

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I
ECOLE NORMALE SUPERIEURE
DEPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES



REPUBLIC OF CAMEROUN

Peace – Work – Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I
HIGHER TEACHER TRAINING COLLEGE
DEPARTMENT OF MATHEMATICS

MODELISATION DE LA DIARRHEE A ROTAVIRUS ET ETUDE DE L'IMPACT D'UNE CAMPAGNE DE VACCINATION

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme des professeurs de
l'enseignement secondaire deuxième grade (Di.P.E.S II)

Par :

BENYOMO ETOGA ADRIEN HERVE
Licencié de Mathématiques, D.I.P.E.S I

Sous la direction
Dr. NKAGUE NKAMBA Léontine
Chargé de cours



Année Académique
2015-2016



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire de Yaoundé I. Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

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

Contact : biblio.centrale.uyi@gmail.com

WARNING

This document is the fruit of an intense hard work defended and accepted before a jury and made available to the entire University of Yaounde I community. All intellectual property rights are reserved to the author. This implies proper citation and referencing when using this document.

On the other hand, any unlawful act, plagiarism, unauthorized duplication will lead to Penal pursuits.

Contact: biblio.centrale.uyi@gmail.com

Dédicace

Je dedie ce mémoire à mes très chers enfants.

Remerciements

Je remercie DIEU tout puissant pour toutes ses oeuvres.

Ma gratitude va à mon directeur de mémoire, NKAGUE NKAMBA LEONTINE, de m'avoir accueilli dans son équipe. La confiance qu'elle m'a fait m'a donné la motivation et le plaisir à découvrir la recherche de manière autonome. Ses qualités mathématiques et humaines font d'elle une personne ressource absolument attractive.

Je tiens à remercier l'ensemble des PROFESSEURS DU DEPARTEMENT DE MATHEMATIQUES, pour leur disponibilité, leurs conseils et leur patience à écouter.

Mes sincères remerciements aux Professeurs TEWA JEAN JULES et BOULCHARD MEWOLI pour leurs esprits d'ouverture, ainsi que pour leurs cours qui m'ont servi de tremplin.

J'adresse mes chaleureux remerciements à KOUAKEP TCHAPTCHIE YANNICK pour son attention sur mes travaux. De nombreuses discussions avec lui m'ont permis de me situer et de faire le point.

J'aimerais aussi remercier mes CAMARADES DU LABO EPIDEMIOLOGIE, pour leurs aide, suggestion, convivialité et esprit de partage durant mes recherches.

Je remercie NGUETCHOUANG NOUKIATCHOP THEOPHILE et BOULIA ETOGA MIREILLE pour leurs aides cruciales tant sur le plan Biologique que Matériel.

Je remercie mes parents de m'avoir élevé dans le culte de l'effort. J'ai une pensée spéciale pour mon feu père ETOGA ENDANGA Francis.

Enfin je remercie les membres de MA FAMILLE pour leur soutien constant et d'avoir supporté mes absences et le peu d'attention dont j'ai fait montre, depuis le début de mes recherches.

Table des matières

INTRODUCTION	1
1 GÉNÉRALITÉS SUR LES VIRUS ET CARACTÉRISTIQUES DU ROTA- VIRUS	3
1.1 Généralités sur les virus	3
1.1.1 Définition et caractéristiques générales	3
1.1.1.1 Définition du mot virus	4
1.1.1.2 Caractéristiques générales	4
1.1.1.3 Contamination et réplication	4
1.1.1.4 Maladies virales	5
1.2 CARACTÉRISTIQUES DES ROTAVIRUS	6
1.2.1 Historiques	6
1.2.2 Structure	6
1.2.3 Transmission et évolution du virus dans l'organisme	6
1.2.4 Signes cliniques	7
1.2.5 Traitement	8
1.2.6 Prévention	8
1.2.7 Couverture géographique de la maladie dans le monde	9
2 OUTILS MATHÉMATIQUES	11
2.1 Rappels sur l'analyse compartimentale	11
2.2 Rappel sur la Loi d'action de masse	11
2.3 Quelques définitions et théorèmes	13
2.4 Les systèmes autonomes	15
2.4.1 Systèmes différentiels et flots	15
2.4.2 Orbite et trajectoire	15
2.4.2.1 Orbite	15

2.4.2.2	Trajectoire	16
2.4.2.3	Orbites spéciales	16
2.5	Quelques méthodes utiles pour montrer la stabilité d'un système différentiel . .	17
2.5.1	Méthode de Lyapunov[28]	17
2.5.2	Critère de Routh-Hurwitz	18
2.5.3	Principe de comparaison de Lakshmikantham et al [14]	19
2.6	Nombre de reproduction de base	20
2.6.0.1	La Next Generation Matrix	21
3	Modélisation mathématique de la maladie	24
3.1	Quelques modèles existant contrôlant le rotavirus	24
3.1.1	Modèle de Castillo-Chavez et al [20]	24
3.1.1.1	Description du modèle	24
3.1.1.2	Résultats	26
3.1.2	Modèle de E.shim et Castillo-Chavez[26]	26
3.2	Présentation du modèle à étudier	28
3.2.1	Hypothèses et Description	28
3.2.2	Équations du modèle	30
3.2.3	Région invariante	32
3.2.4	Point d'équilibre sans maladie (DFE)	33
3.2.5	Le Nombre de reproduction de base effectif R_e et Nombre de reproduction de base R_0	34
3.2.5.1	Le Nombre de reproduction de base effectif R_e	36
3.2.5.2	Le Nombre de reproduction de base R_0	39
3.2.5.3	Le Nombre de reproduction de base effectif avec Traitement R_T	39
3.2.5.4	Le Nombre de reproduction de base effectif avec traitement et première dose de vaccin R_{1VT}	39
3.2.5.5	Nombre de reproduction de base effectif avec traitement et se- conde dose de vaccin R_{2VT}	40
3.3	Stabilité du point d'équilibre sans maladie P^0	40
3.3.1	Stabilité asymptotique	40
3.3.2	Stabilité Globale	43
3.4	Existence du point d'équilibre Endémique avec traitement et vaccination P^* . .	45

3.4.1	Premier cas : Équilibre endémique avec traitement et première dose de vaccin P_{1VT}^*	47
3.4.2	Second cas : Équilibre endémique avec traitement et seconde dose de vaccin P_{2VT}^*	48
4	SIMULATION NUMÉRIQUE DU MODÈLE	50
4.1	Impact du traitement	52
4.1.1	Impact du traitement sur les infectieux	52
4.1.2	Impact indirect du traitement des infectieux sur l'environnement	53
4.2	Impact des deux contrôles stratégiques	53
4.2.1	Impact sur les classes des infectieux	53
4.2.2	Impact de la vaccination sur les susceptibles	54
4.3	Étude de trajectoires planes	55
4.3.1	Premier cas : $R_e < 1$	55
4.3.2	Deuxième cas : $R_e > 1$	56
	Bibliographie	61

Résumé

Les travaux présentés dans ce mémoire, portent sur la modélisation et l'analyse de la dynamique de l'infection à Rotavirus au sein d'une population d'enfants, avec deux contrôles stratégiques : la vaccination des susceptibles et le traitement des infectieux. Nous travaillons avec le modèle de HELLEN NAMAJEJE qui date de 2014. Nous déterminons le point d'équilibre sans maladie, et montrons que sa stabilité dépend d'un paramètre seuil : le Nombre de reproduction de base R_e . Nous déterminons le point d'équilibre endémique et montrons que son existence dépend de ce même paramètre seuil. R_e est obtenu en calculant la 'Next Generation Matrix', puis en utilisant la méthode de Diekmann-Heesterbeek. Nous montrons la stabilité asymptotique locale et globale du DFE en utilisant respectivement le théorème de Varga sur les matrices Metzler stables et le théorème de comparaison de Lakshmikantham. Des simulations numériques faites avec MATLAB permettent de valider ces résultats analytiques et de prévoir un certain nombre de scénarios.

