_1 1} = \gamma_{p_1-1,1} y_{p_1-1,1} - \alpha_{p_1 1} y_{p_1 1} \\ \dots\dots\dots \\ \dot{y}_{12} = \pi_2 \beta xv - \alpha_{12} y_{12} \\ \dot{y}_{22} = \gamma_{12} y_{12} - \alpha_{22} y_{22} \\ \dot{y}_{32} = \gamma_{22} y_{22} - \alpha_{32} y_{32} \\ \vdots \\ \dot{y}_{p_2 2} = \gamma_{p_2-1,2} y_{p_2-1,2} - \alpha_{p_2 2} y_{p_2 2} \\ \dots\dots\dots \\ \vdots \\ \dots\dots\dots \\ \dot{y}_{1k} = \pi_k \beta xv - \alpha_{1k} y_{1k} \\ \dot{y}_{2k} = \gamma_{1k} y_{1k} - \alpha_{2k} y_{2k} \\ \dot{y}_{3k} = \gamma_{2k} y_{2k} - \alpha_{3k} y_{3k} \\ \vdots \\ \dot{y}_{p_k k} = \gamma_{p_k-1,k} y_{p_k-1,k} - \alpha_{p_k k} y_{p_k k} \\ \dot{v} = \sum_{i=1}^k \gamma_{p_i i} y_{p_i i} - \mu_v v - u \beta x v \end{array} \right. \quad (5.20)$$

Nous pouvons énoncer le principal théorème de ce paragraphe :

Théorème 44 : *Le modèle (5.20) possède deux points d'équilibre, à savoir le point d'équilibre sans maladie (DFE) $(x^*, 0, \dots, 0)$ lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ et le point d'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{v})$ lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$.*

- Lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le DFE est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif $\mathbb{R}_+^{p_1+\dots+p_k+1}$;
- Lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, le point d'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{v})$ existe et est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif $\mathbb{R}_+^{p_1+\dots+p_k+1}$ à l'exception de l'axe des x si et seulement si

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

où θ est une constante telle que $\theta \in]\bar{x}, x[$.

Preuve :

Lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le système admet un point d'équilibre sans maladie (DFE) $(x^*, 0, \dots, 0)$, où $x^* = \frac{\Lambda}{\mu_x}$ avec

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_0 &= \frac{\beta x^*}{\mu_v + u \beta x^*} \left(\pi_1 \frac{\gamma_{11}}{\alpha_{11}} \dots \frac{\gamma_{p_1 1}}{\alpha_{p_1 1}} + \pi_2 \frac{\gamma_{12}}{\alpha_{12}} \dots \frac{\gamma_{p_2 2}}{\alpha_{p_2 2}} + \dots + \pi_k \frac{\gamma_{1k}}{\alpha_{1k}} \dots \frac{\gamma_{p_k k}}{\alpha_{p_k k}} \right) \\ &= \sum_{i=1}^k \pi_i \frac{\gamma_{1i}}{\alpha_{1i}} \dots \frac{\gamma_{p_i i}}{\alpha_{p_i i}} \\ &= \sum_{i=1}^k \mathcal{R}_0^i \end{aligned}$$

La stabilité asymptotique globale du DFE a déjà été établie plus haut au paragraphe 5.4.5 d'une manière générale pour tous les modèles se mettant sous la forme (5.2).

Lorsque $R_0 > 1$, un point d'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{v})$ existe pour le système(5.20). Son existence a été démontrée au paragraphe 5.4.6.

Montrons que ce point d'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif $\mathbb{R}_+^{p_1+\dots+p_k+1}$ sous une certaine condition que nous établirons.

Le point d'équilibre endémique vérifie les relations endémiques ci-dessous :

$$\begin{cases} \varphi(\bar{x}) = \beta \bar{x} \bar{v} \\ \beta \bar{x} \bar{v} \sum_{i=1}^k \pi_i e_1^i = -A \bar{y} \\ (\mu_v + u \beta \bar{x}) \bar{v} = \sum_{i=1}^k \gamma_{p_i i} e_{p_i}^{iT} \bar{y}_i \end{cases} \quad (5.21)$$

Ainsi, nous aurons façon plus explicite

$$\begin{aligned} \varphi(\bar{x}) &= \beta \bar{x} \bar{v} \\ \Rightarrow \bar{x} &= \frac{\mu_v}{\beta [\sum_{i=1}^k \gamma_{p_i i} \pi_i (-A_i)^{-1} e_{p_i}^{iT} e_1^i - u]} \end{aligned}$$

et

$$\bar{v} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}}; \quad \bar{y} = (-A)^{-1} \beta \bar{x} \bar{v} \sum_{i=1}^k \pi_i e_1^i$$

Afin d'établir la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique, considérons la fonction de Lyapunov candidate suivante :

$$V = (x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^k b_i (y_i - \bar{y}_i \ln y_i) + c(v - \bar{v} \ln v)$$

où $b_i = (b_{1i}, b_{2i}, \dots, b_{p_i i})^T$, ($i = 1, \dots, k$), $b = (b_1, b_2, \dots, b_k)^T$ et c sont des constantes.

En dérivant V le long des trajectoires de (5.20), nous obtenons

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) - \beta x v + \beta x v \frac{\bar{x}}{x} - c \mu_v v + c \mu_v \bar{v} - c u \beta x v + c u \beta x \bar{v} \\ &+ c \sum_{i=1}^k \gamma_{p_i i} e_{p_i}^{iT} y_i - c \sum_{i=1}^k \gamma_{p_i i} e_{p_i}^{iT} y_i \frac{\bar{v}}{v} \\ &+ b_{11} [\pi_1 \beta x v - \alpha_{11} y_{11} - \pi_1 \beta x v \frac{\bar{y}_{11}}{y_{11}} + \alpha_{11} \bar{y}_{11}] \\ &+ b_{21} [\gamma_{11} y_{11} - \alpha_{21} y_{21} - \gamma_{11} y_{11} \frac{\bar{y}_{21}}{y_{21}} + \alpha_{21} \bar{y}_{21}] \\ &\dots \dots \dots \\ &+ b_{p_1 1} [\gamma_{p_1-1 1} y_{p_1-1 1} - \alpha_{p_1 1} y_{p_1 1} - \gamma_{p_1-1 1} y_{p_1-1 1} \frac{\bar{y}_{p_1 1}}{y_{p_1 1}} + \alpha_{p_1 1} \bar{y}_{p_1 1}] \\ &\vdots \\ &+ b_{1k} [\pi_k \beta x v - \alpha_{1k} y_{1k} - \pi_k \beta x v \frac{\bar{y}_{1k}}{y_{1k}} + \alpha_{1k} \bar{y}_{1k}] \\ &+ b_{2k} [\gamma_{1k} y_{1k} - \alpha_{2k} y_{2k} - \gamma_{1k} y_{1k} \frac{\bar{y}_{2k}}{y_{2k}} + \alpha_{2k} \bar{y}_{2k}] \\ &\dots \dots \dots \\ &+ b_{p_k k} [\gamma_{p_k-1 k} y_{p_k-1 k} - \alpha_{p_k k} y_{p_k k} - \gamma_{p_k-1 k} y_{p_k-1 k} \frac{\bar{y}_{p_k k}}{y_{p_k k}} + \alpha_{p_k k} \bar{y}_{p_k k}] \end{aligned}$$

En annulant tous les termes linéaires et quadratiques, nous obtenons le système suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum_{i=1}^k \pi_i b_{1i} - c u - 1 = 0 \\ b_{21} \gamma_{11} - b_{11} \alpha_{11} = 0 \\ b_{31} \gamma_{21} - b_{21} \alpha_{21} = 0 \\ \dots\dots\dots \\ b_{p_1 1} \gamma_{p_1-1,1} - b_{p_1-1,1} \alpha_{p_1-1,1} = 0 \\ c \gamma_{p_1 1} - b_{p_1 1} \alpha_{p_1 1} = 0 \\ \vdots \\ b_{2k} \gamma_{1k} - b_{1k} \alpha_{1k} = 0 \\ b_{3k} \gamma_{2k} - b_{2k} \alpha_{2k} = 0 \\ \dots\dots\dots \\ b_{p_k k} \gamma_{p_k-1,k} - b_{p_k-1,k} \alpha_{p_k-1,k} = 0 \\ c \gamma_{p_k k} - b_{p_k k} \alpha_{p_k k} = 0 \\ \beta \bar{x} - c \mu_v = 0 \end{array} \right. \quad (5.22)$$

Sa résolution nous donne les coefficients de la fonction V . Ces coefficients sont donnés par

$$\left\{ \begin{array}{l} b_{11} = \frac{\gamma_{11}}{\alpha_{11}} \dots \frac{\gamma_{p_1 1}}{\alpha_{p_1 1}} c \\ \dots \\ b_{p_1-1,1} = \frac{\gamma_{p_1-1 1}}{\alpha_{p_1-1 1}} \frac{\gamma_{p_1 1}}{\alpha_{p_1 1}} c \\ b_{p_1 1} = \frac{\gamma_{p_1 1}}{\alpha_{p_1 1}} c \\ \vdots \\ b_{1k} = \frac{\gamma_{1k}}{\alpha_{1k}} \dots \frac{\gamma_{p_1 k}}{\alpha_{p_1 k}} c \\ \dots \\ b_{p_k-1k} = \frac{\gamma_{p_k-1 k}}{\alpha_{p_k-1 k}} \frac{\gamma_{p_k k}}{\alpha_{p_k k}} c \\ b_{p_k k} = \frac{\gamma_{p_k k}}{\alpha_{p_k k}} c \end{array} \right.$$

En tenant compte de toutes ces relations données par les systèmes (5.21) et (5.22), la dérivée de V devient

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) + c \mu_v \bar{v} + c u \beta \bar{x} \bar{v} \frac{x}{\bar{x}} \\ &+ \sum_{j=1}^k \left(\sum_{i=1}^{p_j} b_{ij} \alpha_{ij} \bar{y}_{ij} \right) - c \sum_{i=1}^k \gamma_{p_i i} e_{p_i}^{iT} \bar{y}_i \frac{y_i \bar{v}}{\bar{y}_i v} \\ &- \sum_{i=1}^k \pi_i b_{1i} \beta \bar{x} \bar{v} \frac{\bar{y}_{1i} x}{y_{1i} \bar{x} \bar{v}} - \sum_{j=1}^k \left(\sum_{i=2}^{p_j} \gamma_{i-1,j} b_{ij} \bar{y}_{i-1,j} \frac{y_{i-1,j} \bar{y}_{ij}}{\bar{y}_{i-1,j} y_{ij}} \right) \\ c &= \frac{\beta \bar{x}}{\mu_v} \end{aligned}$$

Mais nous savons aussi que : $\beta\bar{x}\bar{v} = \varphi(\bar{x})$; et que pour $i = 1, 2, \dots, k$ et pour $j = 2, 3, \dots, p_i$ nous avons l'égalité

$$\gamma_{j-1,i}\bar{y}_{j-1,i} = \alpha_{ji}\bar{y}_{ji}$$

et le système

$$\left\{ \begin{array}{l} \pi_1\beta\bar{x}\bar{v} = \alpha_{11}\bar{y}_{11} \\ \gamma_{11}\bar{y}_{11} = \alpha_{21}\bar{y}_{21} \\ \gamma_{21}\bar{y}_{21} = \alpha_{31}\bar{y}_{31} \\ \dots\dots\dots \\ \gamma_{p_1-1,1}\bar{y}_{p_1-1,1} = \alpha_{p_11}\bar{y}_{p_11} \\ \vdots \\ \pi_k\beta\bar{x}\bar{v} = \alpha_{1k}\bar{y}_{1k} \\ \gamma_{1k}\bar{y}_{1k} = \alpha_{2k}\bar{y}_{2k} \\ \gamma_{2k}\bar{y}_{2k} = \alpha_{3k}\bar{y}_{3k} \\ \dots\dots\dots \\ \gamma_{p_k-1,k}\bar{y}_{p_k-1,k} = \alpha_{p_kk}\bar{y}_{p_kk} \end{array} \right. \quad (5.23)$$

Remarquons que les relations ci-dessous sont vérifiées

$$\begin{aligned} b_{11}\pi_1\varphi(\bar{x}) &= b_{11}\alpha_{11}\bar{y}_{11} \\ &= b_{21}\gamma_{11}\bar{y}_{11} \\ &= b_{21}\alpha_{21}\bar{y}_{21} \\ &\dots\dots\dots \\ &= b_{p_11}\alpha_{p_11}\bar{y}_{p_11} \\ &\vdots \\ b_{1k}\pi_k\varphi(\bar{x}) &= b_{1k}\alpha_{1k}\bar{y}_{1k} \\ &= b_{2k}\gamma_{1k}\bar{y}_{1k} \\ &= b_{2k}\alpha_{2k}\bar{y}_{2k} \\ &\dots\dots\dots \\ &= b_{p_kk}\alpha_{p_kk}\bar{y}_{p_kk} \end{aligned}$$

Plus généralement, nous pouvons écrire ces relations comme suit

$$b_{1i}\pi_i\varphi(\bar{x}) = b_{ji}\alpha_{ji}\bar{y}_{ji} = c\gamma_{p_i,i}\bar{y}_{p_i,i}$$

ceci pour pour $i = 1, 2, \dots, k$ et pour $j = 2, 3, \dots, p_i$

La dérivée de V nous donnera à présent, en tenant compte de toutes les relations précédentes

$$\begin{aligned}\dot{V} &= \varphi(x)\left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) + c\mu_v\bar{v} + cu\varphi(\bar{x})\frac{x}{\bar{x}} \\ &+ \sum_{i=1}^k p_i b_{1i} \pi_i \varphi(\bar{x}) - \sum_{i=1}^k b_{1i} \pi_i \varphi(\bar{x}) \frac{y_{p_i,i} \bar{v}}{\bar{y}_{p_i,i} v} \\ &- \sum_{i=1}^k b_{1i} \pi_i \varphi(\bar{x}) \frac{\bar{y}_{1i} x v}{y_{1i} \bar{x} \bar{v}} \\ &- \sum_{j=1}^k \sum_{i=2}^{p_j} b_{1j} \pi_j \varphi(\bar{x}) \frac{y_{i-1,j} \bar{y}_{ij}}{\bar{y}_{i-1,j} y_{ij}}\end{aligned}$$

Nous pouvons encore l'écrire sous la forme simplifiée suivante

$$\begin{aligned}\dot{V} &= \varphi(x)\left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) + c\mu_v\bar{v} + cu\varphi(\bar{x})\frac{x}{\bar{x}} \\ &+ \sum_{i=1}^k b_{1i} \pi_i \varphi(\bar{x}) \left[p_i - \frac{y_{p_i,i} \bar{v}}{\bar{y}_{p_i,i} v} - \frac{\bar{y}_{1i} x v}{y_{1i} \bar{x} \bar{v}} - \sum_{j=2}^{p_i} \frac{y_{j-1,i} \bar{y}_{ji}}{\bar{y}_{j-1,i} y_{ji}} \right]\end{aligned}$$

Remarquons en utilisant les relations endémiques (5.21) que

$$\mu_v\bar{v} + u\beta\bar{x}\bar{v} = \sum_{i=1}^k \gamma_{p_i,i}\bar{y}_{p_i,i}$$

D'où, toujours en utilisant les relations endémiques (5.21), nous pouvons écrire

$$\mu_v\bar{v} + u\varphi(\bar{x}) = \sum_{i=1}^k b_{1i}\pi_i\varphi(\bar{x})$$

Ainsi, nous en déduisons pour $c = 1$ que

$$\mu_v\bar{v} = \left(\sum_{i=1}^k b_{1i}\pi_i - u \right) \varphi(\bar{x}) = \varphi(\bar{x})$$

Si nous réajustons l'expression de \dot{V} dans le but d'avoir la moyenne géométrique égale à 1, nous obtiendrons

$$\begin{aligned}\dot{V} &= \varphi(x)\left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) + c\varphi(\bar{x}) + cu\varphi(\bar{x})\frac{x}{\bar{x}} \\ &+ \sum_{i=1}^k b_{1i} \pi_i \varphi(\bar{x}) \left[p_i + 2 - \frac{y_{p_i,i} \bar{v}}{\bar{y}_{p_i,i} v} - \frac{\bar{y}_{1i} x v}{y_{1i} \bar{x} \bar{v}} - \sum_{j=2}^{p_i} \frac{y_{j-1,i} \bar{y}_{ji}}{\bar{y}_{j-1,i} y_{ji}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] \\ &+ \sum_{i=1}^k b_{1i} \pi_i \varphi(\bar{x}) \frac{\bar{x}}{x} - 2 \sum_{i=1}^k b_{1i} \pi_i \varphi(\bar{x})\end{aligned}$$

C'est à dire

$$\begin{aligned}\dot{V} &= \varphi(x)(1 - \frac{\bar{x}}{x}) + c\varphi(\bar{x}) + cu\varphi(\bar{x})\frac{x}{\bar{x}} + (u+1)\varphi(\bar{x})\frac{\bar{x}}{x} - 2(u+1)\varphi(\bar{x}) \\ &+ \sum_{i=1}^k b_{1i}\pi_i\varphi(\bar{x})[p_i + 2 - \frac{y_{p_i i}\bar{v}}{\bar{y}_{p_i i}v} - \frac{\bar{y}_{1i}xv}{y_{1i}\bar{x}\bar{v}} - \sum_{j=2}^{p_i} \frac{y_{j-1,i}\bar{y}_{ji}}{\bar{y}_{j-1,i}y_{ji}} - \frac{\bar{x}}{x}]\end{aligned}$$

Puisque $c = 1$, nous aurons alors

$$\begin{aligned}\dot{V} &= [\varphi(x) - \varphi(\bar{x})](1 - \frac{\bar{x}}{x}) + u\varphi(\bar{x})[\frac{\bar{x}}{x} + \frac{x}{\bar{x}} - 2] \\ &+ \sum_{i=1}^k b_{1i}\pi_i\varphi(\bar{x})[p_i + 2 - \frac{y_{p_i i}\bar{v}}{\bar{y}_{p_i i}v} - \frac{\bar{y}_{1i}xv}{y_{1i}\bar{x}\bar{v}} - \sum_{j=2}^{p_i} \frac{y_{j-1,i}\bar{y}_{ji}}{\bar{y}_{j-1,i}y_{ji}} - \frac{\bar{x}}{x}]\end{aligned}$$

Posons à présent $\varphi(x) = \varphi(\bar{x}) + (x - \bar{x})\varphi'(\theta)$ où $\theta \in]\bar{x}, x[$; en reportant dans l'expression de \dot{V} , nous aurons

$$\begin{aligned}\dot{V} &= \varphi'(\theta)\frac{(x-\bar{x})^2}{x} + u\varphi(\bar{x})[\frac{\bar{x}}{x} + \frac{x}{\bar{x}} - 2] \\ &+ \sum_{i=1}^k b_{1i}\pi_i\varphi(\bar{x})[p_i + 2 - \frac{y_{p_i i}\bar{v}}{\bar{y}_{p_i i}v} - \frac{\bar{y}_{1i}xv}{y_{1i}\bar{x}\bar{v}} - \sum_{j=2}^{p_i} \frac{y_{j-1,i}\bar{y}_{ji}}{\bar{y}_{j-1,i}y_{ji}} - \frac{\bar{x}}{x}]\end{aligned}$$

Or nous savons que $\mathcal{R}_0 = \frac{x^*}{\bar{x}} > 1 \Rightarrow \bar{x} < x^*$, ce qui implique que $\varphi(\bar{x}) > 0$. Nous pouvons donc écrire l'expression finale de la dérivée de V comme étant

$$\begin{aligned}\dot{V} &= (\varphi'(\theta)\bar{x} + u\varphi(\bar{x}))\frac{(x-\bar{x})^2}{x\bar{x}} \\ &+ \sum_{i=1}^k b_{1i}\pi_i\varphi(\bar{x})[p_i + 2 - \frac{y_{p_i i}\bar{v}}{\bar{y}_{p_i i}v} - \frac{\bar{y}_{1i}xv}{y_{1i}\bar{x}\bar{v}} - \sum_{j=2}^{p_i} \frac{y_{j-1,i}\bar{y}_{ji}}{\bar{y}_{j-1,i}y_{ji}} - \frac{\bar{x}}{x}]\end{aligned}$$

Grâce à l'inégalité entre la moyenne arithmétique et la moyenne géométrique, l'expression entre crochets dans \dot{V} est négative. La condition suffisante pour $\dot{V} \leq 0$ est

$$\varphi'(\theta)\bar{x} + u\varphi(\bar{x}) \leq 0$$

De plus, avec cette condition \dot{V} est négative, sauf peut être au point d'équilibre endémique pour le système (5.20). Nous concluons donc comme précédemment en évoquant le principe d'invariance de LaSalle pour dire que le point d'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif à l'exception de l'axe des x , si et seulement si $\varphi'(\theta) \leq -u\frac{\varphi(\bar{x})}{\bar{x}}$.

Chapitre 6

Analyse globale de nouveaux modèles intra-hôtes, avec principe de compétition exclusive

6.1 Introduction

Les modèles intra-hôtes de paludisme décrivent la dynamique des stades sanguins des parasites, ainsi que 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 en ce qui concerne la modélisation mathématique de l'infection à *Plasmodium falciparum* [6, 17, 20, 21, 24, 23, 25, 28, 29, 39, 41, 42, 43, 48]. Une excellente revue de tout ce travail a été faite par Molineaux et Dietz dans [44]. Ces modèles sont utilisés pour plusieurs buts : expliquer les observations ; prédire l'impact des interventions (par exemple l'utilisation des médicaments antipaludéens) ; estimer les paramètres cachés.

Sans toutefois revenir sur ce que nous avons dit dans le chapitre sur la biologie du paludisme, nous donnons ici une brève revue des caractéristiques du paludisme. Le paludisme commence par une infection par les parasites (sporozoïtes) de *Plasmodium* inoculés à l'homme par les *Anophèles* femelles. Les sporozoïtes envahissent le foie en quelques minutes . Après une période de reproduction asexuée dans le foie, les parasites (mérozoïtes) sont déversés dans la circulation sanguine périphérique et le cycle érythrocytaire asexué peut commencer. Les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges, grandissent et se reproduisent pendant une période approximative de 48 heures après quoi la rupture des érythrocytes libère de jeunes parasites qui vont rapidement envahir de nouveaux

érythrocytes et recommencer le cycle. Ce cycle sanguin peut être répété plusieurs fois, avec à la fin le développement de certains mérozoïtes en de formes sexuées de parasites : les **gamétocytes**, qui sont sans danger pour leurs hôtes humains et constituent un réservoir pour les anophèles.

Le tout premier modèle mathématique du cycle érythrocytaire a été proposé par Anderson, May et Gupta [7]. Ce modèle original a été étendu dans diverses directions [6, 7, 20, 25, 28, 29, 48].

Le modèle original [7] sans immunité est donné par le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (6.1)$$

où les variables sont données par x , y et m . La variable x désigne la concentration des globules rouges non parasités, y la concentration des globules rouges parasités et m la concentration des mérozoïtes libres dans le sang.

Nous donnons ici une brève interprétation des paramètres. Les paramètres μ_x , μ_y et μ_m sont respectivement les taux de disparition naturelle des globules rouges sains, des globules rouges parasités et des mérozoïtes libres. Le paramètre β est le taux de contact entre les globules rouges sains et les mérozoïtes. Les globules rouges non parasités sont recrutés au taux constant Λ de la moelle épinière et ont une espérance de vie de $1/\mu_x \times$ jours. De la disparition d'un globule rouge parasité, résulte la libération d'un nombre moyen de r mérozoïtes. Ces mérozoïtes libres disparaissent ou envahissent de nouveaux globules rouges.

Le modèle original ainsi que les modèles dérivés étaient destinés à expliquer les observations telles que la parasitémie, c'est à dire la concentration y en globules rouges parasités et aussi la décroissance des globules rouges sains conduisant à l'anémie. Une des caractéristiques les plus importantes du *Plasmodium falciparum*, le parasite le plus virulent, est la séquestration. A mi-chemin du développement du parasite, l'érythrocyte infecté quitte la circulation sanguine périphérique et s'installe dans la microvasculature de différents organes où le cycle est complet. Une mesure de la parasitémie de *Plasmodium falciparum* prise à partir d'un échantillon sanguin montre uniquement de jeunes parasites. Les médecins traitant le paludisme utilisent le taux de parasites présents dans un échantillon de sang périphérique pour mesurer l'infection ; cette méthode n'indique pas le nombre total de parasites présents dans le patient. En d'autres termes, ceci est le

point faible du modèle (6.1). De plus, les médicaments antipaludéens sont connus pour agir de préférence sur les différents stades de développement du parasite . Ces faits ont conduit certains auteurs à donner une approche générale pour modéliser la structure d'âge des parasites de *Plasmodium* [21, 23, 24]. Il s'agit d'un modèle compartimental. Si nous distinguons k stades, le modèle linéaire est donné par

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = r\gamma_k - (\mu_1 + \gamma_1)y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - (\mu_2 + \gamma_2)y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_i = \gamma_{i-1}y_{i-1} - (\mu_i + \gamma_i)y_i \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1}y_{k-1} - (\mu_k + \gamma_k)y_k \end{cases} \quad (6.2)$$

La variable d'état y_i désigne la concentration dans le sang des globules rouges parasités de la classe i . Le taux de transition du compartiment i au compartiment suivant $i + 1$ est γ_i et le taux de mortalité est μ_i . Au dernier stade k , l'éclatement d'un érythrocyte libère r mérozoïtes qui envahissent instantanément, dans ce modèle, de nouveaux érythrocytes saints donnant $r\gamma_k$ érythrocytes au stade 1. Le modèle présenté ici est plus général que celui de Gravenor [21] puisqu'il considère différentes mortalités et facteurs de transmission pour chaque stade. Ce modèle est basé sur un nombre fini de compartiments, chacun représentant un stade de développement du parasite à l'intérieur du globule rouge parasité. Cependant, ce modèle décrit uniquement la dynamique d'évolution des stades morphologiques des parasites et ne fait aucune allusion à la dynamique des globules rouges saints.

Dans ce chapitre nous proposons des modèles qui présentent les avantages des deux approches, à savoir : la dynamique des globules rouges saints et la dynamique d'évolution des stades morphologiques des parasites. Nous considérons pour commencer un modèle avec une souche de parasites et k classes d'âge, puis un modèle avec deux souches de parasites et une classe d'âge, et pour finir un modèle comportant n souches de parasites et k classes d'âge.

Pour une seule souche de parasites et k classes d'âge, le système est le suivant

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (6.3)$$

La dynamique des globules rouges saints est décrite par $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$. A l'exception de cette généralisation, ce système a déjà été proposé par Gravenor et Lloyd [20] dans

leur réponse aux critiques de Saul [48]. Nous faisons une analyse globale de ce système relativement au taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 du modèle. Ce modèle peut aussi être interprété comme une application de la méthode des chaînes linéaires (« linear chain trick ») au cycle de vie des globules rouges parasités [7, 108, 109, 110, 73, 107]. Il est également possible d’y associer la classe y_{k+1} pour prendre en compte la production des gamétocytes.

Il est bien connu que l’infection à *plasmodium falciparum* est constituée de plusieurs génotypes distincts de parasites . Le modèle de Anderson-May-Gupta a été étendu dans cette direction [25, 49]. Ceci justifie notre choix de proposer un modèle comportant k stades d’évolution des globules rouges parasités, la production des gamétocytes et n génotypes de parasites. Rappelons ici l’un des principes les plus importants de la théorie de l’écologie : **le principe de compétition exclusive**. Ce principe stipule que : « **deux espèces différentes ne peuvent pas occuper indéfiniment la même niche écologique** » [40, 111, 11, 10, 25, 14]. Dans notre analyse globale de ce modèle, nous obtenons un résultat générique de compétition exclusive . Ceci confirme les résultats obtenus par les simulations dans [25].

Ce chapitre est organisé comme suit :

- Dans le paragraphe 2, nous introduisons le modèle à un seul génotype de parasites et k classes d’âge, avec ou sans production de gamétocytes. Nous calculons le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 du modèle. Ce modèle admet toujours un point d’équilibre sans maladie (DFE). Pour être plus précis, cet équilibre correspond à la disparition de tous les parasites, les parasites libres et les parasites se trouvant à l’intérieur des érythrocytes . Nous prouvons que lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le (DFE) est globalement asymptotiquement stable (GAS) ; en d’autres termes, tous les parasites disparaissent. Lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, un unique point d’équilibre endémique existe. Nous prouvons que sous une certaine condition que nous expliciterons, cet équilibre est GAS sur l’orthant positif. Nous obtenons des résultats de stabilité globale pour les modèles $S E_1 \cdots E_k I$.
- Dans le paragraphe 3, nous considérons le modèle de Anderson-May-Gupta avec 2 génotypes distincts et une production de gamétocytes. Ce modèle avec une fonction de recrutement constante des érythrocytes a été proposé dans [25]. Nous prouvons que lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$, les parasites disparaissent et que lorsque par contre $\mathcal{R}_0 > 1$, les deux génotypes ne peuvent coexister. Plus précisément, un unique équilibre

endémique existe pour lequel un génotype est nul; cet équilibre est GAS sur un ensemble dense de l'orthant positif. Ce résultat confirme les simulations obtenues dans [25].

- Dans le paragraphe 4, nous présentons un modèle comportant k classes d'âge pour les parasites intra-érythrocytaires, n génotypes distincts et incorporant la production des gamétocytes. Nous généralisons les résultats obtenus au paragraphe 3. Une fois de plus, la dynamique du modèle est décrite à partir du taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 .

Les résultats globaux de stabilité aussi bien du DFE que de l'équilibre endémique pour les modèles épidémiologiques ne sont pas nombreux[27, 26, 37, 83]. Ces résultats de stabilité globale pour l'équilibre endémique ont toujours été obtenu par l'utilisation des techniques des systèmes monotones[115, 30]. Habituellement, les propriétés du théorème de Poincaré-Bendixson pour les systèmes monotones en dimension 3 sont utilisées[37]. Nos résultats généralisent ceux de [16].

6.2 Un modèle à classes d'âge pour la dynamique de l'infection à malaria

Considérons le système (6.4) ci-dessous sous certaines hypothèses. Dans les références citées, le recrutement des globules rouges sains se fait à un taux constant Λ . Dans ce chapitre, nous utiliserons une fonction plus générale $f(x)$ en lieu et place de Λ . Dans un modèle plus compliqué, l'« haemopoiesis » peut être une entrée provenant d'un autre système .

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (6.4)$$

Nous désignons par y le vecteur colonne $(y_1, \dots, y_k)^T$. Le paramètre u ne pouvant prendre que les valeurs 0 ou 1. Le rôle de ce paramètre est de prendre en compte d'autres modèles de paludisme dans lesquels les termes $-\beta x m$ ou $\beta y m$ peuvent apparaître ou non. Dans [7], Anderson, May et Gupta ont considéré le terme $-\beta x m$ dans l'équation de \dot{m} . Ceci correspond à la disparition du mérozoïte libre une fois à l'intérieur du globule rouge sain . Dans [6], Anderson a considéré le système sans le $-\beta x m$ dans l'équation de \dot{m} . Donc

les mérozoïtes peuvent infecter les globules rouges saints sans être eux même absorbés par ces derniers, ce qui signifie qu'un mérozoïte peut *parasiter plus d'un globule rouge saint*. Dans [45], tous les anciens modèles décrivant la dynamique du virus sont sans ce terme. Lorsque $u = 0$, notre modèle peut aussi être interprété comme un modèle épidémiologique $SE_1 \cdots E_k I$.

Certains auteurs tels que [42, 25] ont inclus dans le modèle la production des gamétocytes. De la production des mérozoïtes par l'éclatement des érythrocytes parasités à terme, certains mérozoïtes finissent par se développer en gamétocytes. Les gamétocytes sont sans danger pour leur hôte humain et transmissibles aux anophèles. Nous pouvons également, comme ces auteurs, inclure la production des gamétocytes dans notre modèle. Si nous désignons par y_{k+1} la concentration des gamétocytes, le modèle devient

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{y}_{k+1} = \delta \gamma_k y_k - \alpha_{k+1} y_{k+1} \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (6.5)$$

Nous commençons l'analyse du système avec des hypothèses minimales plausibles sur f du point de vue biologique. La fonction f nous renseigne sur la production des érythrocytes à partir de la moelle épinière. La fonction $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$ modélise la dynamique des globules rouges saints en l'absence des parasites. Les globules rouges saints ont une durée de vie limitée; μ_x désigne leur taux de disparition naturelle. La fonction f modélise en quelque sorte l'« homéostasie ». Dans ce chapitre, nous supposons que f dépend uniquement de x . On peut également supposer que la fonction de recrutement f dépend de x et de la population totale des érythrocytes $x + \sum_i y_i$. Nous analyserons ici le cas « simple » qui est le modèle rencontré dans la plupart des livres de la littérature; nous parlons de simple dans ce sens où en cas de primo-infection à la malaria, la concentration en globules rouges parasités y est de l'ordre de 10^{-1} à 10^{-4} de la concentration des érythrocytes saints x . Ceci peut être confirmé par les données de la malaria-thérapie. Durant ces dernières décennies, les patients de neurosyphilis faisaient la malaria-thérapie qui était une routine. Certains d'entre eux étaient infectés par le *Plasmodium falciparum*. Les données ont été collectées dans les laboratoires nationaux de santé en Colombie, dans la Caroline du sud et à Milledgeville, en Géorgie durant la période de 1940 à 1963 [15].

Supposons que la fonction f est de classe \mathcal{C}^1 . Puisque l'« homéostasie » est maintenue, nous supposons que la dynamique sans parasites est asymptotiquement stable. En d'autres termes, pour le système

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

il existe un unique point $x^* > 0$ tel que

$$f(x^*) = \mu_x x^*, \quad f(x) - \mu_x x > 0 \text{ pour } 0 \leq x < x^*, \quad f(x) - \mu_x x < 0 \text{ pour } x > x^* \quad (6.6)$$

6.2.1 Trajectoires bornées et ensemble compact positivement absorbant

Pour des raisons uniquement mathématiques, nous pouvons à nouveau écrire les systèmes (6.4) et (6.5) sous des formes plus simplifiées. Mais avant, présentons brièvement quelques notations classiques et utiles :

Nous identifions les vecteurs de \mathbb{R}^n par des vecteurs colonnes $n \times 1$. $\langle | \rangle$ désigne le produit scalaire intérieur. $\|x\|_2^2 = \langle x | x \rangle$ est la norme euclidienne usuelle.

$\{e_1, \dots, e_n\}$ désigne la base canonique des vecteurs de \mathbb{R}^n ; par exemple $e_1 = [1, 0, \dots, 0]^T$. Si $y \in \mathbb{R}^n$, nous désignons par y_i la $i^{\text{ème}}$ composante de y . Ainsi, nous pouvons écrire que $y_i = \langle y | e_i \rangle$.

Pour une matrice A , nous désignons par $A(i, j)$ l'entrée de la ligne i et de la colonne j . Pour deux matrices A et B , nous écrirons $A \leq B$ si $A(i, j) \leq B(i, j)$ pour tout i et j , $A < B$ si $A \leq B$ et $A \neq B$, $A \ll B$ si $A(i, j) < B(i, j)$ pour tout i et j .

A^T désigne la transposée de la matrice A . Ainsi donc, le produit scalaire de deux éléments x et y est donné par $\langle x | y \rangle = x^T y$. La notation A^{-T} désignera la transposée de l'inverse de la matrice A .

