



INSTITUTE POLYTECHNIQUE DE PARIS - SITE ÉCOLE  
POLYTECHNIQUE

---

# Mémoire de fin d'études de Master 2 Mathématiques pour les sciences du vivant

Une brève étude du nombre de reproduction en épidémiologie et leurs applications

---

*Auteur :*  
Eduardo POZO VALDIVIEZO

*Encadré par :*  
Astrid DECOENE

Orsay, du 01 Avril 2019 au 23 Août 2020

## DÉCLARATION D'INTÉGRITÉ RELATIVE AU PLAGIAT

Je soussigné **Alex Eduardo Pozo Valdiviezo**

- déclare que ce mémoire est un document original fruit d'un travail personnel ;
- suis au fait que la loi sanctionne sévèrement la pratique qui consiste à prétendre être l'auteur d'un travail écrit par une autre personne ;
- atteste que les citations d'auteurs apparaissent entre guillemets dans le corps du mémoire ;
- atteste que les sources ayant servi à élaborer mon travail de réflexion et de rédaction sont référencées de manière exhaustive et claire dans la bibliographie figurant à la fin du mémoire ;

Fait à Orsay, le 2 septembre 2020

Signature :

# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>2</b>
<b>1 Outils de base</b>	<b>3</b>
1.1 Équations différentielles autonomes . . . . .	3
1.2 Stabilité des points d'équilibre . . . . .	3
1.3 Stabilité par linéarisation . . . . .	5
<b>2 Calcul mathématique de <math>R_0</math></b>	<b>8</b>
2.1 Le nombre de reproduction de base . . . . .	8
2.1.1 D'après la définition épidémiologique du $R_0$ . . . . .	8
2.2 Le modèle d'épidémie SIR . . . . .	9
2.2.1 Le comportement du modèle . . . . .	10
2.3 Matrice de la prochaine génération . . . . .	11
2.3.1 Approche formelle de la matrice de la prochaine génération . . . . .	11
2.4 Définition de $R_0$ . . . . .	14
<b>3 Application de la méthode de matrice de prochaine génération à l'étude de stabilité des modèles épidémiologiques</b>	<b>17</b>
3.1 Quelques exemples classiques . . . . .	17
3.1.1 Modèle SEIR avec une dynamique vitale . . . . .	17
3.1.2 L'immunité collective est une stratégie de vaccination . . . . .	19
3.2 La décomposition en $\mathcal{F}$ et $\mathcal{V}$ n'est pas unique. Un exemple : Modèle SEIT . . . . .	21
3.3 L'impact de la biodiversité sur la dynamique d'une maladie [2] . . . . .	24
3.4 Persistance d'une maladie . . . . .	28
3.5 $R_0$ des modèles SIR, SEIR, SEIT . . . . .	32
3.5.1 Modèle SIR . . . . .	32
3.5.2 Modèle SEIR . . . . .	36
3.5.3 Modèle SEIT . . . . .	37
<b>A Annexe</b>	<b>40</b>
A.1 Théorème de Perron-Frobenius, matrices de Metzler . . . . .	40
A.2 Théorème de Varga . . . . .	40

# Introduction

Le but de ce mémoire est de faire tout d'abord un court étude de quelques outils de base de l'analyse qualitative d'EDOs, comme la stabilité, le théorème de Lyapunov et le principe d'invariance de LaSalle, pour ensuite appliquer ces outils à l'étude de la stabilité des systèmes d'EDOS pour épidémiologie à travers de l'étude de la méthode de la matrice de la prochaine génération.

Dans le premier chapitre, nous présentons rapidement les outils de base utilisés tout au long de ce mémoire et qui portent essentiellement sur la théorie de la stabilité d'EDOs. Ces outils de base sont illustrés par quelques exemples utiles des systèmes d'EDOs et de leurs applications dans les modèles en épidémiologie.

La méthode de la matrice de prochaine génération et le nombre de reproduction sont étudiés dans le deuxième chapitre. Cette méthode est très utilisé lors de l'étude de la stabilité du point d'équilibre du modèle et dans ce chapitre nous exposons quelques critères sur la matrice de prochaine génération, nous donnons une esquisse de la preuve d'un résultat bien connu sur le nombre de reproduction  $R_0$  et la stabilité du point d'équilibre sans maladie (DFE).

Finalement, dans le troisième chapitre nous introduisons rapidement trois exemples classiques en épidémiologie où l'étude du  $R_0$  nous donne des informations intéressantes sur ces exemples. Ensuite, en utilisant les outils étudiés aux chapitres précédents, pour montrer potentiel de la méthode de la matrice de prochaine génération appliquée à un modèle pour la biodiversité sur une dynamique d'une maladie ainsi que d'autres outils fondamentaux pour l'étude des ces équations comme la persistance et l'équilibre endémique, nous donnons preuve détaillée d'un résultat bien connu sur la stabilité globale et le point d'équilibre endémique qui porte sur l'existence des fonctions de Lyapunov. La dernière section de ce chapitre est orientée pour montrer numériquement le calcul de  $R_0$  et la puissance de la méthode matrice de prochaine génération.

# Chapitre 1

## Outils de base

Le but de ce chapitre est de faire un court rappel sur l'analyse qualitative des équations différentielles ordinaires qui nous sera d'une grande utilité dans les chapitres suivants.

Indiquons rapidement que nous utilisons la notation  $x = x(t)$  pour les solutions.

### 1.1 Équations différentielles autonomes

Avec ces notations, nous pouvons introduire les définitions suivantes.

**Définition 1.1** (Équation différentielle autonome). *Soit  $\mathcal{U} \subset \mathbb{R}^n$  ouvert, connexe et  $f : \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}^n$  fonction de classe  $C^1$ . Une équation différentielle autonome est une équation de la forme*

$$\dot{x} = f(x) \tag{1.1}$$

Le système est dit autonome parce que la variable indépendante  $t$  n'apparaît pas explicitement dans les seconds membres des équations données.

**Définition 1.2** (Équation différentielle non-autonome). *Soit  $\Omega \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$  ouvert, connexe et  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ ,  $(t, x) \mapsto f(t, x)$  fonction de classe  $C^1$ . Une équation différentielle non-autonome est une équation de la forme*

$$\dot{x} = f(t, x)$$

**Exemple 1.1.** *Les équations différentielles suivantes sont des équations autonomes :*

$$\dot{x} = x^2 - 1, \quad \dot{x} = \sqrt{x}.$$

*Par ailleurs, l'équation suivante est une équation non-autonome :*

$$\dot{x} = x^2 + t^2.$$

### 1.2 Stabilité des points d'équilibre

Nous allons nous intéresser ici à deux types de stabilité. La première concerne le comportement asymptotique des solutions lorsque le temps tend vers l'infini, pour des données initiales proches d'une solution stationnaire. Si ces solutions restent indéfiniment proches de l'état d'équilibre, nous parlons de stabilité tout court, et si de plus elles retournent, asymptotiquement, à l'état d'équilibre, nous parlons assez naturellement de stabilité asymptotique.

Dans toute cette section, nous considérerons des équations différentielles autonomes.

**Définition 1.3** (Points d'équilibre). *Nous appelons  $x^* \in \mathcal{U}$  un point d'équilibre ou fixe si*

$$f(x^*) = 0.$$

C'est-à-dire que les points d'équilibre sont ceux dont les graphiques sont des lignes horizontales.

**Exemple 1.2.** Si l'équation différentielle est  $\dot{x} = kx \left(1 - \frac{x}{r}\right)$ ,  $r > 0, k \in \mathbb{R}$ , les points d'équilibre sont :

$$x^* = 0, x^* = r.$$

Nous rappelons les propriétés des équilibres

**Définition 1.4.** Soit  $x^* \in \mathbb{R}^n$ , un point d'équilibre du système (1.1).

— Nous disons que  $x^*$  est stable si

$$\forall \epsilon > 0, \exists \delta > 0, \text{ tel que } \|x(t_0) - x^*\| < \delta \Rightarrow \|x(t) - x^*\| < \epsilon, \quad t \geq 0.$$

— Nous disons que  $x^*$  est asymptotiquement stable si

$$x^* \text{ est stable et si, } \exists \rho > 0 \text{ tel que } \|x(t_0) - x^*\| < \rho \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x^*.$$

— Nous disons qu'un point d'équilibre est instable s'il n'est pas stable.

Notez que tous les points stables ne sont pas asymptotiquement stables.

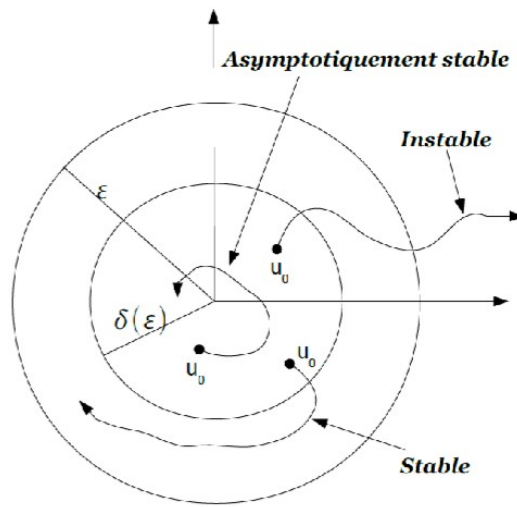


FIGURE 1.1 – Stabilité

**Remarque 1.1.** Soit  $x = x^*$  avec  $x^*$ , un point d'équilibre d'une équation différentielle autonome. Nous supposons que toutes les solutions  $x(t)$  de l'équation tendent vers  $x^*$  quand  $t \rightarrow +\infty$ , mais que le point d'équilibre  $x^*$  est instable. Alors, par définition de stabilité asymptotique, le point d'équilibre  $x^*$  n'est pas asymptotiquement stable. En effet, dans la définition de stabilité asymptotique, il est nécessaire que le point d'équilibre soit stable et deux conditions doivent être remplies en même temps : être stable et aussi que  $\lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x^*$ .

Pour montrer ce fait, nous considérons le système suivant

$$\dot{x}(t) = 0$$

L'origine est un point d'équilibre stable car tout point au voisinage de 0 reste dans le voisinage de 0, mais 0 n'est pas asymptotiquement stable car la solution ne converge pas vers l'équilibre  $x^* = 0$ , elle reste immobile.

Nous allons maintenant donner une définition qui nous sera utile dans le deuxième chapitre, car elle nous permettra d'aborder le concept de la persistance d'une maladie.

**Définition 1.5.** Soit  $x^* \in \mathbb{R}^n$ , un point d'équilibre du système (1.2).

— Nous disons que  $x^*$  est globalement asymptotiquement stable si

$$x^* \text{ est stable et si, } \forall \rho > 0 \text{ tel que } \|x(t_0) - x^*\| < \rho \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x^*.$$

La stabilité globale signifie que le système atteindra le point d'équilibre à partir de n'importe quel point de départ possible.

## Conditions suffisantes pour la stabilité asymptotique et l'instabilité

Nous allons maintenant voir comment étudier la stabilité et l'instabilité, sans avoir besoin de faire des graphiques et sans même connaître les solutions de l'équation différentielle. En d'autres termes, il n'est parfois pas nécessaire de prendre le travail de résoudre l'équation différentielle pour connaître la stabilité ou l'instabilité des points d'équilibre.

Nous considérons  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  de classe  $\mathcal{C}^1$  et  $x^* \in \mathbb{R}^n$  tel que  $f(x^*) = 0$  et nous notons  $J = Df(x^*)$  la jacobienne en  $x^*$ , nous voulons comparer le système différentiel :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x), \\ x(0) = x_0. \end{cases} \quad (1.2)$$

**Théorème 1.1.** *Soit le système autonome (1.2) avec  $x^* \in \mathbb{R}^n$  un point d'équilibre.*

- a. *Si pour toute valeur propre  $\lambda$  de  $Df(x^*)$  nous avons  $\operatorname{Re}(\lambda) < 0$ , alors  $x^*$  est asymptotiquement stable.*
- b. *S'il existe une valeur propre  $\lambda$  telle que  $\operatorname{Re}(\lambda) > 0$ , alors  $x^*$  est instable.*

Notons que s'il y a une valeur propre de  $Df(x^*)$  est égale à 0 et le reste des valeurs propres a partie réelle négative, alors  $x^*$  est stable et  $x^*$  est instable si le reste des valeurs propres a partie réelle positive. Par ailleurs, si les valeurs propres sont complexées pures (partie réelle nulle), alors  $x^*$  est stable.

Prenons par exemple le système suivant pour voir comment s'applique le théorème ci-dessus.

**Exemple 1.3.** *Soit le système*

$$\begin{aligned} \dot{x} &= y, \\ \dot{y} &= x(1 - x^2). \end{aligned}$$

*Les points d'équilibre du système sont  $(0,0)$ ,  $(1,0)$  et  $(-1,0)$ . Nous calculons tout d'abord la différentielle en n'importe quel point qui est donnée par la matrice*

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 - 3x^2 & 0 \end{pmatrix}.$$

*Nous avons différencier l'étude selon les points d'équilibre trouvés. Nous trouvons :*

$$J(0,0) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad J(1,0) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -2 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad J(-1,0) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -2 & 0 \end{pmatrix}.$$

*Dans le premier cas les valeurs propres sont réelles données par  $\pm 1$  et dans le deuxième et troisième cas les valeurs propres sont imaginaires pures données par  $\pm i\sqrt{2}$ . Nous concluons que le point d'équilibre  $(0,0)$  est instable puisqu'une valeur propre est de partie réelle strictement positive, alors que pour les points  $(1,0)$ ,  $(-1,0)$ , nous avons que ces points sont des centres stables.*

## 1.3 Stabilité par linéarisation

L'idée de base est que, dans la plupart des cas, nous pouvons approcher les équations différentielles non linéaires qui régissent le comportement du système par des équations différentielles linéaires. Nous pouvons résoudre l'ensemble des EDO linéaires qui en résultent, alors que nous ne pouvons pas, en général, résoudre un ensemble d'équations différentielles non linéaires.

Pour illustrer ce processus de linéarisation nous allons considérer le système autonome (1.2), avec un point d'équilibre  $x^*$ , tel que la fonction  $f(x)$  sont de classe  $\mathcal{C}^1$ . Puis, en approchant  $z = f(x)$  par son plan tangent respectif à ce point, nous pouvons écrire

$$f(x) \approx Df(x^*)(x - x^*).$$

De cette façon, nous pouvons penser que le système (1.2) est proche du système linéaire

$$\dot{x} = Df(x^*)(x - x^*) \quad (1.3)$$

lorsque  $x$  est proche de  $x^*$ , et il est donc naturel de s'attendre à ce que le comportement des trajectoires du système (1.2) près du point d'équilibre  $x^*$  soit similaire à celui des trajectoires du système linéarisé.

Notez que si nous faisons le changement de la variable  $\mathbf{x} = x - x^*$  sur le système (1.3) le transforme en système linéaire

$$\dot{\mathbf{x}} = Df(x^*)\mathbf{x} \quad (1.4)$$

qui a le point 0 comme point d'équilibre.

Nous verrons ensuite qu'en général, le point d'équilibre  $x^*$  du système autonome (1.2) hérite de la stabilité, et dans certains cas de la nature, du point d'équilibre  $x^*$  pour le système linéaire (1.3), c'est-à-dire, la stabilité du point 0 pour le système linéaire (1.4). Nous caractérisons d'abord la propriété de point d'équilibre pour le système (1.2) à partir de cette même propriété pour le point critique 0 du système linéaire (1.4) par le théorème suivant.

**Théorème 1.2** (Théorème de Lyapunov). *Soit  $x^* \in \mathbb{R}^n$  point d'équilibre du système (1.2).*

- Le point  $x^*$  est asymptotiquement stable si et seulement si toutes les valeurs propres de la matrice  $Df(x^*)$  ont une partie réelle négative, c'est-à-dire si le point critique 0 du système (1.4) est asymptotiquement stable.*
- Le point  $x^*$  est instable si et seulement si la matrice  $Df(x^*)$  a une valeur propre avec partie réelle positive, c'est-à-dire si le point critique 0 du système (1.4) est instable.*

Nous allons donner un exemple pour montrer ce processus.