Mots-clés : Système différentiel non linéaire, Disease Free Equilibrium, Équilibre Endémique, Nombre de reproduction de base, Matrice de Metzler. .

Abstract

In this paper, we work on modelisation and analysis of the Rotavirus disease inside children's population, with two strategic controls : vaccination of susceptibles and treatment of infectious children. We work with HELLEN NAMAWEJJE's model (2014). We determined the Disease Free Equilibrium Point and show that its stability depends on a parameter : the basic reproduction number R_e . This parameter is obtained by next generation matrix and Dieckmann-Hessterbeek's method. We study asymptotic stability and global stability using respectively the Varga's theorem on stable Metzler's matrix and Lakshmikantham's theorem comparison. At the end, numerical study helps us to validate analytical results and to preview some scenario.

Key words : Non linear differential system, Disease Free Equilibrium point, Endemic Equilibrium point, the basic reproduction number, Metzler's matrix.

Liste des abréviations

ADN	Acide Desoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	ARN messager
ATP	Adénosine Triphosphate
DFE	Disease Free Equilibrium (Equilibre Sans Maladie)
EE	Equilibre Endémique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PED	Pays en Voie de Développement
PEV	Programme Elargi de Vaccination
PH	Potentiel Hydrogène
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Table des figures

1.1	Structure du Rotavirus	7
1.2	Cycle du Rotavirus	8
1.3	Répartition du Rotavirus dans le monde[23],[21]	10
2.1	modele SIR	12
2.2	modele SIR avec les flux d'individus	12
2.3	Le bilan	21
3.1	Diagramme montrant le flux entre les compartiments	25
3.2	schéma représentant le flux des individus	27
3.3	Diagramme de transmission du rotavirus avec les deux contrôles stratégiques. Le vaccin utilisé ici est le Rotateq, qui se prend en trois doses.	31
4.1	Évolution des infectés en fonction du taux de traitement	52
4.2	Effet du traitement sur l'Environnement	53
4.3	Impact de la vaccination sur les compartiments des infectieux	54
4.4	Impact de la vaccination sur les susceptibles	54
4.5	Capture présentant les valeurs de R_e , R_0 et les valeurs propres de la matrice M définie au (??)	55
4.6	56
4.7	Quelques trajectoires dans le plan des phases (S_1, I_1) pour plusieurs conditions initiales testées sur les paramètres de R_e telles que $R_e < 1$; Les trajectoires se dirigent vers $(S_1^0, 0)$	56
4.8	Pour plusieurs condition initiales de l'état S_1 , il existe un temps t à partir duquel toutes les courbes entre dans un "tuyau". Ceci traduit la stabilité du système.	57
4.9	57

4.10 Quelques trajectoires dans le plan des phases (S_2, I_2) . Plusieurs conditions initiales testées sur les paramètres de R_e telles que $R_e < 1$; Les trajectoires se dirigent vers $(S_2^0, 0)$	57
4.11 Capture présentant les valeurs de R_e, R_0 et les valeurs propres de la matrice M définie au (??)	58
4.12 Quelques trajectoires dans le plan de phase (I_1, I_2) pour plusieurs conditions initiales testées sur les paramètres de R_e telles que $R_e > 1$	58
4.13 Variation des paramètres seuils en fonction du taux de mortalité μ_1 des virions	58

Introduction Générale

La formulation en langage mathématique d'un phénomène concret a suscité la curiosité de beaucoup de mathématiciens depuis des décennies. Les modèles mathématiques décrivant la dynamique d'une maladie infectieuse remontent à Bernoulli [28] en 1766. D'autres travaux majeurs en épidémiologie mathématiques sont dûs, à P. D. Enko'o entre 1873 et 1894. Cependant, on peut dire que les fondations de l'épidémiologie mathématiques basées sur les modèles compartimentaux sont l'oeuvre de Sir Ronald Ross [5]. D'autres mathématiciens comme Alfred Lotka et Vito Volterra, ont bâti de façon indépendante, un modèle conceptuel de base (modèle proie-prédateur) qui demeure une référence aujourd'hui. Yves Cherruault [29] définit la modélisation mathématique comme un processus par lequel un problème du monde réel est interprété en termes de symboles abstraits.

L'épidémiologie s'intéresse aux problèmes de santé publique. En particulier, à la modélisation de la propagation des maladies infectieuses (grippe, méningite, choléra, VIH Sida, Tuberculose,...) susceptibles de provoquer des épidémies.

Les Gastro-entérites sont avec le paludisme et la pneumonie, l'une des premières causes de morbidité et de mortalité infantile (*Pr Robert Black, OMS*). Cette infection est causée par différents agents pathogènes (Rotavirus, Adénovirus, Astrovirus, Norovirus,...); mais près de 42% de cas de morbidité et de mortalité suite aux gastro-entérites sont causés par des Rotavirus. Chaque année, on dénombre environ 500 000 décès dont la plus grande proportion est dans les PEV (Pays en voie de Développement). En 2008, deux vaccins *Rotateq* et *Rotarix* à virus actifs, mais atténués, ont été homologués en vue de prévenir et contrôler la maladie.

Dans ce mémoire, nous nous intéressons à la propagation de l'infection à Rotavirus au sein d'une population d'enfants, avec deux contrôles stratégiques : Le traitement des infectieux et la vaccination des susceptibles. Le but est l'étude de l'impact d'une campagne de vaccination avec le Rotateq, sur une population d'enfants.

Notre mémoire est organisé comme suit :

Au chapitre un, nous donnons des généralités sur les virus, ainsi que les caractéristiques qui

sont propres au Rotavirus.

Au chapitre deux, nous passons en revue quelques outils mathématiques utiles pour la modélisation de l'infection qui nous occupe (rappels sur l'analyse compartimentale, loi d'action de masse, systèmes différentiels et flots, matrice de Metzler, Nombre de reproduction de base, théorèmes permettant d'établir la stabilité du DFE,...)

Au chapitre trois, nous présentons le modèle de Hellen Namaweje. Nous déterminons les paramètres seuils R_e , R_0 et donnons les conditions de stabilité (du DFE) et d'existence (de l'EE) des équilibres; Notamment, nous établissons la stabilité locale du DFE en utilisant le théorème de Varga sur les matrices Metzler stables. Le théorème de Lakshmikantham nous permet d'établir la stabilité globale du point d'équilibre sans maladie.