D'une manière générale, ces systèmes peuvent être écrits sous la forme ci-dessous :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - x \langle \beta | C z \rangle \\ \dot{z} = x \langle \beta | C z \rangle B + A z \end{cases} \quad (6.7)$$

ou sous la forme matricielle équivalente suivante :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - x \langle \beta | C z \rangle \\ \dot{z} = (x B \beta^T C + A) z \end{cases} \quad (6.8)$$

où $x \in \mathbb{R}_+$ désigne la classe des érythrocytes saints susceptibles d'être parasité, les composantes de $z \in \mathbb{R}_+^n$ représentent les différentes classes d'érythrocytes latents, des

gamétocytes et des mérozoïtes. C est une matrice d'ordre $k \times n$ strictement positive; $\beta \in \mathbb{R}_+^k$ est un vecteur positif. Le vecteur $B \in \mathbb{R}_+^n$ est strictement positif ($B > 0$) et la matrice A est majorée par une matrice de Metzler stable \bar{A} ($A \leq \bar{A}$). Rappelons tout de même qu'une matrice de Metzler est une matrice dont tous les termes extra-diagonaux sont positifs [55, 64, 116]. Sous cette forme, ce système englobe les systèmes numériques, en particulier tous les systèmes que nous étudions dans cette thèse.

Pour le système (6.4), les k premières composantes de $z \in \mathbb{R}^{k+1}$ désignent les densités des k classes des érythrocytes du système. La dernière composante $z_{k+1} = m$ est la densité des mérozoïtes. Les autres paramètres sont $\beta \in \mathbb{R}$ et $\beta > 0$; $B = e_1$ où e_1 est le premier vecteur de la base canonique de \mathbb{R}^{k+1} . En d'autres termes, $e_1 = (1, 0, \dots, 0)^T$; C est la matrice ligne d'ordre $1 \times (k+1)$ donnée par $C = e_{k+1}^T = (0, \dots, 0, 1)$ et A est la matrice d'ordre $(k+1) \times (k+1)$ ci-dessous :

$$A = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{k-1} & -\alpha_k & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & r\gamma_k & -\mu_m - u\beta x \end{pmatrix}$$

La matrice \bar{A} est la matrice A où l'entrée $\mu_m - \beta x$ à la position $(k+1, k+1)$ est remplacée par $-\mu_m$. Donc \bar{A} est une matrice de Metzler stable et constante.

Le système (6.5) admet une représentation analogue et immédiate.

6.2.2 Invariance positive de l'orthant positif

Moyennant quelques hypothèses sur les paramètres du système (6.8) telles que : $\beta \gg 0$, $C > 0$, $B > 0$ et \bar{A} est une matrice de Metzler, nous pouvons déduire que $(x B \beta^T C + \bar{A})$ est aussi une matrice de Metzler si $x \geq 0$. Par conséquent, si $z \geq 0$

$$\dot{z} = (x B \beta^T C + A) z \leq (x B \beta^T C + \bar{A}) z$$

Avec l'hypothèse (6.6), Nous remarquons que $\varphi(0) > 0$ et que la demi ligne \mathbb{R}_+ est positivement invariante par $\dot{x} = \varphi(x) - x \langle \beta | C z \rangle$. Puisqu'il est bien connu que tout système linéaire de Metzler laisse invariant l'orthant positif, ceci prouve la positive invariance de l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+1} par (6.7).

6.2.3 Dissipativité du modèle

Puisque \bar{A} est une matrice de Metzler stable (on peut dire de manière équivalente que $-\bar{A}$ est une M -matrice [55]), il existe un vecteur positif $w \gg 0$ tel que $\bar{A}^T w \ll 0$. Ce qui implique que $A^T w \ll 0$ car $A \leq \bar{A}$. Définissons la fonction

$$V(x, z) = w_1 x + \langle c \mid z \rangle = w_1 x + w^T z$$

où $w_1 = \langle w \mid B \rangle = \langle w \mid e_1 \rangle$ est la première composante de w . La dérivée \dot{V} de V le long des trajectoires de (6.7) est

$$\begin{aligned} \dot{V} &= w_1 \varphi(x) - w_1 x \langle \beta \mid Cz \rangle + x \langle \beta \mid Cz \rangle \langle w \mid B \rangle + \langle w \mid Az \rangle \\ &= w_1 \varphi(x) + \langle A^T w \mid z \rangle \leq w_1 \varphi(x) + \langle \bar{A}^T w \mid z \rangle \end{aligned} \quad (6.9)$$

Définissons les réels

$$M = \max_{x \in \mathbb{R}_+} \varphi(x) = \max_{x \in [0, x^*]} \varphi(x) \quad (6.10)$$

et

$$\delta = \frac{\|w\|_2 w_1 M}{\min_i (-\bar{A}^T w)_i} + w_1 x^* \quad (6.11)$$

où $(-\bar{A}^T w)_i$ est la i^{eme} composante de $-\bar{A}^T w$. Considérons maintenant pour $\rho \geq \delta$ l'ensemble K_ρ défini par

$$K_\rho = V^{-1}[0, \rho] \cap \mathbb{R}_+^{n+1}$$

Sa représentation graphique est :

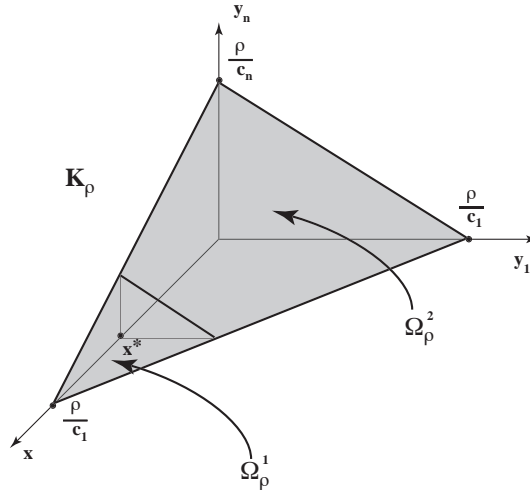


FIG. 6.1 – simplexe de dimension $n + 1$

K_ρ est un ensemble compact de l'orthant positif contenant $[x^*, 0, \dots, 0]^T$. Il s'agit d'un simplexe de dimension $(n + 1)$. Nous prouverons que K_ρ est un ensemble compact

positivement invariant pour (6.7) lorsque $\rho \geq \delta$. Remarquons pour cela que, puisque l'orthant positif est positivement invariant, il est suffisant de montrer qu'aucune trajectoire de (6.7) ne peut sortir de K_ρ par sa frontière Ω_ρ , où $\Omega_\rho = V^{-1}\{\rho\} \cap \mathbb{R}_+^{n+1}$. Il est équivalent de montrer que $\dot{V} \leq 0$ sur Ω_ρ . Pour le faire, divisons Ω_ρ en deux sous-ensembles :

$$\Omega_\rho^1 = \Omega_\rho \cap \{(x, z) \in \mathbb{R}_+^{n+1} \mid x \geq x^*\}$$

et

$$\Omega_\rho^2 = \Omega_\rho \cap \{(x, z) \in \mathbb{R}_+^{n+1} \mid x^* \geq x\}$$

L'hypothèse (6.6) sur Ω_ρ^1 nous permet de dire que $\varphi(x) \leq 0$ et puisque l'on sait que les relations (6.9) sont vérifiées, nous concluons que $\dot{V} \leq 0$ sur Ω_ρ^1 .

Par définition de Ω_ρ , nous avons $V(x, z) = \rho = w_1 x + \langle w \mid z \rangle$ sur Ω_ρ^2 .

D'après l'inégalité de Cauchy-Schwarz, nous avons

$$\|w\|_2 \|z\|_2 \geq \langle w \mid z \rangle = \rho - w_1 x \geq \delta - w_1 x^* = \frac{\|w\|_2 w_1 M}{\min_i(-\bar{A}^T w)_i}$$

sur Ω_ρ^2 . Ce qui implique que

$$\|z\|_2 \geq \frac{w_1 M}{\min_i(-\bar{A}^T w)_i}$$

Par conséquent, les inégalités suivantes sont satisfaites sur Ω_ρ^2 :

$$\langle -\bar{A}^T w \mid z \rangle \geq \min_i(-\bar{A}^T w)_i (z_1 + \dots + z_n) \geq \min_i(-\bar{A}^T w)_i \|z\|_2 \geq w_1 M$$

Nous obtenons donc finalement que

$$\dot{V} = w_1 \varphi(x) + \langle A^T w \mid z \rangle \leq w_1 M + \langle \bar{A}^T w \mid z \rangle \leq 0$$

sur Ω_ρ^2 .

Ceci achève la preuve de l'invariance positive de Ω_ρ pour $\rho \geq \delta$.

Puisque $V(x, z) \rightarrow +\infty$ lorsque $\|(x, z)\| \rightarrow +\infty$, toute condition initiale (x_0, z_0) dans l'orthant positif est contenu dans un K_ρ . Ce qui prouve que toutes les trajectoires sont positivement bornées.

Montrons maintenant que K_ρ est un compact absorbant pour tout $\rho \geq \delta$. De manière équivalente à la définition 13 du chapitre sur les préalables mathématiques, nous pouvons dire qu'un ensemble absorbant D est un voisinage du DFE tel que toute trajectoire partant d'une condition initiale quelconque finie par rentrer dans D pour un temps T suffisamment large et n'en ressort plus. Considérons une condition initiale (x_0, z_0) et la

trajectoire positive issue de cette condition initiale. Supposons que $(x_0, z_0) \notin K_\rho$, sinon nous en aurons terminé car nous avons montré que K_ρ est positivement invariant. Montrons que cette trajectoire finie par rentrer dans K_ρ . Par contradiction, supposons que cette trajectoire ne rentre pas dans K_ρ . En d'autres termes, pour tout point (x, z) de la trajectoire, $V(x, z) > \rho > \delta$. Un calcul semblable à celui fait précédemment implique que $\dot{V} \leq 0$. La fonction V est décroissante le long des trajectoires de (6.7). Puisque toutes les trajectoires sont bornées, l'ensemble Ω_{x_0, z_0} des points ω -limites de cette trajectoire est non vide et est par hypothèse contenu dans la fermeture du complémentaire de K_ρ , à savoir l'ensemble $\overline{\{(x, z) \notin K_\rho\}}$. Grâce au principe d'invariance de LaSalle [31, 117], $\Omega_{x_0, z_0} \subset \{\dot{V} = 0\} \cap \overline{\{(x, z) \notin K_\rho\}}$. Puisque $\dot{V}(x, z) = w_1 \varphi(x) + \langle A^T w \mid z \rangle$, nous avons $\{\dot{V} = 0\} = \{(x^*, 0, \dots, 0)\}$. Le point $(x^*, 0, \dots, 0)$ est dans l'intérieur de K_ρ , ce qui implique que $\Omega_{x_0, z_0} = \emptyset$, d'où la contradiction.

Nous venons donc de montrer que K_ρ est un ensemble absorbant ; il est facile de voir que K_ρ est compact (image réciproque d'un compact par une application continue). Ce qui achève la démonstration.

Puisque le demi espace défini par $H^* = \{(x, z) \in \mathbb{R}^{n+1} \mid x \leq x^*\}$ est positivement invariant, la preuve précédente nous montre que $K_\rho \cap H^*$ est un ensemble compact et positivement absorbant relativement au demi espace H^* . Nous désignerons cet ensemble par D_0 , c'est à dire,

$$D_0 = K_\delta \cap H^* \tag{6.12}$$

6.2.4 Résultats de stabilité globale

Nous pouvons maintenant donner le principal résultat de ce paragraphe. Le système est donné par l'équation (6.4) ou (6.5), ou sous la forme générale (6.7) avec les paramètres appropriés. Exemple : $B = e_1, C = e_{k+1}^T \dots$

Désignons par A_1 la matrice principale d'ordre k de A , c'est à dire

$$A_1 = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & \gamma_{k-1} & -\alpha_k \end{pmatrix}$$

Maintenant nous pouvons écrire le système (6.4) sous la forme

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m e_1 + A_1 y \\ \dot{m} = r \gamma_k C y - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (6.13)$$

où e_1 est le vecteur de \mathbb{R}^k donné par $e_1 = (1, 0, \dots, 0)^T$, C est la matrice ligne d'ordre $1 \times k$, $C = e_k^T = (0, \dots, 0, 1)$.

Le système (6.5) a une représentation analogue et nous avons le théorème suivant :

Théorème 45 : *Considérons le système (6.13) ou (6.5) avec les hypothèses (6.6) satisfaites. Définissons le taux de reproduction de base des systèmes (6.13) et (6.5) par*

$$\mathcal{R}_0 = \frac{r \beta x^*}{\mu_m + u \beta x^*} \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} \quad (6.14)$$

1. *Le système (6.13) est globalement asymptotiquement stable sur \mathbb{R}_+^{k+2} (respectivement (6.5) sur \mathbb{R}_+^{k+3}) au point d'équilibre sans maladie (DFE) $(x^*, 0, \dots, 0)$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*
2. *Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le DFE est instable et il existe un unique point d'équilibre endémique (EE) dans l'orthant positif, $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m}) \gg 0$ donné par*

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta [r \gamma_k (-A_1)^{-1}(k,1) - u]} < x^*, \\ \bar{y} = \varphi(\bar{x}) (-A_1)^{-1} e_1, \\ \bar{m} = \frac{f(\bar{x}) - \mu_x \bar{x}}{\beta \bar{x}} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}}. \end{cases} \quad (6.15)$$

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

$$u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \alpha^* \mu_m \quad (6.16)$$

alors le point d'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif, à l'exception des conditions initiales sur l'axe des abscisses x .

Remarque 9 : *Si ce modèle est un modèle intra-hôte de paludisme, alors chaque coefficient α_i sera constitué de la mortalité de la classe i et du taux de transmission dans la classe $i + 1$: $\alpha_i = \mu_i + \gamma_i$. Ceci implique que $\gamma_i \leq \alpha_i$. Toutefois, nous n'avons nullement besoin de cette supposition et nos conclusions restent valable pour notre modèle le plus général. La seule hypothèse est que les paramètres du système sont tous positifs.*

Remarque 10 : Définissons et calculons le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 défini dans [57]. De façon équivalente, la condition de seuil peut être définie relativement à l'existence de l'équilibre endémique. Pour être plus précis, nous verrons dans la preuve du théorème 45 que le système (6.13) possède toujours un équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ dans \mathbb{R}^{k+2} défini par

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right]} \\ \bar{y} = \varphi(\bar{x}) (-A_1)^{-1} e_1 \\ \bar{m} = \frac{f(\bar{x}) - \mu_x \bar{x}}{\beta \bar{x}} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} \end{cases} \quad (6.17)$$

Cet équilibre est dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{k+2} si et seulement si $\mathcal{R}_0 > 1$. De l'expression (6.14) de \mathcal{R}_0 , ceci est également équivalent à

$$\left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right] \beta x^* > \mu_m \quad (6.18)$$

Pour être plus concis, en utilisant la définition de \bar{x} , $\mathcal{R}_0 > 1$ est équivalent à $\frac{x^*}{\bar{x}} > 1$. Alors nous introduisons le seuil \mathcal{T}_0 que nous utiliserons un peu plus loin.

Définition 31 : Définissons pour le système (6.13) le seuil

$$\mathcal{T}_0 = \frac{x^*}{\bar{x}} = \frac{x^*}{\frac{\mu_m}{\beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right]}} \quad (6.19)$$

Preuve : [Démontrons le théorème 45]

Dans la première étape nous prouverons que si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le DFE est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif \mathbb{R}_+^{k+2} . L'expression de \mathcal{R}_0 est obtenu facilement en utilisant la matrice de la prochaine génération du système (6.13) [12, 57, 58]. Il est bien connu que si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le DFE est instable. Ainsi, la condition $\mathcal{R}_0 \leq 1$ est nécessaire.

Afin de montrer la suffisance, considérons la fonction suivante définie sur l'orthant positif :

$$V_{DFE}(y, m) = y_1 + \frac{\alpha_1}{\gamma_1} y_2 + \cdots + \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_{k-1}}{\gamma_1 \cdots \gamma_{k-1}} y_k + \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} m \quad (6.20)$$

Sa dérivée par rapport au temps, le long des trajectoires du système (6.13) est donnée par

$$\dot{V}_{DFE} = \beta x m \left[1 - \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \right] - \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \mu_m m$$

ou encore, en utilisant l'expression de \bar{x} donnée dans (6.17)

$$\dot{V}_{DFE} = \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right] (x - \bar{x}) m \quad (6.21)$$

Prenons comme fonction de Lyapunov candidate :

$$V = a_2(x - x^* \ln x) - a_2 x^*(1 - \ln x^*) + V_{DFE}(y, m)$$

où $a_2 = \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \frac{\mu_m}{\beta x^*} > 0$. Cette fonction est définie positive (relativement à x^*) sur

$$\mathbb{R}_{+,x>0}^{k+2} = \{(x, y, m) \in \mathbb{R}_+^{k+2} : x > 0\}$$

Sa dérivée par rapport au temps est donnée par :

$$\dot{V} = \frac{a_2}{x}(x - x^*)\varphi(x) + \left(1 - u \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} - a_2\right) \beta x m + \left(a_2 \beta x^* - \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \mu_m\right) m$$

En utilisant les définitions de a_2 et \mathcal{R}_0 , nous obtenons

$$\begin{aligned} 1 - u \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} - a_2 &= \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \left(\frac{r \gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u - \frac{\mu_m}{\beta x^*} \right) \\ &= \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \frac{\mu_m + u \beta x^*}{\beta x^*} (\mathcal{R}_0 - 1) \leq 0 \end{aligned}$$

Par conséquent,

$$\dot{V} = \frac{a_2}{x}(x - x^*)\varphi(x) + \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \frac{\mu_m + u \beta x^*}{\beta x^*} (\mathcal{R}_0 - 1) \beta x m \leq 0$$

D'après l'hypothèse (6.6), nous avons $(x - x^*)\varphi(x) = (x - x^*)(f(x) - \mu_x x) \leq 0$ pour tout $x \geq 0$. Par conséquent, $\dot{V} \leq 0$ pour tout $(x, y, m) \in \mathbb{R}_{+,x>0}^{k+2}$, ce qui prouve la stabilité du DFE. Son attractivité nous vient du principe d'invariance de LaSalle [31], du moment où le plus grand ensemble invariant contenu dans $\{(x, y, m) \in \mathbb{R}_{+,x>0}^{k+2} : \dot{V} = 0\}$ est réduit au DFE. Remarquons également que le champ de vecteurs est strictement rentrant sur la face $x = 0$. Ainsi, tout l'orthant \mathbb{R}_+^{k+2} appartient à la région d'attractivité du DFE.

Nous concluons donc que le DFE est globalement asymptotiquement stable dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{k+2} .

Supposons maintenant que $\mathcal{R}_0 > 1$. Le point d'équilibre endémique $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ du système est déterminé par les relations

$$\bar{y} = \beta \bar{x} \bar{m} (-A_1)^{-1} e_1 \quad (6.22)$$

et

$$\mu_m \bar{m} + u \beta \bar{x} \bar{m} = r \gamma_k C \bar{y} \quad (6.23)$$

ou encore

$$\mu_m \bar{m} + u \beta \bar{x} \bar{m} = r \gamma_k \beta \bar{x} \bar{m} e_k^T (-A_1)^{-1} e_1 \quad (6.24)$$

En supposant $\bar{m} > 0$, nous obtenons de 6.24 que

$$\bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta [r \gamma_k e_k^T (-A_1)^{-1} e_1 - u]} \quad (6.25)$$

En remarquant que $e_k^T (-A_1)^{-1} e_1$ est l'entrée de la matrice $(-A_1)^{-1}$ se situant au point d'intersection de la ligne k et de la colonne 1, c'est à dire que $e_k^T (-A_1)^{-1} e_1 = (-A_1)^{-1}(k, 1)$, nous obtenons donc facilement que

$$\bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta \left[r \begin{matrix} \gamma_1 \cdots \gamma_k \\ \alpha_1 \cdots \alpha_k \end{matrix} - u \right]} \quad (6.26)$$

Remarquons que l'hypothèse $\mathcal{R}_0 > 1$ est équivalente à $0 < \bar{x} < x^*$. Avec l'hypothèse 6.6 sur φ , nous déduisons que $\varphi(\bar{x}) > 0$, ce qui prouve que $\bar{m} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} > 0$. Nous obtenons immédiatement $\bar{y} = \beta \bar{x} \bar{m} (-A_1)^{-1} e_1$. On peut montrer directement que la première colonne de $(-A_1)^{-1}$ est positive, c'est à dire que $(-A_1)^{-1} e_1 \gg 0$. Ceci démontre qu'il existe un unique équilibre endémique dans l'orthant positif lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$.

Etablissons maintenant la condition suffisante pour la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique. Définissons la fonction de Liapunov candidate suivante sur l'orthant positif pour les deux systèmes correspondant à $u = 0$ et $u = 1$.

$$V_{EE}(x, y, m) = a(x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^k b_i (y_i - \bar{y}_i \ln y_i) + c(m - \bar{m} \ln m) \quad (6.27)$$

Nous choisissons les coefficients a, b_i, c de telle sorte que tous les termes en x, y_i et m ne puissent pas apparaître dans l'expression de \dot{V} . Pour cela, les coefficients de notre fonction et les paramètres du modèle satisfont le système suivant

$$\begin{cases} a + u c = b_1 \\ b_1 \alpha_1 = \gamma_1 b_2 \\ b_2 \alpha_2 = \gamma_2 b_3 \\ \dots \dots \\ b_{k-1} \alpha_{k-1} = \gamma_{k-1} b_k \\ b_k \alpha_k = c r \gamma_k \end{cases} \quad (6.28)$$

Nous pouvons donc en déduire que ces coefficients sont

$$\left\{ \begin{array}{l} b_k = c r \frac{\gamma_k}{\alpha_k} \\ b_{k-1} = c r \frac{\gamma_{k-1} \gamma_k}{\alpha_{k-1} \alpha_k} \\ \vdots \\ b_i = c r \frac{\gamma_i \cdots \gamma_k}{\alpha_i \cdots \alpha_k} \\ \vdots \\ b_1 = c r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} \\ a = c r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u c = c \frac{\mu_m}{\beta \bar{x}} > 0 \end{array} \right. \quad (6.29)$$

Si nous récupérons dans \dot{V} les termes linéaires en m , nous obtenons $(a\beta\bar{x} - c\mu_m)m$. Donc les coefficients de m disparaissent quelque soit la valeur de c . Prenons par exemple $c = 1$. L'hypothèse $\mathcal{R}_0 > 1$ nous permet de dire que tous les coefficients sont positifs. Ainsi, nous avons

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} = & a f(x) - a\mu_x x - a f(x) \frac{\bar{x}}{x} + a\mu_x \bar{x} - b_1 \beta \bar{y}_1 \frac{xm}{y_1} - \sum_{i=2}^k b_i \gamma_{i-1} y_{i-1} \frac{\bar{y}_i}{y_i} + \\ & + \sum_{i=1}^k b_i \alpha_i \bar{y}_i - r \gamma_k y_k \frac{\bar{m}}{m} + u \beta \bar{m} x + \mu_m \bar{m} \end{aligned}$$

En regroupant certaines relations usuelles entre nos coefficients et l'équilibre endémique, nous avons

$$b_1 \beta \bar{x} \bar{m} = b_i \alpha_i \bar{y}_i = b_i \gamma_{i-1} \bar{y}_{i-1} = r \gamma_k \bar{y}_k \quad (6.30)$$

et

$$a\alpha_1 \bar{y}_1 = \mu_m \bar{m} \quad (6.31)$$

En remplaçant également $a\mu_x \bar{x}$ par $a f(\bar{x}) - a\beta\bar{x}\bar{m} = a f(\bar{x}) - a\alpha_1 \bar{y}_1$ dans l'expression de \dot{V}_{EE} , nous obtenons

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} = & kr\gamma_k \bar{y}_k + a f(\bar{x}) + a f(x) + (u\beta\bar{x}\bar{m} - a\mu_x \bar{x}) \frac{x}{\bar{x}} - a f(x) \frac{\bar{x}}{x} \\ & - b_1 \beta \bar{x} \bar{m} \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k b_i \gamma_{i-1} \bar{y}_{i-1} \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - r \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{m}}{m} \end{aligned}$$

et en utilisant une fois de plus les relations entre les coefficients, nous obtenons

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} = & kr\gamma_k \bar{y}_k + a f(\bar{x}) + a f(x) + (r\gamma_k \bar{y}_k - a f(\bar{x})) \frac{x}{\bar{x}} - a f(x) \frac{\bar{x}}{x} \\ & - r \gamma_k y_k \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k r \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - r \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{m}}{m} \end{aligned}$$

En regroupant les termes, nous obtenons l'expression de \dot{V}_{EE} suivante :

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} = & a \left[f(x) + f(\bar{x}) - f(\bar{x}) \frac{x}{\bar{x}} - f(x) \frac{\bar{x}}{x} \right] \\ & + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + \frac{x}{\bar{x}} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1}}{\bar{y}_{i-1}} \frac{\bar{y}_i}{y_i} - \frac{y_k}{\bar{y}_k} \frac{\bar{m}}{m} \right] \end{aligned}$$

Utilisons à présent le fait qu'il existe θ dans l'intervalle ouvert $]x, \bar{x}[$ tel que $f(x) = f(\bar{x}) + (x - \bar{x}) f'(\theta)$. En remplaçant dans l'expression précédente de \dot{V}_{EE} , nous avons

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= af(\bar{x}) \left[2 - \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] + af'(\theta) \frac{(x-\bar{x})^2}{x} \\ &\quad + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + \frac{x}{\bar{x}} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \right] \end{aligned}$$

En utilisant les relations (6.28-6.30), nous obtenons

$$af(\bar{x}) = (b_1 - u)f(\bar{x}) = b_1(\mu_x \bar{x} + \beta \bar{x} \bar{m}) - u f(\bar{x}) = b_1 \mu_x \bar{x} + r \gamma_k \bar{y}_k - u f(\bar{x})$$

En reportant dans l'expression précédente de \dot{V}_{EE} , nous obtenons finalement

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= (b_1 \mu_x \bar{x} - u f(\bar{x})) \left[2 - \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] + af'(\theta) \frac{(x-\bar{x})^2}{x} \\ &\quad + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \right] \end{aligned}$$

Nous pouvons également l'écrire sous la forme suivante

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= \Phi(x, y, m) = - (b_1 \mu_x \bar{x} - u f(\bar{x}) - a \bar{x} f'(\theta)) \frac{(x-\bar{x})^2}{x\bar{x}} \\ &\quad + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \right] \end{aligned} \quad (6.32)$$

L'expression entre crochets dans cette précédente de \dot{V}_{EE} est négative du fait de l'inégalité entre la moyenne arithmétique et la moyenne géométrique. Donc la condition suffisante pour $\dot{V}_{EE} \leq 0$ est

$$b_1 \mu_x \bar{x} - u f(\bar{x}) - a \bar{x} f'(\theta) \geq 0$$

De plus, avec cette condition, \dot{V}_{EE} est négative sauf au point d'équilibre endémique pour le système (6.13). Ceci prouve la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique sur l'orthant positif pour le système (6.13). Pour le système (6.5), l'ensemble pour lequel $\dot{V}_{EE} = 0$ est de dimension 1 et est donné par

$$\{x = \bar{x}, \text{ pour } i = 1 \cdots k + 1, y_i = \bar{y}_i, m = \bar{m}\}$$

Il est évident que le plus grand ensemble invariant contenu dans cet ensemble est $y_{k+1} = \bar{y}_{k+1}$. Ceci prouve d'après le principe d'invariance de LaSalle que le point d'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif à l'exception de l'axe des x .

Le champ de vecteurs associé au système est strictement rentrant sur toutes les faces de l'orthant à l'exception de l'axe des abscisses x où il est tangent. Par conséquent, le bassin d'attraction de l'équilibre endémique est l'orthant positif excepté l'axe des x qui est la variété stable du DFE.

Si nous utilisons la fonction $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$, la condition précédente est équivalente à

$$u \varphi(\bar{x}) \leq -a \bar{x} \varphi'(\theta)$$

ou encore, en remplaçant a par sa valeur telle que dans (6.29),

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

Posons $\alpha^* = -\max_{x \in [0, x^*]} \varphi'(x)$; une condition suffisante pour la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique est

$$\mathcal{R}_0 > 1 \text{ et } u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \mu_m \alpha^*$$

Ceci met fin à la démonstration du théorème 45.

Remarque 11 : *Soulignons que la fonction de Liapunov définie par (6.27) a une longue histoire pour son utilisation dans les modèles de Lotka-Volterra [61, 118]. Elle a été découverte par Volterra lui-même, bien qu'il n'utilisait ni le vocabulaire, ni la théorie des fonctions de Liapunov. Puisque les modèles épidémiologiques sont de « Lotka-Volterra » tels que beaucoup d'autres modèles, la pertinence de cette fonction ne nous surprend pas.*

6.2.5 Comparaison à des résultats connus

Notre résultat de stabilité améliore celui de De Leenher et Smith [16] doublement :

1. nous introduisons k stades pour les classes latentes ;
2. notre condition suffisante pour la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique est moins forte que celle donnée dans [16], d'ailleurs la condition suffisante donnée dans le théorème 45 est satisfaite par les données sur le paludisme se trouvant dans [7] alors que la condition donnée dans [16] par De Leenher et Smith ne l'est pas.

6.2.6 Application à un modèle $SE_1 \dots E_k I$

Les résultats de stabilité asymptotique globale au point d'équilibre endémique pour les modèles épidémiologiques ne sont pas courant . L'article de Lajmanovich et Yorke [30] démontre la stabilité globale du DFE et de l'équilibre endémique pour un modèle SI avec k groupes en utilisant les fonctions de Liapunov . Mais il est à remarquer que la structure monotone du dit modèle est essentielle [115]. Cette approche par des fonctions de Liapunov

a été étendue aux modèles SIR , $SEIR$ et $SEIRS$ non monotones à k groupes [26, 22]. Thieme a prouvé la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique lorsque les périodes de latence et de guérison sont suffisamment courtes. La stabilité globale de l'équilibre endémique a été prouvée pour un modèle $SEIR$ de population constante [37], pour un modèle $SEIRS$ avec courte ou longue période d'immunité [59], pour un modèle $SEIR$ avec une population exponentielle et variable mais avec tout de même certaines restrictions [85], et pour un modèle $SEIR$ avec transmission verticale [86]. Tous ces papiers utilisent la structure compétitive des modèles pour montrer que le modèle vérifie le critère de Bendixson. Les autres résultats utilisant l'approche de Liapunov se trouvent dans [114, 113, 53, 82, 68].

Nous donnerons un résultat de stabilité globale pour un modèle $SE_1 \cdots E_k I$ avec une population exponentielle et variable comme une conséquence du théorème 45. Notre modèle n'est ni compétitif ni coopératif pour $k > 1$.

Considérons le système $SE_1 \cdots E_k I$ suivant

$$\begin{cases} \dot{S} = b - \mu_S S - \beta S I \\ \dot{E}_1 = \beta S I - (\mu_{E_1} + \gamma_1) E_1 \\ \dot{E}_2 = \gamma_1 E_1 - (\mu_{E_2} + \gamma_2) E_2 \\ \dots \\ \dot{E}_k = \gamma_{k-1} E_{k-1} - (\mu_{E_k} + \gamma_k) E_k \\ \dot{I} = \gamma_k E_k - \mu_I I \end{cases} \quad (6.33)$$

où les variables S , E_i , I désignent respectivement la densité des susceptibles, la densité de la i^{eme} classe des exposés et la densité des infectieux de la population. Le système est défini dans la région de faisabilité suivante :

$$\Omega = \{(S, E_1, \dots, E_k, I) \in \mathbb{R}_+^{k+2} \mid S + \sum_{i=1}^k E_i + I \leq 1\}$$

Proposition 2 *Le système (6.33) possède deux équilibres possible dans Ω .*

1. *L'équilibre sans maladie (DFE), $P^* = (S^*, 0, \dots, 0)$ avec $S^* = \frac{b}{\mu_S}$*

2. et un point d'équilibre endémique $\bar{P} = (\bar{S}, \bar{E}_1, \dots, \bar{E}_k, \bar{I})$ avec

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{S} = \frac{\mu_I \gamma_1 \cdots \gamma_k}{\beta (\mu_{E_1} + \gamma_1) \cdots (\mu_{E_k} + \gamma_k)} = \frac{b}{\mu_S \mathcal{R}_0} = \frac{S^*}{\mathcal{R}_0} \\ \bar{E}_1 = \frac{1}{\mu_{E_1} + \gamma_1} \mu_S S^* \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) \\ \dots\dots\dots \\ \bar{E}_i = \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{(\mu_{E_1} + \gamma_1) \cdots (\mu_{E_{i-1}} + \gamma_{i-1})} \mu_S S^* \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) \\ \dots\dots\dots \\ \bar{E}_k = \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_{k-1}}{(\mu_{E_1} + \gamma_1) \cdots (\mu_{E_k} + \gamma_k)} \mu_S S^* \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) \\ \bar{I} = \frac{\mu_S}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1) \end{array} \right. \quad (6.34)$$

où \mathcal{R}_0 est le taux de reproduction de base du système (6.33) défini par

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta S^*}{\mu_I} \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{(\mu_{E_1} + \gamma_1) \cdots (\mu_{E_k} + \gamma_k)}$$

- Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, alors P^* est le seul point d'équilibre et est globalement asymptotiquement stable dans Ω .
- Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors P^* est instable et il existe un unique équilibre \bar{P} globalement asymptotiquement stable sur l'intérieur de Ω . De plus, toutes les solutions commençant dans Ω , à l'exception de celles commençant sur l'axe des S , convergent vers \bar{P} .

Cette proposition est une conséquence immédiate du théorème 45 puisque $u = 0$ et $\varphi'(x) \leq 0$.

6.3 Un modèle simple avec deux génotypes de parasites

Considérons dans ce paragraphe un modèle simple qui en fait est une extension du modèle original de Anderson, May et Gupta. Ce modèle a été proposé par Hellriegel [25]. Le but de ce paragraphe est de donner une preuve mathématique des résultats obtenus par simulation dans [25]. Nous donnerons sous une certaine condition un résultat de compétition exclusive. Dans le but d'obtenir un résultat pour le modèle intra-hôte et pour le modèle SEI , nous garderons le paramètre u dans le modèle, avec $u = 1$ ou $u = 0$ respectivement dans chaque cas.

Considérons le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - (\beta_1 m_1 + \beta_2 m_2) x \\ \text{pour } i = 1, 2 \\ \dot{y}_i = \beta_i x m_i - \alpha_i y_i \\ \dot{m}_i = r_i \gamma_i y_i - \mu_{m_i} m_i - u \beta_i x m_i \\ \dot{g}_i = \delta_i y_i - \mu_{g_i} g_i \end{cases} \quad (6.35)$$

Comme précédemment, les états du système sont des concentrations et sont par conséquent positifs. La variable x désigne la concentration des érythrocytes non parasités, y_i la concentration des érythrocytes parasités par le génotype i , m_i la concentration des mérozoïtes libres du génotype i et g_i les gamétocytes du génotype i . Les paramètres μ_{g_i} , μ_{m_i} désignent les taux de disparition naturelle respectifs des gamétocytes et des mérozoïtes du génotype i . Pour aller un peu plus loin que le modèle de Hellriegel, nous ne fixons pas les paramètres quelque soit le génotype. Dans [25], il a été supposé que μ_y , $\mu_g = \alpha$, μ_m et r sont tous identiques quelque soit le génotype. Dans notre modèle, tous les paramètres biologiques sont en compétition quelque soit le génotype.