**Exemple 1.4.** *Nous considérons le système*

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -x - y - 3x^2y, \\ \dot{y} &= -2x - 4y + y \sin x.\end{aligned}$$

*Notons que  $x^* = (0, 0)$  est un point d'équilibre pour le système et la linéarisation de ce système est*

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -x - y, \\ \dot{y} &= -2x - 4y\end{aligned}$$

*alors la matrice jacobienne associé au système est  $Df(x^*) = \begin{pmatrix} -1 & -1 \\ -2 & -4 \end{pmatrix}$  et notons que les valeurs propres sont*

$$\lambda_1 = -\frac{5}{2} + \frac{\sqrt{17}}{2} < 0, \quad \lambda_2 = -\frac{5}{2} - \frac{\sqrt{17}}{2} < 0.$$

*Cela garantit que le point  $(0, 0)$  est asymptotiquement stable. Par conséquent, nous pouvons appliquer le Théorème 1.2 et conclure que le point  $(0, 0)$  est, pour le système non linéaire, asymptotiquement stable.*

Pour l'étude de la stabilité d'un point d'équilibre d'un système autonome, il existe une méthode connue sous le nom de méthode directe de Lyapunov, que nous allons maintenant expliquer. Nous devons tout d'abord nous souvenir de certains concepts.

**Définition 1.6.** *Soit  $x \in \mathbb{R}^n$  qui se déplace le long des trajectoires selon l'équation  $\dot{x} = x(t)$ . Nous disons que le champ scalaire  $E(x) = E(x(t))$  est une fonction de Lyapunov pour le système (1.2) si :*

- $E(0) = 0$  et  $E(x) > 0$ , pour tout  $x \neq 0$ .*
- $E'(x) = \frac{dE}{dt} = \frac{\partial E}{\partial x} \dot{x} = \frac{\partial E}{\partial x} f \leq 0$ .*

Dans la définition ci-dessous nous observons que pour garantir l'existence de  $E'(x)$ , la fonction doit être continue, et avec des dérivées partielles continues.

Les propriétés suivantes sont vérifiées pour le système (1.2) :

**Proposition 1.1.** *Soit  $x^* \in \mathbb{R}^n$  un point d'équilibre du système (1.2).*



- a. S'il existe une fonction de Lyapunov  $E(x)$  pour le système autonome (1.2), alors le point d'équilibre  $x^*$  est stable. De plus, si

$$\frac{dE}{dt}(x) < 0, \quad \text{pour tout } x \neq 0$$

alors le point  $x^*$  est asymptotiquement stable.

- b. Si la fonction  $E(x)$  a les propriétés suivantes :

- $E(x)$  est de classe  $\mathcal{C}^1$ .
- $E(x^*) = 0$ , et chaque boule  $B(x^*, r)$ ,  $r > 0$  contient au moins un point  $x$  tel que  $E(x) > 0$ .
- $\frac{dE}{dt}(x) > 0$  pour  $x \neq 0$ .

alors le point  $x^*$  est instable.

Dans l'exemple suivant, nous allons déterminer à travers de la proposition ci-dessus, la stabilité du point d'équilibre.

**Exemple 1.5.** Nous considérons le système suivant :

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -3x^3 - y, \\ \dot{y} &= x^5 - 2y^3.\end{aligned}$$

Notons que le point  $x^* = (0, 0)$  est un point d'équilibre du système. Et notons aussi que la fonction

$$F(x, y) = x^6 + 3y^2$$

est une fonction de Lyapunov.

En effet, c'est claire que  $F(0,0)=0$ , tandis que pour tout  $(x, y) \neq (0, 0)$  nous avons que  $F(x, y) > 0$  et

$$\frac{dF}{dt}(x, y) = \frac{\partial F}{\partial x} \dot{x} + \frac{\partial F}{\partial y} \dot{y} = 6x^5(-3x^3 - y) + 6y(x^5 - 2y^3) = -18x^8 - 12y^2 < 0.$$

Alors, la Proposition (1.1) nous permet d'assurer que le point d'équilibre  $(0, 0)$  de ce système est asymptotiquement stable.

L'idée de considérer une fonction de Lyapunov pour l'étude de la stabilité d'un point d'équilibre naît naturellement lorsque nous pensons que *si l'énergie totale d'un système physique a un minimum local à un certain point d'équilibre, alors ce point sera stable*. Cette idée intuitive a été utilisée par Lyapunov pour examiner le type de fonctions que nous avons décrites dans l'étude de la stabilité. Les fonctions de Lyapunov généralisent le concept d'énergie totale d'un système physique.

Nous allons maintenant présenter un résultat qui nous permettra d'offrir une condition suffisante pour la stabilité globale d'un point d'équilibre.

Dans les années 60, J.P.LaSalle a étudié ce problème en détail et a formulé un principe connu sous le nom de principe d'invariance de LaSalle. Ce principe permet d'analyser la stabilité asymptotique des équilibres dans le cas où est seulement semi définie négative.

**Théorème 1.3** (Principe d'invariance de LaSalle). Soient  $x^* \in \mathbb{R}^n$  point d'équilibre,  $x$  une solution globale, bornée du système (1.2) telle que  $\overline{\{x(t) : t \geq 0\}} \subset \mathcal{U}$ , et soit  $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  une fonction de Lyapunov pour le système (1.2) telle que  $\lim_{\|x\| \rightarrow +\infty} V(x) = +\infty$ .

Alors,  $x^*$  est globalement asymptotiquement stable.

Contrairement aux théorèmes de Lyapunov, le principe d'invariance de LaSalle ne requiert pas que la fonction  $V$  soit définie positive. Si  $\overline{\{x(t) : t \geq 0\}}$ , contenu dans l'ensemble  $\mathcal{U}$  des point où est nulle, est réduit au point d'équilibre, c'est-à-dire, si  $\overline{\{x(t) : t \geq 0\}} = \{x_0\}$ , le principe de LaSalle permet de conclure que l'équilibre est asymptotiquement stable.

# Chapitre 2

## Calcul mathématique de $R_0$

Dans ce chapitre nous allons introduire la notion de nombre de reproduction de base  $R_0$  en épidémiologie mathématique. Après, nous expliquons la méthode matricielle de nouvelle génération permettant son calcul dans le cas de modèles épidémiques décrits par des équations différentielles ordinaires (EDO), ce que nous ferons dans le chapitre suivant.

Pour une étude plus complète sur la méthode de la matrice de prochaine génération voir par exemple [9], [6], [3] Ch 3.

### 2.1 Le nombre de reproduction de base

Notons que la modélisation mathématique peut jouer un rôle important pour aider à quantifier des stratégies de lutte possibles contre une maladie en se concentrant sur les aspects importants d'une maladie, en déterminant des quantités seuils pour la survie de la maladie et en évaluant l'effet de stratégies de lutte particulières. Une quantité seuil très importante est le nombre de reproduction de base, qui est généralement indiqué par  $R_0$ .

La définition épidémiologique de  $R_0$  est le nombre moyen d'infections secondaires qui sont des infections qui surviennent pendant ou après le traitement d'une autre infection, produits par un individu infecté introduit dans une population d'individus sensibles, où un individu infecté a contracté la maladie, et les individus sensibles sont en bonne santé mais peuvent contracter la maladie.

#### 2.1.1 D'après la définition épidémiologique du $R_0$

Nous présentons ci-dessous un petit résumé historique expliquant les différentes étapes qui ont permis sa définition mathématique.

- 1886 : R. Böckh introduit ce concept pour estimer le nombre moyen de descendants d'une femelle pendant toute sa vie.
- 1925 : L-J. Dublin et A. Lotka ont proposé la première formule mathématique pour un  $R_0$ , lié à la probabilité de survie des femmes en fonction de l'âge et au taux de fécondité comme suit :

$$R_0 = \int_0^{+\infty} P(a)\beta(a)da$$

où  $P(a)$  est la probabilité de survie et  $\beta(a)$  le taux de fécondité.

Notons que la définition de  $R_0$  donnée par Dublin et Lotka est liée à la démographie mais n'est pas encore un concept épidémiologique.

- Début du 20ème siècle : R. Ross a donné le lien épidémiologie de  $R_0$  lorsqu'il étudiait un modèle de la propagation de la malaria.
- Début des années 30 : La notion de seuil est déjà introduite en épidémiologie mathématique, mais sans faire le lien avec la démographie et la notion de formulation de la reproduction.

- 1952 : G. McDonald a introduit la définition suivante de  $R_0$  :

**Définition 2.1** (Taux de reproduction de base de la malaria). *Le nombre d'infections distribué dans une communauté comme résultat direct de la présence en son sein d'un seul cas primaire non immunitaire.*

- Les années 70 : un groupe de mathématiciens appliqués et écologistes ont introduit la définition du nombre de reproduction de base du point de vue épidémiologique et ils ont donné la définition suivante :

**Définition 2.2** (Le numéro de reproduction de base, définition épidémiologique). *Le nombre d'infections secondaires résultant d'une seule infection primaire dans une population hautement sensible.*

- 1990 : O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek et J.A.J. Metz ont donné la définition mathématique de  $R_0$  lié à la valeur propre dominante du soi-disant «opérateur de nouvelle génération» en relation avec l'étude de la stabilité du *Disease-free equilibrium* (DFE) lié au système dynamique épidémiologique et ils donnaient la définition suivante :

**Définition 2.3** (Le numéro de reproduction de base, définition mathématique). *Le nombre de nouvelles infections produites par un individu infectieux typique dans une population à un DFE.*

## 2.2 Le modèle d'épidémie SIR

Dans cette section, nous montrerons comment la notion de  $R_0$  a été introduite lors de l'étude de la peste bubonique à Bombay entre 1905 et 1906.

Près de 20 ans plus tard de cette peste bubonique, W. O. Kermack et A. G. McKendrick ont construit un modèle dynamique avec la volonté de faire correspondre les données recueillies sur cette épidémie et répondre à la question de comment prévenir une telle épidémie.

Pour formuler le modèle, ils ont fait plusieurs hypothèses simplistes conduisant aux considérations suivantes : ils ont divisé la population de Bombay en trois catégories, **susceptible**, **infectée** et **morte** de la peste, et se sont concentrés sur l'évolution de leurs densités, désignées  $S(t)$  (susceptible),  $I(t)$  (infectée) et  $R(t)$  (morte de la peste), en fonction de certains processus démographiques et infectieux. Ces considérations peuvent être résumées par le schéma décrit dans la Figure 2.1, appelé diagramme épidémiologique.

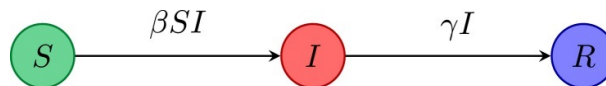


FIGURE 2.1 – Diagramme épidémiologique de la maladie de la peste à Bombay.

Dans le modèle, le paramètre  $\beta > 0$  indique le taux de transmission de la maladie, de sorte que la quantité  $\beta I$  est la force de l'infection, et  $\gamma > 0$  est le taux de mortalité dû à la maladie.

Les équations différentielles ordinaires (EDO) pour ce modèle SIR sont données par

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I.\end{aligned}\tag{2.1}$$

Les hypothèses du système d'équations (3.3) sont les suivantes :

- La population est constante, cela est acceptable si nous considérons une échelle de temps qui ne perturbe pas la démographie et nous parlons de "population" en termes de la densité de population, c'est-à-dire :

$$S + I + R = N\tag{2.2}$$

— La contamination des susceptibles se fait avec taux  $\beta > 0$ .

$\beta$  est proportionnellement à la probabilité de rencontre entre la population susceptible et la population infectée, donc nous avons  $\beta$  proportionnel à  $S_0 I$ ,  $S_0$  la population initiale susceptible, ce qui installe un flux  $\beta SI$  du compartiment  $S$  vers  $I$  et  $\beta I$  est la force d'infection.

— La guérison ou la mort survient avec un taux  $\gamma$ , ce qui installe un flux  $\gamma I$  du compartiment  $I$  vers  $R$ .

Grâce à ce modèle, Kermack et McKendrick se posent la question de comment quantifier le risque de maladie et prévenir l'émergence d'une épidémie, cet outil souhaité est le numéro de reproduction de base  $R_0$ . Plusieurs étapes ont été nécessaires pour formuler la définition épidémiologique vue précédemment en introduction, c'est-à-dire le nombre d'infections secondaires résultant d'une seule infection primaire dans une population hautement sensible, et par conséquent pour énoncer une définition mathématique correcte de  $R_0$ .

### 2.2.1 Le comportement du modèle

A partir de l'expression (2.2) nous pouvons obtenir  $R$  en fonction de  $S$  et  $I$ , l'étude du système est donc réduite à l'étude du système suivant :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I.\end{aligned}\tag{2.3}$$

et nous avons que

$$I + S - \frac{\gamma}{\beta} \log S = C, \quad C \text{ constante.}\tag{2.4}$$

Voyons que les courbes de niveau sont des courbes du plan  $(S, I)$  d'équation

$$I = C - S + \frac{\gamma}{\beta} \log S$$

et les trajectoires du plan de phase respectent toutes :

$$0 < I < N, \quad 0 < S < N, \quad 0 < S + I < N,$$

ce qui fait que l'analyse ne se fait que dans le triangle de sommets  $(N, 0)$ ,  $(0, N)$ ,  $(0, 0)$ .

Si étant donné  $\beta, \gamma$  et  $I_0$ , une question clé dans toute situation épidémique est de savoir si l'infection se propagera ou non, et si elle évolue comment se développera-t-elle avec le temps quand elle commencera à décliner. Alors,

$$\frac{dI}{dt}(0) = \beta S_0 I_0 - \gamma I_0$$

et nous allons étudier le signe de la dérivé.

Si  $\frac{dI}{dt}(0) > 0$  alors

$$I_0(\beta S_0 - \gamma) > 0 \Rightarrow S_0 > \frac{\gamma}{\beta}.$$

Si  $\frac{dI}{dt}(0) < 0$  alors

$$I_0(\beta S_0 - \gamma) < 0 \Rightarrow S_0 < \frac{\gamma}{\beta}.$$

Aussi, nous notons que  $\frac{dS}{dt} \leq 0, \forall t > 0$  et comme la population de  $S$  va diminuer au cours du temps, cela implique que  $S \leq S_0$  et si  $S_0 < \frac{\gamma}{\beta}$  alors

$$\frac{dI}{dt} = I(\beta S - \gamma) \leq I(\beta S_0 - \gamma) \leq 0, \quad \text{pour tout } t \geq 0,$$

ainsi dans ce cas, nous avons  $I(t) < I_0$  et comme nous savons que  $I$  est une fonction décroissante alors

$$I(t) \rightarrow 0 \text{ quand } t \rightarrow +\infty$$

ce qui implique que l'infection disparaît, c'est-à-dire, qu'aucune épidémie ne peut se produire.

Par contre, si  $S_0 > \frac{\gamma}{\beta}$  nous avons  $I(t) > I_0$  pour un certain  $t > 0$  alors  $I(t)$  augmente et il y a une épidémie.

En résumé, si  $S_0 > \frac{\gamma}{\beta}$  alors il existe une épidémie tandis que si  $S_0 < \frac{\gamma}{\beta}$  il n'y aura pas une épidémie. Le paramètre  $\frac{\gamma}{\beta}$  est appelé «taux d'éloignement relatif» et son réciproque,  $\frac{\beta}{\gamma}$ , s'appelle «le taux de contact de l'infection» alors nous pouvons s'attendre à ce qu'un individu infecté qui est introduit dans la population, il infecte d'autres individus avec taux  $\beta S_0$  pendant la période infectieuse prévue  $\frac{1}{\gamma}$ . Ainsi, nous pouvons s'attendre à ce que ce premier individu infectieux infecte  $R_0 := \frac{\beta}{\gamma} S_0$  individus.

Notez que  $R_0$  nous permet de déterminer si une épidémie peut ou non se produire et pour le voir dans le modèle SIR, notez que  $S_0 > \frac{\gamma}{\beta}$  et  $S_0 < \frac{\gamma}{\beta}$  ne peuvent pas augmenter à moins que  $R_0 > 1$ .

## 2.3 Matrice de la prochaine génération

Rappelons que  $R_0$  est le nombre d'infections secondaires produites par une seule infection typique dans une population sensible, une question très courante est de savoir comment définir  $R_0$  lorsqu'il existe plusieurs types d'individus infectés, par exemple, nous pouvons avoir une infection atypique dans une maladie à transmission vectorielle comme la malaria, ou des infections transmises sexuellement lorsqu'il existe de grandes asymétries de transmission, comme le cas de VIH, ou d'un agent pathogène à hôtes multiples comme la grippe. Le concept clé est que nous devons maintenant faire la moyenne du nombre prévu de nouvelles infections sur tous les types d'infections possibles.