Au chapitre quatre, des simulations faites avec le logiciel MATLAB, permettent de valider certains résultats analytiques obtenus au chapitre trois. A l'aide des simulations, nous montrons qu'il existe une valeur seuil du taux de mortalité des virions de l'environnement, qui oblige à ne pas se restreindre aux seuls contrôles stratégiques utilisés dans le modèle de HELLEN NAMAWEJJE.

GÉNÉRALITÉS SUR LES VIRUS ET CARACTÉRISTIQUES DU ROTAVIRUS

1.1 Généralités sur les virus

1.1.1 Définition et caractéristiques générales

Les maladies virales telles que la rage, la fièvre jaune, la variole, affectent les humains depuis des lustres.

Concevoir l'existence d'agents infectieux qui n'étaient ni des bactéries, ni des champignons, ni des parasites étaient encore difficile.

Entre 1887 et 1892, le botaniste russe **Dimitri Ivanovski** étudia une maladie végétale, appelée : **la mosaïque du tabac**. Il montra la présence d'agent infectieux dans la sève des plans malades. Mais, Ivanovski pensait qu'il s'agissait d'une toxine ou bien d'une très petite bactérie. En 1898 suite aux travaux du russe, le chimiste hollandais **Martinus Willem Beijerinck** écarta l'hypothèse bactérienne, et il élabore le concept de Contagium vivum fluidum auquel il donne le nom de **virus** ; mot latin signifiant « poison ».

Le virus de la fièvre jaune est le premier virus pathogène de l'Homme à être découvert. Ce dernier est identifié entre 1900 et 1902 grâce à plusieurs chercheurs, notamment, le bactériologiste américain Walter Reed, sur des hypothèses avancées en 1881 par le médecin cubain Carlos Finlay.

En 1935, Le biochimiste américain **Wendell Stanley** cristalisa le virus de la mosaïque du tabac [27]. Il parvint à démontrer qu'il est composé à la fois de protéines et d'acides nucléiques, ce qui constitue une découverte révolutionnaire. Il parvient finalement à isoler l'acide nucléique et à prouver que l'activité du virus est fonction de ce dernier. C'est en 1957 que le biologiste

français **Andre Lwoff** proposa une définition claire et moderne des virus.

Dès lors, le développement de la biologie moléculaire a permis aux scientifiques de progresser dans la compréhension des mécanismes de répllication des virus, dans la réalisation de diagnostics fiables et dans l'élaboration des vaccins.

1.1.1.1 Définition du mot virus

D'après les 36 dictionnaires et recueils, il s'agit d'un microbe qui véhicule les maladies contagieuses.

C'est une particules formée par l'assemblage complexe de protéines et d'acide nucléique (ADN ou ARN) et ayant la propriété de pouvoir se reproduire.

1.1.1.2 Caractéristiques générales

La principale caractéristique d'un virus est liée à son incapacité à se reproduire seul. Il est obligé d'infecter des cellules dont il utilise le matériel de transcription et de traduction pour ses propres besoins : L'information apportée par l'acide nucléique du virus provoque un dérèglement du noyau de la cellule hôte, qui ne synthétise plus son propre acide nucléique, mais celui du virus [24].

1.1.1.3 Contamination et répllication

Les modes de contamination

Ils dépendent à la fois du virus et de l'hôte. Chez les végétaux, Les virus se transmettent surtout par des insectes. Il peut arriver que la plante contaminée infecte l'autre de proche en proche, par un réseau de contact de feuilles. Chez l'homme et chez les animaux, La plupart des contaminations virales se font par les voies respiratoires (virus de la grippe ou de la rougeole) ou sexuelles (VIH, ou se produisent par transmission du virus de la mère à l'embryon à travers la barrière placentaire. Un grand nombre d'infections (exemple de la rage) sont consécutives à des morsures d'animaux ou à des piqûres d'insectes (virus de la fièvre jaune). Le mode de contamination par contact ne concerne que les papillomavirus (virus infectant la peau et les muqueuses).

Répllication des virus

Dès que le virus est au sein de la cellule, il répand son génome contenu dans la capsid viral, et peut dès lors commencer sa répllication. Puisque les virus n'ont pas les outils indispen-

sables à leur réplication, ils utilisent pour leurs propres besoins ceux de la cellule hôte qu'ils envahissent, de même que le matériel transcriptionnel et traductionnel de cette dernière (ARN de transfert, bases, acides aminés, et énergie sous forme d'ATP). Le mode de reproduction des virus, extrêmement varié, repose essentiellement sur le fait que le matériel génétique du virus peut être de l'ADN ou de l'ARN, simple ou double brin.

Si le génome est constitué d'ADN double brin, il passe d'abord dans le noyau (s'il infecte une cellule eucaryote), où il constitue une sorte de chromosome surnuméraire, qui pourra être transcrit en ARN messager (ARNm). Dans le cas de cellules procaryotes, ce matériel supplémentaire reste libre dans le cytoplasme (tout comme celui de la bactérie infectée).

En même temps que se réplique le matériel génétique du virus, les protéines nécessaires à la formation de la capsidie sont synthétisées, par le procédé de transcription en ARNm, puis de traduction de ce dernier. Lorsque l'acide nucléique a été multiplié un grand nombre de fois et que les unités protéiques constituant l'enveloppe virale sont synthétisées, ces composés s'auto-assemblent selon un mécanisme encore inconnu et forment de nouveaux virus. Ainsi, un seul virus peut en générer des milliers d'autres.

Libération des virus

Après l'assemblage de leurs composants, les virus se rassemblent dans le cytoplasme, sous la surface de la membrane. Deux issues sont envisageables :

- Le processus de libération peut s'accompagner d'une destruction de la cellule hôte. Dans ce cas, survient la lyse de la cellule (cas des bactériophages)
- Des bourgeons peuvent se former sur la membrane cellulaire sans détruire cette dernière (cas des infections silencieuses où les virus se répliquent dans l'hôte sans l'endommager.) Mais il peut arriver que la sortie par bourgeonnement détruit qu'en même la cellule.

1.1.1.4 Maladies virales

Une très grande variété de virus provoquent des maladies graves, contagieuses, qui prennent le nom de viroses chez les végétaux. Chez les animaux, les principales maladies d'origines virales sont : Le rhume, la grippe, la varicelle, la rougeole, la mononucléose infectieuse, les oreillons, l'herpès, le zona, la poliomyélite, la fièvre jaune, les verrues, les hépatites. Des maladies plus sévères comme le SIDA, la grippe aviaire, la variole, l'encéphalite, la rage, certaines fièvres hémorragiques comme Ebola sont aussi causées par des virus ; Les rotavirus entraînent une gastro-entérite, infection du tube digestif. Dans la section suivante, il sera question de donner les caractéristiques des Rotavirus.

1.2 CARACTÉRISTIQUES DES ROTAVIRUS

1.2.1 Historiques

Les Rotavirus appartiennent à la famille des *Reoviridae*. Le virus a été identifié en 1973 par *Ruth Bishop* à Melbourne.

Les Rotavirus sont la première cause de diarrhée aiguë sévère du jeune enfant dans le monde ; près de 500 000 décès sont enregistrés chaque année chez les enfants de moins de 5 ans, et cela, à plus de 85 pour cent dans les pays en développement.