Nous obtenons le résultat suivant :

Théorème 46 : *Considérons le système (6.35) avec les hypothèses (6.6) satisfaites. Posons $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$.*

Nous définissons le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 du système (6.35) par

$$\mathcal{R}_0^i = \frac{r_i \beta_i x^*}{\mu_{m_i} + u \beta_i x^*} \frac{\gamma_i}{\alpha_i}$$

et

$$\mathcal{R}_0 = \max_{i=1,2} \mathcal{R}_0^i$$

1. *Le système (6.35) est globalement asymptotiquement stable sur \mathbb{R}_+^7 au point d'équilibre sans maladie (DFE) $(x^*, 0, \dots, 0)$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*
2. *Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le DFE est instable. Si $\mathcal{R}_0^i > 1$, il existe un équilibre endémique (EE) dans l'orthant positif correspondant au génotype i ; les valeurs pour les autres indices $j \neq i$ sont $y_j = m_j = 0$ et*

$$\begin{cases} \bar{x}_i = \frac{\mu_{m_i}}{\beta_i \left[r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right]} \\ \bar{y}_i = \frac{1}{\alpha_i} \varphi(\bar{x}_i) \\ \bar{m}_i = \frac{\varphi(\bar{x}_i)}{\beta_i \bar{x}_i} \\ \bar{g}_i = \frac{\delta_i}{\mu_{g_i}} \bar{y}_i \end{cases} \quad (6.36)$$

3. Supposons que $\mathcal{R}_0 > 1$ et que la condition $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$ est satisfaite. Cette condition est équivalente à $\mathcal{T}_0^1 = \frac{x^*}{\bar{x}_1} \neq \frac{x^*}{\bar{x}_2} = \mathcal{T}_0^2$. Soit i l'indice tel que $\mathcal{T}_0^i > \mathcal{T}_0^j$. Alors si $\varphi'(\bar{x}_i) \leq 0$, l'équilibre endémique correspondant à \bar{x}_i est asymptotiquement stable et l'autre équilibre endémique correspondant à \bar{x}_j est instable lorsque celui-ci est dans l'orthant positif; autrement dit cet équilibre n'a aucun sens biologique.
4. Supposons par exemple que $\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^2$ est vérifiée avec $\mathcal{R}_0 > 1$. Posons $\alpha^* = -\max_{x \in [0, x^*]} (\varphi'(x))$. Alors si

$$\beta_1 \varphi(\bar{x}_1) \leq \mu_{m_1} \alpha^*$$

le point d'équilibre $(\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{m}_1, \bar{g}_1, 0, 0, 0)$ est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif, sauf sur l'axe des abscisses x et sur la face $(x, 0, 0, 0, y_2, m_2, g_2)$ de l'orthant. En d'autres termes, le génotype 1 qui est le plus virulent vaincra et le génotype 2 disparaîtra.

Preuve :

Le calcul de \mathcal{R}_0 est immédiat et ne dépend pas de g_i . Le système (6.35) peut être mis sous la forme (6.7) avec $y = [y_1, m_1, g_1, y_2, m_2, g_2]^T$, $\beta = [\beta_1, \beta_2]^T$, $B = [1, 0, 0, 1, 0, 0]^T$ et C la matrice de la projection donnée par

$$C = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

D'où, d'après la preuve dans (6.2.2) et (6.2.3), il existe un compact absorbant, positivement invariant et toutes les trajectoires sont positivement bornées. Puisque le système est triangulaire, les trajectoires bornées et les μ_{g_i} positifs, les propriétés de stabilité de ce système sont équivalentes aux propriétés de stabilité du système sans production des gamétocytes [87]. Nous considérerons donc le système réduit sans les équations \dot{g}_i .

Stabilité asymptotique globale du DFE lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$: Contrairement au système (6.13), il n'est pas facile de trouver une fonction de Liapunov pour prouver la stabilité asymptotique globale du DFE dans tout l'orthant positif. Nous montrerons donc pour commencer que le DFE est un point d'équilibre globalement asymptotiquement stable pour le système (6.13) sur le compact positivement invariant D_0 qui est contenu dans l'ensemble $\{(x, y_i, m_i) : 0 \leq x \leq x^*\}$ (voir la définition 6.12). Considérons la fonction de

Liapunov candidate suivante définie sur le compact positivement invariant D_0 :

$$V = \sum_{i=1}^2 r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} y_i + m_i$$

Le calcul de \dot{V} donne

$$\dot{V} = \sum_{i=1}^2 \beta_i x m_i \left(r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right) - \mu_{m_i} m_i$$

Cette expression peut également s'écrire

$$\dot{V} = \sum_{i=1}^2 \beta_i m_i \left(r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right) (x - \bar{x}_i)$$

Puisque $\mathcal{R}_0^i \leq 1$, soit nous avons $\bar{x}_i < 0 < x^*$, auquel cas l'expression correspondante sous le signe somme est négative, soit nous avons l'inégalité $0 \leq x \leq x^* \leq \bar{x}_i$, auquel cas l'expression correspondante est également négative. Dans tous les cas ceci prouve que $\dot{V}(x, y_i, m_i) \leq 0$ pour tout $(x, y_i, m_i) \in D_0$. Remarquons que le plus grand ensemble invariant contenu dans l'intersection du compact positivement invariant D_0 et l'ensemble $\dot{V} = 0$ est réduit au DFE. Ceci prouve d'après ([9], Théorème 3.7.11, page 346) la stabilité asymptotique globale du DFE sur D_0 .

Il reste à démontrer la stabilité asymptotique globale du DFE sur l'orthant positif \mathbb{R}_+^{k+2} . Il est suffisant de montrer que toute trajectoire positive converge vers le DFE. Puisque K_δ est un ensemble compact, absorbant et positivement invariant, toute trajectoire finie par rentrer dans K_δ . Si une trajectoire rentre dans D_0 , nous avons déjà prouvé qu'elle converge vers le DFE. Supposons maintenant que toute trajectoire dans K_δ reste dans $K_\delta \setminus D_0$. Cet ensemble est un simplexe dont la frontière est donné par Ω_δ^1 . Voir la figure (6.1). Considérons la fonction de Liapunov $W(x) = \frac{1}{2}(x - x^*)^2$ sur cette trajectoire. D'après l'hypothèse (6.6) sur φ et l'hypothèse sur la trajectoire, nous avons $\dot{W} = (x - x^*)\varphi(x) - (x - x^*)(\beta_1 m_1 + \beta_2 m_2)x \leq 0$ en chaque point de la trajectoire sur $K_\delta \setminus D_0$. Nous distinguons deux cas :

- **Premier cas** : si la trajectoire est sur l'axe des abscisses x , alors elle converge vers le DFE, confirmant l'hypothèse (6.6).
- **Deuxième cas** : si $m_i = 0$ nous sommes sur la frontière de l'orthant, et puisque le champ de vecteurs est strictement rentrant dans l'orthant, la trajectoire rentre dans l'orthant positif. La fonction W est donc strictement décroissante sur cette

trajectoire. D'après le principe d'invariance de LaSalle, l'ensemble des points ω -limites de la trajectoire est contenu dans le plus grand ensemble invariant qui est inclu dans la fermeture de $K_\delta \setminus D_0$. Cet ensemble est un singleton dont le point est le DFE. Ceci achève la preuve sur la stabilité asymptotique globale du DFE.

Si $\mathcal{R}_0^i > 1$, la valeur de $(\bar{x}_i, \bar{y}_i, \bar{m}_i, \bar{g}_i)$ se trouve aisément.

Supposons $\mathcal{R}_0 > 1$ et supposons également que le génotype $i = 1$ est le plus virulent ; ce qui signifie que nous avons les cas exclusifs suivants :

1. $0 < \bar{x}_1 < \bar{x}_2 < x^*$
2. $0 < \bar{x}_1 < x^* \leq \bar{x}_2$
3. $0 < \bar{x}_1 < x^*$ et $\bar{x}_2 < 0$

Le premier cas correspond à $\mathcal{R}_0^1 > 1$ et $R_0^2 > 1$. Le second et le troisième cas correspondent à $R_0^1 > 1$ et à $R_0^2 \leq 1$; dans ces deux derniers cas, \bar{x}_2 ne nous mène pas à un point d'équilibre dans l'orthant positif.

Afin de démontrer les propriétés de stabilité locale de l'équilibre endémique, considérons la matrice Jacobienne du système calculée au point $P = (x, y_1, m_1, y_2, m_2, g_1, g_2)$

$$J(P) = \begin{pmatrix} \varphi'(x) - \beta_1 m_1 - \beta_2 m_2 & 0 & -\beta_1 x & 0 & -\beta_2 x & 0 & 0 \\ \beta_1 m_1 & -\alpha_1 & \beta_1 x & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -u \beta_1 m_1 & r_1 \gamma_1 & -\mu_{m_1} - u \beta_1 x & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_2 m_2 & 0 & 0 & -\alpha_2 & \beta_2 x & 0 & 0 \\ -u \beta_2 m_2 & 0 & 0 & r_2 \gamma_2 & -\mu_{m_2} - u \beta_2 x & 0 & 0 \\ 0 & \delta_1 & 0 & 0 & 0 & -\mu_{g_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \delta_2 & 0 & 0 & -\mu_{g_2} \end{pmatrix}$$

Nous pouvons immédiatement remarquer que le système est compétitif relativement au cône

$$K = \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^- \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^- \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$$

Soient $EE_1 = (\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{m}_1, 0, 0, \bar{g}_1, 0)$ et $EE_2 = (\bar{x}_2, 0, 0, \bar{y}_2, \bar{m}_2, 0, \bar{g}_2)$ les points d'équilibre endémiques. Calculons la matrice Jacobienne au point $J(EE_1)$. Les valeurs propres de $J(EE_1)$ sont les valeurs propres des matrices

$$J_1 = \begin{pmatrix} \varphi'(\bar{x}_1) - \beta_1 \bar{m}_1 & 0 & -\beta_1 \bar{x}_1 \\ \beta_1 \bar{m}_1 & -\alpha_1 & \beta_1 \bar{x}_1 \\ -u \beta_1 \bar{m}_1 & r_1 \gamma_1 & -\mu_{m_1} - u \beta_1 \bar{x}_1 \end{pmatrix} \quad J_2 = \begin{pmatrix} -\alpha_2 & \beta_2 \bar{x}_1 \\ r_2 \gamma_2 & -\mu_{m_2} - u \beta_2 \bar{x}_1 \end{pmatrix}$$

$$J_3 = \begin{pmatrix} -\mu_{g_1} & 0 \\ 0 & -\mu_{g_2} \end{pmatrix}$$

La matrice J_1 est une matrice de Hurwitz car $\mathcal{R}_0^1 > 1$. Ceci peut être vérifié par le critère de Routh-Hurwitz . Ceci est montré dans le lemme (3.4) de [16]; pour cela, il suffit de remarquer que le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 utilisé dans cet article est notre seuil \mathcal{T}_0 de la définition 6.19. Il est également claire que J_3 est une matrice de Hurwitz. La matrice

$$J_2(P) = \begin{pmatrix} -\alpha_2 & \beta_2 x \\ r_2 \gamma_2 & -\mu_{m_2} - u\beta_2 x \end{pmatrix}$$

est de Hurwitz si et seulement si le déterminant est positif.

$$\det(J_2(P)) = \alpha_2 \beta_2 \left(r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u \right) (\bar{x}_2 - x)$$

Nous obtenons grâce à l'hypothèse $\bar{x}_1 < \bar{x}_2$ ou $\bar{x}_2 < 0 < \bar{x}_1$ que

$$\det(J_2(EE_1)) > 0.$$

Ce qui prouve la stabilité asymptotique locale de EE_1 .

Par symétrie, si nous renversons les rôles de EE_1 et EE_2 , nous remarquons que $\det(J_2)(EE_2) < 0$ si $\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^2$; ce qui prouve que le point EE_2 est instable chaque fois que l'on se retrouve dans l'orthant positif. La variété stable est de codimension 1.

6.3.1 Stabilité globale de l'équilibre endémique

Nous supposons maintenant $\mathcal{R}_0 > 1$ et $\beta_1 \varphi(\bar{x}_1) \leq \mu_{m_1} \alpha^*$. Nous prouverons d'abord la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique correspondant au génotype 1 dans les deux premiers cas correspondant à $0 < \bar{x}_1 < \bar{x}_2 < x^*$ ou à $0 < \bar{x}_1 < x^* \leq \bar{x}_2$. D'après la notation définie dans (6.20) et (6.27), nous avons l'inégalité

$$0 < \frac{\mu_{m_1}}{\beta_1 \left[r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right]} < \frac{\mu_{m_2}}{\beta_2 \left[r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u \right]}$$

Considérons la fonction suivante définie positive sur l'orthant positif :

$$V(x, y_1, m_1, y_2, m_2) = V_{EE}(x, y_1, m_1) + r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} \frac{r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u}{r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u} V_{DFE}(y_2, m_2)$$

Comme dans le théorème 45, les paramètres sont définis par $a = \frac{\mu_{m_1}}{\beta_1 \bar{x}_1} = \left(r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right)$, $b = r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1}$ et $c = 1$ (notons que $a = b - u$).

En utilisant les mêmes calculs faits précédemment, à savoir la notation (6.32) et le résultat (6.21), nous avons

$$\dot{V} = \Phi(x, y_1, m_1) + \left(r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right) \beta_2 m_2 (\bar{x}_1 - x) + \left(r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right) \beta_2 m_2 (x - \bar{x}_2).$$

Par conséquent, l'hypothèse $\bar{x}_1 < \bar{x}_2$ nous permet d'avoir

$$\dot{V} = \Phi(x, y_1, m_1) + \left(r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right) \beta_2 m_2 (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \leq 0$$

Une fois de plus, nous concluons ici grâce au théorème de Liapunov et au principe d'invariance de Lasalle [31].

Dans le troisième cas, ($\mathcal{R}_0^1 > 1$ et $\bar{x}_2 < 0$), nous avons déjà démontré la stabilité du point EE_1 , il ne reste plus qu'à montrer qu'il est globalement attractif. Considérons la fonction suivante sur l'orthant positif :

$$V(x, y_1, m_1, y_2, m_2) = r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} V_{DFE}(y_2, m_2)$$

L'expression de la dérivé \dot{V} est

$$\dot{V} = \left(r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u \right) \beta_2 m_2 (x - \bar{x}_2) \leq 0$$

Le plus grand ensemble invariant contenu dans $\dot{V} = 0$ est inclus dans l'intersection de l'orthant positif avec la variété $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \{0\} \times \{0\}$. D'après l'hypothèse $\mathcal{R}_0^1 > 1$ du théorème 45, le système est globalement asymptotiquement stable sur cette variété, à l'exception de l'axe x des abscisses ($\mathbb{R}^+ \times \{0\} \cdots \times \{0\}$). Par conséquent, le plus grand ensemble invariant est réduit à l'ensemble constitué de $EE_1 = (\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{m}_1)$ et du DFE. Puisque le DFE est instable et que sa variété stable est l'axe des abscisses x , toutes les trajectoires commençant à l'intérieur de l'orthant convergent vers EE_1 par le principe d'invariance de LaSalle [31]. Puisque nous avons montré que EE_1 est asymptotiquement stable, ceci achève la preuve du théorème.

Remarque 12 : *Nous avons montré que si $\mathcal{T}_0^1 \neq \mathcal{T}_0^2$, alors le génotype le plus virulent qui en fait est celui qui maximise le seuil \mathcal{T}_0 , élimine les autres. Nous obtenons le même type de résultat que dans [10]. Les auteurs ont considéré un modèle SIR avec n génotypes de parasites. Ils ont considéré que l'infection par les parasites d'un génotype excluait la super-infection par les autres génotypes (ceci est également notre cas) et ont supposé une immunité permanente pour tous les génotypes de parasites en cas de guérison. Ils ont également garanti une population limitée en considérant un recrutement dépendant de la densité au sens de la décroissance monotone. Ils ont découvert que le génotype qui maximisait le taux de reproduction de base éliminait les autres. Pour notre cas présent et*

tenant compte de nos notations, $\mathcal{R}_0 = \frac{x^*}{x}$. En fait dans ce modèle, \mathcal{T}_0 et \mathcal{R}_0 coïncident. Ceci est également le cas pour notre modèle lorsque $u = 0$. Donc notre résultat peut être comparé au résultat de [10]. Cependant, lorsque $u = 1$ nous avons \mathcal{T}_0^i , et non pas \mathcal{R}_0^i , ce qui modifie le comportement futur du génotype. Notre résultat est donc différent de celui de [10] où ce rôle est dévolu à \mathcal{R}_0 . Ce même genre de remarques peut être fait pour [112] et [14].

Pour être mathématiquement complet, considérons le cas d'une coexistence. Ceci est une situation non générique dans l'espace \mathbb{R}_+^{10} des paramètres. Cependant, certaines conditions peuvent amener les paramètres à tous se retrouver dans la variété de coexistence.

6.3.2 La coexistence des points d'équilibre

Proposition 3 : *Considérons le système (6.35) et supposons que $\mathcal{T}_0^1 = \mathcal{T}_0^2 > 1$. Alors il existe une multitude de points d'équilibre donnés par*

$$\begin{cases} \bar{x} = \bar{x}_1 = \frac{\mu_{m_1}}{\beta_1 \left[r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right]} = \frac{\mu_{m_2}}{\beta_2 \left[r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u \right]} = \bar{x}_2 \\ \bar{y}_1 = \frac{\beta_1 \bar{x} \lambda}{\alpha_1} \\ \bar{y}_2 = \frac{\beta_2 \bar{x}}{\alpha_2} \frac{\varphi(\bar{x}) - \beta_1 \bar{x} \lambda}{\beta_2 \bar{x}} \\ \bar{m}_1 = \lambda \\ \bar{m}_2 = \frac{\varphi(\bar{x}) - \beta_1 \bar{x} \lambda}{\beta_2 \bar{x}} \end{cases} \quad (6.37)$$

où le paramètre λ est dans l'intervalle fermé $\left(0, \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta_1 \bar{x}} \right)$.

Chacun de ces points d'équilibre est stable.

Preuve :

Un simple calcul avec l'hypothèse $\bar{x}_1 = \bar{x}_2 > 0$ donne la famille de points d'équilibre (6.37) dépendants de λ . L'exigence $\lambda \in \left(0, \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta_1 \bar{x}} \right)$ est nécessaire afin que tout point d'équilibre soit dans l'orthant positif.

Supposons $\bar{m}_1 > 0$ ou encore $\lambda \in \left(0, \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta_1 \bar{x}} \right)$. En utilisant tel que dans le théorème 46 la fonction de Liapunov définie sur $\mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+$ par

$$V(x, y_1, m_1, y_2, m_2) = V_{EE}(x, y_1, m_1) + r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} \frac{r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u}{r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u} V_{DFE}(y_2, m_2)$$

et en tenant compte du fait que $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$, nous obtenons

$$\dot{V} = \Phi(x, y_1, m_1) \leq 0$$

Puisque notre fonction de Liapunov est définie positive, ceci montre que ces points d'équilibre sont stables pour $\lambda \neq 0$. Pour $\lambda = 0$, il est suffisant d'échanger les indices 1 et 2 dans la définition de V .

Dans [112], les auteurs ont utilisé le fait que leur système était monotone de type K . Ce qui implique que les points d'équilibre ont les mêmes propriétés de stabilité. Ceci peut également être utilisé pour le système (6.37). Donc il est suffisant de vérifier la stabilité pour les derniers points de l'intervalle. Cependant, cette preuve ne se généralise pas aux flows non monotones. Puisque les systèmes considérés ne sont plus K -monotones pour plus de deux génotypes de parasites, nous apportons une nouvelle preuve n'utilisant plus les propriétés spécifiques des systèmes K -monotones, et pouvant être généralisée dans le cas des systèmes ayant plusieurs génotypes de parasites.

6.4 Le cas général : n génotypes de parasites et k classes d'érythrocytes latents

Le cas de deux génotypes de parasites avec une classe de globules rouges parasités se généralise facilement. Remarquons que le système n'est plus du tout compétitif lorsque $k > 1$. Définissons le système ci-dessous avec k classes et n génotypes de parasites :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - x \sum_{i=1}^n \beta_i m_i = \varphi(x) - x \sum_{i=1}^n \beta_i m_i \\ \text{pour } i = 1, \dots, n \\ \dot{y}_{1,i} = \beta_i x m_i - \alpha_{1i} y_{1,i} \\ \dot{y}_{2,i} = \gamma_{1,i} y_{1,i} - \alpha_{2,i} y_{2,i} \\ \dots \\ \dot{y}_{k,i} = \gamma_{k-1,i} y_{k-1,i} - \alpha_{k,i} y_{k,i} \\ \dot{m}_i = r_i \gamma_{k,i} y_{k,i} - \mu_{m_i} m_i - u \beta_i x m_i \\ \dot{g}_i = \delta_i y_{k,i} - \mu_{g_i} g_i \end{cases} \quad (6.38)$$

Une fois de plus gardons le paramètre u pour tenir compte des modèles $SE_1 \cdots E_k I$ avec n génotypes de parasites.

Le théorème 46 se généralise comme suit :

Théorème 47 : *Considérons le système (6.38) avec l'hypothèse (6.6) satisfaite. Posons $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$.*

Définissons le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 du système (6.38) par

$$\mathcal{R}_0^i = \frac{r_i \beta_i x^*}{\mu_{m_i} + u \beta_i x^*} \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}}$$

et

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

1. Le système (6.38) est globalement asymptotiquement stable sur $\mathbb{R}_+^{(k+2)n+1}$ au point d'équilibre sans maladie (DFE) $(x^*, 0, \dots, 0)$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.
2. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le DFE est instable. Si $\mathcal{R}_0^i > 1$, alors il existe un équilibre endémique (EE) dans l'orthant positif correspondant au génotype i donné par :

$$\begin{cases} \bar{x}_i = \frac{\mu_{m_i}}{\beta_i \left[r_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}} - u \right]} \\ \bar{y}_i = \varphi(\bar{x}_i) (-A_i)^{-1} e_1 \\ \bar{m}_i = \frac{f(\bar{x}_i) - \mu_x \bar{x}_i}{\beta_i \bar{x}_i} = \frac{\varphi(\bar{x}_i)}{\beta_i \bar{x}_i} \\ \bar{g}_i = \frac{\delta_i}{\mu_{g_i}} \bar{y}_{k,i} \end{cases} \quad (6.39)$$

où la matrice A_i est comme la matrice A_1 , définie au paragraphe (6.2.4), pour le génotype i .

Les valeurs pour les autres indices $j \neq i$ sont $y_j = m_j = 0$.

3. Supposons $\mathcal{R}_0 > 1$. Définissons $\mathcal{T}_0^i = \frac{x^*}{\bar{x}_i}$.

Supposons que les conditions génériques $\mathcal{T}_0^i \neq \mathcal{T}_0^j$ sont satisfaites pour $i \neq j$. Supposons que les indices des génotypes sont tels que

$$\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^2 > \dots > \mathcal{T}_0^n$$

Alors l'équilibre endémique correspondant à \bar{x}_1 est asymptotiquement stable et ceux correspondant à \bar{x}_j pour $j \neq 1$ (pour ceux qui sont dans l'orthant positif) sont instables.

4. Supposons que l'hypothèse $\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^j$ précédente est satisfaite avec $\mathcal{R}_0 > 1$. Posons $\alpha^* = -\max_{x \in [0, x^*]} (\varphi'(x))$. Alors si

$$\beta_1 \varphi(\bar{x}_1) \leq \mu_{m_1} \alpha^*$$

Le point d'équilibre $(\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{m}_1, \bar{g}_1, 0, \dots, 0)$ est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif $\mathbb{R}_+^{(k+2)n+1}$, à l'exception de l'axe des abscisses x et des faces de l'orthant définies par $y_1 = m_1 = g_1 = 0$. En d'autres termes, le génotype 1 qui est le plus virulent est vainqueur et tous les autres génotypes disparaissent.

Preuve :

Puisque la plupart des arguments sont essentiellement les mêmes que dans les théorèmes 46 et 45, nous donnons juste le schéma de la démonstration.

En procédant tel que dans le théorème 45, le système peut être mis sous la forme générale (6.7). Ceci implique qu'il existe un ensemble compact, absorbant et positivement invariant dans l'orthant positif $\mathbb{R}_+^{(k+2)n+1}$ pour le système (6.38). Donc toutes les trajectoires positives sont bornées. Les variables g_i n'influencent pas l'évolution dynamique des variables x , $y_{i,j}$ et m_i . Ainsi, nous pouvons considérer le système sans tenir compte de la production des gamétocytes. La preuve de la stabilité asymptotique globale du DFE lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$ est identique à celle faite dans la démonstration du théorème 46. Désignons par $(x, y, m) \in \mathbb{R}^{(k+1)n+1}$ l'état du système sans production des gamétocytes et par y_i le vecteur de dimension k représentant l'état des globules rouges parasités du génotype i . Utilisons la fonction de Liapunov suivante :

$$V(y, m) = \sum_{i=1}^n V_{DFE}(y_i, m_i)$$

où l'expression de V_{DFE} est donnée par (6.20). En utilisant l'expression de \bar{x}_i donnée dans (6.39), il s'en suit que

$$\dot{V}(y, m) = \sum_{i=1}^n \frac{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}}{r_i \gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}} \beta_i \left[r_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}} - u \right] (x - \bar{x}_i) m_i \quad (6.40)$$

Une argumentation similaire à celle utilisée dans la démonstration du théorème 46 nous permet de démontrer la stabilité asymptotique globale du DFE dans l'orthant positif.

Supposons maintenant que $\mathcal{R}_0 > 1$. L'instabilité du DFE découle des propriétés de \mathcal{R}_0 [57]. Supposons que les indices des génotypes sont tels que leurs seuils correspondants sont dans l'ordre décroissant $\mathcal{T}_0^1 > \cdots > \mathcal{T}_0^n$. Supposons également que les génotypes pour lesquels $\mathcal{T}_0^i \leq 1$ correspondent aux indices $i \geq i_0$. Alors pour $i \leq i_0 - 1$, nous avons $\mathcal{T}_0^i > 1$. Ce qui implique que les quantités $\left(r_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}} - u \right)$ sont toutes positives pour $i \leq i_0 - 1$. Par conséquent, nous pouvons utiliser la fonction de Liapunov suivante définie dans l'orthant positif, à l'exception de la variété définie par les équations $x = y_1 = m_1 = 0$:

$$\begin{aligned} V(x, y_i, m_i) = & V_{EE}(x, y_1, m_1) + \\ & \left(r_1 \frac{\gamma_{1,1} \cdots \gamma_{k,1}}{\alpha_{1,1} \cdots \alpha_{k,1}} - u \right) \sum_{i=2}^{i_0-1} \frac{r_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{k,i} \cdots \alpha_{k,i}}}{\left(r_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}} - u \right)} V_{DFE}(y_i, m_i) \\ & + \sum_{i=i_0}^n V_{DFE}(y_i, m_i) \end{aligned}$$

En dérivant, nous obtenons

$$\begin{aligned} \dot{V} = & \Phi(x, y_1, m_1) + \left(r_1 \frac{\gamma_{1,1} \cdots \gamma_{k,1}}{\alpha_{1,1} \cdots \alpha_{k,1}} - u \right) \sum_{i=2}^{i_0-1} \beta_i m_i (\bar{x}_1 - \bar{x}_i) \\ & + \sum_{i=i_0}^n \frac{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}}{r_i \gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}} \beta_i \left[r_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}} - u \right] (x - \bar{x}_i) m_i \leq 0 \end{aligned}$$

D'après le théorème de Liapunov, ceci achève la preuve de la stabilité. La stabilité asymptotique globale est obtenue grâce au principe d'invariance de LaSalle [31]; ce qui met fin à la démonstration du théorème.

Remarque 13 : *Dans le cas non générique, il peut être prouvé en utilisant les fonctions de Liapunov telles que dans le paragraphe précédent qu'il existe une multitude de points d'équilibre endémiques stables. Nous ne présenterons pas la démonstration dans ce cas. Nos résultats sont comparables à ceux de [10].*

Dans le cas générique, la dynamique du système est complètement déterminée. l'orthant positif est dans la réunion des variétés stables correspondantes aux points d'équilibre endémiques. Seul l'équilibre correspondant au génotype vainqueur a un bassin d'attraction d'intérieur non vide .

Chapitre 7

Analyse globale de la stabilité des modèles SEIS, avec n classes de latence

7.1 Introduction

L'analyse de la stabilité globale d'un système non linéaire est d'une manière générale un problème difficile. L'analyse de la stabilité globale des modèles SIR, SIRS a été faite depuis plusieurs années. Ces modèles sont essentiellement des systèmes de dimension 2 et donc le critère de Poincaré-Bendixon peut être utilisé pour établir la stabilité globale. L'analyse de la stabilité globale des modèles SEIR et SEIS a également été faite il y a bien des années. Si la stabilité globale de l'équilibre sans maladie (DFE) était bien connue, la stabilité globale de l'équilibre endémique restait un problème ouvert. Ceci a été résolu en 1995 par M.Y. Li et J. Muldowney [72] qui ont utilisé les propriétés de Poincaré-Bendixon pour les systèmes compétitifs en dimension 3, associées à une utilisation sophistiquée des matrices composées (« compound matrices »). A partir de là, l'étude des propriétés globales des modèles variés de type *SEIRS* s'est développée [74, 59]. En 2004, Korobeinikov [66, 68] a introduit une classe de fonctions de Lyapunov et les a utilisé pour établir les propriétés globales des modèles généraux *SEIR* et *SEIS*. Il est à souligner que ce genre de fonction de Lyapunov a une longue histoire dans l'application aux modèles de Lotka-Volterra [61, 54] et qu'elle a été découverte par Volterra lui-même, bien qu'il n'ait pas utilisé le vocabulaire et la théorie des fonctions de Lyapunov. Dans ce chapitre, nous utilisons une fonction généralisée de Lyapunov, analogue à une autre présentée dans [66, 67, 79, 76] pour analyser la dynamique globale des modèles généralisés *SEIS* et *SEIR* avec n stades de latence. Plus précisément, il s'agit des modèles $SE_1 \cdots E_n IS$ et $SE_1 \cdots E_n IR$.

Nous introduisons différentes classes de latence pour modéliser la distribution continue du retard temporel [52, 65, 62, 75, 77]. Une approximation classique de la fonction densité de probabilité (pdf) est obtenue par les distributions de Erlang, une famille de fonctions modifiables pouvant être comparées aux distributions en forme de cloche. Considérons alors les modèles $SEIR$ ou $SEIS$ qui sont partitionés dans le système principal, c'est à dire dans le modèle original et dans un sous système qui génère le retard. Ceci est le principe des chaînes linéaires (ou « linear-chain trick ») [75], encore appelé méthode des stades sanguins (« method of stages ») [52, 73]. Il est également possible d'insérer un certain nombre de chaînes de longueurs différentes et parallèles entre les compartiments S et I . La fonction densité de probabilité du retard est alors une combinaison complexe des distributions de Erlang [65].

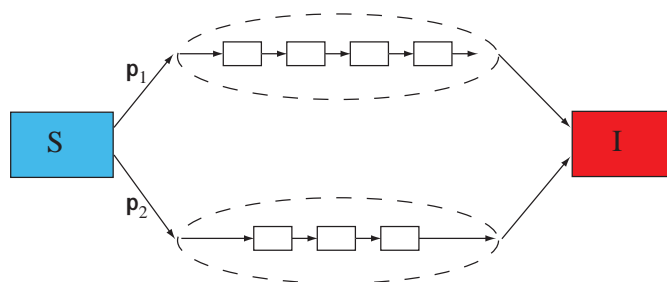


FIG. 7.1 – Un ensemble de chaînes linéaires parallèles

La suite de ce chapitre sera organisée comme suit :

- dans le paragraphe 2, nous donnons une formulation du modèle ;
- dans le paragraphe 3, nous faisons une analyse de la stabilité d'une chaîne linéaire de compartiments et tout en rappelant les résultats obtenus pour une chaîne linéaire de compartiments, nous considérons le cas des chaînes linéaires parallèles de compartiments ;
- dans le paragraphe 4, nous faisons une conclusion pour tous ces résultats obtenus.

7.2 Formulation du modèle

Supposons l'homogénéité dans la population des susceptibles et négligeons les variations de la susceptibilité liée à la diffusion de la maladie. La population considérée est divisée en classes disjointes d'individus susceptibles, exposés, infectieux et guéris, désignées au temps t par $S(t)$, $E(t)$, $I(t)$ et $R(t)$ respectivement. Tous les recrutements sont dans la classe des susceptibles, à un taux constant Λ . Suite à un contact adéquat avec un infectieux, un individu susceptible devient infecté mais pas encore infectieux. Cet individu restera dans la classe des infectés pendant une certaine période dite de latence, passant par n stades (E_1, \dots, E_n) avant de devenir infectieux. Une fois infectieux, un individu peut soit mourir naturellement ou à cause de la maladie, soit passer après sa période infectieuse dans la classe des guéris. Pour les maladies aboutissant à une immunité même temporaire, les individus retournent dans la classe des susceptibles après leur période d'immunité. Le diagramme de transfert du système $SE_1 \dots E_n IS$ correspondant à une chaîne linéaire de compartiments est donné par la figure ci-dessous :

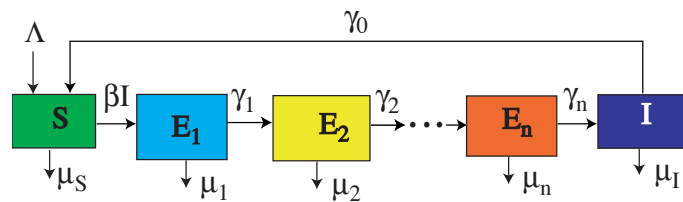


FIG. 7.2 – Modèle $SE_1 \dots E_n IS$

Ecrivons à présent le système décrit par ce modèle sous une forme unique.

La dynamique du modèle est décrite par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \mu_S S - \beta S I + \gamma_0 I \\ \dot{E}_1 = \beta S I - \alpha_1 E_1 \\ \dot{E}_2 = \gamma_1 E_1 - \alpha_2 E_2 \\ \dots \\ \dot{E}_i = \gamma_{i-1} E_{i-1} - \alpha_i E_i \\ \dots \\ \dot{E}_n = \gamma_{n-1} E_{n-1} - \alpha_n E_n \\ \dot{I} = \gamma_n E_n - \alpha_{n+1} I \\ \dot{R} = \gamma_{n+1} I - \mu_R R \end{cases} \quad (7.1)$$

Le modèle $SE_1 \cdots E_n IR$ est le modèle précédent avec $\gamma_0 = 0$. Puisque R n'apparaît pas dans les $n + 2$ autres équations, (7.1) est un système triangulaire de la forme

$$\begin{cases} \dot{X} = f(X) \\ \dot{Y} = g(X, Y) \end{cases} \quad (7.2)$$

où pour toute valeur constante \bar{X} , le système $\dot{Y} = g(\bar{X}, Y)$ est globalement asymptotiquement stable. Il est bien connu qu'analyser la stabilité des points d'équilibre du système (7.2) équivaut à analyser la stabilité du système réduit (« reduced system ») [87] et de plus, si toutes les trajectoires de (7.2) sont positivement bornées, alors analyser la stabilité globale du système équivaut à analyser le système réduit [80]. Donc nous considérerons le système (7.1) sans le compartiment R .

Nous pouvons établir le résultat d'une manière générale pour les coefficients positifs mais pour des raisons biologiques, nous supposerons que $\alpha_i = \gamma_i + \mu_i$ pour $i = 1, \dots, n$ et que $\alpha_{n+1} = \gamma_0 + \mu_I$; ce qui veut dire qu'en d'autres termes, $\alpha_i > \gamma_i$. Dans ce modèle, nous considérons des taux de mortalité différents. Il est biologiquement plausible de supposer que le taux de mortalité des individus susceptibles est inférieur aux taux de mortalité des individus des autres compartiments. Ainsi nous supposerons dans le modèle que

$$\mu = \mu_S = \max_{i=1, \dots, n} (\mu_i, \mu_I)$$

7.3 Analyse du système

Si nous posons $x = S$, $y_i = E_i$ pour $i = 1, \dots, n$ et $y_{n+1} = I$, alors le système (7.1) peut être écrit sous la forme générale suivante :

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x \langle y | e_\omega \rangle + \gamma_0 y_{n+1} \\ \dot{y} = \beta x \langle y | e_\omega \rangle e_1 + A y \end{cases} \quad (7.3)$$

où $e_1 = (1, 0, 0, \dots, 0)^T$, $e_\omega = (0, 0, \dots, 0, 1)^T$, $\varphi(x) = \Lambda - \mu_x x$ et $\langle | \rangle$ désigne le produit scalaire usuel .