Supposons que nous ayons un système dans lequel plusieurs individus sont infectés, la matrice de la prochaine génération est définie comme la matrice carrée  $K$  dans laquelle l'élément  $ij$ , est le nombre attendu d'infections secondaires de type  $i$  causées par un seul individu infecté par le type  $j$ , en supposant là encore que la population de type  $i$  est totalement susceptible. Une fois que nous avons la matrice  $K$ , nous sommes à un pas de  $R_0$ . Le nombre de base de la reproduction est donné par le rayon spectral de  $K$ . Le rayon spectral est également connu comme la valeur propre dominante de  $K$ . La matrice de la prochaine génération présente un certain nombre de propriétés mathématiquement souhaitables. En particulier, il s'agit d'une matrice non négative et, en tant que telle, elle garantit qu'il y aura une unique valeur propre avec partie réelle positive et strictement supérieure à toutes les autres, c'est-à-dire  $R_0$ .

### 2.3.1 Approche formelle de la matrice de la prochaine génération

Rappelons que nous pouvons regrouper à la population dans  $n$  compartiments et soit

$$x = (\underbrace{x_1, \dots, x_m}_{\text{non infectés}}, \underbrace{x_{m+1}, \dots, x_n}_{\text{infectés}})$$

où  $x_i \geq 0$  qui représente le nombre des individus dans chaque compartiment.

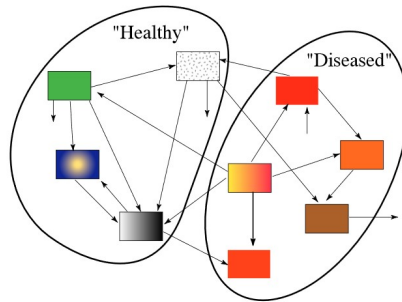


FIGURE 2.2 – Infectées et non infectées

Nous écrivons la dynamique de ce système comme :

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) \quad (2.5)$$

où  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ ,  $f(x) = \mathcal{F}(x) + \mathcal{V}(x)$  et la fonction  $\mathcal{V}$  a la décomposition suivante :

$$\mathcal{V}(x) = \mathcal{V}^+(x) - \mathcal{V}^-(x).$$

Soit le compartiment  $x_i$ . Nous considérons l'équilibre entre ce qui entre et ce qui sort dans chaque compartiment :

- $\mathcal{F}_i$  est le flux de personnes nouvellement infectées dans le compartiment  $i$ . Il s'agit de nouveaux infectés, obtenus par transmission de toute sorte.
- Nous indiquons par  $\mathcal{V}_i^+$  aux flux entrants liés au compartiment  $i$
- Nous indiquons par  $\mathcal{V}_i^-$  aux flux sortants liés au compartiment  $i$ .

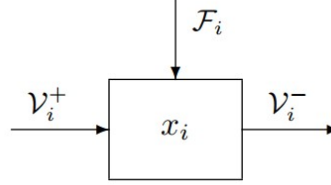


FIGURE 2.3 – Variable d'état, flux entrant et sortant liés au compartiment  $i$ .

Nous allons considérer un point d'équilibre sans maladie, qui est aussi un point d'équilibre du système. Par exemple, dans le cas de la dynamique démographique, cette signifie que la population ne bouge pas. En fait, chaque  $x_i^*$  est fixe et est égal à zéro pour  $i > m$ . En d'autres termes, un équilibre *sans maladie*,  $x^*$  est tel que  $f(x^*) = 0$ . Un tel équilibre est appelé un disease-free equilibrium (DFE). Ce point est donné par

$$x^* = (x_1^*, \dots, x_m^*, 0, \dots, 0).$$

La nature des caractéristiques épidémiologiques implique les propriétés suivantes pour les fonctions introduites :

**H1:** Notons que comme chaque fonction représente un transfert dirigé de personnes, elles sont toutes non négatives et cette condition s'écrit comme :

$$\text{Si } x \geq 0, \text{ alors } \mathcal{F}_i(x), \mathcal{V}_i^+(x), \mathcal{V}_i^-(x) \geq 0 \text{ pour } i = 1, \dots, n.$$

**H2:** S'il n'y a rien dans un compartiment, rien ne peut en sortir, c'est la propriété essentielle d'un modèle à compartiments. Alors on a la condition suivante :

$$\text{Si } x_i = 0, \text{ alors } \mathcal{V}_i^-(x) = 0 \text{ pour } i = m + 1, \dots, n.$$

**H3:** Les compartiments ayant un indice inférieur à  $m$  sont *non infectés*. Par définition, il ne peut pas apparaître dans ces compartiments *infecté*. Alors,

$$\mathcal{F}_i(x) = 0 \text{ pour } i = 1, \dots, m.$$

**H4:** Rappelons que nous avons supposé qu'il n'y avait pas d'immigration d'agents infectieux. Comme  $x$  est un point DFE, cela signifie que nous sommes dans un état où il n'y a aucune infection nulle part. Le  $\mathcal{V}_i^+$  est une pièce infectieuse provenant d'un autre compartiment. Alors cette condition se traduit comme :

$$\text{Si } x \text{ est un point DFE, alors } \mathcal{F}_i(x) = 0 \text{ et } \mathcal{V}_i^+(x) = 0 \text{ pour } i = m + 1, \dots, n.$$

**H5:** Si  $\mathcal{F} \equiv 0$  pour tout  $x$ , alors toutes les valeurs propres de la matrice jacobienne du système (2.5) ont des parties réelles négatives.

L'hypothèse **(H5)** signifie simplement que lorsqu'il n'y a pas de maladie, la population admet un équilibre localement asymptotiquement stable, le DFE. Avec les hypothèses **(H1)**-**(H5)** et le point d'équilibre DFE donné par  $x^* = (x_1^*, \dots, x_m^*, 0, \dots, 0)$ , alors

$$Df(x^*) = D\mathcal{F}(x^*) + D\mathcal{V}(x^*) = D\mathcal{F}(x^*) + D\mathcal{V}^+(x^*) - D\mathcal{V}^-(x^*).$$

De plus, puisque les composantes  $\mathcal{F}_i$  de la fonction  $\mathcal{F}$  sont identiquement nulles pour  $i \leq m$  nous avons

$$D\mathcal{F}(x^*) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \mathbb{F} \end{bmatrix}$$

et

$$D\mathcal{V}(x^*) = \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ 0 & \mathbb{V} \end{bmatrix}.$$

Les matrices  $\mathbb{F}$ ,  $J_1$ ,  $J_2$  et  $\mathbb{V}$  sont écrites

$$\begin{aligned} \mathbb{F} &= \left[ \frac{\partial \mathcal{F}_i(x^*)}{\partial x_j} \right]_{m+1 \leq i, j \leq n} & J_1 &= \left[ \frac{\partial \mathcal{V}_i(x^*)}{\partial x_j} \right]_{1 \leq i, j \leq m} \\ J_2 &= \left[ \frac{\partial \mathcal{V}_i(x^*)}{\partial x_j} \right]_{1 \leq i \leq m, m+1 \leq j \leq n} & \mathbb{V} &= \left[ \frac{\partial \mathcal{V}_i(x^*)}{\partial x_j} \right]_{m+1 \leq i, j \leq n}. \end{aligned}$$

Par **(H1)** et **(H4)**,  $\mathbb{F}$  est une matrice positive et comme  $x^*$  est un DFE alors par **(H1)**, **(H2)** et **(H4)** la matrice  $\mathbb{V}$  est une matrice de Metzler, c'est-à-dire une matrice dans laquelle toutes les composantes hors diagonale sont non négatives.

### Déduction de la matrice de la prochaine génération

Nous allons maintenant donner les étapes utilisées pour déduire la matrice de prochaine génération.

Nous introduisons un petit chiffre d'individus infectieux dans la population de susceptibles et nous sommes donc à l'équilibre au DFE.

Pour déterminer le sort d'un petit nombre d'individus infectés introduit dans la population, alors l'hypothèse **(H3)** nous dit que

$$\mathcal{F}_i = 0 \text{ pour } i = 1, \dots, m$$

et nous considérons la dynamique de ces individus sans qu'ils aient une nouvelle infection, puisque nous sommes seulement intéressés par des individus qui sont diminué par une première infection et peut être réinfectés. Avec cette considération, l'hypothèse **(H4)** nous permet d'avoir :

$$\mathcal{F}_i(x^*) = 0, \quad i = m+1, \dots, n.$$

Ainsi nous aurons  $\mathcal{F}_i(x^*) = 0$  pour  $i = 1, \dots, n$ .

Comme nous voulons savoir leur comportement dans le futur, nous considérons le système approché par sa linéarisation à l'équilibre. Si nous sommes près de l'équilibre le comportement du système est approximé par le système linéarisé.

Comme nous avons que  $Df = D\mathcal{F} + D\mathcal{V}$  le système devient, avec  $\mathcal{F}$  égale 0.

$$\dot{x} = D\mathcal{V}(x^*)(x - x^*)$$

et ce nouveau système peut être utilisé pour déterminer le sort d'un petit nombre d'individus infectés introduits dans la population sans la maladie.

Soit  $\varphi_i(0)$  le nombre initial d'individus infectés dans le compartiment  $i$  et let  $\varphi(t) = (\varphi_{m+1}(t), \dots, \varphi_n(t))$  le nombre de ces personnes initialement infectées restant dans les compartiments infectés après les unités de temps. C'est-à-dire le vecteur  $\varphi$  est la première  $m+1$  composante de  $x$ . La partition de  $D\mathcal{V}(x^*)$  implique que

$$\dot{\varphi}(t) = \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ 0 & \mathbb{V} \end{bmatrix} (x_1 - x_1^*, \dots, x_m - x_m^*, \varphi_{m+1}, \dots, \varphi_n)^T$$

d'où

$$\dot{\varphi}_{m+1} = \underbrace{\sum_{i=m+1}^n \frac{\partial \mathcal{V}_{m+1}}{\partial x_i} \varphi_i}_{\text{produit matriciel}}.$$

Nous avons donc

$$\dot{\varphi}(t) = \mathbb{V}\varphi(t) \Rightarrow \varphi(t) = \varphi(0) \exp(\mathbb{V}t). \quad (2.6)$$

Cette solution montre la trajectoire du patient zéro à travers les compartiments de la maladie depuis l'exposition initiale jusqu'à la mort ou la guérison et  $\varphi_i(t)$  **est interprété comme la probabilité que le patient zéro soit dans l'état de maladie  $i$  au temps  $t$ .**

Ainsi, le temps attendu que le patient zéro passe dans chaque compartiment est donné par l'intégrale

$$\int_0^{+\infty} \varphi(t) dt = -\mathbb{V}\varphi(0), \quad (2.7)$$

où les entrées  $(i, j)$  dans la matrice  $\mathbb{V}^{-1}$  peut être interprétée comme le temps prévu qu'un individu initialement introduit dans le compartiment de maladie  $j$  passe dans le compartiment de maladie  $i$ .

Cet groupe d'infectés va engendrer de nouveaux cas. Le nombre prévu de nouvelles infections produites par le patient zéro est donné par

$$\int_0^{+\infty} \mathbb{F}\varphi(t) dt = -\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1}\varphi(0) \quad (2.8)$$

où les entrées  $(i, j)$  de la matrice  $\mathbb{F}$  est le taux de production des infections dans le compartiment  $i$  par un patient zéro dans le compartiment  $j$ .

Comme  $\mathbb{F}$  est une matrice positive et si nous supposons que  $\mathbb{V}$  est une matrice de Metzler non singulière et positive, avec cela nous pouvons dire que  $\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1}$  est une matrice non négative. La matrice

$$K = -\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1} \quad (2.9)$$

est appelée **matrice de prochaine génération**.

## 2.4 Définition de $R_0$

**Définition 2.4** (Rayon spectral). *Nous appelons le rayon spectral d'une matrice  $A$  de  $n \times n$ , la valeur maximale du module de ses valeurs propres.*

$$\rho(A) = \max_{1 \leq i \leq n} |\lambda_i|$$

**Définition 2.5** (Le module de stabilité de  $Q$ ).

$$\alpha(A) = \max\{Re(\lambda) : \lambda \text{ est une valeur propre de } A\}$$

Notons que les entrées  $(i, j)$  de la matrice  $K = -\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1}$  sont les nombres prévus de nouvelles infections dans le compartiment  $i$  produites par l'individu infecté initialement introduit dans le compartiment  $j$ . Alors, il est naturel de penser que  $R_0$  représentera la plus grande entrée de  $K$ . Ensuite, en adaptant la méthode de la matrice de nouvelle génération décrite dans la section précédente, les auteurs dans [38] énoncent la définition suivante :

**Définition 2.6** ( $R_0$ ). *Si  $\alpha(V) < 0$  alors nous définissons le nombre de reproduction de base lié au point DFE  $x^*$  du système (2.5) comme*

$$R_0 = \rho(-\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1}). \quad (2.10)$$



La condition d'avoir  $\alpha(\mathbb{V}) < 0$  nous permettons d'obtenir la stabilité du point DFE  $x^*$ .

Rappelons que la matrice jacobienne du système (2.5) se décompose comme

$$DF(x^*) + DV(x^*) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \mathbb{F} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ 0 & \mathbb{V} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ 0 & \mathbb{F} + \mathbb{V} \end{bmatrix}$$

et comme  $\mathbb{V}$  est une matrice de Metzler non singulière alors  $\mathbb{V}$  a des valeurs propres avec partie réelle négative et si  $J_1$  a aussi des valeurs propres avec partie réelle négative alors la stabilité du point DFE  $x^*$  est déterminée par les valeurs propres de la matrice  $\mathbb{F} + \mathbb{V}$ .

Notez que la définition de *matrice de prochaine génération* donnée ici diffère du signe – par rapport à celle de Van den Driessche [12]. Nous utilisons les matrices de Metzler (Voir [4], Ch. 6), qui apparaissent naturellement dans les systèmes compartimentaux, alors que dans [12] les matrices  $M$  sont utilisés. Ce qui amène van den Driessche à noter  $\mathcal{V}_i^+$  ce qui entre,  $\mathcal{V}_i^-$  ce qui sort et à noter

$$\dot{x}_i = \mathcal{F}_i - \mathcal{V}_i$$

avec  $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^+ - \mathcal{V}_i^-$ .

C'est absolument contre nature, mais c'est pour faire apparaître les contraires des matrices Metzler stables, les  $M$ -matrices.

Avec une telle définition, nous montrerons ensuite un résultat principal qui porte sur la stabilité du point DFE. Plus précisément nous avons :

**Théorème 2.1.** *Le système épidémiologique est asymptotiquement stable par rapport au DFE  $x^*$  si  $R_0 < 1$  et instable si  $R_0 > 1$ .*

**Esquisse de preuve.** L'objectif principal est ici de faire le lien entre  $R_0$  et la valeur de la partie réelle de la valeur propre dominante de  $-\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1}$ . Pour atteindre cet objectif, la preuve repose sur les étapes suivantes.

Tout d'abord, la théorie des matrices de Metzler permet de prouver que  $-\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1}$  est non négative. Cette dernière matrice étant non négatif, par le Théorème de Perron-Frobenius, nous avons que  $R_0 = \rho(-\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1})$  est une valeur propre de  $-\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1}$ . Ensuite, nous faisons la linearisation du système d'EDO (2.5) et en utilisant le Théorème de Poincaré-Lyapunov, nous avons que le point DFE  $x^*$  est stable si  $\alpha(Df(x^*)) < 0$  et instable si  $\alpha(Df(x^*)) > 0$  et ce qui implique l'instabilité, resp. la stabilité, de  $x^*$  pour le système (2.5). Nous rappelons le fait  $f = \mathcal{F} + \mathcal{V}$  et  $\alpha(\mathbb{V}) < 0$ ,  $\alpha(J_1) < 0$  alors par le Théorème de Varga nous avons que

$$\alpha(\mathbb{F} + \mathbb{V}) < 0 \iff R_0 < 1.$$

Par la continuité nous avons que

$$\alpha(\mathbb{F} + \mathbb{V}) \leq 0 \iff R_0 \leq 1.$$

Finalement, pour obtenir le cas de  $R_0 > 1$ , nous supposons que  $\alpha(\mathbb{F} + \mathbb{V}) > 0$  et en utilisant la contraposée du Théorème de Varga nous avons

$$R_0 > 1 \Rightarrow \alpha(Df(x^*)) < 0 \text{ si } \alpha(J_1) < 0.$$

■

Si  $R_0 < 1$ , alors un individu en infecte en moyenne moins d'un, ce qui signifie que la maladie disparaîtra de la population à terme. À l'opposé, si  $R_0 > 1$ , alors la maladie peut se propager dans la population. Déterminer en fonction des paramètres du modèle permet ainsi de calculer les conditions dans lesquelles la maladie se propage.