En 2001, l'OMS a montré que près de 42% des hospitalisations pour diarrhée de l'enfant de moins de 5 ans sont dues à des Rotavirus (Le pourcentage restant revenant aux Astrovirus, Adenovirus, Norovirus et autres, lesquels causent aussi des diarrhées).

1.2.2 Structure

Les Rotavirus sont des virus non enveloppés de forme icosaédrique, ce sont des virus à ARN double brin et leur capsid est formée de trois couches de protéine. Au microscope électronique ; comme on peut le voir à la figure (1.1), ces virus ont la forme d'une roue, d'où leur nom.

Leur génome est constitué de onze segments codant douze protéines. Sept groupes antigéniques ont été identifiés. La protéine VP6 de la couche intermédiaire de la capsid détermine les sérogroupes, A à G. Trois d'entre eux (A, B et C) infectent les humains, surtout le groupe A. Les protéines de la couche externe, VP4 et VP7, induisent la production d'anticorps neutralisants. La couche interne est formée par VP2, et les protéines VP1 et VP3 sont associées au génome [2].

1.2.3 Transmission et évolution du virus dans l'organisme

La transmission du virus se fait par voie oro-fécale ; essentiellement d'humain à humain. le virus est résistant dans les milieux extérieurs pendant des mois entre 4 et 20 degrés Celsius. La dose pathogène est estimée à environ 10 à 100 particules virales. Un malade excrète près de $10^8 - 10^{10}$ particules par ml de selles, pendant environ 10 jours. l'infection peut survenir par des mains contaminées, les objets, les aliments, l'eau. L'excrétion asymptotique est possible et joue un rôle dans la persistance de la maladie[2].

Les Rotavirus sont très résistants au PH acide de l'estomac et aux enzymes digestives (lipases et protéases). Ils infectent les cellules épithéliales matures de la muqueuse des villosités

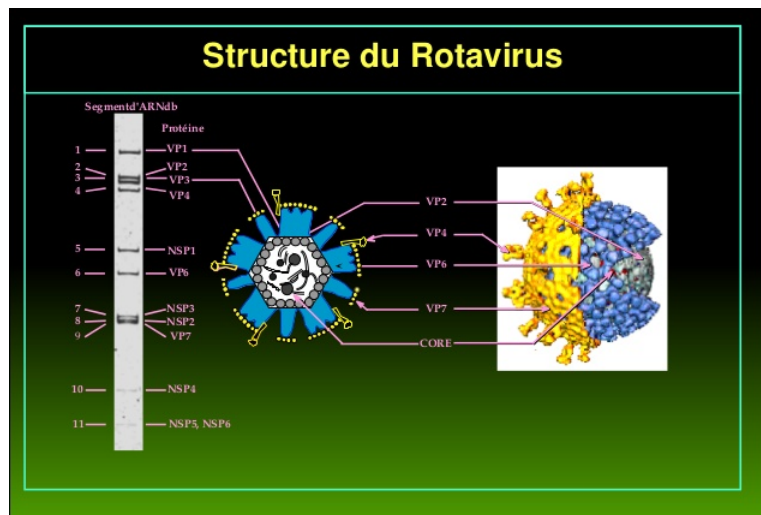


FIGURE 1.1 – Structure du Rotavirus

de l'intestin grêle (entérocytes) ; la destruction partielle de ces dernières entraîne un raccourcissement des villosités, laissant la place à des entérocytes immatures avec une diminution de l'activité enzymatique. Par ce processus, les virus sont absorbés par les cellules épithéliales digestives par endocytose dans une vésicule appelée endosome[2].

L'ARN polymérase va permettre la transcription de l'ARNm viral. Cette action se fait aisément dans l'enveloppe protéique du virus, car l'environnement aqueux des cellules hôtes ralentit le détachement des 2 brins d'ARN, phase initiale de l'ARNm. Le fait que l'ARN viral reste entouré d'une capsid à ce stade, est utile pour déjouer les réponses immunitaires de l'hôte, réponses déclenchées par la présence d'un double brin d'ARN.

Au cours de l'infection, le Rota-virus va ainsi produire un ARN messager à la fois pour leur traduction en protéine, mais également pour la réplication de son génome. La majorité des protéines du Rotavirus vont s'accumuler dans des structures appelées viroplasmes (Structures cytoplasmiques formées au cours de l'infection) où l'ARN est répliqué [2]. Le cycle du Rotavirus dans l'organisme est présenté dans la figure (1.2).

1.2.4 Signes cliniques

Les Rotavirus entraînent une gastro-entérite.

Après une période d'incubation (24 à 72 h), des selles fréquentes et liquides apparaissent soudainement. Le virus pouvant atteindre le foie, ces selles peuvent être claires et accompagnées d'urines foncées. La fièvre s'accompagne parfois de vomissements, surtout chez les nourrissons. La guérison complète survient après 4-7 jours. Mais, une diarrhée sévère sans ré-hydratation

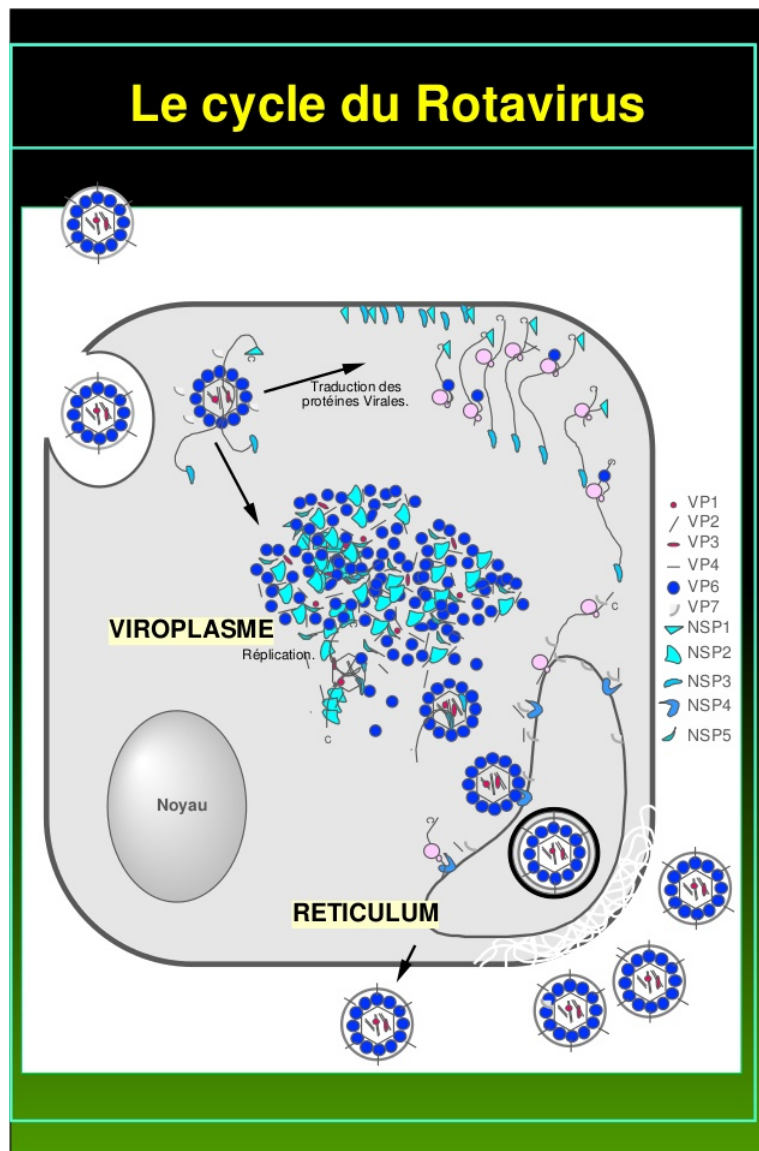


FIGURE 1.2 – Cycle du Rotavirus

adaptée(en eau et électrolytes) peut entraîner la mort [2]. L'association à d'autres pathogènes du système digestif peut jouer un rôle dans la sévérité de la maladie.