La matrice A est donnée par

$$A = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \gamma_{n-1} & -\alpha_n & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \gamma_n & -\alpha_{n+1} \end{pmatrix}$$

Puisque A est une matrice de Metzler non singulière [64], l'inverse de son opposé est donné par :

$$-A^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\alpha_1} & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \frac{\gamma_1}{\alpha_1 \alpha_2} & \frac{1}{\alpha_2} & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \frac{\gamma_1 \dots \gamma_{n-1}}{\alpha_1 \dots \alpha_n} & \dots & \frac{\gamma_{n-1}}{\alpha_{n-1} \alpha_n} & \frac{1}{\alpha_n} & 0 & 0 \\ \frac{\gamma_1 \dots \gamma_n}{\alpha_1 \dots \alpha_{n+1}} & \dots & \dots & \frac{\gamma_n}{\alpha_n \alpha_{n+1}} & \frac{1}{\alpha_{n+1}} & 0 \end{pmatrix} \quad (7.4)$$

L'invariance positive de l'orthant positif du système (7.3) est immédiate moyennant quelques hypothèses. Dans le système (7.1), si nous désignons par N la population totale, $N = S + E_1 + \dots + E_n + I$, alors $\dot{N} = \Lambda - \mu_S S - (\mu_1 E_1 + \dots + \mu_n E_n) - \mu_I I$. D'après l'hypothèse sur μ , nous avons $\dot{N} \leq \Lambda - \mu N$. Ce qui implique que $\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = \frac{\Lambda}{\mu} = x^*$.

Il est immédiat de montrer que pour $\epsilon \geq 0$, le simplexe :

$\Omega_\epsilon = \left\{ (S, E_1, \dots, E_n, I) \in \mathbb{R}_+^{n+2} \mid N \leq \frac{\Lambda}{\mu} + \epsilon \right\}$ est un ensemble compact positivement invariant pour le système (7.1) et que pour $\epsilon > 0$, cet ensemble est absorbant. Ainsi nous limitons notre étude à ce simplexe pour $\epsilon > 0$.

La dynamique du modèle (7.3) est déterminée par le taux de reproduction de base. En utilisant les techniques de [84, 57, 58], la matrice de la prochaine génération est donnée par $M = \beta x^* e_1 e_\omega^T (-A^{-1})$ et le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 est le rayon spectral de M . Puisque M est une matrice de rang 1, la seule valeur propre non nulle est donnée par $\beta x^* e_\omega^T (-A^{-1}) e_1$. En utilisant le produit scalaire intérieur, cette valeur propre est donnée par

$$\mathcal{R}_0 = \beta x^* \langle e_\omega | -A^{-1} e_1 \rangle = \beta x^* \frac{\gamma_1 \dots \gamma_n}{\alpha_1 \dots \alpha_n \alpha_{n+1}} \quad (7.5)$$

Nous utilisons l'expression $(-A^{-1})$ pour exploiter de manière visible le fait que $(-A^{-1}) \geq 0$ car A est une matrice Metzler stable.

7.3.1 Stabilité du DFE

Il existe un point d'équilibre évident pour (7.3) qui est $(x^*, \mathbf{0})$, avec $x^* = \frac{\Lambda}{\mu}$, appelé point d'équilibre sans maladie (DFE). Nous avons le théorème suivant dans lequel \mathcal{R}_0 est utilisé comme un paramètre seuil.

Théorème 48 : *Considérons le système (7.3); si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le DFE est globalement asymptotiquement stable dans Ω_ϵ , ce qui implique la stabilité globale dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+3} . Ceci signifie que la maladie disparaît naturellement .*

Preuve : Considérons la fonction de Lyapunov-LaSalle suivante :

$$V_{DFE} = \beta \langle -A^{-T} e_\omega \mid y \rangle$$

Sa dérivée le long des trajectoires de (7.3) est donnée par

$$\dot{V}_{DFE} = \beta \langle -A^{-T} e_\omega \mid \dot{y} \rangle = \langle -A^{-T} \beta e_\omega \mid \beta x \langle y \mid e_\omega \rangle e_1 + Ay \rangle \quad (7.6)$$

$$= \beta x \langle y \mid e_\omega \rangle \langle -A^{-T} \beta e_\omega \mid e_1 \rangle + \langle -A^{-T} \beta e_\omega \mid Ay \rangle \quad (7.7)$$

$$= x \langle \beta e_\omega \mid y \rangle \frac{\mathcal{R}_0}{x^*} - \langle \beta e_\omega \mid y \rangle = \beta y_{n+1} (\mathcal{R}_0 \frac{x}{x^*} - 1) \quad (7.8)$$

Nous distinguerons deux cas :

- **Premier cas** : supposons $\mathcal{R}_0 < 1$. Soit ϵ défini par $\frac{x^*}{\mathcal{R}_0} = x^* + 2\epsilon$; considérons le compact positivement invariant et absorbant Ω_ϵ . D'après le principe d'invariance de LaSalle [31], le plus grand ensemble invariant dans Ω_ϵ , contenu dans $\{(x, y) : \dot{V} = 0\}$ est réduit au DFE. Ceci montre la stabilité asymptotique globale du DFE sur Ω_ϵ ([56], Théorème 3.7.11, page 346). Puisque Ω_ϵ est absorbant, ceci montre la stabilité asymptotique sur l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+3} pour $\mathcal{R}_0 < 1$. Nous avons éprouvé le besoin de considérer un ensemble compact positivement invariant pour établir la stabilité du DFE parce que la fonction V_{DFE} n'est pas définie positive. D'une manière générale, le principe d'invariance de LaSalle démontre uniquement que le point d'équilibre est attractif; ce fait n'est pas toujours pris en compte dans l'analyse de la stabilité de beaucoup de modèles dans la littérature lorsque les auteurs utilisent le principe d'invariance de LaSalle. La prise en compte de l'ensemble Ω_ϵ nous permet de conclure quant à la stabilité [56, 71, 70].

- **Deuxième cas** : supposons $\mathcal{R}_0 = 1$. Nous pouvons affirmer qu’avec cette hypothèse, le demi-espace

$$H = \{(x, y) \in \mathbb{R}_+^{n+2} \mid x \leq x^*\}$$

est positivement invariant. Sur la frontière de H définie par $x = x^*$, nous avons

$$\dot{x} = (\gamma_0 - \beta x^*) y_{n+1}$$

avec

$$\mathcal{R}_0 = \beta x^* \langle e_\omega \mid -A^{-1}e_1 \rangle = \beta x^* \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_n}{\alpha_1 \cdots \alpha_n \alpha_{n+1}} = 1$$

Ce qui nous donne $\beta x^* = \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_n}{\gamma_1 \cdots \gamma_n} \alpha_{n+1} > \alpha_{n+1} > \gamma_0$; ceci montre que $\dot{x} \leq 0$ sur la frontière de H . Le même argument que précédemment nous permet de conclure que le DFE est globalement asymptotiquement stable sur $\Omega_\epsilon \cap H$. Nous devons montrer que le DFE est stable sur l’orthant positif. En d’autres termes, nous devons regarder ce qui se passe sur la « droite » de H . Nous utiliserons la norme $\| \cdot \|_1$ sur l’orthant positif, c’est à dire $\|(x, y)\|_1 = x + \sum y_i$. Considérons pour tout $\epsilon > 0$, la boule ouverte correspondante $B((x^*, \mathbf{0}), \epsilon)$, centrée au DFE et de rayon ϵ . Grâce à la stabilité du DFE sur $\Omega_\epsilon \cap H$, il existe $\eta > 0$ tel que pour toute condition initiale dans $B((x^*, \mathbf{0}), \eta) \cap H$, la trajectoire positive correspondante reste dans $B((x^*, \mathbf{0}), \epsilon) \cap H$. Remarquons que ceci est la trace de $B(\mathbf{0}, x^* + \eta)$ dans l’orthant positif. D’où $B((x^*, \mathbf{0}), \eta) \subset \Omega_\eta$. Soit la condition initiale (x_0, y_0) dans $B((x, \mathbf{0}), \eta)$ vérifiant $x_0 > x^*$. Grâce à l’invariance de Ω_η , la trajectoire correspondante reste soit dans $\overline{B((x^*, \mathbf{0}), \eta)} \cap \{x \geq x^*\}$, soit rentre dans $B((x^*, \mathbf{0}), \epsilon) \cap H$. Dans tous les cas la trajectoire reste dans $B((x^*, \mathbf{0}), \epsilon)$, ce qui montre la stabilité du DFE sur l’orthant positif. En ce qui concerne l’attractivité du DFE, considérons une trajectoire. Cette trajectoire est positivement bornée et est contenue dans Ω_ϵ . D’une part, si la trajectoire rentre dans $\Omega_\epsilon \cap H$, puisque le DFE est globalement asymptotiquement stable dans cet ensemble, nous avons fini la démonstration. D’autre part, si la trajectoire reste dans $\Omega_\epsilon \cap \{x \geq x^*\}$, V est une fonction bornée sur la trajectoire . Un argument similaire au principe d’invariance de LaSalle montre que les points ω -limites de la trajectoire sont contenus dans le plus grand ensemble invariant de l’ensemble des points tels que $\dot{V} = 0$. Cet ensemble étant lui-même réduit au DFE. Ceci prouve que le DFE est attractif, ce qui achève la démonstration du théorème.

7.3.2 Stabilité de l'équilibre endémique du modèle $SE_1 \dots E_n IS$

Lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, nous avons le théorème suivant :

Théorème 49 : *Considérons le système (7.3). Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors il existe un unique équilibre endémique fort qui est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif à l'exception du demi-axe positif des abscisses x , qui est la variété stable du DFE.*

Preuve : Le point d'équilibre endémique (\bar{x}, \bar{y}) du système (7.3) vérifie les équations suivantes

$$\varphi(\bar{x}) = (\beta \bar{x} - \gamma_0) \langle \bar{y} | e_\omega \rangle \quad (7.9)$$

$$\beta \bar{x} \langle \bar{y} | e_\omega \rangle e_1 = -A \bar{y} \quad (7.10)$$

Ce qui nous donne $\bar{y} = \beta \bar{x} \langle \bar{y} | e_\omega \rangle (-A^{-1}) e_1$; en reportant ces expressions dans $\langle \bar{y} | e_\omega \rangle$, nous obtenons

$$\langle \bar{y} | e_\omega \rangle = \beta \bar{x} \langle \bar{y} | e_\omega \rangle \langle (-A^{-1}) e_1 | e_\omega \rangle$$

Au cas où $\langle \bar{y} | e_\omega \rangle = 0$, remarquons que soit $\varphi(\bar{x}) = 0$, soit $-A \bar{y} = 0$. Mais puisque A n'est pas une matrice singulière, nous obtenons le DFE.

Au cas où $\langle \bar{y} | e_\omega \rangle \neq 0$, nous pouvons simplifier par $\langle \bar{y} | e_\omega \rangle$ et en tenant compte de (7.5), nous avons

$$\bar{x} = \frac{x^*}{\mathcal{R}_0} > 0$$

Puisque $\mathcal{R}_0 > 1$, nous obtenons $\bar{x} < x^*$, $\varphi(\bar{x}) > 0$ et

$$\beta \bar{x} = \frac{\alpha_1 \dots \alpha_n}{\gamma_1 \dots \gamma_n} \alpha_{n+1} > \alpha_{n+1} > \gamma_0$$

Ainsi

$$\bar{y}_{n+1} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x} - \gamma_0} > 0$$

et nous obtenons finalement

$$\bar{y} = \frac{\beta \bar{x}}{\beta \bar{x} - \gamma_0} \varphi(\bar{x}) (-A^{-1}) e_1$$

Puisque la première colonne de la matrice $-A^{-1}$ est un vecteur positif (voir (7.4)), nous avons prouvé que $\bar{y} \gg 0$, est un équilibre endémique fort [83].

Considérons à présent la fonction V_{EE} , définie sur l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+2}

$$V_{EE} = a_0(x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^{n+1} a_i(y_i - \bar{y}_i \ln y_i)$$

Nous voulons choisir les coefficients $(a_0, a) \in \mathbb{R}_+^{n+2}$ de telle sorte que dans l'expression de la dérivée de V_{EE} le long des trajectoires de (7.3), tous les termes linéaires en x, y_1, \dots, y_n et le terme bilinéaire en $x y_{n+1}$ puissent disparaître. En effet, nous cherchons une solution non triviale du système suivant

$$\begin{pmatrix} -1 & e_1^T \\ \beta \bar{x} e_\omega & A^T \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ a \end{pmatrix} = 0$$

En utilisant le complément de Schur, nous pouvons calculer le déterminant de cette matrice bloc

$$\begin{aligned} \det \begin{pmatrix} -1 & e_1^T \\ \beta \bar{x} e_\omega & A^T \end{pmatrix} &= -A^T - \beta \bar{x} \langle e_1 | e_\omega \rangle = A^T(-1 + \beta \bar{x} \langle e_1 | (-A^{-T}) e_\omega \rangle) \\ &= A^T(-1 + \beta \bar{x} \frac{1}{\beta \bar{x}}) = 0 \end{aligned}$$

Cette matrice étant de rang $n + 1$, son noyau est de dimension 1. Ceci signifie que le choix de $a_0 > 0$ est quelconque, et donc a est défini par $a = a_0 \beta \bar{x} (-A^{-T}) e_\omega$. En d'autres termes, a est donné par un multiple scalaire de la dernière ligne de $(-A^{-1}) \gg 0$. Puisque les coefficients sont positifs, la fonction V_{EE} a un unique minimum. Posons à présent $a_0 = 1$; la partie linéaire en y de V_{EE} devient exactement $\bar{x} V_{DFE}$. Puisque $\bar{x} = \frac{\mathcal{R}_0}{x^*}$, en utilisant le résultat du calcul (7.8), nous avons

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= \varphi(x) \frac{(x - \bar{x})}{x} + \gamma_0 y_{n+1} \frac{(x - \bar{x})}{x} \\ &\quad - a_1 \beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} \frac{x y_{n+1}}{\bar{x} \bar{y}_{n+1}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - a_2 \gamma_1 \bar{y}_1 \frac{y_1}{\bar{y}_1} \frac{\bar{y}_2}{y_2} - \dots - a_n \gamma_{n-1} \bar{y}_{n-1} \frac{y_{n-1}}{\bar{y}_{n-1}} \frac{\bar{y}_n}{y_n} \\ &\quad - a_{n+1} \gamma_n \bar{y}_n \frac{y_n}{\bar{y}_n} \frac{\bar{y}_{n+1}}{y_{n+1}} + a_1 \alpha_1 \bar{y}_1 + \dots + a_n \alpha_n \bar{y}_n + a_{n+1} \alpha_{n+1} \bar{y}_{n+1} \end{aligned}$$

En utilisant les coefficients a_i tels que définis et les relations endémiques, nous nous rendons immédiatement compte que

$$\begin{aligned} a_1 \beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} &= \\ a_1 \alpha_1 \bar{y}_1 &= a_2 \gamma_1 \bar{y}_1 \cdots = a_i \alpha_i \bar{y}_i = a_{i+1} \gamma_i \bar{y}_i \\ &= a_{n+1} \alpha_{n+1} \bar{y}_{n+1} \end{aligned}$$

En d'autres termes, les coefficients des lignes 2 et 3 de \dot{V}_{EE} sont égaux. De plus, puisque $a_0 = a_1 = 1$

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= \varphi(x) \frac{(x - \bar{x})}{x} + \gamma_0 y_{n+1} \frac{(x - \bar{x})}{x} \\ &+ \beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} \left[(n+1) - \frac{x}{\bar{x}} \frac{y_{n+1}}{\bar{y}_{n+1}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \frac{y_1}{\bar{y}_1} \frac{\bar{y}_2}{y_2} - \dots - \frac{y_{n-1}}{\bar{y}_{n-1}} \frac{\bar{y}_n}{y_n} - \frac{y_n}{\bar{y}_n} \frac{\bar{y}_{n+1}}{y_{n+1}} \right] \end{aligned}$$

En utilisant la relation $\beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} = \varphi(\bar{x}) + \gamma_0 \bar{y}_{n+1}$, si nous ajoutons puis retranchons l'expression $\beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} \frac{(x - \bar{x})}{x}$, nous obtenons

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= (\varphi(x) - \varphi(\bar{x})) \frac{(x - \bar{x})}{x} + \gamma_0 (y_{n+1} - \bar{y}_{n+1}) \frac{(x - \bar{x})}{x} \\ &+ \beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} \left[(n+2) - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{y_{n+1}}{\bar{y}_{n+1}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \frac{y_1}{\bar{y}_1} \frac{\bar{y}_2}{y_2} - \dots - \frac{y_{n-1}}{\bar{y}_{n-1}} \frac{\bar{y}_n}{y_n} - \frac{y_n}{\bar{y}_n} \frac{\bar{y}_{n+1}}{y_{n+1}} \right] \end{aligned}$$

Ce qui nous donne, avec la définition de φ

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= -\mu \frac{(x - \bar{x})^2}{x} + \gamma_0 (y_{n+1} - \bar{y}_{n+1}) \frac{(x - \bar{x})}{x} \\ &+ \beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} \left[(n+2) - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{y_{n+1}}{\bar{y}_{n+1}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \frac{y_1}{\bar{y}_1} \frac{\bar{y}_2}{y_2} - \dots - \frac{y_{n-1}}{\bar{y}_{n-1}} \frac{\bar{y}_n}{y_n} - \frac{y_n}{\bar{y}_n} \frac{\bar{y}_{n+1}}{y_{n+1}} \right] \end{aligned}$$

D'après l'inégalité entre la moyenne arithmétique et la moyenne géométrique, nous pouvons dire qu'à l'exception du terme $\gamma_0 (y_{n+1} - \bar{y}_{n+1}) \frac{(x - \bar{x})}{x}$ les deux autres sont négatifs. Nous pouvons utiliser le fait que \dot{x} peut se mettre sous la forme suivante :

$$\dot{x} = -(\mu + \beta y_{n+1})(x - \bar{x}) - (y_{n+1} - \bar{y}_{n+1})(\beta \bar{x} - \gamma_0)$$

pour conclure, sachant que $\beta \bar{x} - \gamma_0 > 0$. Ainsi, considérons la fonction de Lyapunov candidate

$$V(x, y) = \frac{\gamma_0}{\beta \bar{x} - \gamma_0} (x - \bar{x} \ln x) + V_{EE}$$

En dérivant V et en tenant compte du calcul précédent, nous avons

$$\begin{aligned} \dot{V} &= -\mu \frac{(x - \bar{x})^2}{x} - \frac{\gamma_0}{\beta \bar{x} - \gamma_0} (\mu + \beta y_{n+1}) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} \\ &+ \beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} \left[(n+2) - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{y_{n+1}}{\bar{y}_{n+1}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \frac{y_1}{\bar{y}_1} \frac{\bar{y}_2}{y_2} - \dots - \frac{y_{n-1}}{\bar{y}_{n-1}} \frac{\bar{y}_n}{y_n} - \frac{y_n}{\bar{y}_n} \frac{\bar{y}_{n+1}}{y_{n+1}} \right] \end{aligned}$$

Ce qui montre que \dot{V} est définie négative dans l'orthant positif. Si nous considérons le système sur la frontière de l'orthant positif, nous obtenons la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique par le principe d'invariance de LaSalle.

7.4 Le modèle à k chaînes linéaires parallèles

Afin de modéliser une distribution du retard en l'approchant par une fonction densité de probabilité (pdf) qui en fait est une somme convexe de distributions de Erlang, nous considérons un modèle à k chaînes linéaires parallèles tel que sur la figure 7.1 précédente.

Puisque nous pensons que l'une des difficultés pourrait résider dans nos notations, afin de mieux éclairer nos propos, nous développons quelques conventions et notations. Nous écrivons à nouveau le système sous une forme analogue à (7.3) bien qu'il y ait quelques modifications à faire. Désignons par y le vecteur d'état correspondant aux classes latentes et décomposons y en k blocs, $y = (y_1, y_2, \dots, y_k)$, correspondants aux k chaînes parallèles. Chaque bloc vectoriel y_i étant de longueur n_i , c'est à dire la longueur de la i^{eme} chaîne. Posons $y_i = (y_{i,1}, \dots, y_{i,\omega})$ avec comme convention que $y_{i,\omega}$ est la dernière composante de y_i . La notation ω joue un rôle similaire à la syntaxe « end » dans MATLAB. Désignons par x et z les états respectifs des susceptibles et des infectieux. Le vecteur d'état y appartient alors à \mathbb{R}^n , avec $n = \sum n_i$, et le système est dans \mathbb{R}^{n+2} . Comme d'habitude et pour des raisons de simplification, nous identifions \mathbb{R}^{n_i} à son injection canonique dans \mathbb{R}^{n+2} . Nous aurons besoin d'introduire certaines notations pour la base canonique de \mathbb{R}^{n+2} . A cause de cette identification, $e_{i,j}$ désignera le j^{eme} vecteur de la base canonique de \mathbb{R}^{n_i} . Le dernier vecteur de \mathbb{R}^{n_i} sera désigné par $e_{i,\omega}$ et le dernier vecteur de \mathbb{R}^{n+2} , correspondant à z , sera désigné par e_ω .

Nous pouvons donc écrire le système sous la forme ci-dessous :

$$\begin{cases} \dot{x} &= \varphi(x) - \beta x z + \gamma_0 z \\ \dot{y} &= \beta x z \mathbf{b} + A y \\ \dot{z} &= \mathbf{c}^T y - \alpha_z z \end{cases} \quad (7.11)$$

où A est une matrice bloc d'ordre $n \times n$ diagonale, c'est à dire $A = \text{diag}(A_1, \dots, A_k)$. Le bloc i de la matrice A , à savoir A_i est une matrice d'ordre $n_i \times n_i$ telle que dans (7.3). Le coefficient α apparaissant dans (7.3) a i et j en indice, c'est à dire qu'on note $\alpha_{i,j}$ pour $i = 1, \dots, k$ et $j = 1, \dots, n_i$ et $\gamma_{i,j}$ pour $i = 1, \dots, k$ et $j = 1, \dots, n_i - 1$.

La matrice \mathbf{c}^T est une matrice d'ordre $1 \times k$ donnée par

$$\mathbf{c}^T = [\gamma_{1,\omega} e_{1,\omega}^T, \dots, \gamma_{k,\omega} e_{k,\omega}^T]$$

correspondant aux sorties des derniers compartiments de chaque chaîne correspondante, rentrant dans le compartiment des infectieux.

Le vecteur \mathbf{b} est donnée par

$$\mathbf{b} = \pi_1 e_{1,1} + \dots + \pi_{k,1} e_{k,1}$$

correspondant aux entrées dans chaque premier compartiment des différentes chaînes correspondantes, avec $\pi_1 + \dots + \pi_k = 1$, venant du compartiment des susceptibles.

Désignons par \tilde{A} la matrice bloc suivante :

$$\tilde{A} = \begin{pmatrix} A & 0 \\ \mathbf{c}^T & -\alpha_z \end{pmatrix}$$

Nous pouvons à présent énoncer le principal théorème de ce paragraphe.

Théorème 50 *Considérons le système (7.11).*

Le taux de reproduction de base de ce système est donné par

$$\mathcal{R}_0 = \beta x^* \langle e_\omega \mid (-\tilde{A})^{-1} \mathbf{b} \rangle$$

1. *Le système (7.11) est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+2} au DFE $(x^*, 0, \dots, 0)$ si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*
2. *Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors le DFE est instable et il existe un unique équilibre endémique fort $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}) \gg 0$ dans l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+2} . Cet équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif, excepté pour les conditions initiales sur le demi-axe positif des x .*

Preuve : Nous utiliserons le même argument pour \mathcal{R}_0 que dans le cas d'une seule chaîne linéaire. Supposons $\mathcal{R}_0 \leq 1$ et considérons la fonction de Lyapunov-LaSalle suivante :

$$V_{DFE} = \beta \langle (-\tilde{A})^{-T} e_\omega \mid \begin{pmatrix} y \\ z \end{pmatrix} \rangle$$

En dérivant directement nous obtenons

$$\dot{V}_{DFE} = \beta z \left(\mathcal{R}_0 \frac{x}{x^*} - 1 \right)$$

Donc la preuve de la stabilité globale du DFE est exactement similaire au cas d'une seule chaîne linéaire que nous avons fait précédemment au paragraphe 7.3.1.

Montrons à présent l'existence et la stabilité globale du point d'équilibre endémique sur l'orthant positif \mathbb{R}_+^{n+2} . Lorsque tous les π_j sont nuls à l'exception de $\pi_i = 1$, nous sommes dans le cas d'une seule chaîne et nous pouvons définir

$$\mathcal{R}_{0,i} = \beta x^* \frac{\gamma_{i,1} \cdots \gamma_{i,\omega}}{\alpha_{i,1} \cdots \alpha_{i,\omega}} \frac{1}{\alpha_z}$$

Grâce à cette définition et en utilisant la structure de $(-\tilde{A})^{-1}$, nous obtenons

$$\mathcal{R}_0 = \beta x^* \sum_{i=1}^k \frac{\pi_i \gamma_{i,\omega}}{\alpha_z} \langle (-A_i)^{-1} e_{i,1} \mid e_{i,\omega} \rangle = \sum_{i=1}^k \pi_i \mathcal{R}_{0,i}$$

Existence :

Remarquons que si $\mathcal{R}_0 > 1$, l'équilibre endémique existe et nous avons

$$\begin{cases} \bar{x} &= \frac{x^*}{\mathcal{R}_0} \\ \bar{y} &= \varphi(\bar{x}) (-A)^{-1} \mathbf{b} \\ \bar{z} &= \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x} - \gamma_0} \end{cases} \quad (7.12)$$

Si $\mathcal{R}_0 > 1$, nous avons $0 < \bar{x} < x^*$; ainsi $\varphi(\bar{x}) > 0$, ce qui implique que $\bar{y} > 0$. Il reste à vérifier maintenant que $\beta \bar{x} > \gamma_0$. Remarquons que

$$\beta \bar{x} = \frac{\alpha_z}{\sum_{i=1}^k \pi_i \gamma_{i,\omega} \langle (-A_i)^{-1} e_{i,1} \mid e_{i,\omega} \rangle} = \frac{\alpha_z}{\sum_{i=1}^k \pi_i \frac{\gamma_{i,1} \cdots \gamma_{i,\omega}}{\alpha_{i,1} \cdots \alpha_{i,\omega}}} > \frac{\alpha_z}{\sum \pi_i} = \alpha_z > \gamma_0$$

Ceci prouve que $\bar{z} > 0$. Nous pouvons donc dire que cet équilibre est biologiquement plausible car $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}) > 0$.

Montrons à présent la stabilité globale du point d'équilibre endémique. Pour le faire, définissons la fonction

$$V_{EE} = a_0(x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^k a_i (y_i - \bar{y}_i \ln y_i) + a_{n+2} (z - \bar{z} \ln z)$$

En utilisant les mêmes conventions, nous définissons le vecteur a de \mathbb{R}^n par les k blocs $a = (a_1, \dots, a_k)$ et en tenant compte du fait que $a_\omega = a_{n+2}$. Prenons (a_0, a, a_ω) comme une solution positive du système

$$\begin{pmatrix} -1 & \mathbf{b}^T \\ \beta \bar{x} e_\omega & \tilde{A}^T \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ a \\ a_\omega \end{pmatrix} = 0$$

Appliquons les mêmes arguments que dans le paragraphe 7.3.2 . Choisissons par exemple $a_0 = 1$. En calculant \dot{V}_{EE} , les mêmes simplifications que précédemment réapparaissent

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= \varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) + \gamma_0 z \frac{(x-\bar{x})}{x} \\ &+ \sum_{i=1}^k \left[-\pi_i a_{i,1} \beta \bar{x} \bar{z} \frac{y_{i,1}}{\bar{y}_{i,1}} \frac{x}{\bar{x}} \frac{z}{\bar{z}} - \sum_{j=2}^{n_i} a_{i,j} \gamma_{i,j-1} \bar{y}_{i,j-1} \frac{y_{i,j-1}}{\bar{y}_{i,j-1}} \frac{\bar{y}_{i,j}}{y_{i,j}} \right. \\ &\left. + \sum_{j=1}^{n_i} a_{i,j} \alpha_{i,j} \bar{y}_{i,j} - a_\omega \gamma_{i,\omega} \bar{y}_{i,\omega} \frac{y_{i,\omega}}{\bar{y}_{i,\omega}} \frac{z}{\bar{z}} \right] + a_\omega \alpha_z \bar{z} \end{aligned}$$

Chaque bloc diagonal A_i de la matrice A a la même structure que la matrice considérée dans le cas d'une seule chaîne. Ce qui nous permet d'en déduire les relations suivantes entre les coefficients

$$a_{i,j} \gamma_{i,j-1} \bar{y}_{i,j-1} = \pi_i a_{i,1} \varphi(\bar{x}) = a_{i,j} \alpha_{i,j} \bar{y}_{i,j} = \gamma_{i,\omega} \bar{y}_{i,\omega}$$

et $a_\omega \alpha_z \bar{z} = \beta \bar{x} \bar{z} = \varphi(\bar{x}) + \gamma_0 \bar{z}$. Rappelons que $a_0 = 1 = \sum_{i=1}^k \pi_i a_{i,1}$; ainsi

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= a \varphi(x) \frac{(x-\bar{x})}{x} + \gamma_0 z \frac{(x-\bar{x})}{x} \\ &+ \beta \bar{x} \bar{z} \sum_{i=1}^k \pi_i a_{i,1} \left[(n_i + 1) - \frac{y_{i,1}}{\bar{y}_{i,1}} \frac{x}{\bar{x}} \frac{z}{\bar{z}} - \sum_{j=2}^{n_i} \frac{y_{i,j-1}}{\bar{y}_{i,j-1}} \frac{\bar{y}_{i,j}}{y_{i,j}} - \frac{y_{i,\omega}}{\bar{y}_{i,\omega}} \frac{z}{\bar{z}} \right] \end{aligned}$$

En ajoutant et en retranchant l'expression $\beta \bar{x} \bar{z} \frac{(x-\bar{x})}{x}$ dans \dot{V}_{EE} , en tenant compte du fait qu'il faut arranger l'expression entre crochets de manière à pouvoir appliquer l'inégalité entre la moyenne géométrique et la moyenne algébrique pour la rendre négative, nous obtenons finalement que

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= a \varphi(x) \frac{(x-\bar{x})}{x} + \gamma_0 (z - \bar{z}) \frac{(x-\bar{x})}{x} \\ &+ \beta \bar{x} \bar{z} \sum_{i=1}^k \pi_i a_{i,1} \left[(n_i + 2) - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{y_{i,1}}{\bar{y}_{i,1}} \frac{x}{\bar{x}} \frac{z}{\bar{z}} - \sum_{j=2}^{n_i} \frac{y_{i,j-1}}{\bar{y}_{i,j-1}} \frac{\bar{y}_{i,j}}{y_{i,j}} - \frac{y_{i,\omega}}{\bar{y}_{i,\omega}} \frac{z}{\bar{z}} \right] \end{aligned}$$

Avec cette expression de \dot{V}_{EE} , nous obtenons tel qu'au paragraphe 7.3.2 que

$$V(x, y, z) = \frac{\gamma_0}{\beta \bar{x} - \gamma_0} (x - \bar{x} \ln x) + V_{EE}(x, y, z)$$

est une fonction de Lyapunov stricte.

La stabilité asymptotique globale se conclut en faisant appel au principe d'invariance de LaSalle. Ce qui achève la démonstration du théorème.

7.5 Discussion

Nous avons ainsi donné une analyse complète des modèles $SE_1 \cdots E_n IS$, où les E_i sont les classes latentes des infectés. Les classes latentes sont relevées par des chaînes linéaires parallèles de différentes longueurs et sont insérées entre les compartiments des susceptibles et celui des infectieux. Nous calculons à chaque fois le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 et nous prouvons que lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le DFE est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif. Par contre, lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, un unique équilibre endémique existe dans l'orthant positif et est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif, à l'exception de l'axe des susceptibles.

Le système considéré est équivalent au système avec retard

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - \mu_S S - \beta S I + \gamma_0 I \\ \dot{E} &= \beta \int_0^\infty S(t-\tau) I(t-\tau) h(\tau) d\tau - \gamma_E E \\ \dot{I} &= \gamma_E E - (\mu_I + \gamma_0) I \end{cases} \quad (7.13)$$

où h est défini par

$$h(\tau) = \sum_{i=1}^k \pi_i \frac{\tau^{n_i-1} e^{-\frac{\tau}{b_i}}}{(n_i-1)! b_i^{n_i}}$$

Tous ces résultats obtenus peuvent être utilisés pour étudier la stabilité des modèles avec retard. Par exemple, supposons que la fonction densité de probabilité (pdf) du retard dans les classes latentes est donnée en fonction de la distribution de Erlang du retard moyen $\bar{\tau} = \frac{1}{\gamma_E}$ et de la variance $\frac{\bar{\tau}^2}{n}$. Alors ce système est équivalent au système (7.1) avec n classes, puis $\gamma_i = \frac{n}{\bar{\tau}}$ et $\alpha_i = \gamma_E$. La stabilité est déterminée par $\mathcal{R}_0 = \frac{\Lambda}{\mu_S} \frac{1}{\mu_I}$ qui est indépendant de n . Une mortalité peut avoir été introduite pour les latents dans l'intégrale. Cette mortalité est donc absorbée par la fonction de Erlang et les mêmes conclusions que précédemment sont obtenues.

Chapitre 8

Conclusion générale

Au moment où nous arrivons au terme de cette thèse, nous pouvons dire que la plupart des problèmes que nous avons posés ont été résolus bien qu'il reste encore des extensions à faire. Le chapitre sur la biologie du paludisme a permis de mieux expliquer les phénomènes liés à la vie du parasite aussi bien à l'intérieur de l'hôte humain que du vecteur. La dynamique intra-hôte y a été décrite, expliquant les différentes étapes des parasites et leurs interactions avec les cellules hôtes, en particulier les globules rouges et les effecteurs d'immunité.

Par la suite, nous avons fait en quelque sorte l'historique des modèles intra-hôtes en faisant une synthèse non exhaustive des modèles dynamiques et probabilistes. Ce qui nous a permis d'avoir une idée sur presque tout ce qui a été fait concernant les modèles intra-hôtes, en particulier les modèles de Anderson-May-Gupta, leurs dérivés, et les autres modèles tels que le modèle de Perelson-Kirshchner-De Boer, le modèle de Gravenor et Kwiatkowski, les neuf modèles de McKenzie. Nous avons vu qu'il existe peu de modèles discrets (Molineaux, Kwiatkowski-Nowak...) car ils sont difficiles à étudier en raison du petit nombre d'outils disponibles pour leur analyse, au contraire des équations différentielles ordinaires. Cependant, avec le développement des calculateurs et aussi grâce aux multiples rencontres entre biologistes et modélisateurs, on a vu apparaître de nos jours des modèles de plus en plus compliqués tels que les systèmes dynamiques stochastiques, sans oublier des analyses de plus en plus approfondies de ces modèles.

Nous avons énoncé et même parfois démontré plusieurs notions mathématiques que nous avons jugées préalables à l'analyse des modèles auxquels nous avons été confrontés dans cette thèse. Les notions liées à la structure compartimentale des modèles épidémiologiques, le théorème de Perron-Frobenius, la technique de calcul du taux de reproduction de base

\mathcal{R}_0 d'un modèle, ensemble invariant, ensemble limite, ensemble absorbant, le théorème de Bathia-Szegö, les fonctions de Lyapunov-LaSalle, le principe d'invariance de LaSalle, système coopératif, système compétitif, la dissipativité d'un modèle, le théorème de Poincaré-Bendixon...

Les modèles que nous avons eu à analyser tout au long de cette thèse sont presque tous des systèmes triangulaires de la forme

$$\begin{cases} \dot{X} &= f(X) \\ \dot{Y} &= g(X, Y) \end{cases}$$

où pour toute valeur constante \bar{X} , le système $\dot{Y} = g(\bar{X}, Y)$ est globalement asymptotiquement stable.