Notons que l'avantage de cette méthode réside dans le fait qu'il s'agit d'une méthode de réduction dimensionnelle, puisque la détermination de la stabilité du module de  $Df(x^*)$ , nécessaire pour effectuer l'analyse de stabilité du point DFE  $x^*$ , est réduite à la détermination du rayon spectral de la matrice de prochaine génération  $-\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1}$  qui est de dimension inférieure.

Enfin, nous remarquons que dans la décomposition  $\mathbb{F} + \mathbb{V}$ , il est uniquement essentiel que  $\mathbb{F}$  soit une matrice non négative et que  $\mathbb{V}$  soit une matrice positive hors diagonale (Voir [4], Ch. 6) avec  $\alpha(\mathbb{V}) < 0$ . Toutefois, ces conditions ne déterminent pas uniquement  $\mathbb{F}$  et  $\mathbb{V}$ . Comme expliqué dans le texte, c'est l'interprétation qui conduit aux  $\mathbb{F}$  et  $\mathbb{V}$  pertinents. L'interprétation décide quels événements, production et changements d'état, sont pris en compte dans  $\mathbb{F}$  et quels événements dans  $\mathbb{V}$ . Pour un exemple concret, nous nous référons au chapitre 6, sous-section 6.4.3 de [5] où nous considérons en particulier un modèle de traitement simple SEIT. Pour toute décomposition, nous obtenons un *nombre de reproduction*, en comptant les événements incorporés dans  $\mathbb{F}$ . Différentes décompositions, cependant, conduisent à des nombres de reproduction différents.

## Chapitre 3

# Application de la méthode de matrice de prochaine génération à l'étude de stabilité des modèles épidémiologiques

Le but de ce chapitre est d'appliquer les outils introduits dans les chapitres précédents (l'analyse qualitative d'EDO et la méthode de la matrice de prochaine génération) à l'étude explicite du numéro de reproduction de base pour les modèles épidémiologiques. Pour une étude d'autres exemples de façon complète sur la méthode de la matrice de prochaine génération voir par exemple [5] Ch. 2, [7], [8] et [11].

Pour un modèle donné, ni la matrice de prochaine génération,  $K = -\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1}$ , ni le nombre de reproduction de base,  $R_0$ , ne sont définis de manière unique. Il peut y avoir plusieurs décompositions possibles de la dynamique en composantes  $\mathcal{F}$  et  $\mathcal{V}$  et donc de nombreuses possibilités pour  $K = -\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1}$ . Ces idées sont illustrées par les exemples suivants.

### 3.1 Quelques exemples classiques

Les modèles dynamiques de nombreux processus en pharmacocinétique, métabolisme, épidémiologie, écologie et autres domaines sont dérivés de considérations relatives au bilan de masse. En conséquence, ces modèles conduisent à des systèmes particuliers d'équations différentielles ordinaires -dont beaucoup sont non linéaires- que nous appelons des systèmes compartimentés. Les équations des systèmes compartimentaux sont soumises à des contraintes structurelles si fortes qu'il semble probable que leurs solutions soient également fortement contraintes. La loi de conservation qui domine ces systèmes est la loi de conservation de la masse : nous les appelons aussi systèmes de bilan de masse.

#### 3.1.1 Modèle SEIR avec une dynamique vitale

Comme pour le modèle SIR, une dynamique vitale (naissances et décès) peut soutenir une épidémie ou permettre à de nouvelles introductions de se propager car les nouvelles naissances fournissent des individus plus sensibles. Dans une population réaliste comme celle-ci, la dynamique de la maladie atteindra un état stable. Où  $\Lambda$  et  $\mu$  représentent les taux de natalité et de mortalité, respectivement, et sont supposés être égaux pour maintenir une population constante. Ces considérations peuvent être résumées par le schéma décrit dans la Figure 3.1.

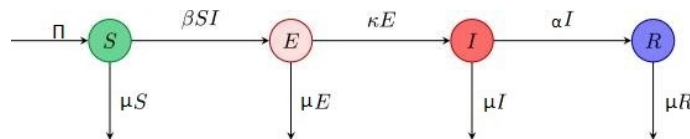


FIGURE 3.1 – Schéma de l'infection

Dans ce modèle,  $S, E, I, R$  et  $N = S + E + I + R$  sont des nombres. La progression dans les compartiments est illustrée à la Figure 3.1. Les nouvelles infections dans le compartiment  $E$  sont dues à des contacts

entre des personnes sensibles et infectées dans les compartiments  $S$  et  $I$  à un rythme  $\beta SI$ . Les individus passent du compartiment  $E$  au compartiment  $I$  à un rythme  $\kappa$  et développent une immunité à un rythme  $\alpha$ . En outre, la mortalité naturelle touche les individus à un rythme  $\mu$ . Par souci de simplicité, le modèle suppose un recrutement constant,  $\Lambda$ , d'individus sensibles. Si l'incidence  $\beta SI$  et  $\beta$  est constante, ce modèle est communément appelé modèle d'action de masse. Plus généralement,  $\beta$  peut être considéré comme une fonction de la population totale  $N$ .

Le modèle SEIR habituel s'écrit comme suit :

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda - \mu S - \beta SI, \quad (3.1)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - (\mu + \kappa)E, \quad (3.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \kappa E - (\mu + \alpha)I, \quad (3.3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I - \mu R. \quad (3.4)$$

ainsi que des conditions initiales non négatives.

Comme  $R$  n'apparaît pas dans les trois premières équations. Nous pouvons alors écarter la dernière équation.

### Calcul de $R_0$

Les compartiments infectés sont  $E$  et  $I$ , alors une solution d'équilibre avec  $E = I = 0$  a la forme  $x^* = (S_0, 0, 0, 0)$ , où  $S_0 = \frac{\Lambda}{\mu}$ . Il s'agira d'un DFE.

La progression de  $E$  à  $I$  et l'échec du traitement ne sont pas considérés comme de nouvelles infections, mais plutôt comme la progression d'un individu infecté à travers les différents compartiments. Par conséquent,

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} 0 \\ \beta SI \\ 0 \end{pmatrix}, \mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} \Lambda \\ 0 \\ \kappa E \end{pmatrix}, \mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} \mu S + \beta SI \\ (\mu + \kappa)E \\ (\mu + \alpha)I \end{pmatrix}. \quad (3.5)$$

Alors,

$$\mathbb{F} = \begin{pmatrix} \beta S_0 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \mathbb{V} = \begin{pmatrix} -(\mu + \kappa) & 0 \\ \kappa & -(\mu + \alpha) \end{pmatrix}$$

en donnant

$$\mathbb{V}^{-1} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\mu + \kappa} & 0 \\ -\frac{\kappa}{(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)} & -\frac{1}{\mu + \alpha} \end{pmatrix}$$

et cette expression donne

$$K = -\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\kappa\beta\Lambda}{\mu(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)} & \frac{\beta\Lambda}{\mu(\mu + \alpha)} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (3.6)$$

Alors  $R_0$  correspond au rayon spectral de  $K$  :

$$R_0 = \rho(K) = \frac{\kappa\beta\Lambda}{\mu(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)}. \quad (3.7)$$

### Stabilité de l'équilibre DFE

Le jacobien du système modèle autour de  $x^*$  est :

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & -\beta S_0 \\ 0 & -\mu - \kappa & \beta S_0 \\ 0 & \kappa & -\mu - \alpha \end{pmatrix}.$$

Par conséquent, l'équation de ses caractéristiques

$$(-\mu - \lambda) [(-\mu - \kappa - \lambda)(-\mu - \alpha - \lambda) - \beta \kappa S_0] = 0.$$

Ici, les valeurs propres de  $J(x^*)$  sont :

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= 0, \\ \lambda_2 &= -\frac{2\mu + \kappa + \alpha}{2} + \frac{\sqrt{(2\mu + \kappa + \alpha)^2 + 4(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)(R_0 - 1)}}{2}, \\ \lambda_3 &= -\frac{2\mu + \kappa + \alpha}{2} - \frac{\sqrt{(2\mu + \kappa + \alpha)^2 + 4(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)(R_0 - 1)}}{2}\end{aligned}$$

Notons que si  $R_0 > 1$ ,  $\lambda_2 > 0$ ,  $\lambda_3 < 0$  et  $\lambda_1 = 0$ . Le point d'équilibre  $x^*$  est donc instable. Tandis que si  $R_0 < 1$  nous avons que  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  sont négatives et  $\lambda_1 = 0$ . Le point  $x^*$  est donc asymptotiquement stable.

### 3.1.2 L'immunité collective est une stratégie de vaccination

Rappelons que l'immunité collective est une forme de protection contre les maladies infectieuses qui se produit lorsqu'un pourcentage suffisant de la population est devenu immunisé contre une infection, soit par la vaccination, soit par des infections antérieures, ce qui réduit la probabilité d'infection chez les individus qui ne sont pas immunisés.

Pour éclairer comme la vaccination permet d'avoir une population sur immunité collective, nous concentrons sur un exemple spécifique du modèle épidémique avec les caractéristiques suivantes :

- **pas de transmission verticale** : Il n'y a pas le passage direct d'une maladie, d'un caractère génétique ou d'un état particulier, d'une génération à l'autre, soit par hérédité, soit par transmission de la mère à l'enfant.
- **période d'exposition**
- **pas d'immunité native** : Il fait référence à l'absence de mécanismes de défense non spécifiques qui entrent en jeu immédiatement ou dans les heures suivant l'apparition d'un antigène dans l'organisme.
- **pas de récupération possible**

représenté par le diagramme épidémiologique suivant :

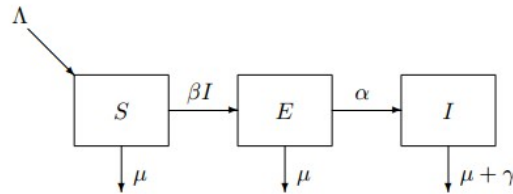


FIGURE 3.2 – Schéma épidémiologique du modèle SEI.

La population est donc séparée en trois catégories : Les susceptibles,  $S$ , qui sont les individus qui peuvent être contaminés ; les exposés,  $E$ , qui sont les individus déjà infectés mais qui ne sont pas encore dans un état contagieux ; les infectieux,  $I$ , qui sont des individus infectés pouvant transmettre la maladie aux susceptibles.

Un tel modèle de SEI est mathématiquement traduit par le système d'EDO suivant,

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \Lambda - \beta SI - \mu S \\ \frac{dE}{dt} &= \beta SI - (\mu + \kappa)E \\ \frac{dI}{dt} &= \kappa E - (\mu + \alpha)I\end{aligned}\tag{3.8}$$

dont le point DFE  $x^*$  et le nombre de reproduction de base  $R_0$  sont donnés par

$$x^* = \left( \frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0 \right) \quad ; \quad R_0 = \frac{\kappa \beta \Lambda}{\mu(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)}$$

La question que nous posons, liée à l'effet *immunité collective*, pour savoir quelle proportion minimale de nouveau-nés doit être vaccinée pour éviter l'apparition d'épidémies. Pour étudier cette situation, nous introduisons un paramètre  $\epsilon \in ]0, 1[$  qui représente la proportion de vaccinés dans le flux  $\Lambda$  de la population susceptible, alors nous pouvons écrire le modèle avec vaccination à  $(1 - \epsilon)\Lambda$ .

Ainsi nous avons le modèle avec vaccination suivant :


$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= (1 - \epsilon)\Lambda - \beta SI - \mu S \\ \frac{dE}{dt} &= \beta SI - (\mu + \kappa)E \\ \frac{dI}{dt} &= \kappa E - (\mu + \alpha)I\end{aligned}\tag{3.9}$$

En utilisant la méthode de la matrice de prochaine génération pour obtenir le nombre  $R_0$  pour ce nouveau modèle de vaccination, nous obtenons :

- Le point d'équilibre DFE  $x^* = \left(\frac{(1-\epsilon)\Lambda}{\mu}, 0, 0\right)$
- La matrice K est donnée par  $K = \begin{pmatrix} \frac{\beta(1-\epsilon)\Lambda\alpha}{\mu(\alpha+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{\beta(1-\epsilon)\Lambda}{\mu(\gamma+\mu)} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$
- $\hat{R}_0$  correspond au rayon spectral de  $K$

$$\hat{R}_0 = \frac{(1 - \epsilon)\beta\Lambda\kappa}{\mu(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)} = (1 - \epsilon)R_0\tag{3.10}$$

Nous voulons  $\hat{R}_0 = (1 - \epsilon)R_0 < 1$  pour éradiquer la maladie. Alors  $\epsilon > 1 - \frac{1}{R_0}$  et notons que la quantité  $1 - \frac{1}{R_0}$  est le seuil d'immunité collective, c'est-à-dire, le pourcentage d'une population donnée qui est immunisée, contre lequel, si un sujet infecté est introduit, il ne transmettra plus la maladie, puisque les autres sont protégés.

 **Ro et niveau d'immunité de groupe pour différentes maladies évitables par la vaccination**

Maladie	Ro	Seuil immunité de groupe
Variole	5	80 %
Diphtérie	5	80 %
Polio	6	80 - 85 %
Rubéole	6	80 - 85 %
Oreillons	8	85 - 90 %
Coqueluche	15	90 - 95 %
Rougeole	15	90 - 95 %




FIGURE 3.3 –  $R_0$  et seuils d'immunité collective pour les maladies évitables par la vaccination

Notez que le tableau montre que plus la proportion d'individus immunisés dans une communauté est élevée, alors que la probabilité que des individus non immunisés entrent en contact avec un individu infectieux sera plus faible.

Dans l'exemple suivant, nous montrerons que la décomposition  $\mathcal{F} + \mathcal{V}$  n'est pas unique, comme nous avons déjà mentionné à la fin du chapitre précédent.

### 3.2 La décomposition en $\mathcal{F}$ et $\mathcal{V}$ n'est pas unique. Un exemple : Modèle SEIT

Supposons que les individus infectieux sont traités à un taux  $r_2$ , mais que le traitement n'est que partiellement efficace : une fraction  $q$  des individus infectieux traités récupère avec une immunité partielle, et une fraction  $p = 1 - q$  retourne à un stade latent de l'infection. L'ambiguïté de  $R_0$  provient des deux interprétations possibles de l'échec du traitement. Le traitement des personnes infectées de façon latente, à un taux  $r_2$ , est également inclus dans le modèle et entraîne toujours une guérison.

La dynamique du modèle est illustrée dans la Figure 3.4.

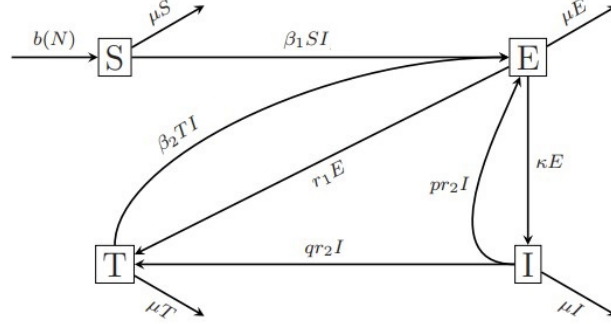


FIGURE 3.4 – Progression de l'infection des individus sensibles ( $S$ ) à travers les compartiments exposés ( $E$ ), infectés ( $I$ ) et traités ( $T$ ) pour le modèle de traitement, de [5]

Ce modèle conserve la structure de base du modèle SEIR de la section 3.1.1, mais le compartiment  $R$  est remplacé par un compartiment d'individus traités  $T$  et standard, plutôt que l'action de masse, est supposée. Comme le traitement ne confère qu'une immunité partielle, les individus traités sont réinfectés à un taux  $\beta_2 T$ . Le taux de recrutement constant utilisé dans l'exemple précédent est généralisé à un taux dépendant de la densité, mais tous les autres paramètres conservent leurs interprétations antérieures. Le modèle de transmission de la maladie comprend les équations différentielles suivantes ainsi que des conditions initiales non négatives :

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= b(N) - \mu S - \beta_1 SI, \\ \frac{dE}{dt} &= \beta_1 SI + \beta_2 TI - (\mu + \kappa + r_1)E + pr_2 I, \\ \frac{dI}{dt} &= \kappa E - (\mu + r_2)I, \\ \frac{dT}{dt} &= -\mu T + r_1 E + qr_2 I - \beta_2 TI. \end{aligned} \tag{3.11}$$

où  $r_1$  est le taux de traitement des personnes exposées,  $\kappa$  est la progression de l'état infectieux et  $b(N)$  est une fonction qui dépend de  $N$  et représente le taux total de nouveaux individus susceptibles.