1.2.5 Traitement

Il n'existe pas d'agent antiviral spécifique.

Le traitement symptomatique vise à éviter la déshydratation par une ré-hydratation précoce, le plus souvent orale à l'aide de solutions glycoélectrolytiques [2].

1.2.6 Prévention

- Lavage systématique des mains (après être allé aux selles, après nettoyage des fesses d'un nourrisson, avant de préparer, avant de manger) et des surfaces souillées.

- Utilisation de solutions hydro-alcooliques.
- Utilisation d'eau bouillie pour reconstituer le lait en poudre
- Éviter de partager les verres d'eau ou les couverts à table
- Éviter des rapprochements tactiles avec des personnes saines quand on se sait infecté.

Un **Vaccin** oral anti-rotavirus, le **Rotashield**, a été breveté en 1991 et homologué en 1998 [12]. 1.5 millions de doses ont été administrées avant l'interruption de sa commercialisation : quelques cas d'occlusions intestinales fatales par invagination intestinale avaient été associés à la vaccination anti-rotavirus. Depuis 2004, deux nouveaux vaccins (à virus actifs) qui ne montrent plus de risque d'occlusions intestinales fatales, lorsqu'ils sont utilisés chez les nourrissons, sont commercialisés :

- Le **Rotateq**, du laboratoire Merck. Ce vaccin pentavalent, protège contre 5 souches de Rotavirus, dont 4 souches humaines et une d'origine bovine. Le Rotateq est efficace à 98%. Mais il est cher et pas vraiment accessible pour les PED. [25]

- le **Rotarix**, du laboratoire GlaxoSmithKline. Ce dernier vaccin prévient contre une seule souche de Rotavirus, la souche *A*, la plus virulente. Le Rotarix est efficace à 84,7%. [25] Tous administrés par voie orale. Ils sont indiqués dans l'immunisation active des nourrissons à partir de six semaines.

pour le Rotateq, trois doses sont administrées de préférence avant l'âge de 20-22 semaines et terminées avant l'âge de 32 semaines.

pour le Rotarix, deux doses sont administrées à partir de l'âge de 6 semaines et doivent être terminées avant l'âge de 24 semaines.

La vaccination des nourrissons âgés de plus de 6 mois n'est pas recommandée[12].

Le **Cameroun** a inclus le Rotarix au PEV(Programme élargi de vaccination) le 28 Mai 2014. C'est le onzième vaccin du PEV. Ce vaccin est administré aux bébés de 0 à 11 mois. Il est gratuit, résultat d'une collaboration entre le pays et certains organismes tels que l'OMS. Les premières campagnes de vaccination concernaient les régions du Centre, Est et Adamaoua.

1.2.7 Couverture géographique de la maladie dans le monde

Le Rotavirus est présent dans tous les pays du monde. La figure 1.3 donne une vue synoptique de sa répartition dans le monde.

La figure (1.3) montre une concentration de la maladie en Asie (particulièrement en Inde), en Afrique et en Amérique latine. Cela est dû en partie à la médiocrité de l'hygiène et à une faible accessibilité aux soins hospitaliers, par rapport aux habitants des pays développés.



FIGURE 1.3 – Répartition du Rotavirus dans le monde[23],[21]

OUTILS MATHÉMATIQUES

2.1 Rappels sur l'analyse compartimentale

La modélisation épidémiologique conduit presque toujours à l'analyse des systèmes dynamiques. Pour mieux faire cette analyse, il est important de maîtriser quelques notions mathématiques de base.

Dans ce chapitre, nous mettons en place des notions nécessaires à une bonne compréhension de l'étude des modèles.

Dans un modèle compartimental, on répartit les individus d'une population en plusieurs classes ou compartiments (depuis les modèles de Ross(1911), de Kermack et Mac Kendrick(1929)), en désignant par (S) , le compartiment des Susceptibles, (E) celui des Exposés ou infectés, (I) celui des Infectieux, par (R) celui des Rétablis...[?]

Un **Compartiment**, est une réserve dans lequel chaque individu est identique à un autre du point de vue épidémiologique. Dans un compartiment, les individus sont considérés comme des particules. La modélisation va donc consister à décrire le flot de particules entre les différents compartiments. Cela se fait sous l'hypothèse d'homogénéité; c'est à dire que toute particule qui entre dans un compartiment forme immédiatement un bloc avec celles qui s'y trouvaient déjà, en acquérant les mêmes habitudes [?].

2.2 Rappel sur la Loi d'action de masse

Les maladies infectieuses (Tuberculose, Gastro-entérite, Paludisme, Hépatite B, VIH SIDA...) sont provoquées par des micro-organismes tels des virus et bactéries. L'épidémiologie permet de modéliser la dynamique de l'infection, afin de comprendre les causes de ces maladies, de les prévenir et d'esquisser une action réparatrice. Pour modéliser, On divise la population en trois principaux groupes.

2.2. Rappel sur la Loi d'action de masse

- Susceptibles
- Infectieux
- Immunisés(Rétablis).

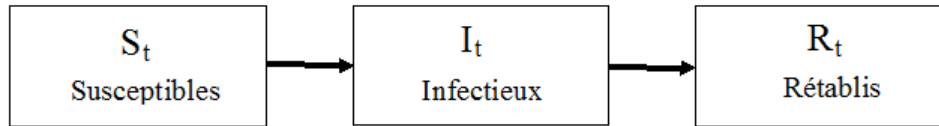


FIGURE 2.1 – modele SIR

Où S_t , I_t et R_t sont respectivement le nombre d'individus susceptibles, infectieux, rétablis au temps t .

D'après Kermack et MacKendrick, dans les intervalles de temps, seule une proportion déterminée d'infectieux va guérir. On suppose que l'apparition de nouveaux cas est proportionnelle au nombre d'individus susceptibles et d'individus infectieux. **C'est la loi d'action de masse.** Si on note β le coefficient de proportionnalité, lequel mesure le degré de contagion, γ la vitesse de guérison, et en faisant le bilan de ce qui entre et sort de chaque compartiment,

on obtient que le nombre de nouveaux cas est : $\beta S_t I_t$

La proportion des infectieux qui guérissent est : γI_t .