Puisqu'il est bien connu qu'analyser la stabilité des points d'équilibre d'un système triangulaire équivaut à analyser la stabilité du système réduit (« reduced system ») [87] et que de plus, si toutes les trajectoires du système triangulaire sont positivement bornées, alors analyser la stabilité globale du système équivaut à analyser celle du système réduit [80], nous avons exploité à chaque fois que cela était possible le fait que notre système à analyser était triangulaire, ce qui nous a permis d'abandonner une équation du système ; à savoir $\dot{Y} = g(X, Y)$.

L'une des principales raisons de l'analyse des modèles de « stage progression », de « differential infectivity » et du modèle DISP est que la pandémie du V.I.H/S.I.D.A sévit fortement dans le monde entier en ce moment et que le paludisme est et demeure pour l'heure la première cause de mortalité sur le continent Africain. Notre objectif était de pouvoir exprimer une condition de stabilité globale de l'équilibre endémique (ce qui n'est pas courant) dans chaque cas car s'il existe assez de résultats sur la stabilité globale du DFE, il y en a très peu sur la stabilité globale de l'équilibre endémique. Nous avons construit pour tous ces modèles un compact invariant positivement absorbant, montrant ainsi la dissipativité du modèle et de fait que toutes les trajectoires du système étaient bornées. La condition de stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique obtenue pour le modèle SP est $\varphi'(c) \leq \frac{\beta_1}{\alpha_1} \varphi(\bar{x})$, où c est une constante telle que $c \in]\bar{x}, x[$. Pour le modèle SP avec classes latentes, la condition obtenue est $\varphi'(c) \leq 0$ où c est une constante telle que $c \in]\bar{x}, x[$. Pour le modèle DI, la condition obtenue est $\varphi'(c) \leq \frac{\varphi(\bar{S})}{S}$ où c est une constante telle que $c \in]\bar{x}, x[$. Enfin, la condition obtenue pour le modèle DISP est $\varphi'(\theta) \leq -u \frac{\varphi(\bar{x})}{\bar{x}}$ où θ est une constante telle que $\theta \in]\bar{x}, x[$.

Nous avons poursuivi en analysant le modèle ci-dessous qui présente comme avantage la description à la fois de la dynamique des globules rouges sains, ainsi que la dynamique d'évolution des stades morphologiques du parasite

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{y}_{k+1} = \delta \gamma_k y_k - \alpha_{k+1} y_{k+1} \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{cases}$$

Nous avons procédé de la même façon que précédemment et nous avons obtenu la condition de stabilité globale suivante pour l'équilibre endémique :

$$\mathcal{R}_0 > 1 \text{ et } u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \mu_m \alpha^*$$

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

Nous nous sommes rendu compte ici que notre résultat améliorerait celui de De Leenher et Smith[16] doublement :

1. nous introduisons k stades pour les classes latentes ;
2. Notre condition suffisante pour la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique est moins forte que celle donnée dans [16], d'ailleurs la condition suffisante donnée ci-dessus est vérifiée par les données sur le paludisme se trouvant dans [7] alors que la condition donnée dans [16] n'est pas satisfaite.

Dans le modèle avec deux génotypes de parasites ci-dessous, pour aller un peu plus loin que le modèle de Barbara Hellriegel[25], nous n'avons pas fixé les paramètres quelque soit le génotype. Nous avons fait une démonstration mathématique des résultats obtenus par simulation dans [25] et nous avons obtenu sous une certaine condition un résultat de compétition exclusive .

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - (\beta_1 m_1 + \beta_2 m_2) x \\ \text{pour } i = 1, 2 \\ \dot{y}_i = \beta_i x m_i - \alpha_i y_i \\ \dot{m}_i = r_i \gamma_i y_i - \mu_{m_i} m_i - u \beta_i x m_i \\ \dot{g}_i = \delta_i y_i - \mu_{g_i} g_i \end{cases}$$

Dans [25], il a été supposé que $\mu_y, \mu_g = \alpha$, μ_m et r sont tous identiques quelque soit le génotype. Dans notre modèle, tous les paramètres biologiques sont en compétition

quelque soit le génotype.

La stabilité asymptotique globale des points d'équilibre sans maladie et endémique est obtenue à l'aide des fonctions de Lyapunov et du principe d'invariance de LaSalle.

Dans [112], les auteurs ont utilisé le fait que leur système était monotone de type K . Ce qui implique que les points d'équilibre ont les mêmes propriétés de stabilité. Donc il est suffisant de vérifier la stabilité pour les derniers points de l'intervalle. Cependant, cette preuve ne se généralise pas aux flows non monotones. Puisque les systèmes considérés ne sont plus K -monotones pour plus de deux génotypes de parasites, nous apportons une nouvelle démonstration n'utilisant plus les propriétés spécifiques des systèmes K -monotones, et pouvant être généralisée dans le cas des systèmes ayant plusieurs génotypes de parasites.

Le modèle avec n génotypes de parasites et k classes d'érythrocytes latents est donné par

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - x \sum_{i=1}^n \beta_i m_i = \varphi(x) - x \sum_{i=1}^n \beta_i m_i \\ \text{pour } i = 1, \dots, n \\ \dot{y}_{1,i} = \beta_i x m_i - \alpha_{1,i} y_{1,i} \\ \dot{y}_{2,i} = \gamma_{1,i} y_{1,i} - \alpha_{2,i} y_{2,i} \\ \dots \\ \dot{y}_{k,i} = \gamma_{k-1,i} y_{k-1,i} - \alpha_{k,i} y_{k,i} \\ \dot{m}_i = r_i \gamma_{k,i} y_{k,i} - \mu_{m_i} m_i - u \beta_i x m_i \\ \dot{g}_i = \delta_i y_{k,i} - \mu_{g_i} g_i \end{array} \right.$$

Puisque le système n'est plus du tout compétitif lorsque $k > 1$, l'analyse que nous avons fait ici diffère de celle faite dans [112].

Pour finir, nous analysons la stabilité globale des modèles $SE_1 \dots E_n IS$ avec n classes de latence. Il est bien connu que l'analyse de la stabilité globale d'un système non linéaire est d'une manière générale un problème difficile. Cependant, l'analyse de la stabilité globale des modèles SIR, SIRS a été faite depuis plusieurs années. Ces modèles étaient essentiellement des systèmes de dimension 2 et donc le critère de Poincaré-Bendixon pouvait être utilisé pour établir la stabilité globale. L'analyse de la stabilité globale des modèles SEIR et SEIS a également été faite il y a bien des années. Si la stabilité globale de l'équilibre sans maladie (DFE) était bien connue, la stabilité globale de l'équilibre endémique restait un problème ouvert. Ceci n'a été résolu qu'en 1995 par M.Y. Li et J. Muldowney [72] qui ont utilisé les propriétés de Poincaré-Bendixon pour les systèmes compétitifs en dimension 3, associées à une utilisation sophistiquée des matrices composées

(« compound matrices »). Dans cette thèse, nous avons utilisé une fonction généralisée de Lyapunov, analogue à une autre présentée dans [66, 67, 79, 76] pour analyser la dynamique globale des modèles généralisés $SE_1 \cdots E_n IS$ et $SE_1 \cdots E_n IR$ avec n stades de latence. Pour le modèle à une chaîne linéaire

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \mu_S S - \beta S I + \gamma_0 I \\ \dot{E}_1 = \beta S I - \alpha_1 E_1 \\ \dot{E}_2 = \gamma_1 E_1 - \alpha_2 E_2 \\ \dots \\ \dot{E}_i = \gamma_{i-1} E_{i-1} - \alpha_i E_i \\ \dots \\ \dot{E}_n = \gamma_{n-1} E_{n-1} - \alpha_n E_n \\ \dot{I} = \gamma_n E_n - \alpha_{n+1} I \\ \dot{R} = \gamma_{n+1} I - \mu_R R \end{cases}$$

nous avons exploité sa forme triangulaire. Ainsi, la stabilité globale du DFE a été établie à l'aide d'une fonction de Lyapunov et du principe d'invariance de LaSalle. Pour la stabilité asymptotique globale de l'équilibre endémique, nous avons considéré la fonction de Lyapunov suivante :

$$V_{EE} = a_0(x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^{n+1} a_i(y_i - \bar{y}_i \ln y_i)$$

Puisque la dérivé de cette fonction est négative, nous avons conclu par le principe d'invariance de LaSalle.

Nous avons achevé notre travail par le modèle suivant comportant plusieurs chaînes linéaires parallèles

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x z + \gamma_0 z \\ \dot{y} = \beta x z \mathbf{b} + A y \\ \dot{z} = \mathbf{c}^T y - \alpha_z z \end{cases}$$

Nous avons ainsi donné une analyse complète des modèles $SE_1 \cdots E_n IS$, où les E_i sont les classes latentes des infectés. Les classes latentes sont relevées par des chaînes parallèles de différentes longueurs et sont insérées entre les compartiments des susceptibles et celui des infectieux. Nous avons à chaque fois calculé le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 et nous avons montré que lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$, le DFE est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif. Par contre, lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, un unique équilibre endémique existe dans l'orthant positif et est globalement asymptotiquement stable sur l'orthant positif, à l'exception de l'axe des susceptibles.

Annexe A

Article accepté à DCDS-Série B Global analysis of new malaria intra-host models, with a competitive exclusion principle

P. Adda¹ J.L. Dimi² A. Iggidr¹ J.C. Kamgang³ G. Sallet¹ J.J. Tewa⁴

Abstract 1 *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.*

keywords 1 *Nonlinear dynamical systems, malaria models, global stability, Plasmodium falciparum, coexistence*

AMS Subject Classifications 1 *34A34, 34D23, 34D40, 92D30*

A.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.

*INRIA-Lorraine and Laboratoire de Mathématiques et Applications de Metz UMR CNRS 7122, University of Metz, 57045 Metz Cedex 01, France. (iggidr@math.univ-metz.fr, sallet@loria.fr)

‡ENSAI, Department of Mathematics, University of Ngaoundéré, PO box 455, Ngaoundéré, Cameroon. (kamgang@loria.fr)

§Department of mathematics, University of Yaoundé I, Cameroon. (tewajules@univ-metz.fr)

†Université Marien N’Gouabi, Brazaville, Congo. (dimi@loria.fr)

During the past decade there has been considerable work on the mathematical modelling of *Plasmodium falciparum* infection [6, 17, 20, 21, 24, 23, 25, 28, 29, 39, 41, 42, 43, 48]. A review has been done by Molineaux and Dietz in [44]. 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 [7]. This original model has been extended in different directions. [6, 7, 20, 25, 28, 29, 48]

The original model [7] is given by the following system.

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

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 (A.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 [21, 23, 24]. The model is a catenary compartmental model. If we distinguish k stages the linear model is given by

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = r\gamma_k - (\mu_1 + \gamma_1)y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - (\mu_2 + \gamma_2)y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_i = \gamma_{i-1}y_{i-1} - (\mu_i + \gamma_i)y_i \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1}y_{k-1} - (\mu_k + \gamma_k)y_k \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

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 A.3. For one strain the system is

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{n} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (\text{A.3})$$

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 [20] in their reply to the criticism of Saul [48]. 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 [7]. 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 [25, 49]. 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 [40, 11, 10, 25, 14]. We provide a global analysis of this model and obtain a generic competitive exclusion result. This confirms the simulation results obtained in [25].

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 [25]. 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 [25]. 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[27, 37, 83, 26]. Global stability results for the endemic equilibrium have been often obtained by using monotone systems techniques [30]. Usually the Poincaré-Bendixson property of monotone systems in dimension 3 is used [37]. Our results generalize the results of [16].

A.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.

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{array} \right. \quad (\text{A.4})$$

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 [7] 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 [6] 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 [45] 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 [42, 25] 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

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{y}_{k+1} = \delta \gamma_k y_k - \alpha_{k+1} y_{k+1} \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{array} \right. \quad (\text{A.5})$$

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 [15]

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

$$f(x^*) = \mu_x x^*, \quad f(x) - \mu_x x > 0 \quad \text{for } 0 \leq x < x^*, \quad f(x) - \mu_x x < 0 \quad \text{for } x > x^* \quad (\text{A.6})$$

A.2.1 Boundedness of the trajectories and compact absorbing set

For the system A.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 (A.4).

Let $\varepsilon \geq 0$ be a given nonnegative real. With the hypothesis (A.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

$$D_\varepsilon = \left\{ (x, y, m) \in \mathbb{R}_+^{k+2} \mid x \leq x^* + \varepsilon, x + y_1 \leq M + x^* + \varepsilon, \text{ and for } i = 2 \cdots k \right. \\ \left. y_i \leq \frac{\gamma_2 \cdots \gamma_{i-1}}{\alpha_2 \cdots \alpha_i} (M + x^* + i\varepsilon), m \leq \frac{r \gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_2 \cdots \alpha_k \mu_m} (M + x^* + k\varepsilon) \right\} \quad (\text{A.7})$$

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.

A.2.2 Global stability results

We can now give the main result of this section. The system is given by the equation (A.4) or (A.5). We denote by A_1 the $k \times k$ principal matrix from A , i.e.

$$A_1 = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{k-1} & -\alpha_k \end{pmatrix}$$

For this section we rewrite the system (A.4) as

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m e_1 + A_1 y \\ \dot{m} = r \gamma_k C y - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \tag{A.8}$$

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 (A.5) has an analogous representation.

Theorem 1 *We consider the system (A.4) or (A.5) with the hypothesis (A.6) satisfied. We define the basic reproduction ratio of the system (A.4) and (A.5) by*

$$\mathcal{R}_0 = \frac{r \beta x^*}{\mu_m + u \beta x^*} \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} \tag{A.9}$$

1. *The system (A.4) is globally asymptotically stable on \mathbb{R}_+^{k+2} (respectively (A.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*

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta [r \gamma_k (-A_1)^{-1}(k,1) - u]} < x^* \\ \bar{y} = \varphi(\bar{x}) (-A_1)^{-1} e_1 \\ \bar{m} = \frac{f(\bar{x}) - \mu_x \bar{x}}{\beta \bar{x}} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} \end{cases} \tag{A.10}$$

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*

$$u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \alpha^* \mu_m \tag{A.11}$$

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 [57]. 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 (A.4) has always an equilibrium $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ in \mathbb{R}^{k+2} defined by

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right]} \\ \bar{y} = \varphi(\bar{x}) (-A_1)^{-1} e_1 \\ \bar{m} = \frac{f(\bar{x}) - \mu_x \bar{x}}{\beta \bar{x}} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} \end{cases} \quad (\text{A.12})$$

This equilibrium is in the positive orthant iff $\mathcal{R}_0 > 1$. From the expression (A.9) of \mathcal{R}_0 this is also equivalent to

$$\left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right] \beta x^* > \mu_m \quad (\text{A.13})$$

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 (A.4) the threshold

$$\mathcal{T}_0 = \frac{x^*}{\bar{x}} = \frac{x^*}{\frac{\mu_m}{\beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right]}} \quad (\text{A.14})$$

Before giving the proof of the theorem we recall two results on dynamical systems. The first is a immediate consequence of result of [9].

Theorem 2 (Bhatia-Szegö [9], theorem 6.1, pp156, see also [71, 70])

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 2, 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 1 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 (A.4) [12, 57, 58]. 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.

$$V_{DFE}(y, m) = y_1 + \frac{\alpha_1}{\gamma_1} y_2 + \cdots + \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_{k-1}}{\gamma_1 \cdots \gamma_{k-1}} y_k + \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} m \quad (\text{A.15})$$

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 (A.12)

$$\dot{V}_{DFE} = \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right] (x - \bar{x}) m \quad (\text{A.16})$$

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 2 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 A.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 (A.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

$$\bar{y} = \beta \bar{x} \bar{m} (-A_1)^{-1} e_1 \quad (\text{A.17})$$

and

$$\mu_m \bar{m} + u \beta \bar{x} \bar{m} = r \gamma_k C \bar{y} \quad (\text{A.18})$$

or equivalently

$$\mu_m \bar{m} + u \beta \bar{x} \bar{m} = r \gamma_k \beta \bar{x} \bar{m} e_k^T (-A_1)^{-1} e_1 \quad (\text{A.19})$$

If we assume $\bar{m} > 0$ we obtain from (A.19)

$$\bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta [r \gamma_k e_k^T (-A)^{-1} e_1 - u]} \quad (\text{A.20})$$

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

$$\bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right]} \quad (\text{A.21})$$

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 $u = 1$.

$$V_{EE}(x, y, m) = a(x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^k b_i (y_i - \bar{y}_i \ln y_i) + c(m - \bar{m} \ln m) \quad (\text{A.22})$$

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

$$\begin{cases} a + uc = b_1 \\ b_1 \alpha_1 = \gamma_1 b_2 \\ b_2 \alpha_2 = \gamma_2 b_3 \\ \dots \dots \\ b_{k-1} \alpha_{k-1} = \gamma_{k-1} b_k \\ b_k \alpha_k = cr \gamma_k \end{cases}$$

We deduce for the different values

$$\left\{ \begin{array}{l} b_k = c r \frac{\gamma_k}{\alpha_k} \\ b_{k-1} = c r \frac{\gamma_{k-1} \gamma_k}{\alpha_{k-1} \alpha_k} \\ \dots\dots\dots \\ b_i = c r \frac{\gamma_i \dots \gamma_k}{\alpha_i \dots \alpha_k} \\ \dots\dots\dots \\ b_1 = c r \frac{\gamma_1 \dots \gamma_k}{\alpha_1 \dots \alpha_k} \\ a = c r \frac{\gamma_1 \dots \gamma_k}{\alpha_1 \dots \alpha_k} - u c = c \frac{\mu_m}{\beta \bar{x}} > 0 \end{array} \right. \quad (\text{A.23})$$

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} .

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= a f(x) - a\mu_x x - a f(x) \frac{\bar{x}}{x} + a\mu_x \bar{x} - b_1 \beta \bar{y}_1 \frac{xm}{y_1} - \sum_{i=2}^k b_i \gamma_{i-1} y_{i-1} \frac{\bar{y}_i}{y_i} + \\ &\quad + \sum_{i=1}^k b_i \alpha_i \bar{y}_i - r \gamma_k y_k \frac{\bar{m}}{m} + u \beta \bar{m} x + \mu_m \bar{m} \end{aligned}$$

We collect some useful relation between our coefficients and the EE. We have

$$b_1 \beta \bar{x} \bar{m} = b_i \alpha_i \bar{y}_i = b_i \gamma_{i-1} \bar{y}_{i-1} = r \gamma_k \bar{y}_k \quad (\text{A.24})$$

and

$$a\alpha_1 \bar{y}_1 = \mu_m \bar{m} \quad (\text{A.25})$$

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

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= k r \gamma_k \bar{y}_k + a f(\bar{x}) + a f(x) + (u \beta \bar{x} \bar{m} - a\mu_x \bar{x}) \frac{x}{\bar{x}} - a f(x) \frac{\bar{x}}{x} \\ &\quad - b_1 \beta \bar{x} \bar{m} \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k b_i \gamma_{i-1} \bar{y}_{i-1} \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - r \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \end{aligned}$$

Using again the relations between the coefficients we get

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= k r \gamma_k \bar{y}_k + a f(\bar{x}) + a f(x) + (r \gamma_k \bar{y}_k - a f(\bar{x})) \frac{x}{\bar{x}} - a f(x) \frac{\bar{x}}{x} \\ &\quad - r \gamma_k y_k \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k r \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - r \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \end{aligned}$$

Then we have for expression of \dot{V}_{EE}

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= a \left[f(x) + f(\bar{x}) - f(\bar{x}) \frac{x}{\bar{x}} - f(x) \frac{\bar{x}}{x} \right] \\ &\quad + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + \frac{x}{\bar{x}} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \right] \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= af(\bar{x}) \left[2 - \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] + af'(\theta) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} \\ &+ r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + \frac{x}{\bar{x}} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \right] \end{aligned}$$

Using the relations (A.24) 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}

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= (b_1 \mu_x \bar{x} - u f(\bar{x})) \left[2 - \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] + af'(\theta) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} \\ &+ r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \right] \end{aligned}$$

Which can also be written

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= \Phi(x, y, m) = - [b_1 \mu_x \bar{x} - u f(\bar{x}) - a \bar{x} f'(\theta)] \frac{(x - \bar{x})^2}{x \bar{x}} \\ &+ r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \right] \end{aligned} \quad (\text{A.26})$$

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 (A.4). This proves the GAS of the EE on the positive orthant for the system (A.4). For the system (A.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 (A.23)

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

Setting $\alpha^* = - \max_{x \in [0, x^*]} \varphi'(x)$ a sufficient condition for GAS of the EE is

$$\mathcal{R}_0 > 1 \text{ and } u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \mu_m \alpha^*$$

Now if we have only

$$\mathcal{R}_0 > 1 \text{ and } u \beta \varphi(\bar{x}) < -\mu_m \varphi'(\bar{x})$$

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.

A.2.3 Comparison with known results

The condition (A.11) in theorem 1 looks like a condition obtained by De Leenheer and Smith in [16]. In this very interesting paper the authors consider a system (with different notations) isomorphic to our system (A.4) with $k = 1$. These conditions, expressed in our notations, are

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

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 [7, 46, 47]

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 [16]. As an example for $\varphi(x) = \Lambda - \mu_x x$ and for the biologically plausible numerical data for malaria in [7] our condition is verified while the De Leenheer-Smith condition is not satisfied. Indeed we have from [7]

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

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.

A.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 [25]. The purpose of this section is to provide a mathematical proof of the simulation results obtained in [25]. We shall give under a certain generic condition a competitive exclusion result. In order to obtain a result for a within-host model and for a *SEI* model we keep the parameter u in the model, with $u = 1$ or $u = 0$ respectively for each case.

We consider the following system

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - (\beta_1 m_1 + \beta_2 m_2) x \\ \text{for } i = 1, 2 \\ \dot{y}_i = \beta_i x m_i - \alpha_i y_i \\ \dot{m}_i = r_i \gamma_i y_i - \mu_{m_i} m_i - u \beta_i x m_i \\ \dot{g}_i = \delta_i y_i - \mu_{g_i} g_i \end{cases} \quad (\text{A.27})$$

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 [25] 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 3 *We consider the system A.27 with the hypotheses (A.6) satisfied. We denote $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$.*

We define the basic reproduction ratio \mathcal{R}_0 of the system (A.27) 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 (A.27) 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*

$$\begin{cases} \bar{x}_i = \frac{\mu_{m_i}}{\beta_i \left[r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right]} \\ \bar{y}_i = \frac{1}{\alpha_i} \varphi(\bar{x}_i) \\ \bar{m}_i = \frac{\varphi(\bar{x}_i)}{\beta_i \bar{x}_i} \\ \bar{g}_i = \frac{\delta_i}{\mu_{g_i}} \bar{y}_i \end{cases} \quad (\text{A.28})$$

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 2 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 1. The asymptotic stability of the system is equivalent to the asymptotic stability without the gametocytes. This can be seen by using a result on triangular systems. For the convenience of the reader we recall this result [87].

Theorem 4 (Vidyasagar, [87] Theorem 3.1)

Consider the continuously differentiable system

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, y) & x \in \mathbb{R}^n \ y \in \mathbb{R}^m \\ \dot{y} = g(y) \\ f(x^*, y^*) = 0 & \text{and } g(y^*) = 0 \end{cases} \quad (\text{A.29})$$

If x^* is GAS for the system $\dot{x} = f(x, y^*)$ on \mathbb{R}^n and if y^* is GAS on \mathbb{R}^m for the system $\dot{y} = g(y)$ then (x^*, y^*) is locally asymptotically stable for the system (A.29). Moreover if all the forward trajectories of (A.29) are bounded then (x^*, y^*) is GAS.

Since the system (A.27) is triangular, the trajectories bounded and the μ_{g_i} positive, the stability properties of the system are equivalent to the stability properties of the system without production of gametocytes. Hence we shall consider the reduced system without the equations of g_i .

We consider the following Liapunov function

$$V = \sum_{i=1}^2 r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} y_i + m_i$$

The computation of \dot{V} gives

$$\dot{V} = \sum_{i=1}^2 \beta_i x m_i \left(r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right) - \mu_{m_i} m_i$$

This expression can also be expressed by

$$\dot{V} = \sum_{i=1}^2 \beta_i m_i \left(r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right) (x - \bar{x}_i)$$

Since $\mathcal{R}_0^i \leq 1$ we have either $\bar{x}_i < 0 < x^*$ in which case the corresponding expression under the sum is non-positive, or we have the inequality $0 \leq x \leq x^* \leq \bar{x}_i$, in which case the corresponding expression is also non-positive.

In all cases 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.

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

$$J_1 = \begin{pmatrix} \varphi'(\bar{x}_1) - \beta_1 \bar{m}_1 & 0 & -\beta_1 \bar{x}_1 \\ \beta_1 \bar{m}_1 & -\alpha_1 & \beta_1 \bar{x}_1 \\ -u \beta_1 \bar{m}_1 & r_1 \gamma_1 & -\mu_{m_1} - u \beta_1 \bar{x}_1 \end{pmatrix} \quad J_2 = \begin{pmatrix} -\alpha_2 & \beta_2 \bar{x}_1 \\ r_2 \gamma_2 & -\mu_{m_2} - u \beta_2 \bar{x}_1 \end{pmatrix}$$

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 [16], if we remark that the R_0 used in this paper is our threshold \mathcal{T}_0 of the definition (A.14). 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 $\beta_1 \varphi(\bar{x}_1) \leq \mu_{m_1} \alpha^*$. We will first prove the GAS of the EE, corresponding to strain 1, in the first two cases corresponding to $0 < \bar{x}_1 < \bar{x}_2 < x^*$ or $0 < \bar{x}_1 < x^* \leq \bar{x}_2$. Using the notation defined in (A.15) and (A.22) and the inequality

$$0 < \frac{\mu_{m_1}}{\beta_1 \left[r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right]} < \frac{\mu_{m_2}}{\beta_2 \left[r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u \right]}$$

we set on the positive orthant

$$V(x, y_1, m_1, y_2, m_2) = V_{EE}(x, y_1, m_1) + r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} \frac{r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u}{r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u} V_{DFE}(y_2, m_2)$$

This function is positive definite on the positive orthant. The parameters, as in the theorem 1, 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 already done, the notation (A.26) and the result (A.16) we have

$$\dot{V} = \Phi(x, y_1, m_1) + \left(r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right) \beta_2 m_2 (\bar{x}_1 - x) + \left(r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right) \beta_2 m_2 (x - \bar{x}_2).$$

Therefore with the hypothesis on $\bar{x}_1 < \bar{x}_2$

$$\dot{V} = \Phi(x, y_1, m_1) + \left(r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right) \beta_2 m_2 (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \leq 0$$

The conclusion follows again by Liapunov theorem and LaSalle's invariance principle [31]. In the the third case ($\mathcal{R}_0^1 > 1$ and $\bar{x}_2 < 0$), the global asymptotic stability of the endemic equilibrium EE_1 is proved by using the positive definite Liapunov function defined on the positive orthant

$$V(x, y_1, m_1, y_2, m_2) = V_{EE}(x, y_1, m_1) + r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} V_{DFE}(y_2, m_2)$$

for which we have

$$\dot{V} = \Phi(x, y_1, m_1) + \left(r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u \right) \beta_2 m_2 (x - \bar{x}_2) \leq 0$$

It is easy to see that the largest invariant set contained in $\dot{V} = 0$ is reduced to the the endemic equilibrium EE_1 . 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 [10] 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, $\mathcal{R}_0 = \frac{x^*}{\bar{x}}$. 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 [10]. 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 [14] where this role is devoted to \mathcal{R}_0 .

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - x \sum_{i=1}^n \beta_i m_i = \varphi(x) - x \sum_{i=1}^n \beta_i m_i \\ \text{for } i = 1, \dots, n \\ \dot{y}_{1,i} = \beta_i x m_i - \alpha_{1,i} y_{1,i} \\ \dot{y}_{2,i} = \gamma_{1,i} y_{1,i} - \alpha_{2,i} y_{2,i} \\ \dots \\ \dot{y}_{k,i} = \gamma_{k-1,i} y_{k-1,i} - \alpha_{k,i} y_{k,i} \\ \dot{m}_i = r_i \gamma_{k,i} y_{k,i} - \mu_{m_i} m_i - u \beta_i x m_i \\ \dot{g}_i = \delta_i y_{k,i} - \mu_{g_i} g_i \end{array} \right. \quad (\text{A.30})$$

Once again we keep the u parameter to encompass the case of $SE_1 \cdots E_k I$ with n strains.

The theorem (3) generalizes in

Theorem 5 *We consider the system A.30 with the hypotheses (A.6) satisfied. We denote $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$.*

We define the basic reproduction ratio \mathcal{R}_0 of the system (A.30) by

$$\mathcal{R}_0^i = \frac{r_i \beta_i x^*}{\mu_{m_i} + u \beta_i x^*} \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}}$$

and

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

1. *The system (A.30) is globally asymptotically stable on \mathbb{R}_+ 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

$$\begin{cases} \bar{x}_i = \frac{\mu_{m_i}}{\beta_i \left[r_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}} - u \right]} \\ \bar{y}_i = \varphi(\bar{x}_i) (-A_i)^{-1} e_1 \\ \bar{m}_i = \frac{f(\bar{x}_i) - \mu_x \bar{x}_i}{\beta_i \bar{x}_i} = \frac{\varphi(\bar{x}_i)}{\beta_i \bar{x}_i} \\ \bar{g}_i = \frac{\delta_i}{\mu_{g_i}} \bar{y}_{k,i} \end{cases} \quad (\text{A.31})$$

Where the matrix A_i is the analogous of the matrix A_1 , defined in section (2.2), for the genotype i .

3. We assume $\mathcal{R}_0 > 1$. We define $\mathcal{T}_0^i = \frac{x^*}{\bar{x}_i}$.

We assume that the generic conditions $\mathcal{T}_0^i \neq \mathcal{T}_0^j$ are satisfied for $i \neq j$. We suppose that the genotypes have been indexed such that

$$\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^2 > \cdots > \mathcal{T}_0^n$$

Then the endemic equilibrium corresponding to \bar{x}_1 is asymptotically stable and the endemic equilibria corresponding to \bar{x}_j for $j \neq 1$ (for those which are in the nonnegative orthant) are unstable.

4. We assume that the preceding hypothesis $\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^j$ 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 $(\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{m}_1, \bar{g}_1, 0, \dots, 0)$ is globally asymptotically stable on the orthant minus the x -axis and the faces of the orthant defined by $y_1 = m_1 = g_1 = 0$. In other words the most virulent strain 1 is the winner and the other strains goes extinct.

Proof 3 Since many of the arguments are essentially the same as in theorem (3) and in theorem (1) we only provide a sketch of the proof.

An analogous argument as theorem (1) proves the existence of a forward invariant compact absorbing set in the nonnegative orthant for the system (A.30), hence all the forward trajectories are bounded. By a triangular reduction principle we consider the system without the production of gametocytes. The proof of the GAS of the DFE when $\mathcal{R}_0 \leq 1$ is identical to the proof of theorem (3). We denote by $(x, y, m) \in \mathbb{R}_+^{(k+1)n+1}$ the state of the

system without gametocytes, and by y_i the k dimensional vector representing the state of the PRBC parasitized by genotype i . We use the Lyapunov function

$$V(y, m) = \sum_{i=1}^n V_{DFE}(x, y_i, m_i)$$

Where V_{DFE} is defined by (A.15). Using the inequality (A.16) it follows

$$\dot{V}_{DFE} = \sum_{i=1}^n \frac{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}}{r_i \gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}} \beta_i \left[r_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}} - u \right] (x - \bar{x}_i) m \quad (\text{A.32})$$

A similar argument as in theorem (1) proves the GAS of the DFE in the nonnegative orthant.

Now we assume $\mathcal{R}_0 > 1$. The instability of the DFE follows from the properties of \mathcal{R}_0 [57]. We assume that the genotypes are indexed such that their corresponding thresholds are in decreasing order $\mathcal{T}_0^1 > \cdots > \mathcal{T}_0^n$.

We consider first the genotypes for which $\mathcal{T}_0^j \leq 1$, we suppose that they correspond to the index $j \geq j_0$. Then we define the Liapunov function

$$V(x, y, m) = \sum_{i=j_0}^n V_{DFE}(y_i, m_i)$$

A proof similar to the proof given in theorem (3) gives $\dot{V} \leq 0$ on a set analogous to D_0 . Then by LaSalle's invariance principle and the reduction techniques we reduce the problem of global stability to the problem of global stability of a system with genotypes $j < j_0$ for which $\mathcal{T}_0^j > 1$. This implies that the quantities $\left(r_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}} - u \right)$ are all positive and the corresponding equilibria are in the nonnegative orthant.

Then we use the Lyapunov function defined on the nonnegative orthant minus the manifold defined by the equations $x = y_1 = m_1 = 0$

$$V(x, y_i, m_i) = V_{EE}(x, y_1, m_1) + \left(r_1 \frac{\gamma_{1,1} \cdots \gamma_{k,1}}{\alpha_{1,1} \cdots \alpha_{k,1}} - u \right) \sum_{i=2}^n \frac{r_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}}}{\left(r_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}} - u \right)} V_{DFE}(y_i, m_i)$$

We obtain

$$\dot{V} = \Phi(x_1, y_1, m_1) + \left(r_1 \frac{\gamma_{1,1} \cdots \gamma_{k,1}}{\alpha_{1,1} \cdots \alpha_{k,1}} - u \right) \sum_{i=2}^n \beta_i m_i (\bar{x}_1 - \bar{x}_i) \leq 0$$

By Liapunov theorem this ends the proof for the stability. The GAS is obtained by LaSalle's invariance principle which ends the proof of the theorem.

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 3 is satisfied. The detailed proof will be published elsewhere.

Annexe B

Article accepté à SIAM J. Applied
math

Global analysis of new malaria
intra-host models, with a
competitive exclusion principle

Abderrhaman Iggidr¹ Jean-Claude Kamgang² ¹ Gauthier Sallet¹ Jean-Jules Tewa³

Abstract 2 *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. We also derive a global stability result for $SE_1 \cdots E_k I$ models.*

keywords 2 *Nonlinear dynamical systems, malaria models, global stability, Plasmodium falciparum, coexistence.*

AMS Subject Classifications 2 *34A34, 34D23, 34D40, 92D30*

*INRIA-Lorraine and Laboratoire de Mathématiques et Applications de Metz UMR CNRS 7122, University of Metz, 57045 Metz Cedex 01, France. (iggidr@math.univ-metz.fr, sallet@loria.fr)

†ENSAI, Department of Mathematics, University of Ngaoundéré, PO box 455, Ngaoundéré, Cameroon. (kamgang@loria.fr)

‡Department of mathematics, University of Yaoundé I, Cameroon. (tewajules@univ-metz.fr)

B.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 modeling of *Plasmodium falciparum* infection [6, 17, 20, 21, 24, 23, 25, 28, 29, 39, 41, 42, 43, 48]. A review has been done by Molineaux and Dietz in [44]. 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 [7]. This original model has been extended in different directions. [6, 7, 20, 25, 28, 29, 48]

The original model [7] is given by the following system.

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (\text{B.1})$$

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 cell (PRBC), m the concentration of the 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 $1/\mu \times$ days. Death of a PRBC results in the release of an average number of r merozoites. Free

merozoites die or successfully invade a RBC. erythrocyte 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. Physician 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 (B.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 [21, 23, 24]. The model is a catenary compartmental model. If we distinguish k stages the linear model is given by

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = r\gamma_k - (\mu_1 + \gamma_1)y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1y_1 - (\mu_2 + \gamma_2)y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_i = \gamma_{i-1}y_{i-1} - (\mu_i + \gamma_i)y_i \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1}y_{k-1} - (\mu_k + \gamma_k)y_k \end{cases} \quad (\text{B.2})$$

The state y_i represents the concentration in the blood of PRBC of class i . The rate transition from a compartment i to the following $i + 1$ is λ_i , the mortality is μ_i . In the last n stage the rupture of the erythrocyte release r merozoites, which invade, in this model, instantaneously fresh erythrocytes giving $r\lambda_n$ erythrocytes in stage 1. The model presented here is more general than the model of [21] since it considers different mortality and transmission factor for each stage. This model is based on a finite number of compartments, each representing a stage of development of the parasite inside the PRBC. The models only describe 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. We also consider this model with different strains for the parasites. For one strain the

system is

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (\text{B.3})$$

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 [20] in their reply to the criticism of Saul [48]. 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 [7, 108, 109, 110, 73, 107]. 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 parasites genotypes. The model of Anderson-May-Gupta has been extended in this direction [25, 49]. With regard to such features we propose a model with k stages for the RBC, 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 [40, 111, 11, 10, 25, 14]. We provide a global analysis of this model and obtain a generic competitive exclusion result. This confirms the simulation results obtained in [25].