#### Le terme $pr_2 I$ comme la progression d'un individu infecté

Notons que les compartiments des maladies sont  $E$  et  $I$ . Le terme  $pr_2 I$  est la progression d'un individu infecté à travers des compartiments de la maladie, plutôt que comme une nouvelle infection et notons d'abord que puisque la population totale  $S + E + I + T = N$  est constante, nous ne pouvons nous concentrer que sur l'équation de  $S, E$  et  $I$ .

Avec cette interprétation du terme  $pr_2 I$  nous allons utiliser la méthode de la matrice de prochaine

génération. Pour obtenir le point d'équilibre sans maladie DFE, nous résoudrons alors le système :

$$\begin{aligned} b(N) - \mu S - \beta_1 SI &= 0, \\ \beta_1 SI + \beta_2 TI - (\mu + \kappa + r_1) + pr_2 I &= 0, \\ \kappa E - (\mu + r_2)I &= 0, \\ -\mu T + r_1 E + qr_2 I - \beta_2 TI &= 0 \end{aligned}$$

Rappelons que pour obtenir le point DFE, nous considérons que la population n'a pas d'infection, c'est-à-dire  $I = 0$ . Alors, du système d'équations nous avons :

$$b(N) - \mu = 0, \quad E = T = 0,$$

et comme  $S + E + I + T = N$  alors  $S_0 = N$ . D'où, nous obtenons

$$\mu S_0 = b(S_0). \quad (3.12)$$

L'équilibre DFE est donné par :

$$x^* = (S_0, 0, 0, 0)$$

et remarquons que  $S_0$  est une solution positive de l'équation (3.12).

Maintenant, notons que nous avons la décomposition suivante :

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} 0 \\ \beta_1 SI + \beta_2 TI \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} b(N) \\ pr_2 I \\ \kappa E \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} 0 \\ (\mu + \kappa + r_1)E \\ (\mu + r_2)I \end{pmatrix}. \quad (3.13)$$

Alors,

$$\mathbb{F} = \begin{pmatrix} 0 & \beta_1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad \mathbb{V} = \begin{pmatrix} -(\mu + \kappa + r_1) & pr_2 \\ \kappa & -(\mu + r_2) \end{pmatrix} \quad (3.14)$$

en donnant

$$\mathbb{V}^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\mu + r_2}{pr_2 \kappa - (\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} & \frac{pr_2}{pr_2 \kappa - (\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} \\ \frac{\kappa}{pr_2 \kappa - (\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} & \frac{\mu + \kappa + r_1}{pr_2 \kappa - (\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} \end{pmatrix}$$

et cette expression donne

$$K = -\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\beta_1 \kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - pr_2 \kappa} & \frac{\beta_1(\mu + \kappa + r_1)}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - pr_2 \kappa} \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.15)$$

Alors,  $R_0$  correspond au rayon spectral de  $K$  :

$$R_0 = \rho(K) = \frac{\beta_1 \kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - pr_2 \kappa}. \quad (3.16)$$

En bref, la quantité  $h_1 = \kappa/(\mu + \kappa + r_1)$  est la fraction des individus quittant le compartiment  $E$  qui progressent vers le compartiment  $I$ , et  $h_2 = pr_2/(\mu + r_2)$  est la fraction des individus quittant le compartiment  $I$  qui reviennent dans le compartiment  $E$ . Le produit  $h_1 h_2$  est la fraction des individus exposés qui passent par le compartiment  $I$  au moins une fois, et la somme de ces produits est le nombre prévu de fois qu'un individu exposé passe par le compartiment  $I$ . En multipliant par  $\beta_1/(\mu + r_2)$ , nous obtenons  $R_0$ , puisque chaque fois qu'un individu entre dans le compartiment infectieux  $I$ , il y passe en moyenne  $1/(\mu + r_2)$  unités de temps produisant, en moyenne,  $\beta_1/(\mu + r_2)$  infections secondaires.



### Si l'échec du traitement est considéré comme une nouvelle infection

Si nous considérons que le traitement échoue alors il sera considéré comme une nouvelle infection, alors le terme  $pr_2I$  ne sera pas considéré dans le compartiment  $I$ . Ainsi nous avons la décomposition suivante :

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} 0 \\ \beta_1 SI + \beta_2 TI + pr_2 I \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} b(N) \\ 0 \\ \kappa E \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} 0 \\ (\mu + \kappa + r_1)E \\ (\mu + r_2)I \end{pmatrix}. \quad (3.17)$$

Alors,

$$\mathbb{F} = \begin{pmatrix} 0 & \beta_1 + pr_2 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad \mathbb{V} = \begin{pmatrix} -(\mu + \kappa + r_1) & 0 \\ \kappa & -(\mu + r_2) \end{pmatrix} \quad (3.18)$$

en donnant

$$\mathbb{V}^{-1} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\mu + \kappa + r_1} & 0 \\ -\frac{\kappa}{(\mu + r_2)(\mu + \kappa + r_1)} & -\frac{1}{\mu + r_2} \end{pmatrix}$$

et cette expression donne

$$K = -\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{k(\beta_1 + pr_2)}{(\mu + r_2)(\mu + \kappa + r_1)} & \frac{\beta_1 + pr_2}{\mu + r_2} \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.19)$$

Alors,  $R_0^1$  correspond au rayon spectral de  $K$  :

$$R_0^1 = \rho(K) = \frac{k(\beta_1 + pr_2)}{(\mu + r_2)(\mu + \kappa + r_1)} \quad (3.20)$$

Notez que puisque  $T = 0$  à l'équilibre sans maladie, le terme de réinfection n'apparaît dans aucune des deux linéarisations et le choix de placer le terme  $\beta_2 TI$  dans  $\mathcal{F}$  ou  $\mathcal{V}$  n'a que peu de conséquences pratiques.

### Stabilité de DFE

Le jacobien du système (3.11) autour de  $x^*$  :

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} b'(S_0) - \mu & 0 & 0 \\ 0 & -(\mu + \kappa + r_1) & pr_2 + \beta_1 \\ 0 & \kappa & -(\mu + r_2) \end{pmatrix}.$$

Par conséquent, l'équation de ses caractéristiques

$$(b'(S_0)\mu - \lambda)[(\mu + \kappa + r_1 + \lambda)(\mu + r_2 + \lambda) - \kappa(pr_2 + \beta_1)] = 0.$$

Ici, les valeurs propres de  $J(x^*)$  sont :

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= b'(S_0) - \mu, \\ \lambda_2 &= -\frac{2\mu + \kappa + r_1 + r_2}{2} + \frac{\sqrt{(2\mu + \kappa + r_1 + r_2)^2 + 4\kappa\beta_1 \left(\frac{R_0 - 1}{R_0}\right)}}{2} \\ \lambda_3 &= -\frac{2\mu + \kappa + r_1 + r_2}{2} - \frac{\sqrt{(2\mu + \kappa + r_1 + r_2)^2 + 4\kappa\beta_1 \left(\frac{R_0 - 1}{R_0}\right)}}{2} \end{aligned}$$

Notons que si  $R_0 > 1$  et si  $b'(S_0) < \mu$ , alors  $\lambda_1 < 0$ ,  $\lambda_2 > 0$  et  $\lambda_3 < 0$ . Le point d'équilibre  $x^*$  est donc instable. Tandis que si  $R_0 < 1$  et si  $b'(S_0) < \mu$  nous avons que  $\lambda_1, \lambda_2$  et  $\lambda_3$  sont négatives. Le point  $x^*$  est donc asymptotiquement stable.

Si nous considérons l'échec du traitement comme une nouvelle infection, alors les valeurs propres de  $J(x^*)$  seront

$$\begin{aligned}\Lambda_1 &= b'(S_0) - \mu, \\ \Lambda_2 &= -\frac{2\mu + \kappa + r_1 + r_2}{2} + \frac{\sqrt{(2\mu + \kappa + r_1 + r_2)^2 + 4\kappa(\beta_1 + pr_2) \left(\frac{R_0^1 - 1}{R_0^1}\right)}}{2} \\ \Lambda_3 &= -\frac{2\mu + \kappa + r_1 + r_2}{2} - \frac{\sqrt{(2\mu + \kappa + r_1 + r_2)^2 + 4\kappa(\beta_1 + pr_2) \left(\frac{R_0^1 - 1}{R_0^1}\right)}}{2}\end{aligned}$$

Dans ce cas, si  $R_0^1 > 1$  et si  $b'(S_0) < \mu$ , alors  $\Lambda_1 < 0$ ,  $\Lambda_2 > 0$  et  $\Lambda_3 < 0$ . Le point d'équilibre  $x^*$  est donc instable. Tandis que si  $R_0^1 < 1$  et si  $b'(S_0) < \mu$  nous avons que  $\Lambda_1, \Lambda_2$  et  $\Lambda_3$  sont négatives. Le point  $x^*$  est donc asymptotiquement stable.

Remarquons que mathématiquement, les valeurs de  $R_0$  et  $R_0^1$  nous donnent une estimation du moment où une épidémie peut ou non apparaître, mais la différence réside dans leur interprétation épidémiologique. Notez que dans la seconde interprétation, le taux d'infection est  $\beta_1 + pr_2$  et un individu exposé est censé passer des unités de temps  $\kappa/((\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2))$  dans le compartiment  $I$ . La faille dans ce raisonnement est que l'échec du traitement ne donne pas lieu à un nouvel individu infecté, mais modifie seulement le statut d'infection d'un individu déjà infecté.

### 3.3 L'impact de la biodiversité sur la dynamique d'une maladie [2]

Dans cette section nous allons montrer un exemple sur lequel nous nous concentrons pour éclairer l'utilité potentielle du nombre de reproduction de base et de la méthode de prochaine génération concerne la modélisation éco-épidémiologique des infections parasitaires.

Les effets de la biodiversité sur la transmission de ces zoonoses sont récemment devenus une préoccupation majeure de la santé publique. Les premières recherches sur les effets de la biodiversité ont été menées en 2000 pour la maladie de Lyme, vectorisée par les tiques chez les mammifères, les oiseaux et les reptiles, où l'hypothèse de dilution, c'est-à-dire que la biodiversité pourrait être protectrice contre la transmission de l'agent pathogène, a été énoncée et expliquée par une différence dans la compétence des hôtes à acquérir et à transmettre le parasite.

Des études récentes ont soulevé une question similaire concernant l'échinococcose, maladie parasitaire causée par le ténia *Echinococcus multilocularis* (Em). Ainsi, pour exister et se développer, ce parasite a besoin d'un cycle spécifique (Figure 3.5) : nous le trouvons chez des hôtes définitifs (HD), tels que les canidés et de nombreux autres carnivores sauvages, et des hôtes intermédiaires (HI), principalement des rongeurs sauvages.

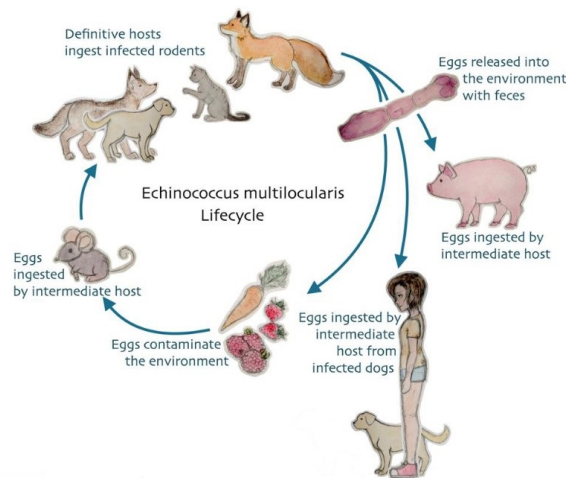
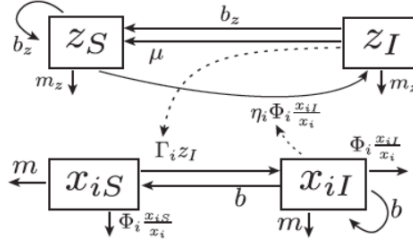


FIGURE 3.5 – Cycle *Echinococcus multilocularis*.

Les HD sont infectées en mangeant des HI et en excréant ensuite des œufs dans leurs fèces, ces dernières étant une source de contamination pour les HI. Les humains sont infectés lorsqu'ils mangent des aliments (fruits, herbes, champignons) contaminés par les excréments de HDs ou potentiellement par contact avec un animal infecté. Il est clair que l'évolution de la population de parasites Em dépend fortement de la "qualité" des chaînes alimentaires entre les HD, en tant que prédateurs, et les HI, en tant que proies. Par conséquent, pour évaluer la persistance du parasite, les éco-épidémiologistes se posent les questions suivantes : Comment la biodiversité des HD, et plus précisément la variabilité de leurs compétences et de leur proportion, peut-elle influencer la dynamique des le parasite.



Symbol	Parameter Definition
$b, b_z$	Birth rate of prey and predator
$m, m_z$	Mortality rate of prey and predator
$k, k_z$	Carrying capacity for prey and predator
$\mu$	Recovery rate of the predator
$\eta_i$	Probability that larvae from vole $i$ mature in a fox
$\Gamma_i$	Rate of infection of voles (i.e. susceptibility)
$\eta_i \Gamma_i$	Competence of prey to be infected and to transmit the parasite
$\Phi_i(x_1, x_2)$	Ingestion rate of prey $i$ (Functional Response)
$\eta_i \Gamma_i \Phi_i(x_1, x_2)$	Force of infection with prey $i$

FIGURE 3.6 – Diagramme épidémiologique de la transmission Em et paramètres impliqués dans le modèle, de [2]

Cette dernière question a été traitée dans [2] où les auteurs se sont concentrés sur la transmission du parasite en Europe de l'Est, où les HD sont des renards roux et les IH deux petits mammifères, le campagnol commun et le campagnol aquatique. En suivant un modèle écologique préliminaire des chaînes alimentaires dans [1], où il a été démontré que la propriété des proies change, c'est-à-dire un changement dans la préférence du prédateur pour une espèce de proie avec une variation de sa densité relative, était une caractéristique des interactions étudiées entre le prédateur et la proie, la transmission du parasite Em a ensuite été décrite à l'aide du diagramme épidémiologique de la Figure 3.6 (où  $i = 1, 2$  désigne un type de proie,  $S$ , resp  $I$ , fait référence aux populations susceptibles d'être capturées, resp infectées), et a été traduite par le système d'équations.

$$\begin{aligned}
\frac{dz_S}{dt} &= b_z z - \left( m_z + (b_z - m_z) \frac{z_S + z_I}{k_z} \right) z_S - z_S \sum_i \eta_i \Phi_i(x_1, x_2) \frac{x_{iI}}{x_i} + \mu z_I \\
\frac{dx_{iS}}{dt} &= b x_i - \left( m + (b - m) \frac{\sum_j x_{jS} + x_{jI}}{k} \right) x_{iS} - \Phi_i(x_1, x_2) \frac{x_{iS}}{x_i} z - z_I \Gamma_i x_{iS} \\
\frac{dz_I}{dt} &= - \left( m_z + (b_z - m_z) \frac{z_S + z_I}{k_z} \right) z_I + z_S \sum_i \eta_i \Phi_i(x_1, x_2) \frac{x_{iI}}{x_i} - \mu z_I \\
\frac{dx_{iI}}{dt} &= - \left( m + (b - m) \frac{\sum_j x_{jS} + x_{jI}}{k} \right) x_{iI} - \Phi_i(x_1, x_2) \frac{x_{iI}}{x_i} z + z_I \Gamma_i x_{iS}
\end{aligned} \tag{3.21}$$

Contrairement aux exemples précédents présentés dans les sous-sections précédentes, dans lesquels la partie non linéaire était quadratique en raison de la loi d'action de masse "SI", ce modèle présente une plus grande complexité, puisque la transmission de la maladie se fait par les interactions des chaînes alimentaires, ce qui implique la forme non linéaire  $\Phi_i$ . Cette fonction, appelée réponse fonctionnelle, est une caractéristique de la modélisation des interactions prédateurs-proies qui représente le taux d'absorption des prédateurs en

fonction de la densité des proies.

Notez qu'en raison de la structure du modèle, nous ne pouvons pas calculer explicitement les points d'équilibre. Donc, avant de calculer le nombre de reproduction, nous allons donner quelques étapes pour réduire le système original (3.21) à une dimension plus petite et appliquer ensuite la méthode de la matrice de prochaine génération.