On obtient le diagramme (2.2), montrant le flux des individus d'un compartiment à l'autre :

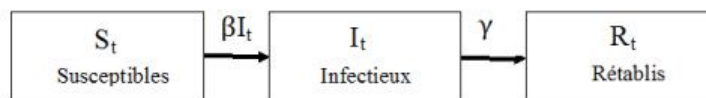


FIGURE 2.2 – modele SIR avec les flux d'individus

On obtient le Système d'équations différentielles suivant, dû à Kermack et MacKendrick :

$$\begin{cases} \dot{S}_{t+1} &= S_t - \beta S_t I_t \\ \dot{I}_{t+1} &= I_t + \beta S_t I_t - \gamma I_t \\ \dot{R}_{t+1} &= R_t + \gamma I_t \end{cases}$$

L'épidémie se développera si $I_{t+1} \geq I_t$, c'est-à-dire, si le nombre d'infectés augmente avec le temps.

Ce qui signifie que : $\beta S_t I_t \geq \gamma I_t$

Ce qui entraîne : $\beta S_t \geq \gamma$

Et donc, que : $S_t \geq \frac{\gamma}{\beta}$

D'après ce modèle de Kermack et MacKendrick, l'épidémie ne se déclenche pas si

$$S_0 \geq \frac{\gamma}{\beta}$$

2.3 Quelques définitions et théorèmes

Définition 2.3.1 Matrice de Metzler

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

Les matrices de Metzler sont utiles en analyse compartimentale, pour répondre aux exigences de la biologie.

Définition 2.3.2 Fonction de Lyapunov [6]

Soit un système différentiel (S) . Une fonction $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ est une fonction de Lyapunov pour le système (S) si elle est décroissante le long des trajectoires du système. Si V est de classe C^1 , cela revient à dire que $\dot{V}(x) \leq 0$ pour tout $x \in \Omega$.

Théorème 2.3.1 Théorème de Lyapunov[6]

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

Théorème 2.3.2 Matrice de Metzler stable

Si $A = (a_{ij}) \in M_n(\mathbb{R})$ est une matrice de Metzler, les assertions suivantes sont équivalentes :

1. La matrice de Metzler A est stable,
2. la matrice A est inversible et $-A^{-1}$ est à termes positifs,
3. Si $b \gg 0$, alors l'équation $Ax + b = 0$ admet une solution $x \gg 0$,
4. Il existe un vecteur $c > 0$, tel que $Ac \ll 0$,
5. Il existe un vecteur $c \gg 0$, tel que $Ac \ll 0$.

Nous donnons une preuve de ce théorème trouvée dans [4]

Preuve :

2.3. Quelques définitions et théorèmes

1. \Rightarrow 2.

La matrice A est stable, alors elle est inversible et le module de stabilité $\alpha(A) < 0$; il existe un scalaire k tel que pour tout $x_0 \in \mathbb{R}^n$, $\|e^{tA}x_0\| \leq ke^{\alpha(A)t}\|x_0\|$

On en déduit que l'intégrale $\int_0^\infty e^{tA}x_0 dt$ est normalement convergente pour tout point x_0 . Par suite, la matrice $\int_0^\infty e^{tA} dt$ est absolument convergente :

En effet, la fonction $t \in \mathbb{R}_+ \rightarrow e^{tA} \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ est dans $L^1(0, \infty)$ et $B = \int_0^\infty e^{tA} dt = -A^{-1}$.

Nous allons déterminer le signe de chacun des coefficients de $B = (b_{ij})$; pour cela considérons la base canonique (e_i) de \mathbb{R}^n ; nous remarquons que :

$$b_{ij} = \langle Be_j, e_i \rangle = (Be_j)_i = \left\langle \int_0^\infty e^{tA} dt e_j, e_i \right\rangle = \int_0^\infty \langle e^{tA} e_j, e_i \rangle dt = \int_0^\infty (e^{tA} e_j)_i dt \geq 0$$

d'où la matrice $-A^{-1} = B$ est positive.

2. \Rightarrow 3.

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

3. \Rightarrow 4.

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

4. \Rightarrow 5.

Soit $\varepsilon > 0$ et $c_1 = c + \varepsilon \sum_{i=1}^{i=n} e_i \gg 0$. Ainsi $Ac_1 = Ac + \varepsilon \sum_{i=1}^{i=n} Ae_i$. Par continuité, on peut choisir $\varepsilon > 0$ suffisamment petit tel que $Ac_1 \ll 0$.

5. \Rightarrow 1.

Considérons dans l'orthant positif l'équation différentielle $\dot{x} = A^T x$. On choisit la fonction $V(x) = \langle c, x \rangle$. Comme par hypothèse $c \gg 0$, alors V est définie positive sur \mathbb{R}_+^n et on a $\dot{V}(x) = \langle c, Ax \rangle = \langle A^T c, x \rangle$.

$\dot{V}(x) = 0$ si et seulement si $x = 0$. Ce qui prouve, en vertu du théorème de Lyapunov que la matrice A^T est asymptotiquement stable et par suite que A est stable puisque A et A^T ont les mêmes valeurs propres. Ce qui achève la démonstration du théorème.

Proposition 2.3.1 *Caractérisation des matrices de Metzler stables.*

Soit M une matrice de Metzler se mettant sous la forme $\begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix}$ M est stable si A et $D - CA^{-1}B$ sont Metzler stables.

Remarque Une matrice de Metzler en dimension 2 se mettant sous la forme $\begin{pmatrix} -a & b \\ c & -d \end{pmatrix}$ avec a, b, c, d tous positifs, est dite de Metzler stable si et seulement si son déterminant est positif.

Définition 2.3.3 Décomposition régulière

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

2.4 Les systèmes autonomes

2.4.1 Systèmes différentiels et flots

Soit un système différentiel :

$$\dot{x} = f(x), \quad x \in U \subset \mathbb{R}^n. \quad (2.1)$$

Une solution du système (??) est une fonction d'un intervalle I de \mathbb{R} à valeur dans U , dérivable sur I et telle que $\dot{x} = f(x(t))$, $t \in I$.

Le problème de Cauchy de (??) est la recherche d'une solution de (??) vérifiant une condition initiale $x(t_0) = a$, $t_0 \in I$, $a \in U$.

Cette solution est notée $x(t, t_0, a)$ et si $t_0 = 0$, elle est simplement notée $x(t, a)$.

Flot.

On pose $\varphi_t(a) = x(t, a)$, pour t fixé. $\varphi_t \rightarrow \mathbb{R}^n$.

Définition 2.4.1 Flot de (??).

Le flot de (??) est une famille de paramètres $\{\varphi_t\}_{t \in \mathbb{R}}$ d'applications définies de $U \rightarrow \mathbb{R}^n$ par $\varphi_t(a) = x(t, a)$.

Définition 2.4.2 Système dynamique.

Un système dynamique sur un espace métrique M est la donnée d'une application $\varphi : T \times M \rightarrow M$ où T est l'espace des temps et vérifiant les conditions :

- (a) $\varphi(0, x) = x, \forall x \in M$
- (b) $\varphi(t + s, x) = \varphi(t, \varphi(s, x)) = \varphi(s, \varphi(t, x))$.

φ est appelé le flot du système.