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. As a by-product we obtain global stability results for $S E_1 \dots E_k I$ models with state densities.

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 [25]. 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 [25].

In section 4 we present a model with k age-class for the intra-erythrocyte parasites, production of gametocytes and n distinct genotypes. We generalize the results obtained in section 3. Once again the dynamics of the model are 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 [27, 26, 37, 83]. Global stability results for the endemic equilibrium have often been obtained by using monotone systems techniques [115, 30]. Usually the Poincaré-Bendixson property of monotone systems in dimension 3 is used [37]. Our results generalize the results of [16].

B.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 $\Lambda - \mu_x x$. In this paper we will use a more general function $\varphi(x)$. In a more complex system the haemopoiesis could be an input coming from another system.

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (\text{B.4})$$

We denote by y the column vector $(y_1, \dots, y_k)^T$. The parameter u only take 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 [7] 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 [6] 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] all the basic model 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 [42, 25] 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 denotes by y_{k+1} the concentration of gametocytes the model becomes

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y}_1 = \beta x m - \alpha_1 y_1 \\ \dot{y}_2 = \gamma_1 y_1 - \alpha_2 y_2 \\ \dots \\ \dot{y}_k = \gamma_{k-1} y_{k-1} - \alpha_k y_k \\ \dot{y}_{k+1} = \delta \gamma_k y_k - \alpha_{k+1} y_{k+1} \\ \dot{m} = r \gamma_k y_k - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (\text{B.5})$$

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 of x . It could be assumed that the recruitment function depends of 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} of the concentration of healthy erythrocytes x . This can be confirmed from the data of malaria-therapy. In last century neurosyphilitic patients were given malaria-therapy, 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 [15]

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

$$f(x^*) = \mu_x x^*, \quad f(x) - \mu_x x > 0 \quad \text{for } 0 \leq x < x^*, \quad f(x) - \mu_x x < 0 \quad \text{for } x > x^* \quad (\text{B.6})$$

B.2.1 Boundedness of the trajectories and compact absorbing set

We will rewrite systems (B.4) and (B.5) in a condensed simpler form.

Before we introduce the classical notations :

We identify vectors of \mathbb{R}^n with $n \times 1$ column vectors. $\langle | \rangle$ denotes the euclidean inner product. $\|x\|_2^2 = \langle x | x \rangle$ is the usual euclidean norm.

$\{e_1, \dots, e_n\}$ denotes the canonical basis of the vector space \mathbb{R}^n . For example $e_1 = [1, 0, \dots, 0]^T$.

If $y \in \mathbb{R}^n$ we denote by y_i the i -th component of y . Equivalently $y_i = \langle y | e_i \rangle$.

For a matrix A we denote by $A(i, j)$ the entry at the row i , column j . For matrices A, B we write $A \leq B$ if $A(i, j) \leq B(i, j)$ for all i and j , $A < B$ if $A \leq B$ and $A \neq B$, $A \ll B$ if $A(i, j) < B(i, j)$ for all i and j .

A^T denotes the transpose of A . Then $\langle x | y \rangle = x^T y$. The notation A^{-T} will denote the transpose of the inverse of A .

The two systems can be written

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - x \langle \beta | C z \rangle \\ \dot{z} = x \langle \beta | C z \rangle B + A z \end{cases} \quad (\text{B.7})$$

or equivalently in matrix form as

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - x \langle \beta | C z \rangle \\ \dot{z} = (x B \beta^T C + A) z \end{cases} \quad (\text{B.8})$$

where $x \in \mathbb{R}_+$ represents the class of susceptible erythrocytes, the components of $z \in \mathbb{R}_+^n$ represents the different class of latent erythrocytes, gametocytes and merozoites. The matrix C is a nonzero $k \times n$ nonnegative matrix, $\beta \in \mathbb{R}_+^k$ is a positive vector. The vector $B \in \mathbb{R}_+^n$ is a nonzero nonnegative vector ($B > 0$) and A is bounded by a stable Metzler matrix \bar{A} , $A \leq \bar{A}$. (A Metzler matrix is a matrix with off-diagonal entries nonnegative [55, 64, 116].) In this form this system encompass numerous systems, particularly all the systems addressed in this paper.

For the system (B.4) the k first components of $z \in \mathbb{R}^{k+1}$ represent the densities of the k class of erythrocytes of system (B.4). The last component $z_{k+1} = m$ is the density of the class of merozoites. The other parameters are $\beta \in \mathbb{R}$ and $\beta > 0$, $B = e_1$ where e_1 is the first vector of the canonical basis of \mathbb{R}^{k+1} . In other words $e_1 = (1, 0, \dots, 0)^T$, C is the

$1 \times (k + 1)$ row matrix $C = e_{k+1}^T = (0, \dots, 0, 1)$ and A is the $(k + 1) \times (k + 1)$ matrix

$$A = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{k-1} & -\alpha_k & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & r\gamma_k & \mathcal{S} - \mu_m - u\beta x \end{pmatrix}$$

The matrix \bar{A} is the matrix A where the entry $\mu_m - \beta x$ in position $(k + 1, k + 1)$ is replaced by $-\mu_m$. Then \bar{A} is a constant stable Metzler matrix.

The system (B.5) has an analogous immediate representation.

Positive Invariance of the nonnegative orthant

With the hypothesis on the parameters of (B.8), namely $\beta \gg 0$, $C > 0$, $B > 0$ and \bar{A} being a Metzler matrix, we deduce that $(x B \beta^T C + \bar{A})$ is also a Metzler matrix if $x \geq 0$. Therefore if $z \geq 0$

$$\dot{z} = (x B \beta^T C + A) z \leq (x B \beta^T C + \bar{A}) z$$

With the hypothesis (B.6) $\varphi(0) > 0$, the half line \mathbb{R}_+ is positively invariant by $\dot{x} = \varphi(x) - x \langle \beta | Cz \rangle$. Since it is well known that linear Metzler system let invariant the nonnegative orthant, this proves the positive invariance of the nonnegative orthant \mathbb{R}_+^{n+1} by (B.7).

Boundedness and dissipativity

Since \bar{A} is a stable Metzler matrix (equivalently $-\bar{A}$ is a M -matrix [55]) there exists a positive vector $w \gg 0$ such that $\bar{A}^T w \ll 0$. This implies $A^T w \ll 0$ because $A \leq \bar{A}$. We define

$$V(x, z) = w_1 x + \langle c | z \rangle = w_1 x + w^T z$$

where $w_1 = \langle w | B \rangle = \langle w | e_1 \rangle$ is the first component of w . The derivative \dot{V} of V along the trajectories of (B.7) is

$$\begin{aligned} \dot{V} &= w_1 \varphi(x) - w_1 x \langle \beta | Cz \rangle + x \langle \beta | Cz \rangle \langle w | B \rangle + \langle w | Az \rangle \\ &= w_1 \varphi(x) + \langle A^T w | z \rangle \leq w_1 \varphi(x) + \langle \bar{A}^T w | z \rangle \end{aligned} \quad (\text{B.9})$$

We define

$$M = \max_{x \in \mathbb{R}_+} \varphi(x) = \max_{x \in [0, x^*]} \varphi(x) \quad (\text{B.10})$$

and

$$\delta = \frac{\|w\|_2 w_1 M}{\min_i (-\bar{A}^T w)_i} + w_1 x^* \quad (\text{B.11})$$

where $(-\bar{A}^T w)_i$ is the i -th component of $-\bar{A}^T w$. We now consider for $\rho \geq \delta$ the set K_ρ defined by

$$K_\rho = V^{-1} [0, \rho] \cap \mathbb{R}_+^{n+1}$$

K_ρ is a compact set of the nonnegative orthant which contain $[x^*, 0, \dots, 0]^T$ in its interior.

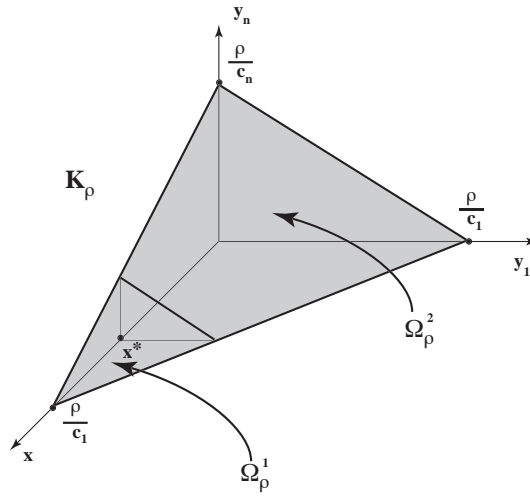


FIG. B.1 – $n + 1$ -dimensional simplex

Actually K_ρ is a $(n+1)$ -dimensional simplex. We will prove that K_ρ is a compact positively invariant set for (B.7) if $\rho \geq \delta$. Since the nonnegative orthant is positively invariant it is sufficient to prove that no trajectory of (B.7) can leave K_ρ by its boundary Ω_ρ where $\Omega_\rho = V^{-1} \{\rho\} \cap \mathbb{R}_+^{n+1}$. This is equivalent to prove that $\dot{V} \leq 0$ on Ω_ρ . For this we divide Ω_ρ in two parts

$$\Omega_\rho^1 = \Omega_\rho \cap \{(x, z) \in \mathbb{R}_+^{n+1} \mid x \geq x^*\}$$

and

$$\Omega_\rho^2 = \Omega_\rho \cap \{(x, z) \in \mathbb{R}_+^{n+1} \mid x^* \geq x\}$$

With the hypothesis (B.6) on Ω_ρ^1 , $\varphi(x) \leq 0$ and by (B.9), we have $\dot{V} \leq 0$ on Ω_ρ^1 .

By definition of Ω_ρ , on Ω_ρ^2 we have $V(x, z) = \rho = w_1 x + \langle w \mid z \rangle$.

By Cauchy-Schwarz inequality, on Ω_ρ^2 we have

$$\|w\|_2 \|z\|_2 \geq \langle w | z \rangle = \rho - w_1 x \geq \delta - w_1 x^* = \frac{\|w\|_2 w_1 M}{\min_i(-\bar{A}^T w)_i}$$

Which implies

$$\|z\|_2 \geq \frac{w_1 M}{\min_i(-\bar{A}^T w)_i}.$$

Therefore on Ω_ρ^2 the following inequalities are satisfied

$$\langle -\bar{A}^T w | z \rangle \geq \min_i(-\bar{A}^T w)_i (z_1 + \cdots + z_n) \geq \min_i(-\bar{A}^T w)_i \|z\|_2 \geq w_1 M$$

Hence

$$\dot{V} = w_1 \varphi(x) + \langle A^T w | z \rangle \leq w_1 M + \langle \bar{A}^T w | z \rangle \leq 0$$

on Ω_ρ^2 .

This ends the proof of the positive invariance of Ω_ρ for $\rho \geq \delta$.

Since $V(x, z) \rightarrow +\infty$ when $\|(x, z)\| \rightarrow +\infty$, any initial condition (x_0, z_0) in the nonnegative orthant is contained in a K_ρ . This proves that any trajectory is forward bounded.

We will now prove that K_ρ is a compact absorbing set for any $\rho \geq \delta$. An absorbing set D is a neighborhood such that a trajectory of the system starting from any initial condition enters and remains in D for a sufficiently large time T . Let consider an initial condition (x_0, z_0) and the forward trajectory from this initial condition. We assume $(x_0, z_0) \notin K_\rho$ otherwise since we have proved that K_ρ is positively invariant we are finished. We will prove by contradiction that this trajectory enters K_ρ . We suppose, by contradiction, that the trajectory stays always out of K_ρ . In other words for any points (x, z) of the trajectory $V(x, z) > \rho > \delta$. An analogous computation as the preceding one implies $\dot{V} \leq 0$. The function V is decreasing on the trajectory. Now since any trajectory is bounded the set Ω_{x_0, z_0} of ω -limit points of the trajectory is non empty and by hypothesis is contained in the closure of the complementary set of K_ρ , the set $\overline{\{(x, z) \notin K_\rho\}}$. By LaSalle's invariance principle [31, 117] $\Omega_{x_0, z_0} \subset \{\dot{V} = 0\} \cap \overline{\{(x, z) \notin K_\rho\}}$. Since $\dot{V}(x, z) = w_1 \varphi(x) + \langle A^T w | z \rangle$ we have $\{\dot{V} = 0\} = \{(x^*, 0, \dots, 0)\}$. The point $(x^*, 0, \dots, 0)$ is in the interior of K_ρ , this implies that $\Omega_{x_0, z_0} = \emptyset$ a contradiction.

Since the half-space defined by $H^* = \{(x, z) \in \mathbb{R}^{n+1} \mid x \leq x^*\}$ is forward invariant, the preceding proof shows that $K_\rho \cap H^*$ is a forward invariant compact absorbing set relatively to the half-space H^* . We will denote D_0 this set, i.e.,

$$D_0 = K_\delta \cap H^* \tag{B.12}$$

B.2.2 Global stability results

We can now give the main result of this section. The system is given by the equation (B.4) or (B.5) or in general form (B.7) with appropriate parameters. e.g. $B = e_1$, $C = e_{k+1}^T$... We denote by A_1 the $k \times k$ principal matrix from A , i.e.

$$A_1 = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & \gamma_{k-1} & -\alpha_k \end{pmatrix}$$

For this section we rewrite the system (B.4) as

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - \beta x m = \varphi(x) - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m e_1 + A_1 y \\ \dot{m} = r \gamma_k C y - \mu_m m - u \beta x m \end{cases} \quad (\text{B.13})$$

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 (B.5) has an analogous representation.

Theorem 6 *We consider the system (B.4) or (B.5) with the hypothesis (B.6) satisfied. We define the basic reproduction ratio of the system (B.4) and (B.5) by*

$$\mathcal{R}_0 = \frac{r\beta x^*}{\mu_m + u\beta x^*} \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} \quad (\text{B.14})$$

1. *The system (B.4) is globally asymptotically stable on \mathbb{R}_+^{k+2} (respectively (B.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 and there exists a unique endemic equilibrium (EE) in the positive orthant, $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m}) \gg 0$ given by*

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta [r \gamma_k (-A_1)^{-1}(k,1) - u]} < x^*, \\ \bar{y} = \varphi(\bar{x}) (-A_1)^{-1} e_1, \\ \bar{m} = \frac{f(\bar{x}) - \mu_x \bar{x}}{\beta \bar{x}} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}}. \end{cases} \quad (\text{B.15})$$

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

$$u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \alpha^* \mu_m \quad (\text{B.16})$$

then the endemic equilibrium is globally asymptotically stable on the nonnegative orthant, excepted for initial conditions on the x -axis.

Remark 4 If this model is a model for a within-host model of malaria each coefficient α_i is made of the mortality of the i -class and the rate of transmission in the $i + 1$ -class : $\alpha_i = \mu_i + \gamma_i$. This implies that $\gamma_i \leq \alpha_i$. We do not need this assumption and our conclusions are valid for our more general model. The only hypothesis is that the parameters of the system are positive.

Remark 5 We define and compute the basic reproductive ratio \mathcal{R}_0 defined in [57]. 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 (B.4) has always an equilibrium $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ in \mathbb{R}^{k+2} defined by

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right]} \\ \bar{y} = \varphi(\bar{x}) (-A_1)^{-1} e_1 \\ \bar{m} = \frac{f(\bar{x}) - \mu_x \bar{x}}{\beta \bar{x}} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x}} \end{cases} \quad (\text{B.17})$$

This equilibrium is in the positive orthant iff $\mathcal{R}_0 > 1$. From the expression (C.5) of \mathcal{R}_0 this is also equivalent to

$$\left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right] \beta x^* > \mu_m \quad (\text{B.18})$$

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 threshold \mathcal{T}_0 that will be used later on.

Definition 2 We define for the system (B.4) the threshold

$$\mathcal{T}_0 = \frac{x^*}{\bar{x}} = \frac{x^*}{\frac{\mu_m}{\beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right]}} \quad (\text{B.19})$$

Proof 4 (Proof of Theorem 6) In a first step we will prove that, if $\mathcal{R}_0 \leq 1$, the DFE is globally asymptotically stable on nonnegative orthant. The expression of \mathcal{R}_0 is obtained

easily by using the next generation matrix of the system (B.4) [12, 57, 58]. 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 function defined on the nonnegative orthant.

$$V_{DFE}(y, m) = y_1 + \frac{\alpha_1}{\gamma_1} y_2 + \cdots + \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_{k-1}}{\gamma_1 \cdots \gamma_{k-1}} y_k + \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} m \quad (\text{B.20})$$

Its time derivative along the trajectories of system (B.4) is

$$\dot{V}_{DFE} = \beta x m \left[1 - u \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \right] - \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \mu_m m$$

Or equivalently, using the expression of \bar{x} given in (B.17)

$$\dot{V}_{DFE} = \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \beta \left[r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u \right] (x - \bar{x}) m \quad (\text{B.21})$$

We take as a candidate Liapunov function :

$$V = a_2(x - x^* \ln x) - a_2 x^*(1 - \ln x^*) + V_{DFE}(y, m)$$

where $a_2 = \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \frac{\mu_m}{\beta x^*} > 0$. This function is positive definite (relatively to x^*) on $\mathbb{R}_{+, x > 0}^{k+2} = \{(x, y, m) \in \mathbb{R}_+^{k+2} : x > 0\}$. Its time derivative is given by :

$$\dot{V} = \frac{a_2}{x} (x - x^*) \varphi(x) + \left(1 - u \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} - a_2 \right) \beta x m + \left(a_2 \beta x^* - \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \mu_m \right) m$$

Using the definition of a_2 and \mathcal{R}_0 we have

$$\begin{aligned} 1 - u \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} - a_2 &= \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \left(\frac{r \gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u - \frac{\mu_m}{\beta x^*} \right) \\ &= \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \frac{\mu_m + u \beta x^*}{\beta x^*} (\mathcal{R}_0 - 1) \leq 0 \end{aligned}$$

Therefore,

$$\dot{V} = \frac{a_2}{x} (x - x^*) \varphi(x) + \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_k}{r \gamma_1 \cdots \gamma_k} \frac{\mu_m + u \beta x^*}{\beta x^*} (\mathcal{R}_0 - 1) \beta x m \leq 0$$

By assumption (B.6) we have $(x - x^*) \varphi(x) = (x - x^*)(f(x) - \mu_x x) \leq 0$ for all $x \geq 0$. Therefore $\dot{V} \leq 0$ for all $(x, y, m) \in \mathbb{R}_{+, x > 0}^{k+2}$ which proves the stability of the DFE. Its attractivity follows from the LaSalle's invariance principle [31] since the largest invariant set contained in $\{(x, y, m) \in \mathbb{R}_{+, x > 0}^{k+2} : \dot{V} = 0\}$ is reduced to the DFE. On the other hand the vector field is strictly entrant on the face $x = 0$. Hence the whole orthant \mathbb{R}_+^{k+2} belongs to the region of attraction of the DFE.

Now we assume that $\mathcal{R}_0 > 1$. The equilibria $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{m})$ of the system, different from the DFE, are determined by the relations

$$\bar{y} = \beta \bar{x} \bar{m} (-A_1)^{-1} e_1 \quad (\text{B.22})$$

and

$$\mu_m \bar{m} + u \beta \bar{x} \bar{m} = r \gamma_k C \bar{y} \quad (\text{B.23})$$

or equivalently

$$\mu_m \bar{m} + u \beta \bar{x} \bar{m} = r \gamma_k \beta \bar{x} \bar{m} e_k^T (-A_1)^{-1} e_1 \quad (\text{B.24})$$

If we assume $\bar{m} > 0$ we obtain from B.24

$$\bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta [r \gamma_k e_k^T (-A_1)^{-1} e_1 - u]} \quad (\text{B.25})$$

If we remark that $e_k^T (-A_1)^{-1} e_1$ is the entry of the matrix $(-A_1)^{-1}$ lying at the intersection of the row k and the column 1 i.e., $e_k^T (-A_1)^{-1} e_1 = (-A_1)^{-1}(k, 1)$ then we easily obtain

$$\bar{x} = \frac{\mu_m}{\beta \left[r \frac{\gamma_1 \dots \gamma_k}{\alpha_1 \dots \alpha_k} - u \right]} \quad (\text{B.26})$$

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 immediately obtain $\bar{y} = \beta \bar{x} \bar{m} (-A_1)^{-1} e_1$. 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 $u = 1$.

$$V_{EE}(x, y, m) = a(x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^k b_i (y_i - \bar{y}_i \ln y_i) + c(m - \bar{m} \ln m) \quad (\text{B.27})$$

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

$$\begin{cases} a + u c = b_1 \\ b_1 \alpha_1 = \gamma_1 b_2 \\ b_2 \alpha_2 = \gamma_2 b_3 \\ \dots \dots \\ b_{k-1} \alpha_{k-1} = \gamma_{k-1} b_k \\ b_k \alpha_k = c r \gamma_k \end{cases} \quad (\text{B.28})$$

We deduce for the different values

$$\left\{ \begin{array}{l} b_k = c r \frac{\gamma_k}{\alpha_k} \\ b_{k-1} = c r \frac{\gamma_{k-1} \gamma_k}{\alpha_{k-1} \alpha_k} \\ \vdots \\ b_i = c r \frac{\gamma_i \cdots \gamma_k}{\alpha_i \cdots \alpha_k} \\ \vdots \\ b_1 = c r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} \\ a = c r \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{\alpha_1 \cdots \alpha_k} - u c = c \frac{\mu_m}{\beta \bar{x}} > 0 \end{array} \right. \quad (\text{B.29})$$

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 choose $c = 1$. With the hypothesis $\mathcal{R}_0 > 1$ all the coefficients are positive. Hence we have for \dot{V} .

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= a f(x) - a\mu_x x - a f(x) \frac{\bar{x}}{x} + a \mu_x \bar{x} - b_1 \beta \bar{y}_1 \frac{xm}{y_1} - \sum_{i=2}^k b_i \gamma_{i-1} y_{i-1} \frac{\bar{y}_i}{y_i} + \\ &\quad + \sum_{i=1}^k b_i \alpha_i \bar{y}_i - r \gamma_k y_k \frac{\bar{m}}{m} + u \beta \bar{m} x + \mu_m \bar{m} \end{aligned}$$

We collect some useful relation between our coefficients and the EE . We have

$$b_1 \beta \bar{x} \bar{m} = b_i \alpha_i \bar{y}_i = b_i \gamma_{i-1} \bar{y}_{i-1} = r \gamma_k \bar{y}_k \quad (\text{B.30})$$

and

$$a\alpha_1 \bar{y}_1 = \mu_m \bar{m} \quad (\text{B.31})$$

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

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= kr\gamma_k \bar{y}_k + a f(\bar{x}) + a f(x) + (u\beta\bar{x}\bar{m} - a\mu_x \bar{x}) \frac{x}{\bar{x}} - a f(x) \frac{\bar{x}}{x} \\ &\quad - b_1 \beta \bar{x} \bar{m} \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k b_i \gamma_{i-1} \bar{y}_{i-1} \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - r \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \end{aligned}$$

Using again the relations between the coefficients we get

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= kr\gamma_k \bar{y}_k + a f(\bar{x}) + a f(x) + (r\gamma_k \bar{y}_k - a f(\bar{x})) \frac{x}{\bar{x}} - a f(x) \frac{\bar{x}}{x} \\ &\quad - r \gamma_k y_k \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k r \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - r \gamma_k \bar{y}_k \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \end{aligned}$$

Then we have for expression of \dot{V}_{EE}

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= a \left[f(x) + f(\bar{x}) - f(\bar{x}) \frac{x}{\bar{x}} - f(x) \frac{\bar{x}}{x} \right] \\ &\quad + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + \frac{x}{\bar{x}} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \right] \end{aligned}$$

Now we will use the fact that there exists c in the open interval $c \in]x, \bar{x}[$ such that $f(x) = f(\bar{x}) + (x - \bar{x}) f'(c)$. Replacing in the preceding expression gives

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= a f(\bar{x}) \left[2 - \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] + a f'(c) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} \\ &\quad + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + \frac{x}{\bar{x}} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \right] \end{aligned}$$

Using the relations (B.28-B.30) 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}

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= (b_1 \mu_x \bar{x} - u f(\bar{x})) \left[2 - \frac{x}{\bar{x}} - \frac{\bar{x}}{x} \right] + a f'(c) \frac{(x-\bar{x})^2}{x} \\ &\quad + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \right] \end{aligned}$$

Which can also be written

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= \Phi(x, y, m) = - [b_1 \mu_x \bar{x} - u f(\bar{x}) - a \bar{x} f'(c)] \frac{(x-\bar{x})^2}{x\bar{x}} \\ &\quad + r \gamma_k \bar{y}_k \left[k + 2 - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{m}{\bar{m}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \sum_{i=2}^k \frac{y_{i-1} \bar{y}_i}{\bar{y}_{i-1} y_i} - \frac{y_k \bar{m}}{\bar{y}_k m} \right] \end{aligned} \quad (\text{B.32})$$

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

$$b_1 \mu_x \bar{x} - u f(\bar{x}) - a \bar{x} f'(c) \geq 0$$

Moreover with this condition \dot{V} is negative excepted at the EE for the system (B.4). This proves the GAS of the EE on the positive orthant for the system (B.4). For the system (B.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 to the system is strictly entrant on the faces of the orthant excepted the x -axis where it is tangent. The basin of attraction of the EE is then the orthant excepted 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

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

Or equivalently, replacing a by its value as in (B.29)

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

Setting $\alpha^* = -\max_{x \in [0, x^*]} \varphi'(x)$ a sufficient condition for GAS of the EE is

$$\mathcal{R}_0 > 1 \text{ and } u \beta \varphi(\bar{x}) \leq \mu_m \alpha^*$$

This ends the proof of the theorem.

Remark 6 It should be pointed out that the Liapunov function defined by (B.27) has a long history of application to Lotka-Volterra models [61, 118] and was originally discovered by Volterra himself, although he did not use the vocabulary and the theory of Liapunov functions. Since epidemic models are “Lotka-Volterra” like models, the pertinence of this function is not surprising.

B.2.3 Comparison with known results

Our stability result improves the one of De Leenher and Smith [16] in two directions :

1. we introduce n stages for latent classes ;
2. our sufficient condition for the global asymptotic stability of the endemic equilibrium is weaker than the one provided in [16], for instance the sufficient condition given in Theorem 6 is satisfied for the malaria parameters given in [7] while the condition of [16] is not satisfied.

B.2.4 Application to an $SE_1 \cdots E_k I$ model

Global asymptotic stability of the endemic equilibrium of epidemic models are not too many. The seminal paper of Lajmanovich and Yorke [30] proved the global stability of the disease-free and endemic equilibrium for a SI model with k groups using Liapunov functions. It turns out that the monotone structure of this model is essential [115]. This Liapunov approach has been extended to non monotone systems SIR , $SEIR$ and $SEIRS$ models with k groups [26, 22]. Thieme has proved the GAS of the EE if the latent and removed period are sufficiently short. The global stability of the endemic equilibrium has been proved for the constant population size $SEIR$ model [37], for the $SEIRS$ model with short or long period of immunity [59], for the $SEIR$ model with exponentially changing population size under a mild restriction [85] and for $SEIR$ for vertical transmission [86]. All these papers use the competitive structure of the models, proving that the model satisfies a Bendixson criterion. Others related results using the Liapunov approach are [114, 113, 53, 82, 68].

We will give a global stability result for a $SE_1 \cdots E_k I$ model with exponential varying size as a consequence of theorem B.4. Our model is neither competitive neither cooperative for $k > 1$.

We consider the following $SE_1 \cdots E_k I$ system

$$\begin{cases} \dot{S} = b - \mu_S S - \beta S I \\ \dot{E}_1 = \beta S I - (\mu_{E_1} + \gamma_1) E_1 \\ \dot{E}_2 = \gamma_1 E_1 - (\mu_{E_2} + \gamma_2) E_2 \\ \dots \\ \dot{E}_k = \gamma_{k-1} E_{k-1} - (\mu_{E_k} + \gamma_k) E_k \\ \dot{I} = \gamma_k E_k - \mu_I I \end{cases} \tag{B.33}$$

The states variables denoted S, E_i, I represent respectively the densities of the susceptibles, the i^{th} -class of exposed and infectious part of the population. The system is defined in the following feasible region :

$$\Omega = \{(S, E_1, \dots, E_k, I) \in \mathbb{R}_+^{k+2} \mid S + \sum_{i=1}^k E_i + I \leq 1\}$$

Proposition 1 *The system (B.33) has two possible equilibria in Ω .*

1. *The disease-free equilibrium $P^* = (S^*, 0, \dots, 0)$ with $S^* = \delta \frac{b}{\mu_S}$*
2. *and an endemic equilibrium $\bar{P} = (\bar{S}, \bar{E}_1, \dots, \bar{E}_k, \bar{I})$ with*

$$\begin{cases} \bar{S} = \frac{\mu_I}{\beta \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{(\mu_{E_1} + \gamma_1) \cdots (\mu_{E_k} + \gamma_k)}} = \frac{b}{\mu_S \mathcal{R}_0} = \frac{S^*}{\mathcal{R}_0} \\ \bar{E}_1 = \frac{1}{\mu_{E_1} + \gamma_1} \mu_S S^* \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) \\ \dots \dots \\ \bar{E}_i = \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{(\mu_{E_1} + \gamma_1) \cdots (\mu_{E_{i-1}} + \gamma_{i-1})} \mu_S S^* \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) \\ \dots \dots \\ \bar{E}_k = \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_{k-1}}{(\mu_{E_1} + \gamma_1) \cdots (\mu_{E_k} + \gamma_k)} \mu_S S^* \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) \\ \bar{I} = \frac{\mu_S}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1) \end{cases} \tag{B.34}$$

where \mathcal{R}_0 is the basic reproduction ratio of the system (B.33) defined by

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta S^*}{\mu_I} \frac{\gamma_1 \cdots \gamma_k}{(\mu_{E_1} + \gamma_1) \cdots (\mu_{E_k} + \gamma_k)}$$

If $\mathcal{R}_0 \leq 1$, then P^* is the only equilibrium and it is globally asymptotically stable in Ω

If $\mathcal{R}_0 > 1$, then P^* is unstable and there exists a unique equilibrium \bar{P} globally asymptotically stable on the interior of Ω . Furthermore, all solutions starting in Ω , excepted those starting on the S -axis converge to \bar{P} .

This proposition is an immediate consequence of Theorem (6) since $u = 0$ and $\varphi'(x) \leq 0$.

B.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 [25]. The purpose of this section is to provide a mathematical proof of the simulation results obtained in [25]. We shall give under a certain generic condition a competitive exclusion result. In order to obtain a result for a within-host model and for a SEI model we keep the parameter u in the model, with $u = 1$ or $u = 0$ respectively for each case.

We consider the following system

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - (\beta_1 m_1 + \beta_2 m_2) x \\ \text{for } i = 1, 2 \\ \dot{y}_i = \beta_i x m_i - \alpha_i y_i \\ \dot{m}_i = r_i \gamma_i y_i - \mu_{m_i} m_i - u \beta_i x m_i \\ \dot{g}_i = \delta_i y_i - \mu_{g_i} g_i \end{cases} \quad (\text{B.35})$$

As before the state of the system are concentrations and hence nonnegative. The state x represents uninfected erythrocytes, y_i the PRBC infected by genotypes i , m_i the free merozoites of genotypes 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 [25] 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 7 *We consider the system B.35 with the hypotheses (B.6) satisfied. We denote $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$.*

We define the basic reproduction ratio \mathcal{R}_0 of the system (B.35) 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 (B.35) 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 $R_0^i > 1$ 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

$$\begin{cases} \bar{x}_i = \frac{\mu_{m_i}}{\beta_i \left[r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right]} \\ \bar{y}_i = \frac{1}{\alpha_i} \varphi(\bar{x}_i) \\ \bar{m}_i = \frac{\varphi(\bar{x}_i)}{\beta_i \bar{x}_i} \\ \bar{g}_i = \frac{\delta_i}{\mu_{g_i}} \bar{y}_i \end{cases} \quad (\text{B.36})$$

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 $\mathcal{T}_0^1 = \frac{x^*}{\bar{x}_1} \neq \frac{x^*}{\bar{x}_2} = \mathcal{T}_0^2$. Let i be the index for which $\mathcal{T}_0^i > \mathcal{T}_0^j$. Then if $\varphi'(\bar{x}_i) \leq 0$ the endemic equilibrium corresponding to \bar{x}_i is asymptotically stable and the other endemic equilibrium corresponding to \bar{x}_j is unstable in the case where this equilibrium is in the positive orthant otherwise this equilibrium has no biological sense.
4. We assume for example that $\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^2$ 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 $(x, 0, 0, 0, y_2, m_2, g_2)$ of the orthant. In other words the most virulent strain 1 is the winner and the strain 2 goes extinct.

Proof 5 The computation of \mathcal{R}_0 is straightforward and does not depend on the g_i . The system (B.35) can be put in (B.7) form with $y = [y_1, m_1, g_1, y_2, m_2, g_2]^T$, $\beta = [\beta_1, \beta_2]^T$, $B = [1, 0, 0, 1, 0, 0]^T$ and C is the projection matrix

$$C = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Then, from the proof in (B.2.1) and (B.2.1) there exists a compact forward invariant absorbing set and the trajectories are forward bounded. Since the system is triangular, the trajectories bounded and the μ_{g_i} positive, the stability properties of the system are equivalent to the stability properties of the system without production of gametocytes [87]. Hence we shall consider the reduced system without the equations of g_i .

GAS of the DFE when $\mathcal{R}_0 \leq 1$: Unlike system (B.4) it is not easy to find a Liapunov function that allows to prove the global asymptotic stability of the DFE relatively to the whole nonnegative orthant. Therefore we shall prove first that the DFE is a globally asymptotically stable equilibrium point for the system (B.4) on the forward invariant compact set D_0 which is contained in the set $\{(x, y_i, m_i) : 0 \leq x \leq x^*\}$ (see definition B.12). To this end we consider the following candidate Liapunov function defined on the compact forward invariant set D_0 :

$$V = \sum_{i=1}^2 r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} y_i + m_i$$

The computation of \dot{V} gives

$$\dot{V} = \sum_{i=1}^2 \beta_i x m_i \left(r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right) - \mu_{m_i} m_i$$

This expression can also be expressed by

$$\dot{V} = \sum_{i=1}^2 \beta_i m_i \left(r_i \frac{\gamma_i}{\alpha_i} - u \right) (x - \bar{x}_i)$$

Since $\mathcal{R}_0^i \leq 1$ we have either $\bar{x}_i < 0 < x^*$ in which case the corresponding expression under the sum is non-positive, or we have the inequality $0 \leq x \leq x^* \leq \bar{x}_i$, in which case the corresponding expression is also non-positive. In all cases this proves that $\dot{V}(x, y_i, m_i) \leq 0$ for all $(x, y_i, m_i) \in D_0$. We check that the largest invariant set contained in the intersection of the positively invariant compact set D_0 and the set $\dot{V} = 0$ is reduced to the DFE. This proves, by ([9], Theorem 3.7.11, page 346) the GAS of the DFE on D_0 .