### Réduire le système original en tenant compte d'une formulation du modèle prédateur-proie.

- a. Nous allons considérer la dynamique de la population sans infection qui est décrite par le système d'EDO suivant :

$$\begin{aligned}\frac{dz}{dt} &= zr_z \left(1 - \frac{z}{k_z}\right) \\ \frac{dx_1}{dt} &= x_1 r \left(1 - \frac{x_1 + x_2}{k}\right) - p_1(x_1, x_2) \Theta(x_1, x_2) z \\ \frac{dx_2}{dt} &= x_2 r \left(1 - \frac{x_1 + x_2}{k}\right) - (1 - p_1(x_1, x_2)) \Theta(x_1, x_2) z\end{aligned}\tag{3.22}$$

où  $p_i(x_1, x_2) \in [0, 1]$ , satisfaisant  $p_1 + p_2 = 1$ , est la proportion de proies  $i$  ingérées par le prédateur en fonction de l'assemblage des proies. La fonction  $\Theta(x_1, x_2)$  est l'alimentation globale, c'est-à-dire la consommation totale de ressources, comme  $\Phi_1(x_1, x_2) + \Phi_2(x_1, x_2)$ .

- b. Nous supposons que le prédateur et la proie sont à l'équilibre  $(z^*, x_1^*, x_2^*)$  pendant plusieurs cycles de vie du parasite et si nous intégrons  $r_z = b_z - m_z$  et  $r = b - m$  dans le système précédent, alors nous obtenons les relations suivantes :

$$\begin{aligned}b_z &= m_z + (b_z - m_z) \frac{z^*}{k_z} \\ b &= m + (b - m) \frac{x_1^* + x_2^*}{k} + \frac{\Phi_i(x_1^*, x_2^*)}{x_i^*} z^* \\ b - \frac{\Phi_i(x_1^*, x_2^*)}{x_1^*} z^* &= m + (b - m) \frac{x_1^* + x_2^*}{k}\end{aligned}\tag{3.23}$$

- c. Si nous évaluons le système original (3.21) à l'équilibre  $(z^*, x_1^*, x_2^*)$  et comme les populations sont à l'équilibre, en utilisant les relations précédentes et  $z_S = z^* - z_I$  alors nous avons que le système d'origine (3.21) est réduit au système suivant :

$$\begin{aligned}\frac{dz_I}{dt} &= -b_z z_I + (z^* - z_I) \sum_i \eta_i \Phi_i(x_1^*, x_2^*) \frac{x_{iI}}{x_i^*} - \mu z_I \\ \frac{dx_{iI}}{dt} &= -b x_{iI} + z_I \Gamma_i(x_i^* - x_{iI})\end{aligned}\tag{3.24}$$

### Existence du point d'équilibre DFE

- a. Pour obtenir l'existence du DFE nous prenons le changement de variables

$$(x_1, x_2) \longmapsto \left( \underbrace{x_1 + x_2}_A, \underbrace{\frac{x_1}{x_1 + x_2}}_y \right)\tag{3.25}$$

alors nous obtenons :

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= rA \left(1 - \frac{A}{k}\right) - \Theta(A)z \\ \frac{dy}{dt} &= r(y - \rho_1(A, y)) \frac{\Theta(A)z}{A}\end{aligned}\tag{3.26}$$

où  $p_1(x_1, x_2) = \rho_1(A, y)$ .

- b. Alors, le système du modèle prédateur-proie peut-être entièrement défini avec les variables  $A$  et  $y$  comme :

$$\begin{aligned}\frac{dz}{dt} &= zr_z \left(1 - \frac{z}{k_z}\right) \\ \frac{dA}{dt} &= rA \left(1 - \frac{A}{k}\right) - \Theta(A)z \\ \frac{dy}{dt} &= r(y - \rho_1(A, y)) \frac{\Theta(A)z}{A}\end{aligned}\tag{3.27}$$

Notons que le nouveau système de dynamique des proies est basée sur ce nouveau couple de variables  $(A, y)$ . Le lien entre les états stables des variables  $(x_1, x_2)$  et des variables  $(A, y)$  est donné par l'équivalence suivante :

$$\left\{ \frac{dx_1}{dt} = 0; \frac{dx_2}{dt} = 0 \right\} \iff \left\{ \frac{dA}{dt} = 0; \frac{dy}{dt} = 0 \right\}.$$

- c. En utilisant l'équivalence précédente, un point d'équilibre  $(z^*, A^*, y^*)$ , pour le nouveau système, satisfait :

$$\begin{aligned}z^* &= k_z, \\ rA^* \left(1 - \frac{A^*}{k}\right) &= \Theta(A^*)z^*, \\ y^* &= \rho_1(A^*, y^*),\end{aligned}\tag{3.28}$$

et par ce changement de variables, nous obtenons le point d'équilibre

$$(z^*, x_1^*, x_2^*, 0, 0, 0).$$

### L'application de la méthode de la matrice de prochaine génération au modèle réduit (3.27)

- a. Du système réduit (3.27) nous pourrions calculer le nombre de reproduction et supposons que les hôtes ont atteint leur équilibre

$$z(t) = z_S + z_I =: Z^*, \quad x_i = x_{iS} + x_{iI} =: x_i^*,$$

et nous définissons  $x = (z_I, x_{1I}, x_{2I})$  les compartiments des individus infectés.

- b. Nous rappelons que le point DFE est

$$x^* = \left( \underbrace{z^*}_{z_S}, \underbrace{x_1^*}_{x_{1S}}, \underbrace{x_2^*}_{x_{2S}}, \underbrace{0}_{z_I}, \underbrace{0}_{x_{1I}}, \underbrace{0}_{x_{2I}} \right).\tag{3.29}$$

- c. Les matrices  $\mathbb{F}$  et  $\mathbb{V}$  sont

$$\mathbb{F} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\eta_1 \Phi_1(x_1^*, x_2^*)}{x_1^*} z^* & \frac{\eta_2 \Phi_2(x_1^*, x_2^*)}{x_2^*} z^* \\ \Gamma_1 x_1^* & 0 & 0 \\ \Gamma_2 x_2^* & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad \mathbb{V} = \begin{pmatrix} -(b_z + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & -b & 0 \\ 0 & 0 & -b \end{pmatrix}.\tag{3.30}$$

- d. Alors la matrice  $K = -\mathbb{F}\mathbb{V}^{-1}$  est

$$K = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\eta_1 \Phi_1(x_1^*, x_2^*)}{bx_1^*} z^* & \frac{\eta_2 \Phi_2(x_1^*, x_2^*)}{bx_2^*} z^* \\ \frac{\Gamma_1 x_1^*}{b_z + \mu} & 0 & 0 \\ \frac{\Gamma_2 x_2^*}{b_z + \mu} & 0 & 0 \end{pmatrix}.\tag{3.31}$$

- e. Donc le nombre de reproduction de base  $R_0$  correspond au rayon spectral de  $K$  :

$$R_0 = \sqrt{\frac{z^* (\eta_1 \Gamma_1 \Phi_1(x_1^*, x_2^*) + \eta_2 \Gamma_2 \Phi_2(x_1^*, x_2^*))}{b(b_z + \mu)}}\tag{3.32}$$

- f. Avec le changement des variables établies dans (3.25), et sous les hypothèses faites dans les sous-sections précédentes pour calculer le point de stabilité  $(z^*, A^*, y^*)$ , nous pouvons réécrire le  $R_0$  évalué en (3.32) comme :

$$R_0 = \sqrt{\frac{z^* \Theta(y^*)}{b(b_z + \mu)}} [A^*(\eta_1 \Gamma_1 - \eta_2 \Gamma_2) + \eta_2 \Gamma_2] \quad (3.33)$$

L'évaluation de l'impact de la biodiversité sur la dynamique du parasite, est donnée par les paramètres  $\Gamma_i$  et les quantités

$$y_i^* = \frac{x_i^*}{x_1^* + x_2^*}, \quad i = 1, 2. \quad (3.34)$$

La section 5 de [2] présente comment la compétence des hôtes intermédiaires peut influencer le comportement du nombre de reproduction de base  $R_0$  exprimé par les équations (3.32) et (3.33).

### 3.4 Persistance d'une maladie

Rappelons que l'étude du nombre de reproduction de base  $R_0$  réside dans l'étude qualitative des EDOs. De plus, nous savons que la méthode de la matrice de prochaine génération nous assure, sous des hypothèses adéquates, que le point DFE est asymptotiquement stable si  $R_0 < 1$  et est instable si  $R_0 > 1$ , et c'est là que nous nous intéressons à l'étude du comportement des personnes infectées et de leur degré de persistance de la maladie, c'est-à-dire, si les maladies restent inchangées dans le temps. Dans cette section, nous introduirons la définition mathématique de la persistance de la maladie.

Nous sommes intéressés par l'étude du comportement de la population infectée au cours du temps et de sa relation avec la présence de la maladie et pour étudier la persistance nous utiliserons le modèle  $SI$ . Le modèle  $SI$  est un classique en épidémiologie mathématique. Nous présentons dans cette partie les résultats d'étude de stabilité proposé dans l'article [9], cette analyse est basée sur le principe d'invariance de LaSalle présenté dans le chapitre 1.

Dans la littérature récente, la méthode de Lyapunov a été utilisée avec succès pour prouver la stabilité globale de l'équilibre endémique. La méthode consiste à trouver une fonction de Lyapunov notée  $V$ , définie positive telle que sa dérivée le long des trajectoires est définie négative. Si la dérivée est seulement semi-définie négative, le principe d'invariance de LaSalle étend le principe de Lyapunov dans certains cas.

Le modèle  $SI$  est la forme la plus simple de tous les modèles de maladie. Des individus naissent dans la simulation sans immunité (susceptible). Une fois infectés et sans traitement, les individus restent infectés et infectieux toute leur vie, et restent en contact avec la population sensible.

La dynamique du modèle est illustrée dans la Figure 3.7.

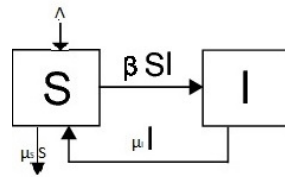


FIGURE 3.7 – Schéma épidémiologique du modèle  $SI$

Où  $\beta$  est le taux d'infection qui contrôle le taux de propagation qui représente la probabilité de transmission d'une maladie entre un individu sensible et un individu infectieux. Tandis que  $\mu_S$  et  $\mu_I$  représentent les taux de natalité et de mortalité, respectivement, pour le modèle. Par souci de simplicité, le modèle suppose un recrutement constant,  $\Lambda$ , d'individus sensibles et Pour maintenir une population constante, supposons que  $\mu_S = \mu_I$ . Par conséquent, le modèle  $SI$  s'écrit comme suit :

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \beta SI - \mu_S \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \mu_I \end{aligned} \quad (3.35)$$

En utilisant la méthode de la matrice de prochaine génération pour obtenir le nombre  $R_0$  pour ce modèle, nous obtenons :

- Le point d'équilibre DFE  $x^* = (S^*, 0) = \left(\frac{\Lambda}{\mu_S}, 0\right)$
- La matrice  $K$  est donnée par  $K = \frac{\beta\Lambda}{\mu_S\mu_I}$
- $R_0$  correspond au rayon spectral de  $K$

$$R_0 = \frac{\beta\Lambda}{\mu_S\mu_I} \quad (3.36)$$

Rappelons que la méthode de la matrice de prochaine génération implique que le point DFE  $x^*$  est instable si  $R_0 > 1$ , mais nous ne sommes pas bien sûr si cette condition est suffisant pour conclure que la maladie est persistante.

Dans ce modèle notons que le point  $x^*$  est l'unique solution du système avec condition initiale  $(S_0, I_0)$  alors. Alors,

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} \|(S(t), I(t)), (S^*, 0)\| = 0$$

et notons que la stabilité du DFE, globalement dans ce cas, signifie que toute solution convergera vers lui. En revanche, l'instabilité de ce point signifie qu'il existe au moins une solution qui ne convergera pas vers lui. Par conséquent, dire que le DFE est instable n'exclut pas la convergence de certaines solutions vers lui, ce qui implique qu'il n'y a donc pas de contradiction avec l'instabilité du point DFE  $x^*$ , ce qui signifie qu'il n'implique pas la persistance de la maladie.

Donc, la notion de persistance est liée au fait d'avoir des solutions qui s'éloignent du point du point d'équilibre. Ainsi nous introduisons la définition suivante.

**Définition 3.1** (Définition de persistance). *Nous disons que la maladie est persistante si*

$$\exists \epsilon > 0, I_0 > 0 \Rightarrow \liminf_{t \rightarrow +\infty} I(t) \geq \epsilon \quad (3.37)$$

En d'autres termes, la persistance signifie que la population infectée reste dans le temps, avec un seuil minimal qui est uniforme dans l'état initial et notons que cette définition nous parle d'un autre point d'équilibre tel que la population initial d'infectés  $I_0$  est non nulle. Ce qui conduit à introduire la notion de point d'équilibre endémique.

**Définition 3.2** (Équilibre endémique (EE)). *L'équilibre endémique, notée  $\bar{x}$ , est l'état dans lequel la maladie ne peut pas être totalement éradiquée mais reste dans la population.*

En général, pour que la maladie persiste dans la population, la classe immunisée, la classe sensible, la classe des infections récentes, la classe infectieuse et la classe de récupération ne doivent pas être nulles à l'état d'équilibre. En d'autres termes, si  $\bar{x}$  est l'état d'équilibre endémique, alors  $\bar{x} \neq \vec{0}$  et notons que ce point d'équilibre ne doit pas d'avoir aucune composante égale à zéro.

Dans le modèle  $SI$  pour que la maladie persiste, nous devons avoir un point d'équilibre satisfaisant  $(S^*, I^*) \neq (0, 0)$ .

### Calcul des points d'équilibre :

Nous résoudrons alors le système :

$$\Lambda - \beta SI - \mu_S S = 0 \quad (3.38)$$

$$\beta SI - \mu_I I = 0. \quad (3.39)$$

De l'équation (3.39) nous avons :

$$I(\beta S - \mu_I) = 0.$$

D'où, si nous supposons que  $I \neq 0$  alors :

$$S^* = \frac{\mu_I}{\beta}.$$

Maintenant, remplaçons dans (3.38) :

$$I^* = \frac{\Lambda}{\mu_I} - \frac{\mu_S}{\beta} = (R_0 - 1) \frac{\mu_S}{\beta}$$

L'équilibre endémique EE est donné par

$$\bar{x} = (S^*, I^*) = \left( \frac{\mu_I}{\beta}, \frac{\mu_S}{\beta} (R_0 - 1) \right) \quad (3.40)$$

Sous l'hypothèse  $R_0 > 1$ , une réalité biologique peut être assurée pour le point d'équilibre endémique EE. nous avons donc le résultat suivant impliquant la persistance de la maladie lorsque  $R_0 > 1$ .

### Étude de la stabilité de l'équilibre endémique (EE)

Avec la définition de l'équilibre endémique EE, nous montrerons ensuite un résultat principal qui porte sur la stabilité globale du point EE. Plus précisément nous avons :

#### Théorème 3.1.

- Si  $R_0 \leq 1$  alors le point DFE  $x^*$  est globalement stable dans  $\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+$ .
- Si  $R_0 > 1$  alors le point DFE  $x^*$  est instable et le point EE  $\bar{x}$  est globalement stable dans l'orthant positif  $\mathcal{O} \subset \mathbb{R}^2$ .

*Démonstration.*

**Cas  $R_0 > 1$  :**

Nous considérons la fonction suivante

$$A(S, I) = S^* g\left(\frac{S}{S^*}\right) + I^* g\left(\frac{I}{I^*}\right)$$

où  $S^*$  et  $I^*$  sont les composantes du point d'équilibre endémique EE et  $g : x \mapsto x - \log x - 2$  pour tout  $x \in \mathbb{R}_+$ .

Nous montrerons que  $A$  est une fonction de Lyapunov. En effet,

- $A(S^*, I^*) = 0$  car

$$\begin{aligned} A(S^*, I^*) &= S^* g(1) + I^* g(1) = g(1)(S^* + I^*) = (1 - \log 1 - 1)(S^* + I^*) \\ &= 0 \end{aligned}$$

- $A$  est définie positive : Pour tout  $(S, I) \neq (S^*, I^*)$ . Nous savons que pour  $x > 0$ ,  $\log x \leq x - 1$ , ainsi  $g(x) \geq 0$ ,  $\forall x > 0$ .

Alors,

$$A(S, I) > 0, \text{ pour tout } (S, I) \neq (S^*, I^*).$$

- $A$  est coercive, c'est-à-dire, si  $\|(S, I)\| \rightarrow +\infty \Rightarrow A(S, I) \rightarrow +\infty$  :

Notons

$$A \geq S^* \frac{S}{S^*} + I^* \frac{I}{I^*} = S + I \geq \|(S, I)\|.$$

Donc,  $A(S, I) \rightarrow +\infty$  quand  $\|(S, I)\|$  tend vers  $+\infty$ .