2.4.2 Orbite et trajectoire

2.4.2.1 Orbite

Une orbite du système dynamique est une classe d'équivalence par la relation \sim telle que :

$$x \sim y \iff \exists t \text{ tel que } y = \varphi(t, x).$$

$$\gamma(x) = \{\varphi(t, x), t \in T\} \text{ orbite de } x.$$

M est une réunion disjointe d'orbites.

2.4.2.2 Trajectoire

Soit $x \in M$, la trajectoire de x est l'application notée $\varphi_x : T \rightarrow M$, définie par $\varphi_x(t) = \varphi(t, x)$.

On alors $\gamma(x) = \varphi_x(T)$.

2.4.2.3 Orbites spéciales

Un point.

C'est-à-dire $\gamma(x_0) = x_0$. Un tel point est appelé point fixe, point d'équilibre ou point stationnaire du système. En conséquence, pour un système dynamique continu $\dot{x} = f(x)$, (ici le temps t est dans \mathbb{R} . Si $t \in \mathbb{Z}$, le système est dit discret) x_* est un équilibre si et seulement si $f(x_*) = 0$.

Orbite fermés, périodiques

Un point x_* de M est périodique de période p si, $\forall t \in T, t + p \in T$ et $\varphi(t + p, x) = x_* = \varphi(t, x_*)$.

x_* est périodique de période p si et seulement si $\varphi(p, x_*) = x_*$. C'est équivalent de dire que sa trajectoire est une fonction p -périodique. $\varphi_{x_*}(t + p) = \varphi_{x_*}(t)$.

Définition 2.4.3 Ensemble invariant

Un sous-ensemble K de U est dit **positivement (respectivement négativement) invariant** par rapport à (??) si $x(t, K) \subset K \forall t \geq 0$ (resp. $t \leq 0$).

K est dit **invariant** si $x(t, K) = K \forall t$.

Définition 2.4.4 Stabilité d'un point d'équilibre

Soit $x_0 \in U$ un point d'équilibre du système (??).

x_0 est un **point d'équilibre stable** pour (??) si $\forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0, \forall x \in U$ avec $\|x(0) - x_0\| < \delta$, la solution $X_t(x(0)) = x(t)$ est définie pour tout $t \geq 0$ et satisfait $\|X_t(x(0)) - x_0\| < \varepsilon$ pour tout $t > 0$.

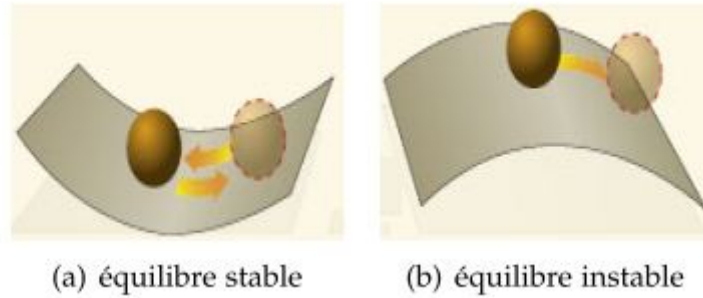
Si de plus il existe δ_0 tel que $0 < \delta_0 < \delta$ et

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

alors, x_0 est asymptotiquement stable.

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

Ces notions de stabilité sont illustrées ci-dessous, par le mouvement d'une boule sur un plan convexe (fig.a) et sur un plan concave (fig.b) :



Définition 2.4.5 *Point d'équilibre attractif*

Un point d'équilibre x_0 est dit **attractif** s'il existe un voisinage $D \subset U$ de x_0 tel que pour toute condition initiale de x commençant dans D , la solution correspondante $X_t(x)$ de (??) est définie pour tout $t \geq 0$ et

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

;

Le point x_0 est dit **globalement attractif** si

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

pour toute condition initiale $x \in U$.

Définition 2.4.6 x_0 est un point d'équilibre **asymptotiquement stable** pour le système (??) s'il est attractif.

2.5 Quelques méthodes utiles pour montrer la stabilité d'un système différentiel

2.5.1 Méthode de Lyapunov[28]

Définition 2.5.1 *Fonction de Lyapunov*

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

- La fonction L est **définie positive** si $L(x_0) = 0$ et $L(x) > 0$ dans un voisinage U_{x_0} de x_0 , pour tout $x \in U_{x_0}$, on a $x \neq x_0$.

- La fonction L est **définie négative** si $-L$ est définie positive ;

- La fonction L est **semi-définie positive** si $L(x_0) = 0$ et $L(x) \geq 0$ dans un voisinage U_{x_0} de x_0 .

- Une fonction L de classe C^1 définie positive et dont la dérivée \dot{L} par rapport au système (??) est définie négative sur U est une **fonction de Lyapunov stricte** pour le système (??).

2.5. Quelques méthodes utiles pour montrer la stabilité d'un système différentiel

Si la fonction L est de classe C^1 , semi-définie positive et $L \leq 0$ pour tout $x \in U$, alors L est une **fonction de LaSalle** pour le système (??).

Théorème 2.5.1 *Stabilité au sens de Lyapunov*

Soit L une fonction de Lyapunov pour le système (??).

- Si la fonction L est définie positive et \dot{L} semi-définie négative sur U , alors le point d'équilibre x_0 est stable pour le système (??).

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

En général, en fonction du système auquel on a à faire, déterminer la fonction de Lyapunov L peut s'avérer très fastidieux. La condition sur la dérivée \dot{L} peut être allégée en employant le **principe d'invariance de LaSalle**.

Théorème 2.5.2 *Principe d'invariance de LaSalle*

Soit U un ouvert positivement invariant de \mathbb{R}^n pour le système (??). Soit $L : U \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction de classe C^1 pour (??) en x_0 telle que :

- $\dot{L}(x) \leq 0$ sur U ;

- On pose $A = \{x \in U; \dot{L}(x) = 0\}$ et B le plus grand ensemble positivement invariant par X et contenu dans A .

Alors, toute solution bornée commençant dans U tend vers l'ensemble B lorsque le temps va à l'infini.

À la différence du théorème de Lyapunov, le théorème d'invariance de LaSalle n'exige pas que L soit définie positive, ni que \dot{L} soit négative. Mais, il ne fournit que des informations sur l'attractivité du système considéré au point d'équilibre considéré.

2.5.2 Critère de Routh-Hurwitz

Définition 2.5.2 *Critère de Routh-Hurwitz*

Soit $D(s)$ le dénominateur de la fonction de transfert d'un système $H(s) = \frac{N(s)}{D(s)}$ avec $D(s) = a_n s^n + \dots + a_1 s + a_0$.

Le critère de Routh-Hurwitz permet de déterminer si les racines de l'équation caractéristique $D(s) = 0$ du système sont à parties réelles positives ou non, sans être obligé de calculer explicitement ces racines.

Principe du critère de Routh-Hurwitz

Condition nécessaire :

2.5. Quelques méthodes utiles pour montrer la stabilité d'un système différentiel

Une condition nécessaire de stabilité est que tous les coefficients de $D(s)$ soient strictement de même signe.

Condition nécessaire et suffisante :

Si la condition nécessaire est vérifiée, il faut construire le tableau de Routh.