It remains to prove the global asymptotic stability of the DFE on the orthant \mathbb{R}_+^{k+2} . It is sufficient to prove that any forward trajectory converge to the DFE. Since K_δ is a forward compact absorbing set any trajectory enters K_δ . If a trajectory enters D_0 we have already proved that it converges toward the DFE. Now assume that a trajectory, in K_δ stays in $K_\delta \setminus D_0$. This set is the solid simplex whose boundary is Ω_δ^1 . See figure (B.1). Consider the Liapunov function $W(x) = \frac{1}{2}(x - x^*)^2$ on this trajectory. By the hypothesis (B.6) on φ and the hypothesis on the trajectory we have $\dot{W} = (x - x^*)\varphi(x) - (x - x^*)(\beta_1 m_1 + \beta_2 m_2) x \leq 0$ on any point of the trajectory in $K_\delta \setminus D_0$. We distinguish two cases. In one case if the trajectory is in the x -axis then the trajectory converges to the DFE thanks to the hypothesis (B.6). In the other case if $m_i = 0$ we are on a boundary of the orthant, since the vector field is strictly entrant in the orthant, the trajectory enters the positive orthant. the function

W is then strictly decreasing on the trajectory. By LaSalle's principle the ω -limit points of the trajectory are contained in the largest invariant set contained in the closure of $K_\delta \setminus D_0$. This set is the singleton constituted by the DFE. This ends the proof of the GAS of the DFE.

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 $i = 1$ is the most virulent. This 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 correspond to $\mathcal{R}_0^1 > 1$ and $R_0^2 > 1$. The second and third case 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 of the system computed at $P = (x, y_1, m_1, y_2, m_2, g_1, g_2)$

$$J(P) = \begin{pmatrix} \varphi'(x) - \beta_1 m_1 - \beta_2 m_2 & 0 & -\beta_1 x & 0 & -\beta_2 x & 0 & 0 \\ \beta_1 m_1 & -\alpha_1 & \beta_1 x & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -u \beta_1 m_1 & r_1 \gamma_1 & -\mu_{m_1} - u \beta_1 x & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_2 m_2 & 0 & 0 & -\alpha_2 & \beta_2 x & 0 & 0 \\ -u \beta_2 m_2 & 0 & 0 & r_2 \gamma_2 & -\mu_{m_2} - u \beta_2 x & 0 & 0 \\ 0 & \delta_1 & 0 & 0 & 0 & -\mu_{g_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \delta_2 & 0 & 0 & -\mu_{g_2} \end{pmatrix}$$

It can be seen immediately that the system is competitive relatively to the cone

$$K = \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^- \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^- \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$$

Let $EE_1 = (\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{m}_1, 0, 0, \bar{g}_1, 0)$ 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

$$J_1 = \begin{pmatrix} \varphi'(\bar{x}_1) - \beta_1 \bar{m}_1 & 0 & -\beta_1 \bar{x}_1 \\ \beta_1 \bar{m}_1 & -\alpha_1 & \beta_1 \bar{x}_1 \\ -u \beta_1 \bar{m}_1 & r_1 \gamma_1 & -\mu_{m_1} - u \beta_1 \bar{x}_1 \end{pmatrix} \quad J_2 = \begin{pmatrix} -\alpha_2 & \beta_2 \bar{x}_1 \\ r_2 \gamma_2 & -\mu_{m_2} - u \beta_2 \bar{x}_1 \end{pmatrix}$$

$$J_3 = \begin{pmatrix} -\mu_{g_1} \\ 0 & -\mu_{g_2} \end{pmatrix}$$

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 [16], if we remark that the R_0 used in this paper is our

threshold \mathcal{T}_0 of the definition (B.19). Clearly J_3 is Hurwitz. The matrix

$$J_2(P) = \begin{pmatrix} -\alpha_2 & \beta_2 x \\ r_2 \gamma_2 & -\mu_{m_2} - u \beta_2 x \end{pmatrix}$$

is Hurwitz iff the determinant is positive.

$$\det(J_2(P)) = \alpha_2 \beta_2 \left(r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u \right) (\bar{x}_2 - x)$$

We obtain immediately with 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 whenever it is in the nonnegative orthant. The stable manifold is of codimension 1.

Global stability of the EE : Now we suppose that $\mathcal{R}_0 > 1$ and $\beta_1 \varphi(\bar{x}_1) \leq \mu_{m_1} \alpha^*$. We will prove first the GAS of the EE, corresponding to strain 1, in the the first two cases corresponding to $0 < \bar{x}_1 < \bar{x}_2 < x^*$ or $0 < \bar{x}_1 < x^* \leq \bar{x}_2$. Using the notation defined in (B.20) and (B.27) and the inequality

$$0 < \frac{\mu_{m_1}}{\beta_1 \left[r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right]} < \frac{\mu_{m_2}}{\beta_2 \left[r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u \right]}$$

we consider the following positive definite function on the positive orthant

$$V(x, y_1, m_1, y_2, m_2) = V_{EE}(x, y_1, m_1) + r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} \frac{r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u}{r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u} V_{DFE}(y_2, m_2)$$

The parameters, as in the theorem 6, 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 already done, the notation (B.32), and the result (B.21) we have

$$\dot{V} = \Phi(x, y_1, m_1) + \left(r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right) \beta_2 m_2 (\bar{x}_1 - x) + \left(r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right) \beta_2 m_2 (x - \bar{x}_2).$$

Therefore with the hypothesis $\bar{x}_1 < \bar{x}_2$ we have

$$\dot{V} = \Phi(x, y_1, m_1) + \left(r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right) \beta_2 m_2 (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \leq 0$$

The conclusion follows again by Liapunov theorem and Lasalle's invariance principle [31].

In the the third case ($\mathcal{R}_0^1 > 1$ and $\bar{x}_2 < 0$), we have already proved the stability of EE_1 , it remains to show its global attraction. Let us consider on the positive orthant

$$V(x, y_1, m_1, y_2, m_2) = r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} V_{DFE}(y_2, m_2)$$

We have for \dot{V}

$$\dot{V} = \left(r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u \right) \beta_2 m_2 (x - \bar{x}_2) \leq 0$$

The greatest invariant set contained in $\dot{V} = 0$ is in the intersection of the orthant with the manifold $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \{0\} \times \{0\}$. Since by hypothesis $\mathcal{R}_0^1 > 1$ from theorem (B.4) the system on this manifold, minus the x -axis $\mathbb{R}^+ \times \{0\} \cdots \times \{0\}$, is GAS. Therefore the greatest invariant set is reduced to the set composed of $EE_1 = (\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{m}_1)$ and the DFE. Since the DFE is unstable and the stable manifold of the DFE is the x -axis, all trajectories starting in the interior of the orthant converge toward EE_1 by LaSalle's invariance principle [31]. Since we have proved that EE_1 is asymptotically stable this ends the proof of the theorem

Remark 7 We have proved that if $\mathcal{T}_0^1 \neq \mathcal{T}_0^2$ then the most virulent strain, that is the strain which maximize the threshold \mathcal{T}_0 , eliminates the other. We obtain the same kind of result as in [10] The authors consider a SIR model with n strains of parasite. They consider that infection by one parasite strain excludes super-infection 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 [10]. 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 [10] where this role is devoted to \mathcal{R}_0 . The same kind of remarks apply to [112] and [14].

For mathematical completeness we will consider the case where there is coexistence. This is a non generic situation in the space \mathbb{R}_+^{10} of parameters. However some hidden conditions can force the parameters to be in the coexistence manifold.

B.3.1 The coexistence equilibria

Proposition 2 *We consider the system (B.35). We suppose that $\mathcal{T}_0^1 = \mathcal{T}_0^2 > 1$. Then there exist a continuum of equilibria explicitly given by*

$$\begin{cases} \bar{x} = \bar{x}_1 = \frac{\mu_{m_1}}{\beta_1 \left[r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u \right]} = \frac{\mu_{m_2}}{\beta_2 \left[r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u \right]} = \bar{x}_2 \\ \bar{y}_1 = \frac{\beta_1 \bar{x} \lambda}{\alpha_1} \\ \bar{y}_2 = \frac{\beta_2 \bar{x}}{\alpha_2} \frac{\varphi(\bar{x}) - \beta_1 \bar{x} \lambda}{\beta_2 \bar{x}} \\ \bar{m}_1 = \lambda \\ \bar{m}_2 = \frac{\varphi(\bar{x}) - \beta_1 \bar{x} \lambda}{\beta_2 \bar{x}} \end{cases} \quad (\text{B.37})$$

with the parameter λ in the closed interval $\left(0, \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta_1 \bar{x}}\right)$.

Each equilibrium of the continuum is stable.

Proof 6 *A simple computation, with the hypothesis $\bar{x}_1 = \bar{x}_2 > 0$, gives the family of equilibria (B.37) indexed by λ . The requirement $\lambda \in \left(0, \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta_1 \bar{x}}\right)$ ensures that the equilibrium is in the nonnegative orthant.*

Suppose that $\bar{m}_1 > 0$ or equivalently $\lambda \in \left]0, \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta_1 \bar{x}}\right[$. Using, as in the proof of theorem (7), the Liapunov function defined on $\mathbb{R}_+^ \times \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+ \times$ by*

$$V(x, y_1, m_1, y_2, m_2) = V_{EE}(x, y_1, m_1) + r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} \frac{r_1 \frac{\gamma_1}{\alpha_1} - u}{r_2 \frac{\gamma_2}{\alpha_2} - u} V_{DFE}(y_2, m_2)$$

and taking into account the fact that $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$ we obtain

$$\dot{V} = \Phi(x, y_1, m_1) \leq 0$$

Since our Liapunov function is positive definite this proves that the equilibria are stable for $\lambda \neq 0$. For $\lambda = 0$ it is sufficient to interchange the indexes 1 and 2 in the definition of V .

In [112] the authors have used the fact that their system is type K-monotone. This implies that the equilibria have the same stability properties. This argument can be applied to system (B.37). Hence it is sufficient to check the stability of the end points of the interval. However this proof does not generalize to non monotone flows. Since the considered systems are no more K-monotone for more than two strains we provide another proof which does not use the specific properties of K-monotone systems and which can be generalized to the case of multi-strains systems.

B.4 The general case : n strains with k classes of latent erythrocytes

The case of two strains with one class of parasitized RBC generalizes easily. We remark that the system is no more competitive as soon as $k > 1$. We define the following system with k classes and n strains

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x} = f(x) - \mu_x x - x \sum_{i=1}^n \beta_i m_i = \varphi(x) - x \sum_{i=1}^n \beta_i m_i \\ \text{for } i = 1, \dots, n \\ \dot{y}_{1,i} = \beta_i x m_i - \alpha_{1i} y_{1,i} \\ \dot{y}_{2,i} = \gamma_{1,i} y_{1,i} - \alpha_{2,i} y_{2,i} \\ \dots \\ \dot{y}_{k,i} = \gamma_{k-1,i} y_{k-1,i} - \alpha_{k,i} y_{k,i} \\ \dot{m}_i = r_i \gamma_{k,i} y_{k,i} - \mu_{m_i} m_i - u \beta_i x m_i \\ \dot{g}_i = \delta_i y_{k,i} - \mu_{g_i} g_i \end{array} \right. \quad (\text{B.38})$$

Once again we keep the u parameter to encompass the case of $SE_1 \cdots E_k I$ with n strains. The theorem (7) generalizes in

Theorem 8 *We consider the system B.38 with the hypotheses (B.6) satisfied. We denote $\varphi(x) = f(x) - \mu_x x$.*

We define the basic reproduction ratio \mathcal{R}_0 of the system (B.38) by

$$\mathcal{R}_0^i = \frac{r_i \beta_i x^*}{\mu_{m_i} + u \beta_i x^*} \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}}$$

and

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

1. *The system (B.35) is globally asymptotically stable on \mathbb{R}_+ 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 indexes $j \neq i$ are $y_j = m_j = 0$ and*

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{x}_i = \frac{\mu_{m_i}}{\beta_i \left[r_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \cdots \alpha_{k,i}} - u \right]} \\ \bar{y}_i = \varphi(\bar{x}_i) (-A_i)^{-1} e_1 \\ \bar{m}_i = \frac{f(\bar{x}_i) - \mu_x \bar{x}_i}{\beta_i \bar{x}_i} = \frac{\varphi(\bar{x}_i)}{\beta_i \bar{x}_i} \\ \bar{g}_i = \frac{\delta_i}{\mu_{g_i}} \bar{y}_{k,i} \end{array} \right. \quad (\text{B.39})$$

Where the matrix A_i is the analogous of the matrix A_1 , defined in section (2.2), for the genotype i .

3. We assume $\mathcal{R}_0 > 1$. We define $\mathcal{T}_0^i = \frac{x^*}{\bar{x}_i}$.

We assume that the generic conditions $\mathcal{T}_0^i \neq \mathcal{T}_0^j$ are satisfied for $i \neq j$. We suppose that the genotypes have been indexed such that

$$\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^2 > \dots > \mathcal{T}_0^n$$

Then the endemic equilibrium corresponding to \bar{x}_1 is asymptotically stable and the endemic equilibria corresponding to \bar{x}_j for $j \neq 1$ (for those which are in the nonnegative orthant) are unstable.

4. We assume that the preceding hypothesis $\mathcal{T}_0^1 > \mathcal{T}_0^j$ 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 $(\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{m}_1, \bar{g}_1, 0, \dots, 0)$ is globally asymptotically stable on the orthant minus the x -axis and the faces of the orthant defined by $y_1 = m_1 = g_1 = 0$. In other words the most virulent strain 1 is the winner and the other strains goes extinct.

Proof 7 Since many of the arguments are essentially the same as in theorem (7) and in theorem (6) we only provide a sketch of the proof.

As in theorem (B.4) the system can be put under the (B.7) form. This implies that there exists a forward invariant compact absorbing set in the nonnegative orthant for the system (B.38), hence all the forward trajectories are bounded. The variables g_i do not affect the dynamical evolution of the variables x , $y_{i,j}$, m_i so we can consider the system without the production of gametocytes. The proof of the GAS of the DFE when $\mathcal{R}_0 \leq 1$ is identical to the proof of theorem (7). We denote by $(x, y, m) \in \mathbb{R}^{(k+1)n+1}$ the state of the system without gametocytes, and by y_i the k dimensional vector representing the state of the PRBC parasitized by genotype i . We use the Liapunov function

$$V(y, m) = \sum_{i=1}^n V_{DFE}(y_i, m_i)$$

Where V_{DFE} is defined by (B.20). Using the expression of \bar{x}_i given in (B.39) it follows

$$\dot{V}(y, m) = \sum_{i=1}^n \frac{\alpha_{1,i} \dots \alpha_{k,i}}{r_i \gamma_{1,i} \dots \gamma_{k,i}} \beta_i \left[r_i \frac{\gamma_{1,i} \dots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \dots \alpha_{k,i}} - u \right] (x - \bar{x}_i) m_i \quad (\text{B.40})$$

A similar argument as in theorem (7) proves the GAS of the DFE in the nonnegative orthant.

Now we assume $\mathcal{R}_0 > 1$. The instability of the DFE follows from the properties of \mathcal{R}_0 [57]. We assume that the genotypes are indexed such that their corresponding threshold are in decreasing order $\mathcal{T}_0^1 > \dots > \mathcal{T}_0^n$. We also suppose that the genotypes for which $\mathcal{T}_0^i \leq 1$ correspond to the indexes $i \geq i_0$. For $i \leq i_0 - 1$, we have $\mathcal{T}_0^i > 1$. This implies that the quantities $\left(r_i \frac{\gamma_{1,i} \dots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \dots \alpha_{k,i}} - u \right)$ are all positive for $i \leq i_0 - 1$. Therefore we use the Liapunov function defined on the nonnegative orthant minus the manifold defined by the equations $x = y_1 = m_1 = 0$

$$\begin{aligned} V(x, y_i, m_i) = & V_{EE}(x, y_1, m_1) + \\ & \left(r_1 \frac{\gamma_{1,1} \dots \gamma_{k,1}}{\alpha_{1,1} \dots \alpha_{k,1}} - u \right) \sum_{i=2}^{i_0-1} \frac{r_i \frac{\gamma_{1,i} \dots \gamma_{k,i}}{\alpha_{k,i} \dots \alpha_{k,i}}}{\left(r_i \frac{\gamma_{1,i} \dots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \dots \alpha_{k,i}} - u \right)} V_{DFE}(y_i, m_i) \\ & + \sum_{i=i_0}^n V_{DFE}(y_i, m_i) \end{aligned}$$

We obtain

$$\begin{aligned} \dot{V} = & \Phi(x, y_1, m_1) + \left(r_1 \frac{\gamma_{1,1} \dots \gamma_{k,1}}{\alpha_{1,1} \dots \alpha_{k,1}} - u \right) \sum_{i=2}^{i_0-1} \beta_i m_i (\bar{x}_1 - \bar{x}_i) \\ & + \sum_{i=i_0}^n \frac{\alpha_{1,i} \dots \alpha_{k,i}}{r_i \gamma_{1,i} \dots \gamma_{k,i}} \beta_i \left[r_i \frac{\gamma_{1,i} \dots \gamma_{k,i}}{\alpha_{1,i} \dots \alpha_{k,i}} - u \right] (x - \bar{x}_i) m_i \leq 0 \end{aligned}$$

By Liapunov theorem this ends the proof for the stability. The GAS is obtained by LaSalle's invariance principle which ends the proof of the theorem.

Remark 8 On the non generic case it can be shown, using Liapunov functions, as in the preceding section that there exists a continuum of stable endemic equilibria. We omit the proof.

Our result compare with the result of [10].

In the generic case, the dynamics of the system are completely determined. The nonnegative orthant is stratified in the union of stable manifolds corresponding to the different equilibria. Only the equilibrium corresponding to the winner strain has a basin of attraction with a non empty interior.

Annexe C

Article Soumis à MATHEMATICAL BIOSCIENCES AND ENGINEERING

Global stability analysis for SEIS models with n latent classes

N. Bame², S. Bowong³, J. Mbang⁴, G. Sallet¹, J.J. Tewa⁵

AMS Subject Classifications **3** *34D23, 34A34, 92D30*

keywords **3** *Nonlinear dynamical systems, epidemic models, global stability.*

NAPOLEON BAME

Department of Mathematics, Dschang University
Cameroon

SAMUEL BOWONG

Department of Mathematics, Douala University
Cameroon

JOSEPH MBANG

University of Yaoundé I

* sallet@loria.fr

† bcnapi@yahoo.fr

¶ tewajules@univ-metz.fr

‡ samuelbowong@loria.fr

§ mbangjoh@yahoo.fr

Cameroon

GAUTHIER SALLET

Laboratoire de Mathématiques et Applications
 UMR CNRS 7122, University of Metz and INRIA Lorraine
 Metz, France

JEAN-JULES TEWA

University of Yaoundé I
 Cameroon

(Communicated by)

Abstract 3 *We compute the basic reproduction ratio of a SEIS model with n classes of latent individuals and bilinear incidence. We prove that if $\mathcal{R}_0 \leq 1$ then the disease free equilibrium is globally asymptotically stable on the nonnegative orthant. If $\mathcal{R}_0 > 1$ a unique strongly endemic equilibrium exists in the positive orthant and is globally asymptotically stable on the nonnegative orthant minus the S -axis.*

C.1 Introduction

Global stability properties of a nonlinear system is generally a difficult problem. The global stability of SIR, SIRS models is known from the eighties. These are essentially two dimensional systems and Poincaré-Bendixson criterion can be used to establish the global stability. Global stability for SEIR and SEIS has been long conjectured. If the global stability of the disease free equilibrium was known the global stability for the endemic equilibrium was an open problem. This was solved in 1995 by M.Y. Li and J. Muldowney [72] using the Poincaré-Bendixson properties of competitive systems in dimension 3 combined with sophisticated use of compound matrices. Then study of global properties of various models of the *SEIRS* type, were developed [74, 59]. In 2004 Korobeinikov [66, 68] introduced a class of Lyapunov functions and used them to establish global properties of the general *SEIR* and *SEIS* models. It should be pointed out that this kind of Lyapunov function has a long history of application to Lotka-Volterra models [61, 54] and was originally discovered by Volterra himself, although he did not use the vocabulary and the theory of Lyapunov functions. In this paper we use a generalized Lyapunov function analogous to the one proposed in [66, 67, 79, 76] to investigate the global dynamics of

the generalized *SEIS* and *SEIR* models with n latent stages, namely : the $SE_1 \cdots E_n IS$ and $SE_1 \cdots E_n IR$ models.

The rationale for introducing different latent classes is to model the continuous distribution of time lags [52, 65, 62, 75, 77]. A classical approximation of the delay probability density function (pdf) is done by Erlang distributions, a tunable family of functions that can mimic general bell-shaped distributions. Then we consider *SEIR* or *SEIS* systems that are partitioned in a main system, the original system, and a subsystem that generates the lags. This is the principle of the linear-chain trick [75] also coined “method of stages” [52, 73]. It is also possible to insert a number of chains of different lengths in parallel between the compartment S and I . Then the pdf of the lag is a convex combination of Erlang distribution [65].

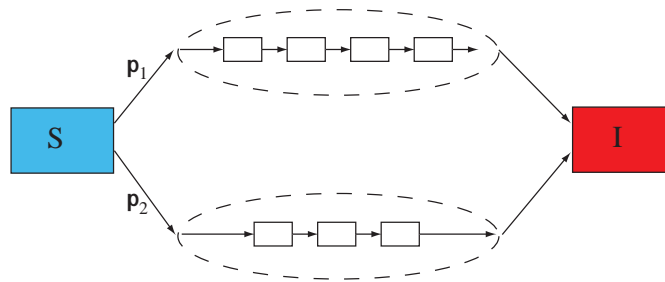


FIG. C.1 – A set of linear chains in parallel

This paper is organised as follows : in section 2 we give the model formulation ; in section 3 we provide the stability analysis for a linear chain of compartments, in section 3, relying on the results of section 2, we consider the case of parallel chains of compartments and in section 4 we conclude our discussion.

C.2 The Model Formulation

We assume homogeneity of the susceptible population and we neglect variations in susceptibility associated with disease spread. The population being considered is divided into

disjoint classes of susceptible, exposed, infective and recovered individuals, with numbers at time t denoted by $S(t), E(t), I(t), R(t)$, respectively. All recruitment is into the susceptible class, and occurs at a constant rate Λ . On adequate contact with an infective, a susceptible individual becomes infected but is not yet infective. This individual remains in the exposed class for a certain latent period, passing through n stages (E_1, \dots, E_n) before becoming infective. Once infective, an individual may either die due to the disease or, after an infective period, pass into the recovered class. For diseases that confer temporary immunity the individual returns to the susceptible class after an immune period. The transfer diagram for the system $SE_1 \dots E_n I S$ is given in the figure below :

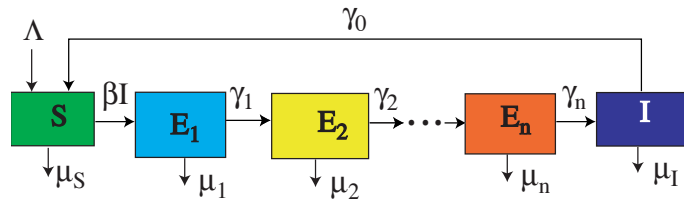


FIG. C.2 – SEIS model

We write the model under a unique form.

The dynamics of the model are governed by the following system of differential equations :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \Lambda - \mu_S S - \beta S I + \gamma_0 I \\ \dot{E}_1 = \beta S I - \alpha_1 E_1 \\ \dot{E}_2 = \gamma_1 E_1 - \alpha_2 E_2 \\ \dots \\ \dot{E}_i = \gamma_{i-1} E_{i-1} - \alpha_i E_i \\ \dots \\ \dot{E}_n = \gamma_{n-1} E_{n-1} - \alpha_n E_n \\ \dot{I} = \gamma_n E_n - \alpha_{n+1} I \\ \dot{R} = \gamma_{n+1} I - \mu_R R \end{array} \right. \quad (\text{C.1})$$

The model $SE_i IR$ is the model with $\gamma_0 = 0$. Since R does not appears in the $n + 2$

equations, (C.1) is a triangular system of the form

$$\begin{cases} \dot{X} &= f(X) \\ \dot{Y} &= g(X, Y) \end{cases} \quad (\text{C.2})$$

Where for any constant value of \bar{X} the system $\dot{Y} = g(\bar{X}, Y)$ is globally asymptotically stable. It is well known that the stability analysis of the equilibria of (C.2) is equivalent to the stability analysis of the “reduced system” [87] and moreover if all the trajectories of (C.2) are forward bounded, then the the global stability analysis is also equivalent to the analysis of the reduced system [80]. Then we will consider the system (C.1) without the R compartment.

We can prove the result for positive coefficients but for biological reasons we suppose that $\alpha_i = \gamma_i + \mu_i$ for $i = 1, \dots, n$ and $\alpha_{n+1} = \gamma_0 + \mu_I$, in others words $\alpha_i > \gamma_i$. This model allows to consider different mortality. It is biologically sensible to suppose that the mortality of the susceptible individuals is less that the mortality of the others compartments. Then we will assume in the sequel that

$$\mu = \mu_S = \min_{i=1, \dots, n} (\mu_i, \mu_I)$$

C.3 Analysis of the system

If we let $x = S$, $y_i = E_i$ for $i = 1, \dots, n$ and $y_{n+1} = I$ then (C.1) can be written under a general form.

$$\begin{cases} \dot{x} = \varphi(x) - \beta x \langle y | e_\omega \rangle + \gamma_0 y_{n+1} \\ \dot{y} = \beta x \langle y | e_\omega \rangle e_1 + A y \end{cases} \quad (\text{C.3})$$

where $e_1 = (1, 0, 0, \dots, 0)^T$, $e_\omega = (0, 0, \dots, 0, 1)^T$, $\varphi(x) = \Lambda - \mu_S x$ and $\langle | \rangle$ denotes the usual inner product.

The matrix A is given by

$$A = \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \gamma_{n-1} & -\alpha_n & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \gamma_n & -\alpha_{n+1} \end{pmatrix}$$

Since A is a non-singular Metzler matrix [64] we give the opposite of the inverse for further references.

$$-A^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\alpha_1} & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \frac{\gamma_1}{\alpha_1 \alpha_2} & \frac{1}{\alpha_2} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \frac{\gamma_1 \dots \gamma_{n-1}}{\alpha_1 \dots \alpha_n} & \dots & \frac{\gamma_{n-1}}{\alpha_{n-1} \alpha_n} & \frac{1}{\alpha_n} & 0 \\ \frac{\gamma_1 \dots \gamma_n}{\alpha_1 \dots \alpha_{n+1}} & \dots & \dots & \frac{\gamma_n}{\alpha_n \alpha_{n+1}} & \frac{1}{\alpha_{n+1}} \end{pmatrix} \quad (\text{C.4})$$

The positive invariance of the nonnegative orthant by (C.3) is immediate with the assumption on the model. From (C.1) if we denote by N the entire population $N = S + E_1 + \dots + E_n + I$, then $\dot{N} = \Lambda - \mu_S S - (\mu_1 E_1 + \dots + \mu_n E_n) - \mu_I I$. With the hypothesis on μ we have $\dot{N} \leq \Lambda - \mu N$. It follows that $\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = \frac{\Lambda}{\mu} = x^*$.

It is straightforward to prove that for $\epsilon \geq 0$ the simplex :

$\Omega_\epsilon = \left\{ (S, E_1, \dots, E_n, I) \in \mathbb{R}_+^{n+2} \mid N \leq \frac{\Lambda}{\mu} + \epsilon \right\}$ is a compact forward invariant set for the system (C.1) and that for $\epsilon > 0$ this set is absorbing, and so we limit our study to this simplex for $\epsilon > 0$.

The dynamics of the model (C.3) is determined by the basic reproduction ratio. Using the techniques of [84, 57, 58] the next generation matrix is given by $M = \beta x^* e_1 e_\omega^T (-A^{-1})$ and the basic reproduction ratio \mathcal{R}_0 is the spectral radius of this M . Since M is a rank one matrix, the only nonzero eigenvalue is given by $\beta x^* e_\omega^T (-A^{-1}) e_1$ or using the inner product

$$\mathcal{R}_0 = \beta x^* \langle e_\omega \mid -A^{-1} e_1 \rangle = \beta x^* \frac{\gamma_1 \dots \gamma_n}{\alpha_1 \dots \alpha_n \alpha_{n+1}} \frac{1}{\alpha_{n+1}} \quad (\text{C.5})$$

We use the expression $(-A^{-1})$ to put the emphasis on the fact that $(-A^{-1}) \geq 0$ because A is Metzler stable.

C.3.1 Stability of the DFE

There exists an evident equilibrium for (C.3) which is $(x^*, \mathbf{0})$, with $x^* = \frac{\Lambda}{\mu}$, called the disease free equilibrium (DFE). We have the following theorem, in which \mathcal{R}_0 is used as a threshold parameter.

Theorem 9 *We consider the system (C.3). If $\mathcal{R}_0 \leq 1$ the DFE is globally asymptotically stable in Ω_ϵ implying the global stability on the nonnegative orthant. This means that the disease naturally dies out.*

Proof : Consider the following Lyapunov-LaSalle function :

$$V_{DFE} = \beta \langle -A^{-T} e_\omega \mid y \rangle$$

It's time derivative along the trajectories of (C.3) is

$$\dot{V}_{DFE} = \beta \langle -A^{-T} e_\omega \mid \dot{y} \rangle = \langle -A^{-T} \beta e_\omega \mid \beta x \langle y \mid e_\omega \rangle e_1 + Ay \rangle \quad (\text{C.6})$$

$$= \beta x \langle y \mid e_\omega \rangle \langle -A^{-T} \beta e_\omega \mid e_1 \rangle + \langle -A^{-T} \beta e_\omega \mid Ay \rangle \quad (\text{C.7})$$

$$= x \langle \beta e_\omega \mid y \rangle \frac{\mathcal{R}_0}{x^*} - \langle \beta e_\omega \mid y \rangle = \beta y_{n+1} (\mathcal{R}_0 \frac{x}{x^*} - 1) \quad (\text{C.8})$$

We distinguish two cases. The first one is $\mathcal{R}_0 < 1$. Let ϵ defined by $\frac{x^*}{\mathcal{R}_0} = x^* + 2\epsilon$ and consider the positively compact invariant absorbing set Ω_ϵ . By LaSalle's invariance principle the largest invariant set in Ω_ϵ , contained in $\{(x, y) : \dot{V} = 0\}$ is reduced to the DFE. This proves the global asymptotic stability on Ω_ϵ ([56], Theorem 3.7.11, page 346). Since Ω_ϵ is absorbing this proves the global asymptotic stability on the nonnegative orthant for $\mathcal{R}_0 < 1$. We stress the need to consider a positively invariant compact set to establish the stability of the DFE since V_{DFE} is not positive definite. Generally the LaSalle's invariance principle only proves the attractivity of the equilibrium. Considering Ω_ϵ permit to conclude for the stability [56, 71, 70]. This fact is often overlooked in the literature using LaSalle's invariance principle.

In the second case we suppose $\mathcal{R}_0 = 1$. We claim that with this hypothesis the half space

$$H = \{(x, y) \in \mathbb{R}_+^{n+2} \mid x \leq x^*\}$$

is positively invariant. Indeed on the boundary, defined by $x = x^*$, of H we have

$$\dot{x} = (\gamma_0 - \beta x^*) y_{n+1}$$

With

$$\mathcal{R}_0 = \beta x^* \langle e_\omega \mid -A^{-1} e_1 \rangle = \beta x^* \frac{\gamma_1 \dots \gamma_n}{\alpha_1 \dots \alpha_n \alpha_{n+1}} = 1$$

which gives $\beta x^* = \frac{\alpha_1 \dots \alpha_n}{\gamma_1 \dots \gamma_n} \alpha_{n+1} > \alpha_{n+1} > \gamma_0$, which proves $\dot{x} \leq 0$ on the boundary of H . The same argument, as before, proves that the DFE is globally asymptotically stable on any $\Omega_\epsilon \cap H$. We will prove the stability of the DFE on the nonnegative orthant, in other words we have to examine what happens on the "right" of H . We will use

on the nonnegative orthant the $\| \cdot \|_1$ norm, i.e. $\|(x, y)\|_1 = x + \sum y_i$. Consider for any $\epsilon > 0$ the corresponding open ball $B((x, \mathbf{0}), \epsilon)$, centered on the DFE with radius ϵ . By stability of the DFE on $\Omega_\epsilon \cap H$ there exists $\eta > 0$ such that for any initial condition in $B((x, \mathbf{0}), \eta) \cap H$ the corresponding forward trajectory stays in $B((x, \mathbf{0}), \epsilon) \cap H$. We remark that is the trace of $B(\mathbf{0}, x^* + \eta)$ on the nonnegative orthant. Hence $B((x, \mathbf{0}), \eta) \subset \Omega_\eta$. Let an initial condition (x_0, y_0) in $B((x, \mathbf{0}), \eta)$ satisfying $x_0 > x^*$. By invariance of Ω_η the corresponding trajectory either stays in $\overline{B((x, \mathbf{0}), \eta)} \cap \{x \geq x^*\}$ or enters $B((x, \mathbf{0}), \epsilon) \cap H$. In any case the trajectory stays in $B((x, \mathbf{0}), \epsilon)$, which proves the stability of the DFE on the nonnegative orthant. For the attractivity of the DFE let consider a trajectory. This trajectory is forward bounded and enters Ω_ϵ . In one hand if the trajectory enters $\Omega_\epsilon \cap H$, since the DFE is globally asymptotically stable on this set, we are finished. In the other hand if the trajectory remains in $\Omega_\epsilon \cap \{x \geq x^*\}$, on the trajectory, V is an increasing bounded function. A similar argument as LaSalle's invariance principle proves that the ω -limit points of the trajectory are contained in the largest invariant set in $\dot{V} = 0$, reduced to the DFE. This proves the attractivity of the DFE and ends the proof of the theorem.

C.3.2 Stability for the $SE_1 \dots E_n S$ model

We have the following theorem when $\mathcal{R}_0 > 1$

Theorem 10 *We consider the system (C.3). If $\mathcal{R}_0 > 1$ there exists a unique strongly endemic equilibrium which is globally asymptotically stable on the nonnegative orthant excepted the half x -axis, which the stable manifold of the DFE.*

Proof : An equilibrium (\bar{x}, \bar{y}) of the system (C.3) satisfies

$$\varphi(\bar{x}) = (\beta \bar{x} - \gamma_0) \langle \bar{y} | e_\omega \rangle \quad (\text{C.9})$$

$$\beta \bar{x} \langle \bar{y} | e_\omega \rangle e_1 = -A \bar{y} \quad (\text{C.10})$$

Which gives $\bar{y} = \beta \bar{x} \langle \bar{y} | e_\omega \rangle (-A^{-1}) e_1$, and replacing in $\langle \bar{y} | e_\omega \rangle$

$$\langle \bar{y} | e_\omega \rangle = \beta \bar{x} \langle \bar{y} | e_\omega \rangle \langle (-A^{-1}) e_1 | e_\omega \rangle$$

The case $\langle \bar{y} | e_\omega \rangle = 0$ implies $\varphi(\bar{x}) = 0$ and $-A \bar{y} = 0$. Since A is nonsingular this gives the DFE.

The other case, simplifying by $\langle \bar{y} | e_\omega \rangle$ gives, with (C.5)

$$\bar{x} = \frac{x^*}{\mathcal{R}_0} > 0$$

With $\mathcal{R}_0 > 1$ we have $\bar{x} < x^*$, $\varphi(\bar{x}) > 0$ and

$$\beta \bar{x} = \frac{\alpha_1 \cdots \alpha_n}{\gamma_1 \cdots \gamma_n} \alpha_{n+1} > \alpha_{n+1} > \gamma_0$$

hence

$$y_{n+1} = \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x} - \gamma_0} > 0$$

and finally

$$\bar{y} = \frac{\beta \bar{x}}{\beta \bar{x} - \gamma_0} \varphi(\bar{x}) (-A^{-1}) e_1$$

Since the first column of $-A^{-1}$ is a positive vector (see C.4)) we have proved that $\bar{y} \gg 0$, is a strongly endemic equilibrium [83].