- $\frac{dA}{dt} \leq 0$  : La question principale est de prouver ce dernier point. Notez que, puisque l'équilibre endémique EE est la solution des équations (3.38)-(3.39), alors les égalités suivantes :

$$\begin{aligned} \Lambda &= \mu_S S + \mu_I I \\ \Lambda &= \mu_S S^* + \mu_I I^*, \end{aligned}$$

de l'équation  $\beta SI - \mu_I I = 0$  se suit que  $\beta S^* I = \mu_I I$  et de l'équation  $\Lambda - \beta SI - \mu_S S = 0$  nous avons

$$\Lambda - \mu_S S = \beta SI^* \Rightarrow \beta SI^* = \frac{\Lambda S}{S^*} - \mu_S S.$$



Alors,

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= S^* \left( \frac{1}{S^*} - \frac{1}{S} \right) (\Lambda - \beta SI - \mu_S S) + I^* \left( \frac{1}{I^*} - \frac{1}{I} \right) (\beta SI - \mu_I I) \\ &= \Lambda - \beta SI - \mu_S S - \Lambda \frac{S^*}{S} + \beta S^* I + \mu_S S^* + \beta SI - \mu_I I - \beta SI^* + \mu_I I^*\end{aligned}$$

et en utilisant les relations ci-dessous nous trouvons que

$$\frac{dA}{dt} = 2\Lambda - \Lambda \frac{S^*}{S} - \Lambda \frac{S}{S^*} = -\frac{\Lambda S^*}{S} \left( 1 - \frac{S}{S^*} \right)^2 \leq 0.$$

Donc,  $A$  est une fonction de Lyapunov.

Par la Proposition 1.1 nous obtenons la stabilité asymptotique du point d'équilibre endémique EE.

Maintenant, nous allons prouver la propriété d'attractive globale du point EE.

Nous considérons la fonction  $\bar{L} : (S, I) \in \mathcal{O} \mapsto \bar{L}(S, I) = -\frac{\Lambda S}{S^*} \left( 1 - \frac{S}{S^*} \right)^2$  où  $\bar{L} = 0 \iff S = S^*$  qui implique que  $\bar{L}$  est nulle sur la droite  $S = S^*$  de l'orthant  $\mathcal{O}$ . Comme le point EE  $(S^*, I^*)$  est le seul ensemble invariant du système du modèle  $SI$  sur la droite  $S = S^*$  alors, par le principe d'invariance de LaSalle 1.3 nous obtenons que le point d'équilibre endémique  $(S^*, I^*)$  est globalement attractif.

Si nous combinons ce fait avec la stabilité asymptotique du point EE, nous avons que le point d'équilibre endémique  $(S^*, I^*)$  est globalement stable par rapport à  $\mathcal{O}$ .

**Cas  $R_0 \leq 1$  :**

Nous travaillons sur l'ensemble  $\tilde{\mathcal{O}} = \{(S, I) \in \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+, S > 0\}$ ; nous considérons le point d'équilibre DFE  $x^* = (S^*, 0)$  et la fonction

$$V(S, I) = S^* g\left(\frac{S}{S^*}\right) + I.$$

Nous montrerons que  $V$  est une fonction de Lyapunov. En effet,

- $V(S^*, 0) = 0$  car

$$\begin{aligned}V(S^*, 0) &= S^* g(1) + 0 = S^* (1 - \log 1 - 1) + 0 = \\ &= 0\end{aligned}$$

- $V$  est semi-définie positive : Pour tout  $(S, I) \neq (S^*, 0)$ . Nous savons que pour  $x > 0$ ,  $\log x \leq x - 1$ , ainsi  $g(x) \geq 0$ ,  $\forall x > 0$ .

Alors,

$$V(S, I) = S^* g\left(\frac{S}{S^*}\right) + I \geq 0$$

- $V$  est coercive : Notons  $g\left(\frac{S}{S^*}\right) = \frac{S}{S^*} - \log\left(\frac{S}{S^*}\right) - 1 \geq \frac{S}{S^*}$ . Alors,

$$V(S, I) \geq S^* \frac{S}{S^*} + I = S + I \geq \|(S, I)\|.$$

Donc,  $V(S, I) \rightarrow +\infty$  quand  $\|(S, I)\|$  tend vers  $+\infty$ .

- $\frac{dV}{dt} \leq 0$  : Notez que, puisque l'équilibre DFE est la solution des équations (3.38)-(3.39), alors les égalités suivantes :

$$\begin{aligned}\Lambda &= \mu_S S^* \\ \mu_S S &= \frac{\Lambda S}{S^*}.\end{aligned}$$

Alors,

$$\begin{aligned}
\frac{dV}{dt} &= \Lambda - \beta SI - \mu_S S - \frac{\Lambda S^*}{S} + \beta S^* I + \mu_S S^* + \beta SI - \mu_I I \\
&= \Lambda - \mu_S S - \Lambda \frac{S^*}{S} + \mu_S S^* - \mu_I I + \beta S^* I \\
&= -\Lambda \frac{S^*}{S} \left(1 - \frac{S}{S^*}\right)^2 - I \left(\mu_I - \frac{\beta \Lambda}{\mu_S}\right)
\end{aligned}$$

et en utilisant les relations ci-dessous et comme  $R_0 \leq 1$  nous trouvons que

$$\frac{dA}{dt} = -\Lambda \frac{S^*}{S} \left(1 - \frac{S}{S^*}\right)^2 - I \mu_I (1 - R_0) \leq 0.$$

Donc,  $V$  est une fonction de Lyapunov.

Ainsi nous assurons l'attractivité globale en  $\bar{\mathcal{O}}$ , et enfin en  $\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+$  depuis  $S(t) \geq \frac{\Lambda}{\mu_S} > 0$  du système d'équations (3.35) ■

Rappelons que si  $R_0 \leq 1$  la maladie disparaît par contre si  $R_0 > 1$  la maladie se stabilise avec les prévalences

$$\frac{\mu_S}{\beta}(R_0 - 1)$$

où la prévalence est la proportion d'une population qui est encore affectée par la maladie à un moment donné.

Finalement nous pouvons trouver dans la littérature plusieurs articles d'épidémiologie mathématique qui examinent la question de l'extinction des maladies versus la persistance des maladies pour les systèmes d'EDO, au moyen d'une analyse globale. Nous pourrions notamment citer le cas des modèles SIR, SIRS, SIS et une extension aux modèles SIR et SIS multi-souches dans [5].

### 3.5 $R_0$ des modèles SIR, SEIR, SEIT

Afin de fournir un cadre pour des calculs pratiques pour montrer le processus de la méthode de prochaine génération, nous avons considéré les modèles SIR, SEIR, SEIT décrits dans les sections précédentes et notons aussi que toutes les analyses sont effectuées sur R open-source.

#### 3.5.1 Modèle SIR

Pour cette section, nous travaillerons avec le modèle SIR suivant

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \mu(N - S) - \beta SI \\
\frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\mu + \gamma)I \\
\frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R.
\end{aligned} \tag{3.41}$$

Notons que ce modèle diffère du modèle du SIR présenté dans le chapitre 2, car il suppose que l'infection circule dans la population avec un taux de mortalité indépendant de la cause  $\mu$  qui est compensée par un taux de natalité  $\mu N$

Nous utilisons le package de R appelé *deSolve* pour intégrer numériquement les équations. Nous intégrerons numériquement une variété de modèles différents. Bien que les modèles diffèrent, la recette de base est généralement la même : (1) définir une fonction R pour le système général d'équations, (2) spécifier les points temporels auxquels nous voulons que l'intégrateur sauvegarde l'état du système, (3) fournir des valeurs pour les paramètres, (4) donner des valeurs initiales pour toutes les variables d'état, et enfin (5) invoquer la fonction R qui effectue l'intégration. Nous utilisons la fonction *ode* dans le package *deSolve*.

Nous appelons le package *deSolve*

```
library(deSolve)
```

Step 1 : Nous définissons la fonction des systèmes d'équations.

```
sirmod=function(t, y, parms){
  # Extraire les variables d'etat du vecteur Y
  S = y[1]
  I= y[2]
  R= y[3]
  # Pull parameter values from parms vector
  beta= parms["beta"]
  mu= parms["mu"]
  gamma= parms["gamma"]
  N = parms["N"]
  # Define equations
  dS = mu*(N+S) - beta*S*I
  dI= beta*S*I- (mu + gamma)*I
  dR= gamma*I- mu*R
  res=c(dS, dI, dR)
  # Return list of gradients
  list(res)}
```

La fonction *ode* résout numériquement les équations différentielles.

Step 2 : Spécifiez les moments auxquels nous voulons enregistrer les états du système, ici nous utilisons 26 semaines avec 10 incréments de temps par semaine comme spécifié dans les temps vectoriels, les valeurs des paramètres (dans ce cas comme spécifié dans les paramètres vectoriels), et les conditions de départ, spécifiées dans *start*).

```
times=seq(0, 26, by = 1/10)
```

Step 3 : Nous modélisons la fraction d'individus dans chaque classe, donc nous fixons  $N = 1$ , et considérons une maladie avec une période infectieuse de deux semaines,  $\alpha = \frac{1}{2}$ , aucune naissance ou décès ( $\mu = 0$ ),  $\Lambda = 5$  et un taux de transmission de deux,  $\beta = 2$ .

```
parms=c(lambda = 5, mu = 0, N = 1, beta= 2, alpha= 1/2)
```

Step 4 : Pour nos conditions de départ, nous supposons que 0,1% de la population initiale est infectée et que la fraction restante est susceptible.

```
start=c(S = 0.998, I = 0.002, R = 0)
```

Step 5 : Alimenter les valeurs de *start*, les *times*, la fonction de gradient et le vecteur de paramètre à la fonction *ode* comme suggéré par *args(ode)*. Pour plus de commodité, nous convertissons la sortie en une trame de données (*ode* renvoie une liste). La fonction *head* montre les 5 premières lignes de *out*, et *round(,3)* arrondit le nombre à trois décimales.

```
out=ode(y=start, times=times, func=sirmod, parms=parms)
out=as.data.frame(out)
head(round(out, 3))
```

En exécutant les lignes précédentes, nous obtenons les résultats suivants

	time	S	I	R
1	0.0	0.998	0.002	0.000
2	0.1	0.998	0.002	0.000
3	0.2	0.997	0.003	0.000
4	0.3	0.996	0.003	0.000
5	0.4	0.996	0.004	0.001
6	0.5	0.995	0.004	0.001

où la dernière ligne du tableau nous dit que le 99,5% des personnes sensibles échappent totalement à l'infection et à ce que 0,1%, soit la taille finale de l'épidémie, soient infectés au cours de l'épidémie et 0,4% de la population est encore infectée.

Nous pouvons tracer le résultat qui est illustré dans la Figure 3.8

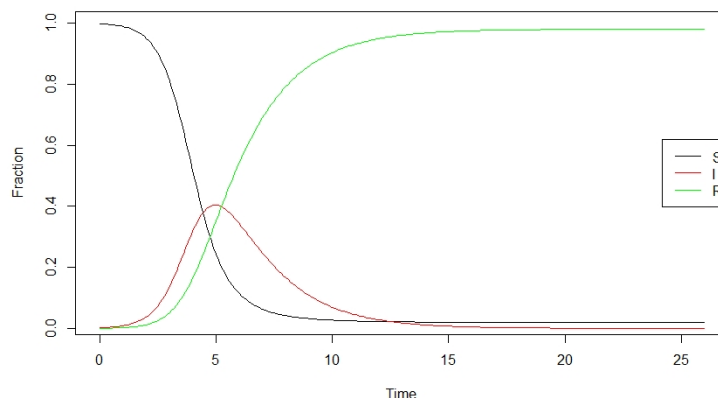


FIGURE 3.8 – Modèle SIR avec des axes gauche et droit

Nous pouvons voir que le modèle prédit une première croissance exponentielle de l'épidémie qui décélère comme sujets sensibles sont épuisés, pour finalement s'éteindre lorsque le nombre de sujets sensibles est trop faible pour maintenir la chaîne de transmission.

### Taille finale de l'épidémie

Le modèle SIR a deux équilibres  $\{S = 1, I = 0, R = 0\}$  qui est instable lorsque  $R_0 > 1$ , et l'équilibre  $\{S^*, I^*, R^*\}$  qui reflète la taille finale de l'épidémie, pour laquelle  $I^* = 0$  car l'épidémie finit par s'éteindre d'elle-même en l'absence de recrutement de sujets sensibles;  $S^*$  est la fraction des sujets qui échappent totalement à l'infection; et  $R^*$  est la taille finale de l'épidémie qui est la fraction des sujets qui seront infectés avant que l'épidémie ne s'éteigne d'elle-même. Pour l'épidémie fermée, il existe une solution mathématique exacte à la taille finale de l'épidémie (ci-dessous). Il est néanmoins utile d'envisager des moyens de calcul pour trouver des équilibres en l'absence de solutions exactes.

Nous utiliserons le paquet *rootSolve* qui tentera de trouver l'équilibre des systèmes d'équations différentielles par l'intégration numérique. La fonction *runsteady* est une fonction de *ode* qui estime l'état d'équilibre d'un système d'équations différentielles ordinaires. Elle requiert les mêmes arguments que *ode*. Pour les conditions initiales variables de *rootSolve*, il devrait trouver plusieurs équilibres stables s'il existe plus d'une solution stable.

```
require(rootSolve)
equil=runsteady(y=c(S=1-1E-5, I=1E-5, R=0),
times=c(0,1E5), func=sirmod, parms=parms)
round(equil$y, 3)
```

Ce qui nous donne les résultats suivants :

```
      S      I      R
0.02 0.00 0.98
```

Ainsi, pour ces paramètres, nous nous attendons à ce que 2% des personnes sensibles échappent totalement à l'infection et à ce que 98%, soit la taille finale de l'épidémie, soient infectés au cours de l'épidémie.

Explorons numériquement comment la taille finale de l'épidémie dépend du  $R_0$ . Rappelons que pour la variante spécifique du SIR, nous travaillons avec  $R_0 = \frac{\beta}{\alpha + \mu} S_0$ , et comme nous étudions le modèle quand  $\mu = 0$ . Dans l'exemple précédent, nous supposons une période infectieuse de deux semaines, c'est-à-dire  $\alpha = \frac{1}{2}$ , nous pouvons donc faire varier  $\beta$  de sorte que  $R_0$  va de 0,1 à 5. Pour un  $R_0$  modéré à important, il a été démontré que cette fraction est d'environ  $1 - \exp(-R_0)$ . Nous pouvons vérifier dans quelle mesure cette approximation tient (Figure 3.9).

```

# Valeurs candidates pour R0 et beta
R0 = seq(0.1, 5, length=50)
betas= R0 * 1/2
# Vecteur des NAs a remplir avec des numeros
f = rep(NA, 50)
# Boucle sur i de 1, 2, ..., 50
for(i in seq(from=1, to=50, by=1)){
  equil=runsteady(y=c(S=1-1E-5, I=1E-5,
R=0), times=c(0,1E5), func=sirmod,
  parms=c(mu=0, N=1, beta=betas[i], alpha=1/2))
  f[i]=equil$y["R"]
}
plot(R0, f, type="l", xlab=expression(R[0]))
curve(1-exp(-x), from=1, to=5, add=TRUE, col="red")

```

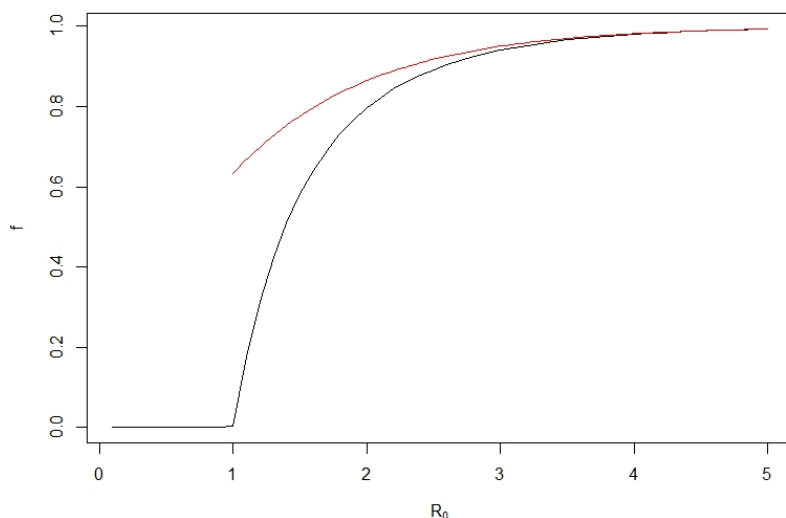


FIGURE 3.9

La figure 3.9 nous montre la taille finale de l'épidémie en fonction du  $R_0$  et la ligne noire est la solution basée sur l'intégration numérique de l'épidémie fermée, et la ligne rouge est l'approximation  $f \approx 1 - \exp(-R_0)$ .