Let us consider the following function V_{EE} , defined on the positive orthant

$$V = a_0(x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^{n+1} a_i(y_i - \bar{y}_i \ln y_i)$$

we claim that we can choose the coefficients $(a_0, a) \in \mathbb{R}_+^{n+2}$ such that the in the expression of \dot{V}_{EE} , the derivative of V_{EE} along the trajectories of (C.3), all the linear terms in x , y_1 , \dots , y_n and the bilinear term in $x y_{n+1}$ vanish. We are looking for a non trivial solution of

$$\begin{pmatrix} -1 & e_1^T \\ \beta \bar{x} e_\omega & A^T \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ a \end{pmatrix} = 0$$

Using the Schur complement, we can compute the determinant of the block matrix

$$\det \begin{pmatrix} -1 & e_1^T \\ \beta \bar{x} e_\omega & A^T \end{pmatrix} = -1 + \bar{x} e_1^T (-A^{-T}) e_\omega = -1 + \langle e_1 | (-A^{-T}) e_\omega \rangle = -1 + \bar{x} \frac{\mathcal{R}_0}{x^*} = 0$$

The matrix is a rank $n + 1$ matrix, hence the kernel is one dimensional. This means that we can choose any $a_0 > 0$, then a is defined by $a = a_0 \bar{x} (-A^{-T}) e_\omega$. In other words a is given by a scalar multiple of the last row of A^{-1} . The coefficients are positive, this proves that V_{EE} has a unique minimum. Now if we choose $a_0 = 1$ the linear part in y of V_{EE} is exactly $\bar{x} V_{DFE}$. Recalling $\bar{x} = \frac{\mathcal{R}_0}{x^*}$ and using the result of the computation (C.8) we have

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= \varphi(x) \frac{(x - \bar{x})}{x} + \gamma_0 y_{n+1} \frac{(x - \bar{x})}{x} \\ &\quad - a_1 \beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} \frac{x y_{n+1} \bar{y}_1}{\bar{x} \bar{y}_{n+1} y_1} - a_2 \gamma_1 \bar{y}_1 \frac{y_1 \bar{y}_2}{\bar{y}_1 y_2} - \dots - a_n \gamma_{n-1} \bar{y}_{n-1} \frac{y_{n-1} \bar{y}_n}{\bar{y}_{n-1} y_n} \\ &\quad - a_{n+1} \gamma_n \bar{y}_n \frac{y_n \bar{y}_{n+1}}{\bar{y}_n y_{n+1}} + a_1 \alpha_1 \bar{y}_1 + \dots + a_n \alpha_n \bar{y}_n + a_{n+1} \alpha_{n+1} \bar{y}_{n+1} \end{aligned}$$

Using the definition for the coefficients a , and the relations for the endemic equilibrium, a finite recursion argument shows immediately

$$\begin{aligned} a_1 \beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} &= \\ a_1 \alpha_1 \bar{y}_1 &= a_2 \gamma_1 \bar{y}_1 \dots = a_i \alpha_i \bar{y}_i = a_{i+1} \gamma_i \bar{y}_i \\ &= a_{n+1} \alpha_{n+1} \bar{y}_{n+1} \end{aligned}$$

In others words the coefficients in line 2 and 3 are equal. Moreover since $a_0 = a_1 = 1$ we get

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= \varphi(x) \frac{(x - \bar{x})}{x} + \gamma_0 y_{n+1} \frac{(x - \bar{x})}{x} \\ &\quad + \beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} \left[(n+1) - \frac{x y_{n+1} \bar{y}_1}{\bar{x} \bar{y}_{n+1} y_1} - \frac{y_1 \bar{y}_2}{\bar{y}_1 y_2} - \dots - \frac{y_{n-1} \bar{y}_n}{\bar{y}_{n-1} y_n} - \frac{y_n \bar{y}_{n+1}}{\bar{y}_n y_{n+1}} \right] \end{aligned}$$

Using the relation $\beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} = \varphi(\bar{x}) + \gamma_0 \bar{y}_{n+1}$ we add and subtract $\beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} \frac{(x - \bar{x})}{x}$ to obtain

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= (\varphi(x) - \varphi(\bar{x})) \frac{(x - \bar{x})}{x} + \gamma_0 (y_{n+1} - \bar{y}_{n+1}) \frac{(x - \bar{x})}{x} \\ &\quad + \beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} \left[(n+2) - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x y_{n+1} \bar{y}_1}{\bar{x} \bar{y}_{n+1} y_1} - \frac{y_1 \bar{y}_2}{\bar{y}_1 y_2} - \dots - \frac{y_{n-1} \bar{y}_n}{\bar{y}_{n-1} y_n} - \frac{y_n \bar{y}_{n+1}}{\bar{y}_n y_{n+1}} \right] \end{aligned}$$

which gives us, with the definition of φ

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= -\mu \frac{(x - \bar{x})^2}{x} + \gamma_0 (y_{n+1} - \bar{y}_{n+1}) \frac{(x - \bar{x})}{x} \\ &\quad + \beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} \left[(n+2) - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x y_{n+1} \bar{y}_1}{\bar{x} \bar{y}_{n+1} y_1} - \frac{y_1 \bar{y}_2}{\bar{y}_1 y_2} - \dots - \frac{y_{n-1} \bar{y}_n}{\bar{y}_{n-1} y_n} - \frac{y_n \bar{y}_{n+1}}{\bar{y}_n y_{n+1}} \right] \end{aligned}$$

With the inequality between the arithmetical and geometrical mean we deduce that, excepted the term $\gamma_0 (y_{n+1} - \bar{y}_{n+1}) \frac{(x - \bar{x})}{x}$ the two others are nonnegative. Using the relation

$$\dot{x} = -(\mu + \beta y_{n+1})(x - \bar{x}) - (y_{n+1} - \bar{y}_{n+1})(\beta \bar{x} - \gamma_0)$$

We know that $\beta \bar{x} - \gamma_0 > 0$. So we consider the candidate Lyapunov function

$$V(x, y) = \frac{\gamma_0}{\beta \bar{x} - \gamma_0} (x - \bar{x} \ln x) + V_{EE}$$

The preceding computation gives

$$\begin{aligned} \dot{V} = & -\mu \frac{(x - \bar{x})^2}{x} - (\mu + \beta y_{n+1}) \frac{(x - \bar{x})^2}{x} \\ & + \beta \bar{x} \bar{y}_{n+1} \left[(n+2) - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{x}{\bar{x}} \frac{y_{n+1}}{\bar{y}_{n+1}} \frac{\bar{y}_1}{y_1} - \frac{y_1}{\bar{y}_1} \frac{\bar{y}_2}{y_2} - \dots - \frac{y_{n-1}}{\bar{y}_{n-1}} \frac{\bar{y}_n}{y_n} - \frac{y_n}{\bar{y}_n} \frac{\bar{y}_{n+1}}{y_{n+1}} \right] \end{aligned}$$

This proves that \dot{V} is negative definite on the positive orthant. By considering the system on the boundary of the positive orthant we obtain the desired conclusion.

C.4 The k parallel chains model

To model a distribution lag which is approximated by a pdf convex sum of Erlang distribution we consider a model with k chains as in figure C.1.

Since we think that the main difficulty lies in the notations, to lighten the exposition, we will develop some conventions and notations. We will write the system in a form analogous to (C.3) with some modifications. We will denote by y the state vector corresponding to the latent classes and decompose the vector y in k blocks $y = (y_1, y_2, \dots, y_k)$ corresponding to the k parallel chains. Each vector-block y_i is of length n_i , the length of the i th-chain. We denote $y_i = (y_{i,1}, \dots, y_{i,\omega})$ with the convention that $y_{i,\omega}$ is the last component of y_i . The notation ω is play a role similar to the syntax `end` in MATLAB. We denote by x and z the state of the susceptible and infectious respectively. The state vector y is in \mathbb{R}^n , with $n = \sum n_i$, and the system is in \mathbb{R}^{n+2} . A usual, by misuse of language, we will identify \mathbb{R}^{n_i} with its canonical injection in \mathbb{R}^{n+2} . We need some notations for the canonical basis of \mathbb{R}^{n+2} . According to this identification $e_{i,j}$ will denote the j -th canonical vector of \mathbb{R}^{n_i} , in other words it is the vector numbered $1 + n_1 + \dots + n_{i-1} + j$. The last vector of \mathbb{R}^{n_i} will be denoted by $e_{i,\omega}$ and the last vector of \mathbb{R}^{n+2} , corresponding to z , will be denoted by e_ω . Then we can write the system

$$\begin{cases} \dot{x} &= \varphi(x) - \beta x z + \gamma_0 z \\ \dot{y} &= \beta x z \mathbf{b} + A y \\ \dot{z} &= \mathbf{c}^T y - \alpha_z z \end{cases} \quad (\text{C.11})$$

where A is a $n \times n$ diagonal block matrix $A = \text{diag}(A_1, \dots, A_k)$. The i block A_i is a $n_i \times n_i$ matrix as in (C.3), where the coefficients α and β appearing in (C.3) are indexed by i , i.e $\alpha_{i,j}$ for $j = 1, \dots, n_i$ and $\gamma_{i,j}$ for $j = 1, \dots, j-1$.

The matrix \mathbf{c}^T is a $1 \times n$ matrix

$$\mathbf{c}^T = [\gamma_{1,\omega} e_{1,\omega}^T, \dots, \gamma_{k,\omega} e_{k,\omega}^T]$$

corresponding to each output of the last compartment of each latent chain entering the infectious compartment.

The vector \mathbf{b} is

$$\mathbf{b} = \pi_1 e_{1,1} + \dots + \pi_{k,1} e_{k,1}$$

corresponding to the input in each first compartment of each latent chain, with $\pi_1 + \dots + \pi_k = 1$.

We denote by \tilde{A} the block matrix

$$\tilde{A} = \begin{pmatrix} A & 0 \\ \mathbf{c}^T & -\alpha_z \end{pmatrix}$$

We can now give the theorem of the section.

Theorem 11 *We consider the system (C.11).*

The basic reproduction ratio of the system is given by

$$\mathcal{R}_0 = \beta x^* \langle e_\omega \mid (-\tilde{A}^{-1}) \mathbf{b} \rangle$$

1. *The system (C.11) is globally asymptotically stable on \mathbb{R}_+^{n+2} at the 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 strongly endemic equilibrium $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}) \gg 0$ in the positive orthant. The endemic equilibrium is globally asymptotically stable on the nonnegative orthant, excepted for initial conditions on the nonnegative x -axis.*

Proof : The argument for \mathcal{R}_0 is similar to the one chain case. We assume $\mathcal{R}_0 \leq 1$ and we consider the Lyapunov-LaSalle function

$$V_{DFE} = \beta \langle (-\tilde{A}^{-T}) e_\omega \mid \begin{pmatrix} y \\ z \end{pmatrix} \rangle$$

we obtain in a straightforward way

$$\dot{V} = \beta z \left(\mathcal{R}_0 \frac{x}{x^*} - 1 \right)$$

Then the proof of the global stability of the DFE is exactly similar to the one chain case. We now prove the global existence of the EE on the positive orthant. When all the π_j but one $\pi_i = 1$ we are in the one chain case and then we can define

$$\mathcal{R}_{0,i} = \beta x^* \frac{\gamma_{i,1} \cdots \gamma_{i,\omega}}{\alpha_{i,1} \cdots \alpha_{i,\omega}} \frac{1}{\alpha_z}$$

With this definition and using the structure of $(-\tilde{A})^{-1}$ we obtain

$$\mathcal{R}_0 = \beta x^* \sum_{i=1}^k \frac{\pi_i \gamma_{i,\omega}}{\alpha_z} \langle (-A_i^{-1}) e_{i,1} \mid e_{i,\omega} \rangle = \sum_{i=1}^k \pi_i \mathcal{R}_{0,i}$$

Then if $\mathcal{R}_0 > 1$ we obtain

$$\begin{cases} \bar{x} &= \frac{x^*}{\mathcal{R}_0} \\ \bar{y} &= \varphi(\bar{x}) (-A^{-1}) \mathbf{b} \\ \bar{z} &= \frac{\varphi(\bar{x})}{\beta \bar{x} - \gamma_0} \end{cases} \quad (\text{C.12})$$

We have, if $\mathcal{R}_0 < 1$, $0 < \bar{x} < x^*$, hence $\varphi(\bar{x}) > 0$ which in turn implies $\bar{y} > 0$. We have to prove that $\beta \bar{x} > \gamma_0$. But

$$\beta \bar{x} = \frac{\alpha_z}{\sum_{i=1}^k \pi_i \gamma_{i,\omega} \langle (-A_i^{-1}) e_{i,1} \mid e_{i,\omega} \rangle} = \frac{\alpha_z}{\sum_{i=1}^k \pi_i \frac{\gamma_{1,i} \cdots \gamma_{i,\omega}}{\alpha_{i,1} \cdots \alpha_{i,\omega}}} > \frac{\alpha_z}{\sum \pi_i} = \alpha_z > \gamma_0$$

This proves $\bar{z} > 0$.

We will prove now the global stability for the EE. To continue in a similar vein we define the function

$$V_{EE} = a_0(x - \bar{x} \ln x) + \sum_{i=1}^n a_i (y_i - \bar{y}_i \ln y_i) + a_{n+2} (z - \bar{z} \ln z)$$

using the same convention we define the vector a of \mathbb{R}^n by defining the k blocks $a = (a_1, \dots, a_k)$ and use $a_\omega = a_{n+2}$. We choose (a_0, a, a_ω) as a positive solution of

$$\begin{pmatrix} -1 & \mathbf{b}^T \\ \beta \bar{x} e_\omega & \tilde{A}^T \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ a \\ a_\omega \end{pmatrix} = 0$$

The same argument as in section C.3.2 applies. Then we can choose, for example $a_0 = 1$. When we compute \dot{V}_{DFE} the same simplifications occur

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= \varphi(x) \left(1 - \frac{\bar{x}}{x}\right) + \gamma_0 z \frac{(x-\bar{x})}{x} \\ &+ \sum_{i=1}^k \left[-\pi_i a_{i,1} \beta \bar{x} \bar{z} \frac{y_{i,1}}{\bar{y}_{i,1}} \frac{x}{\bar{x}} \frac{z}{\bar{z}} - \sum_{j=2}^{n_i} a_{i,j} \gamma_{i,j-1} \bar{y}_{i,j-1} \frac{y_{i,j-1}}{\bar{y}_{i,j-1}} \frac{\bar{y}_{i,j}}{y_{i,j}} \right. \\ &\left. + \sum_{j=1}^{n_i} a_{i,j} \alpha_{i,j} \bar{y}_{i,j} - a_\omega \gamma_{i,\omega} \bar{y}_{i,\omega} \frac{y_{i,\omega}}{\bar{y}_{i,\omega}} \frac{\bar{z}}{z} \right] + a_\omega \alpha_z \bar{z} \end{aligned}$$

Each diagonal block of A_i of the matrix A has the structure of the matrix considered in the one chain case then we deduce the following relations between the coefficients

$$a_{i,j} \gamma_{i,j-1} \bar{y}_{i,j-1} = \pi_i a_{i,1} \varphi(\bar{x}) = a_{i,j} \alpha_{i,j} \bar{y}_{i,j} = \gamma_{i,\omega} \bar{y}_{i,\omega}$$

and $a_\omega \alpha_z \bar{z} = \beta \bar{x} \bar{z} = \varphi(\bar{x}) + \gamma_0 \bar{z}$. We recall that $a_0 = 1 = \sum_{i=1}^k \pi_i a_{i,1}$ hence

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= a \varphi(x) \frac{(x-\bar{x})}{x} + \gamma_0 z \frac{(x-\bar{x})}{x} \\ &+ \beta \bar{x} \bar{z} \sum_{i=1}^k \pi_i a_{i,1} \left[(n_i + 1) - \frac{y_{i,1}}{\bar{y}_{i,1}} \frac{x}{\bar{x}} \frac{z}{\bar{z}} - \sum_{j=2}^{n_i} \frac{y_{i,j-1}}{\bar{y}_{i,j-1}} \frac{\bar{y}_{i,j}}{y_{i,j}} - \frac{y_{i,\omega}}{\bar{y}_{i,\omega}} \frac{\bar{z}}{z} \right] \end{aligned}$$

adding and subtracting $\beta \bar{x} \bar{z} \frac{(x-\bar{x})}{x}$ gives

$$\begin{aligned} \dot{V}_{EE} &= a \varphi(x) \frac{(x-\bar{x})}{x} + \gamma_0 (z - \bar{z}) \frac{(x-\bar{x})}{x} \\ &+ \beta \bar{x} \bar{z} \sum_{i=1}^k \pi_i a_{i,1} \left[(n_i + 2) - \frac{\bar{x}}{x} - \frac{y_{i,1}}{\bar{y}_{i,1}} \frac{x}{\bar{x}} \frac{z}{\bar{z}} - \sum_{j=2}^{n_i} \frac{y_{i,j-1}}{\bar{y}_{i,j-1}} \frac{\bar{y}_{i,j}}{y_{i,j}} - \frac{y_{i,\omega}}{\bar{y}_{i,\omega}} \frac{\bar{z}}{z} \right] \end{aligned}$$

with this relation we obtain, as in section C.3.2, that

$$V(x, y, z) = \frac{\gamma_0}{\beta \bar{x} - \gamma_0} (x - \bar{x} \ln x) + V_{EE}(x, y, z)$$

is a strict Lyapunov function, which ends the proof of the theorem.

C.5 Discussion

We have given a complete analysis study of $SE_i IR$ systems with latent classes. The latent classes are made up by parallel chains of different lengths and are inserted between the susceptible and the infectious compartments. We compute the basic reproduction ratio \mathcal{R}_0 and we prove that if $\mathcal{R}_0 \leq 1$ the disease free equilibrium is globally asymptotically stable on the nonnegative orthant. If $\mathcal{R}_0 > 1$ then a unique endemic equilibrium exists

in the positive orthant and is globally asymptotically stable, on the nonnegative orthant excepted the susceptible axis.

The system considered is equivalent to the system with delays

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - \mu_S S - \beta S I + \gamma_0 I \\ \dot{E} &= \beta \int_0^\infty S(t-\tau) I(t-\tau) h(\tau) d\tau - \gamma_E E \\ \dot{I} &= \gamma_E E - (\mu_I + \gamma_0) I \end{cases} \quad (\text{C.13})$$

where h is defined by

$$h(\tau) = \sum_{i=1}^k \pi_i \frac{\tau^{n_i-1} e^{-\frac{\tau}{b_i}}}{(n_i - 1)! b_i^{n_i}}$$

The results obtained can be used to consider stability for models with delays. For example suppose that the pdf of the delay in the latent class is given by the Erlang distribution of mean delay $\bar{tau} = \frac{1}{\gamma_E}$ and variance $\frac{\bar{\tau}^2}{n}$. Then this system is equivalent to the system (C.1) with n classes, $\gamma_i = \frac{n}{\bar{tau}}$ and $\alpha_i = \gamma_E$. The stability is then determined by $\mathcal{R}_0 = \frac{\Lambda}{\mu_S} \frac{1}{\mu_I}$ which is independent of n . A mortality could have been introduced for the latent in the integral. This mortality is then absorbed in the Erlang function, the same conclusion holds.

Bibliographie

- [1] H.W. HETHCOTE, *The mathematics of infectious diseases*, SIAM Rev. 42, pp. 599-653.
- [2] J.L DIMI, *Analyse de modèles épidémiologiques : Application à des modèles parasitaires, à la fièvre hémorragique Ebola*, (2006), Thèse à l'Université de Metz.
- [3] J.C KAMGANG, *Contribution à la stabilisation des modèles mécaniques, Contribution à l'étude de la stabilité des modèles épidémiologiques*, (2003), Thèse à l'Université de Metz.
- [4] S. BOWONG, *Contribution à la stabilisation et stabilité des systèmes non linéaires : Application à des systèmes mécaniques et épidémiologiques*, (2003), Thèse à l'Université de Metz.
- [5] ROGIER, C., *A la recherche d'un critère pour le diagnostic de l'accès palustre et relation entre densité parasitaire et fièvre*, Séminaire de Yaoundé, 2003.
- [6] R. M. ANDERSON, *Complex dynamic behaviours in the interaction between parasite population and the host's immune system.*, Int J Parasitol, 28 (1998), pp. 551–566.
- [7] R. M. ANDERSON, R. M. MAY, AND S. GUPTA, *Non-linear phenomena in host-parasite interactions.*, Parasitology, 99 Suppl (1989), pp. S59–79.
- [8] A. BERMAN AND R. J. PLEMMONS, *Nonnegative matrices in the mathematical sciences.*, SIAM, 1994.
- [9] N. P. BHATIA AND G. P. SZEGÖ, *Stability theory of dynamical systems*, Springer-Verlag, 1970.
- [10] H.J. BREMERMAN AND H. R. THIEME, *A competitive exclusion principle for pathogen virulence*, J. Math. Biol., (1989), pp. 179–190.
- [11] G.J. BUTLER, , H.S.B. HSU, AND P. WALTMAN, *Coexistence of competing predator in a chemostat*, J. Math. Biol., (1983), pp. 133–151.

- [12] C. CASTILLO-CHAVEZ, Z. FENG, AND W. 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.
- [13] C. CASTILLO-CHAVEZ, W. HUANG, AND J. LI, *Competitive exclusion in gonorrhea models and other sexually transmitted diseases*, SIAM J. Appl. Math., 56 (1996), pp. 494–508.
- [14] ———, *Competitive exclusion and coexistence of multiple strains in an SIS STD model*, SIAM J. Appl. Math., 59 (1999), pp. 1790–1811 (electronic).
- [15] 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. 44–48.
- [16] P. DE LEENHEER AND H. L. SMITH, *Virus dynamics : A global analysis.*, SIAM J. Appl. Math., 63 (2003), pp. 1313–1327.
- [17] 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. 113–127.
- [18] 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.
- [19] ———, *Mathematical epidemiology of infectious diseases*, Wiley Series in Mathematical and Computational Biology, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2000. Model building, analysis and interpretation.
- [20] 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.
- [21] M. B. GRAVENOR, A. L. LLOYD, P. G. KREMSNER, M. A. MISSINOU, M. ENGLISH, K. MARSH, AND D. KWIATKOWSKI, *A model for estimating total parasite load in falciparum malaria patients.*, J Theor Biol, 217 (2002), pp. 137–48.
- [22] H. R. THIEME, *Global asymptotic stability in epidemic models*, in Equadiff 82 proceedings, W Knobloch and K Schmitt, eds., Lecture notes in Math,1017, Springer-Verlag, 1983, pp. 609–615.

- [23] 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.
- [24] 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. 7620–7624.
- [25] 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. 249–256.
- [26] H. W. HETHCOTE AND H. R. THIEME, *Stability of the endemic equilibrium in epidemic models with subpopulations*, Math. Biosci., 75 (1985), pp. 205–227.
- [27] ———, *The mathematics of infectious diseases*, SIAM Rev., 42 (2000), pp. 599–653 (electronic).
- [28] 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.
- [29] 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. 227–235.
- [30] A. LAJMANOVICH AND J.A. YORKE, *A deterministic model for gonorrhoea in a nonhomogeneous population.*, Math. Biosci., 28 (1976), pp. 221–236.
- [31] J.P. LASALLE AND S. LEFSCHETZ, *Stability by Liapunov’s direct method with applications*, Academic Press, New-York, 1961.
- [32] J.P. LASALLE, *Stability theory for ordinary differential equations. stability theory for ordinary differential equations.*, J. Differ. Equations, 41 (1968), pp. 57–65.
- [33] 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.
- [34] S.A. LEVIN AND D. PIMENTEL, *Selection of intermediate rates increase in parasite-host systems*, Amer.Naturalist, (1981), pp. 308–315.

- [35] M.Y. LI, J. R. GRAEF, L. WANG, AND J. KARSAI, *Global dynamics of a SEIR model with varying total population size*, Math. Biosci., 160 (1999), pp. 191–213.
- [36] M.Y. LI, J. S. MULDOWNNEY, AND P. VAN DEN DRIESSCHE, *Global stability for the SEIR model in epidemiology*, Math. Biosci., 125 (1995), pp. 155–164.
- [37] M. Y. LI AND J. S. MULDOWNNEY, *Global stability for the SEIR model in epidemiology*, Math. Biosci., 125 (1995), pp. 155–164.
- [38] J.S. MULDOWNNEY, *Compound matrices and ordinary differential equations*, Rocky Mountain journal of mathematics, Vol. 20, number 4, Fall 1990, pp857-871
- [39] 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. 549–566.
- [40] J. MAYNARD SMITH, *Models in ecology*, Cambridge University Press, 1974.
- [41] F.E. MCKENZIE AND W.H. BOSSERT, *The dynamics of plasmodium falciparum blood-stage infection*, J.theor. Biol., 188 (1997), pp. 127–140.
- [42] F. E. MCKENZIE AND W. H. BOSSERT, *The optimal production of gametocytes by plasmodium falciparum.*, J Theor Biol, 193 (1998), pp. 419–428.
- [43] 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. 379–391.
- [44] L. MOLINEAUX AND K. DIETZ, *Review of intra-host models of malaria.*, Parasitologia, 41 (2000), pp. 221–231.
- [45] M. A. NOWAK AND R. M. MAY, *Virus dynamics. Mathematical principles of immunology and virology*, Oxford University Press, 2000.
- [46] 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.
- [47] A. S. PERELSON AND P. W. NELSON, *Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo*, SIAM Rev., 41 (1999), pp. 3–44 (electronic).
- [48] 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. 405–407 ; discussion 409–410.

- [49] 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.
- [50] H. R. THIEME, *Mathematics in population biology*, Princeton Series in Theoretical and Computational Biology, Princeton University Press, Princeton, NJ, 2003.
- [51] M. VIDYASAGAR, *Decomposition techniques for large-scale systems with nonadditive interactions :stability and stabilizability*, IEEE Trans. Automat. Control, AC-25 (1980), pp. 773–779.
- [52] D. Anderson and R. Watson. On the spread of a disease with gamma distributed latent and infectious periods. *Biometrika*, 67 :191–198, 1980.
- [53] J. A. JACQUEZ, C. P. SIMON, AND J. KOOPMAN, *Core groups and the R_0 s for subgroups in heterogeneous sis and si models*, in Epidemics models : their structure and relation to data, D.Mollison, ed., Cambridge University Press, 1996, pp. 279–301.
- [54] E. Beretta and Y. Takeuchi. Global stability of Lotka-Volterra diffusion models with continuous time delay . *SIAM J. Appl. Math.*, 48 :627–651, 1988.
- [55] A. Berman and R. J. Plemmons. *Nonnegative matrices in the mathematical sciences*. SIAM, 1994.
- [56] N. P. Bhatia and G. P. Szegő. *Stability Theory of Dynamical Systems*. Springer-Verlag, 1970.
- [57] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, and J. A. J. Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J. Math. Biol.*, 28(4) :365–382, 1990.
- [58] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, and J. A. J. Metz. *Mathematical epidemiology of infectious diseases*. Wiley Series in Mathematical and Computational Biology. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2000. Model building, analysis and interpretation.
- [59] M. Fan, M. Y. Li, and K. Wang. Global stability of an SEIS epidemic model with recruitment and a varying population size. *Math. BioSci.*, 170 :199–208, 2001.
- [60] Z. Feng and H.R. Thieme. Endemic models with arbitrarily distributed periods of infection I : Fundamental Properties of the Model. *SIAM J. Apl. Math.*, 61 :803–833, 2000.

- [61] B. S. GOH, *Global stability in two species interactions*, J. Math. Biol., (1976), pp. 313–318.
- [62] J. A. Jacquez. *Compartmental analysis in Biology and Medicine*. BioMedware, 1996.
- [63] J. A. Jacquez. *Modeling with compartments*. BioMedware, 1999.
- [64] J. A. Jacquez and C. P. Simon. Qualitative theory of compartmental systems. *SIAM Rev.*, 35(1) :43–79, 1993.
- [65] J. A. Jacquez and C. P. Simon. Qualitative theory of compartmental systems with lags. *Math. Biosci.*, 180 :329–362, 2002.
- [66] A. Korobeinikov. Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS epidemic models. *Math. Med. and Biol.*, 21 :75–83, 2004.
- [67] A. Korobeinikov. Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS models. *Math. Med. Biol.*, 21 :75–83, 2004.
- [68] A. Korobeinikov and P.K Maini. A Lyapunov function and global properties for SIR and SEIR epidemiological models with nonlinear incidence. *Math. Biosci. Eng.*, 1(1) :57–60, 2004.
- [69] A. Korobeinikov and P.K. Maini. Non-linear incidence and stability of infectious disease models. *Math. Med. and Biol.*, 22 :113–128, 2005.
- [70] 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.
- [71] J.P. LaSalle. Stability theory for ordinary differential equations. stability theory for ordinary differential equations. *J. Differ. Equations*, 41 :57–65, 1968.
- [72] M. Y. Li and J. S. Muldowney. Global stability for the SEIR model in epidemiology. *Math. Biosci.*, 125(2) :155–164, 1995.
- [73] A. L. Lloyd. Destabilization of epidemic models with the inclusion of realistic distributions of infectious periods. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 268(1470) :985–993, 2001.
- [74] M. Y. Li, J. S. Muldowney, and P. van den Driessche. Global stability of SEIRS models in epidemiology. *Canad. Appl. Math. Quart.*, 7(4) :409–425, 1999.

- [75] N. MacDonald. *Biological delay systems : linear stability theory*, volume 9 of *Cambridge Studies in Mathematical Biology*. Cambridge University Press, Cambridge, 1989.
- [76] C. C. McCluskey. Lyapunov functions for tuberculosis models with fast and slow progression. *Math. Biosci. and Eng.*, 2006.
- [77] John E. Mittler, Bernhard Sulzer, Avidan U. Neumann, and Alan S. Perelson. Influence of delayed viral production on viral dynamics in HIV-1 infected patients. *Math. Biosci.*, 152(2) :143–163, 1998.
- [78] P. W. Nelson and A. S. Perelson. Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection. *Math. Biosci.*, 179(1) :73–94, 2002.
- [79] J. Prüss, Pujon-Menjouet L., G.F. Webb, and R. Zacher. Analysis of a model for the dynamics of prions. *DCDS series B*, 6(1) :225–235, 2006.
- [80] P. Seibert and R. Suarez. Global stabilization of nonlinear cascade systems. *Syst. Control Lett.*, 14 :347–352, 1990.
- [81] C. P. Simon and J. A. Jacquez. Reproduction numbers and the stability of equilibria of SI models for heterogeneous populations. *SIAM J. Appl. Math.*, 52(2) :541–576, 1992.
- [82] C. P. Simon, J. A. Jacquez, and J. S. Koopman. A Lyapunov function approach to computing R_0 . In V. Isham and G. Medley, editors, *Models for infectious human diseases :their structure and relation to data*, pages 311–314. Cambridge University Press, 1996.
- [83] H. R. Thieme. *Mathematics in population biology*. Princeton Series in Theoretical and Computational Biology. Princeton University Press, Princeton, NJ, 2003.
- [84] P. van den Driessche and J. Watmough. reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math. Biosci.*, 180, 2002.
- [85] —, *A geometric approach to global-stability problems*, *SIAM J. Math. Anal.*, 27 (1996), pp. 1070–1083.
- [86] M. Y. LI, H. L. SMITH, AND L. WANG, *Global dynamics an SEIR epidemic model with vertical transmission*, *SIAM J. Appl. Math.*, 62 (2001), pp. 58–69 (electronic).

- [87] M. Vidyasagar. Decomposition techniques for large-scale systems with nonadditive interactions :stability and stabilizability. *IEEE Trans. Automat. Control*, AC-25(4) :773–779, 1980.
- [88] *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé*, recueil d'articles n^o 4, 2001.
- [89] le paludisme, actualités sur le net,2006.
- [90] F.E. MCKENZIE AND W.H. BOSSERT, *An integrated model of plasmodium falciparum dynamics* Journ. of theoretical biology 232 (2005) pp 411-426.
- [91] KOSINSKI, R.J., (1980) : *Antigenic variation in trypanosomes : a computer analysis of variant order.* paratsitology 80 : pp 343-357.
- [92] M.B. HOSHEN, R. HEINRICH, W.D. STEIN AND H. GINSBURG, *Mathematical modelling of nthe within-host dynamics of plasmodium falciparum.* *Parasitology*, 121 (Pt 3) : 227-35, 2001.
- [93] O.DIEKMANN , J.A.P.HEESTERBEEK , *On the definition and Computation of the basic reproduction ratio in models for infectious diseases in heterogeneous populations* , J.Math.Biol ,28,365-382, (1990).
- [94] O.DIEKMANN , J.A.P.HEESTERBEEK , *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases : Model Building , Analysis and Interpretation* , Wiley , New York ,2000.
- [95] D.G.LUENBERGER, *Introduction to dynamics : theory , models and applications* , John Wiley and New York ,1979.
- [96] S.M.BLOWER , P.M.SMALL AND P.C.HOPWELL, *Control strategies for Tuberculosis Epidemics : New Models for Old Problems* , Science ,(273) : 497-500 ,(1996).
- [97] W.A.COPPEL , *Stability and Asymptotic behavior of Differential Equations* , D.C.Health and company Boston , 1965.
- [98] P.SEIBERT, *On relative Stability to a set and the whole space* , Kacestv. Met. Theor. velin. koleb.2.Trudy 5 mezhdunarod. konf. (1969) ,448-457.
- [99] P.SEIBERT , *Relative Stability and Stability of closed set* , Semin. Differ. Equat. Dynam. Syst.II , Maryland 1969 , Lect. Notes . Math.144 (1970) , 185-189.
- [100] L.MARKUS AND H.YAMABE, *Global Stability criteria for differential systems.*, Osaka J . Math ,12 : 305-317 , 1960.
- [101] P.HARTMAN, *Ordinary Differential Equations.* John Wiley , New York ,1964.

- [102] MICHAEL LI AND JAMES MULDOWNNEY, *On R.A.Smith's Autonomous Convergence Theorem*; Rocky Mountain , Journal of Mathematics ,25 (1) : 365-379 , 1995.
- [103] J.M. HYMAN, J. LI, E.A. STANLEY, *The differential infectivity and stage progression models for the transmission*, Math Biosci, 155(2), 77-109, 1999.
- [104] J.A.JACQUEZ AND C.P.SIMON, *Qualitative theory of compartmental systems*. SIAM Review ,35 (1) : 43-79 , 1993.
- [105] H.MAEDA , S.KODAMA AND Y.OTHA, *Asymptotic behavior of nonlinear Compartmental Systems*.IEEE Trans. Circuit and systems , osaka J . Math , 12 : 305-317 , 1960.
- [106] I.W.SANDBERG, *On the Mathematical foundations of compartmental analysis in biology* , medicine and ecology. IEEE Trans. Circuit and systems , 25 : 273-279 , 1978.
- [107] N. MACDONALD, *Time Lags in Biological Models*, Springer-Verlag, 1978.
- [108] J. A. JACQUEZ, *Compartmental Analysis in Biology and Medicine*, Biomedware, Ann Arbor MI, 1996.
- [109] 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.
- [110] ———, *Realistic distributions of infectious periods in epidemic models : changing patterns of persistence and dynamics.*, Theor Popul Biol, 60 (2001), pp. 59–71.
- [111] R. M. MAY AND R. M. ANDERSON, *Epidemiology and genetics in the coevolution of parasites and hosts.*, Proc R Soc Lond B Biol Sci, 219 (1983), pp. 281–313.
- [112] C. CASTILLO-CHAVEZ, W. HUANG, AND J. LI, *Competitive exclusion in gonorrhea models and other sexually transmitted diseases*, SIAM J. Appl. Math., 56 (1996), pp. 494–508.
- [113] 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.
- [114] A BERETTA AND V. CAPASSO, *On the general structure of epidemic systems. global asymptotic stability*, Comput. Math. Appl., (1986), pp. 677–694.

- [115] M.W. HIRSCH, *The dynamical systems approach to differential equations*, Bull A.M.S., (1984), pp. 1–64.
- [116] D. G. LUENBERGER, *Introduction to dynamic systems. Theory, models, and applications.*, John Wiley & Sons Ltd., 1979.
- [117] 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.
- [118] —, *Global stability in many-species systems*, Amer.Naturalist, (1977), pp. 135–143.