Nous constatons que l'approximation est bonne pour  $R_0 > 2,5$  mais surestime la taille finale de l'épidémie pour  $R_0$  plus petit et est terrible pour  $R_0 < 1$ .

Pour le modèle SIR, il existe une solution mathématique exacte à la fraction de sujets qui échappent à l'infection ( $1-f$ ) donnée par l'équation implicite  $f = \exp(-R_0(1-f))$  ou de manière équivalente  $\exp(-R_0(1-f)) - f = 0$ . Nous pouvons donc aussi trouver la taille finale en appliquant la fonction *uniroot* à l'équation. La fonction *uniroot* permet de trouver des solutions numériques aux équations comportant une variable inconnue.

```

# Definition de la fonction
fn=function(x, R0){
  exp(-(R0*(1-x))) - x
}
1-uniroot(fn, lower = 0, upper = 1-1E-9,
  tol = 1e-9, R0=2)$root

```

ainsi nous obtenons

```
[1] 0.7968121
```

et nous allons vérifier l'approximation

```

# verifier l'exactitude de l'approximation:
exp(-2)-uniroot(fn, lower = 0, upper = 1-1E-9,

```

```
tol = 1e-9, R0=2)$root
```

```
[1] -0.06785259
```

Ainsi, pour  $R_0 = 2$ , la taille finale de l'épidémie est de 79,6% et l'approximation est faussée par environ 6,7 points.

### 3.5.2 Modèle SEIR

Comme nous ne pouvons pas effectuer de calculs symboliques sur R open-source et pour cela au sous-section 3.5.1, nous avons examiné comment utiliser une expression pour effectuer des calculs symboliques dans R. La fonction de citation est une autre façon de définir des expressions mathématiques ; la substitution permet quelques manipulations supplémentaires simples.

Step 1 : Les classes infectées sont  $E$  et  $I$ , appelons-les 1 et 2.

Step 2 : Toutes les nouvelles infections :  $\frac{dE}{dt} = \beta SI$ ,  $\frac{dI}{dt} = 0$

```
F1 = quote(beta * S * I)
F2 = 0
```

Step 3 : Toutes les pertes  $\frac{dE}{dt} = (\mu + \kappa)E$ ,  $\frac{dI}{dt} = (\mu + \alpha)I$

```
Vm1 = quote(mu * E + kappa * E)
Vm2 = quote(mu * I + alpha * I)
```

Step 4 : Tous les transferts gagnés  $\frac{dE}{dt} = 0$ ,  $\frac{dI}{dt} = \kappa E$

```
Vp1 = 0
Vp2 = quote(kappa * E)
```

Step 5 : Soustraire  $V_p$  de  $V_m$

```
V1 = substitute(a - b, list(a = Vm1, b = Vp1))
V2 = substitute(a - b, list(a = Vm2, b = Vp2))
```

Step 6 : Générer les dérivés partiels pour les deux jacobiens

```
f11 = D(F1, "E"); f12 = D(F1, "I")
f21 = D(F2, "E"); f22 = D(F2, "I")
v11 = D(V1, "E"); v12 = D(V1, "I")
v21 = D(V2, "E"); v22 = D(V2, "I")
```

Step 7 : En supposant que  $N = 1$ , l'équilibre sans maladie (DFE) est  $S = 1$ ,  $E = 0$ ,  $I = 0$ ,  $R = 0$ . Nous avons également besoin de valeurs pour d'autres paramètres. En supposant un pas de temps hebdomadaire et quelque chose comme la varicelle, nous pouvons utiliser  $\mu = 1$ ,  $\alpha = 0$ ,  $\beta = 5$ ,  $\Lambda = 1$ ,  $\kappa = 1,2$  et  $N = 1$ .

```
paras=list(S=1, E=0, I=0, R=0, mu=1, alpha=0, beta=5, lambda=1, kappa=1.2, N=1)

f=with(paras,matrix(c(eval(f11),eval(f12),eval(f21),
eval(f22)), nrow=2, byrow=TRUE))

v=with(paras,matrix(c(eval(v11),eval(v12),eval(v21),
eval(v22)),nrow=2, byrow=TRUE))
```

Step 8 : Calculer la plus grande valeur propre de  $f \times \text{inverse}(v)$ . Notez que la fonction inverse des matrices dans R est *solve*.

```
max(eigen(f %*% solve(v))$values)

[1] 2.727273
```

Vérifions que la méthode de la prochaine génération nous permet obtenir pour le modèle SEIR

$$R_0 = \frac{\kappa\beta\Lambda}{\mu(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)}$$

```
R0=with(paras, kappa/(mu*(kappa + mu)) * lambda* beta/(mu + alpha))
[1] 2.727273
```

### 3.5.3 Modèle SEIT

Dans ce partie nous allons considérer que le terme  $pr_2I$  est la progression d'un individu infecté a travers des compartiments de la maladie.

Step 1 : Les classes infectées sont  $E$  et  $I$ , appelons-les 1 et 2.

Step 2 : Toutes les nouvelles infections :  $\frac{dE}{dt} = \beta_1SI + \beta_2TI$ ,  $\frac{dI}{dt} = 0$

```
F1 =quote(beta1*S*I + beta2*T*I)
F2 = 0
```

Step 3 : Toutes les pertes  $\frac{dE}{dt} = (\mu + \kappa + r_1)E$ ,  $\frac{dI}{dt} = (\mu + r_2)I$

```
Vm1 =quote(mu*E+ k*E+ r1*E )
Vm2=quote(mu*I + r2*I)
```

Step 4 : Tous les transferts gagnés  $\frac{dE}{dt} = pr_2I$ ,  $\frac{dI}{dt} = \kappa E$

```
Vp1 =quote( p*r2*I)
Vp2=quote(k*E)
```

Step 5 : Soustraire  $V_p$  de  $V_m$

```
V1 = substitute(a - b, list(a = Vm1, b = Vp1))
V2 = substitute(a - b, list(a = Vm2, b = Vp2))
```

Step 6 : Générer les dérivés partiels pour les deux Jacobiens

```
f11 = D(F1, "E"); f12 = D(F1, "I")
f21 = D(F2, "E"); f22 = D(F2, "I")
v11 = D(V1, "E"); v12 = D(V1, "I")
v21 = D(V2, "E"); v22 = D(V2, "I")
```

Step 7 : En supposant que  $N = 45$ , l'équilibre sans maladie (DFE) est  $S = 45$ ,  $E = 0$ ,  $I = 0$ ,  $T = 0$ . Nous avons également besoin de valeurs pour d'autres paramètres. En supposant un pas de temps hebdomadaire et quelque chose comme la varicelle, nous pouvons utiliser  $\mu = 2$ ,  $\beta_1 = 0.6$ ,  $\beta_2 = 5$ ,  $r_2 = 0.8$ ,  $k = 1.2$ ,  $r_1 = 0.5$ ,  $p = 1$  et  $N = 45$ .

```
paras=list(S=45, E=0, I=0, T=0, mu=2, beta1=.6,beta2=5,
r2=.8, k=1.2, r1 =.5 , p=1,N=45)

f=with(paras,matrix(c(eval(f11),eval(f12),eval(f21),
eval(f22)),nrow=2, byrow=TRUE))

v=with(paras,matrix(c(eval(v11),eval(v12),eval(v21),
eval(v22)),nrow=2, byrow=TRUE))
```

Step 8 : Calculer la plus grande valeur propre de  $f \times \text{inverse}(v)$ . Notez que la fonction inverse des matrices dans R est *solve*.

```
max(eigen(f %*%solve(v))$values)
[1] 0.1621622
```

Vérifions que la méthode de la prochaine génération nous permet obtenir pour le modèle SEIT

$$R_0 = \frac{\kappa\beta_1}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - pr_2\kappa}$$

```
R0=with(paras, (beta1*k)/((mu+k+r1)*(mu+r2)-k*p*r2))
```

```
[1] 0.1621622
```

Tandis que si nous considérons si l'échec du traitement est considéré comme une nouvelle infection. Alors,

Step 1 : Les classes infectées sont  $E$  et  $I$ , appelons-les 1 et 2.

Step 2 : Toutes les nouvelles infections :  $\frac{dE}{dt} = \beta_1 SI + \beta_2 TI + pr_2 I$ ,  $\frac{dI}{dt} = 0$

```
F1 =quote(beta1*S*I + beta2*T*I + p*r2*I)
F2 = 0
```

Step 3 : Toutes les pertes  $\frac{dE}{dt} = (\mu + \kappa + r_1)E$ ,  $\frac{dI}{dt} = (\mu + r_2)I$

```
Vm1 =quote(mu*E+ k*E+ r1*E)
Vm2=quote(mu*I + r2*I)
```

Step 4 : Tous les transferts gagnés  $\frac{dE}{dt} = 0$ ,  $\frac{dI}{dt} = \kappa E$

```
Vp1 = 0
Vp2=quote(k*E)
```

Step 5 : Soustraire  $V_p$  de  $V_m$

```
V1 = substitute(a - b, list(a = Vm1, b = Vp1))
V2 = substitute(a - b, list(a = Vm2, b = Vp2))
```

Step 6 : Générer les dérivés partiels pour les deux Jacobiens

```
f11 = D(F1, "E"); f12 = D(F1, "I")
f21 = D(F2, "E"); f22 = D(F2, "I")
v11 = D(V1, "E"); v12 = D(V1, "I")
v21 = D(V2, "E"); v22 = D(V2, "I")
```

Step 7 : En supposant que  $N = 45$ , l'équilibre sans maladie (DFE) est  $S = 45$ ,  $E = 0$ ,  $I = 0$ ,  $T = 0$ . Nous avons également besoin de valeurs pour d'autres paramètres. En supposant un pas de temps hebdomadaire et quelque chose comme la varicelle, nous pouvons utiliser  $\mu = 2$ ,  $\beta_1 = 0.6$ ,  $\beta_2 = 5$ ,  $r_2 = 0.8$ ,  $k = 1$ ,  $r_1 = 0.5$ ,  $p = 1$  et  $N = 45$ .

```
paras=list(S=45, E=0, I=0, T=0, mu=2, beta1=.6, beta2=5,
r2=.8, k=1.2, r1=.5, p=1, N=45)
```

```
f=with(paras, matrix(c(eval(f11), eval(f12), eval(f21),
eval(f22)), nrow=2, byrow=TRUE))
```

```
v=with(paras, matrix(c(eval(v11), eval(v12), eval(v21),
eval(v22)), nrow=2, byrow=TRUE))
```

Step 8 : Calculer la plus grande valeur propre de  $f \times \text{inverse}(v)$ . Notez que la fonction inverse des matrices dans R est *solve*.

```
max(eigen(f %*% solve(v))$values)
```

```
[1] 0.07659574
```

Vérifions que la méthode de la prochaine génération nous permet obtenir pour le modèle SEIT

$$R_c = \frac{\kappa(\beta_1 + pr_2)}{(\mu + r_2)(\mu + \kappa + r_1)}$$

```
Rc=with(paras, (beta1*k + p*r2*k)/((mu+k+r1)*(mu+r2)))
```

```
[1] 0.07659574
```



# Conclusions

Nous constatons que dans les modèles d'épidémie présentés, les individus de la population peuvent se trouver dans plusieurs compartiments différents, ce qui reflète à la fois les différences de statut d'infection. Parmi les états qui s'appliquent aux personnes infectées, nous soulignons les états dans lesquels les personnes peuvent se trouver immédiatement après avoir été infectées. Ces états jouent un rôle particulier dans la définition et le calcul de  $R_0$  qui est défini comme le rayon spectral de la matrice de la prochaine génération associée au système d'EDO.

Nous avons fourni un schéma pour la construction de la matrice de prochaine génération pour des modèles épidémiologiques et nous avons vu que ce schéma peut être facilement mis en œuvre dans les logiciels mathématiques couramment utilisés.

# Annexe A

## Annexe

### A.1 Théorème de Perron-Frobenius, matrices de Metzler

**Définition A.1** (Matrice de Metzler). *Une matrice dont les termes hors de la diagonale sont positifs, i.e. si  $i \neq j$  alors  $a_{ij} \geq 0$  est appelée une matrice de Metzler.*

**Théorème A.1.** *Si  $A$  est une matrice de Metzler, les conditions suivantes sont équivalentes*

- a. La matrice de Metzler  $A$  est asymptotiquement stable*
- b. La matrice de Metzler  $A$  est inversible et  $-A^{-1} \geq 0$*
- c. Si  $b$  est un vecteur tel que  $b \gg 0$  alors il existe  $x \gg 0$  tel que  $Ax + b = 0$*
- d. Il existe  $c > 0$  tel que  $Ac \ll 0$*
- e. Il existe  $c \gg 0$  tel que  $Ac \ll 0$*

**Théorème A.2** (Perron-Frobenius). *Le rayon spectral d'une matrice positive  $A \geq 0$  est une valeur propre auquel correspond un vecteur propre de l'orthant positif.*

*Si  $A \geq 0$  est en plus irréductible alors le vecteur propre correspondant est dans l'intérieur de l'orthant positif. Ce vecteur est unique, à un coefficient multiplicatif prêt.*

### A.2 Théorème de Varga

Nous allons énoncer un résultat dû à Varga [13, 14] qui est important dans l'élaboration du concept de  $R_0$ .

**Théorème A.3** (Varga). *Soit une matrice de Metzler  $A$ . Il est équivalent de dire, pour toute décomposition de  $A$  de la forme*

$$A = F + V$$

*où  $F \geq 0$  et  $V$  est une matrice de Metzler asymptotiquement stable (équivalent à  $V$  inversible).*

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

# Bibliographie

- [1] V. Baudrot, A. Perasso, C. Fritsh, P. Giraudoux, and F. Raoul, The adaptation of generalist predators' diet in a multi-prey context : insights from new functional responses, *J. Theor. Biol., Ecology*, 97 (2016), pp. 1832-1841.
- [2] V. Baudrot, A. Perasso, C. Fritsh, and F. Raoul, Competence of hosts and complex foraging behavior are two cornerstones in the dynamics of trophically transmitted parasites, *J. Theor. Biol.*, 397 (2016), pp. 158-168.
- [3] L. F. Belbachir. Application du principe de LaSalle pour l'étude de la stabilité d'une classe de systèmes épidémiologiques (SIR). Mémoire de fin d'études de Master, Perturbations, moyennisation et applications aux biomathématiques (PeMAB) (encadré par MadameHadj-Slimane). Université Abou Bekr Belkaid (2013).
- [4] A. Berman, R. J. Plemmons, Nonnegative matrices in the mathematical science, SIAM (1994).
- [5] F. Brauer, P. Van den Driessche & J. Wu. Mathematical Epidemiology. Springer-Verlag. (2008).
- [6] O. Diekmann., J. A. P. Heesterbeek & M. G. Roberts, The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *Interface* : 873-885 (2010).
- [7] J. M. Heffernan., R. J. Smith & L. M. Wahl, Perspectives on the basic reproductive ratio. *Interface* : pp. 281-293 (2005).
- [8] S. Mandal., R. R. Sarkar & S. Sinha, Mathematical models of malaria - a review. *Malaria Journal.*, pp. 1-19 (2018).
- [9] A. Perasso. Introduction to the basic reproduction number in mathematical epidemiology. *ESAIM : Proceedings and surveys.*, Vol. 62 : pp. 123-138 (2018).
- [10] G. Sallet. Mathematical Epidemiology. (2018).
- [11] P. Van den Driessche. Reproduction numbers of infectious disease models., *Infectious Disease Modelling* (2017), pp. 288-303.
- [12] P. Van den Driessche., J. Watmough. Reproduction numbers and subthreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission., *Math. Biosci* (2002) 180 (1), pp. 29-48.
- [13] R. Varga, Factorization and normalized iterative methods, in *Boundary problems in differential equations*, R. Langer, ed., university of Wisconsin Press, 1960, pp. 121-142.
- [14] R. Varga, Matrix iterative analysis, Prentice-Hall, 1962.