Théorème 2.5.3 Routh-Hurwitz

Le système est stable si et seulement si tous les termes de la première colonne sont strictement positifs

- Il y'a autant de racines à partie réelle positive que de changement de signe dans la première colonne.
- L'apparition de lignes de zéros indique l'existence de racines imaginaire pures.

2.5.3 Principe de comparaison de Lakshmikantham et al [14]

Cette approche repose sur le principe de comparaison pour les systèmes dynamiques impulsionnels. Cette approche consiste à trouver un système de comparaison dynamique pour en déduire la stabilité du système d'origine.

Considérons le système dynamique impulsionnel contrôlé suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) &= f(x(t)); & t \neq t_k \\ x(t_k^+) &= \rho(x(t_k)); & t = t_k \\ x(t_0^+) &= x_0 \end{cases} \quad (2.2)$$

Posons $\theta_k = t_{k+1} - t_k$. Le système (??) est supposé vérifier :

Hypothèse 1

1. $f : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ est continue localement Lipschitzienne, $\rho : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ est continue.
2. $\forall i \in \mathbb{N} : t_i < t_{i+1}$ avec $\lim_{k \rightarrow +\infty} t_k \rightarrow +\infty$

Cette hypothèse assure qu'une solution pour le système (??) existe et est définie de manière unique sur un intervalle de temps $[t_0, t_0 + a[$, $a > 0$.

Théorème 2.5.4

Soit $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}_+$ une fonction localement Lipschitzienne. Si :

$$\begin{cases} D^+V(x) &\leq \varphi(V(x)); & t \neq t_k \\ V(\rho(x)) &\leq \eta(V(x)); & t = t_k \end{cases} \quad (2.3)$$

2.6. Nombre de reproduction de base

où $\varphi : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$ est continue, $\eta : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$ supposée non décroissante. Soit $X(t, x_0)$ la solution maximale définie sur $[t_0, +\infty[$ du système impulsionnel suivant :

$$\begin{cases} \dot{X}(t) &= \varphi(X(t)); & t \neq t_k \\ X(t_k^+) &= \eta(X(t_k)); & t = t_k \\ X(t_0^+) &= X_0 \end{cases} \quad (2.4)$$

Alors , $V(x_0) \leq X_0 \Rightarrow V(x(t)) \leq X(t)$, $\forall t \geq t_0$ où $x(t, x_0)$ et la solution du système (??) définie sur $[t_0, +\infty[$.

Soit le système :

$$\begin{cases} \dot{X}(t) &= \tilde{f}(X(t)); & t \neq t_k \\ X(t_k^+) &= \tilde{\eta}(X(t_k)); & t = t_k \\ X(t_0^+) &= X_0 \end{cases} \quad (2.5)$$

vérifiant l'hypothèse 1, où $\tilde{\eta} : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$. On a le résultat suivant :

Théorème 2.5.5

Si les trois conditions suivantes sont vérifiées,

1. Il existe une fonction localement Lipschitzienne $V : B(0, \delta) \rightarrow \mathbb{R}_0$ tel que : $D^+V(x) \leq \tilde{f}(V(x))$ pour tout $t \neq t_k$ où $\tilde{f} : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$ vérifie l'hypothèse 1 ;
2. Il existe $\delta_0 > 0$ tel que $x \in B(0, \delta_0) \subset B(0, \delta)$ implique que : $\rho(x) \in B(0, \delta_0)$ et $V(\rho(x)) \leq \tilde{\rho}(V(x))$, pour tout $k \in \mathbb{N}^*$;
3. Il existe $a, b > 0$, tels que $b\|x\| \leq V(x) \leq \|x\|$ sur $B(0, \delta_0)$. **Alors**, les propriétés de stabilité du système (??) impliquent les propriétés de stabilité du système (??)

2.6 Nombre de reproduction de base

Définition 2.6.1 [28] R_o , le Nombre de reproduction de base.

Soit J la matrice jacobienne du système d'équations différentielles décrivant un modèle compartimental. On peut décomposer J comme somme d'une matrice F (matrice de transmission) et d'une matrice V (matrice de transfert). On appelle **Nombre de reproduction de base** et on note R_o , le rayon spectrale de la matrice $-FV^{-1}$.

Il est impératif de déterminer au préalable, la Next Generation Matrix de van Den Dreiesche et Watmough, dont nous exposons la méthode lue dans [28].

2.6.0.1 La Next Generation Matrix

On fait le bilan de ce qui entre et de ce qui sort de chaque compartiment, comme le montre la figure 2.3.

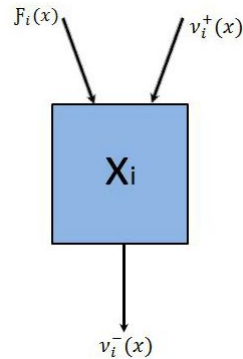


FIGURE 2.3 – Le bilan

$\mathcal{F}_i(x)$ est le taux d'individus nouvellement infectés rejoignant le compartiment i .

$\mathcal{V}_i^+(x)$ est le taux de transfert des individus dans le compartiment i par tout autre cause que l'épidémie (Déplacement, vieillissement, guérison...).

$\mathcal{V}_i^-(x)$ est le taux de transfert des individus hors du compartiment i .

x_i est le nombre (ou concentration) d'individus dans le compartiment i . La différence entre les taux de transfert des individus sortant et entrant dans le compartiment i par d'autres moyens que l'infection est $\mathcal{V}_i(x)$.

La dynamique définie dans le compartiment i est :

$$\dot{x}_i = \mathcal{F}_i(x) + \mathcal{V}_i^+(x) - \mathcal{V}_i^-(x)$$

On suppose que les fonctions sont au moins C^1 . Si on pose $\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i^+(x) - \mathcal{V}_i^-(x)$ le système précédent devient

$$\dot{x}_i = \mathcal{F}_i(x) + \mathcal{V}_i(x)$$

Un état du système x_0 est sans maladie, si les compartiments des infectés sont vides. C'est le « Disease Free Equilibrium » (DFE). On pose

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(P^0) \right] \text{ et } V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(P^0) \right] \text{ avec } 1 \leq i, j \leq m.$$

On calcule FV^{-1} , qui est définie comme la **next génération matrix**. Le rayon spectral de cette matrice est le Nombre de reproduction effectif : $R_e = \rho(FV^{-1})$.

Remarque :

Étant donné un modèle épidémiologique comportant n compartiments ordonnés de telle sorte que les derniers sont des infectés et les m premiers compartiments, les individus libres de l'infection, l'interprétation suivante est donnée à la matrice $-FV^{-1}$:

Considérons un individu infecté introduit dans un compartiment $k > m$ d'une population sans maladie. L'entrée $(i; k)$ de la matrice $-V^{-1}$ est le temps moyen que l'individu passera dans le compartiment i au cours de sa vie, en supposant que l'on a bloqué la ré-infection. L'entrée $(j; i)$ de la matrice F est la vitesse à laquelle un infecté dans le compartiment i produit des infections dans le compartiment j . Ainsi l'entrée $(j; k)$ de $-FV^{-1}$ est le nombre espéré de nouvelles infections dans le compartiment j produit par un individu infecté introduit originellement dans le compartiment k . Le rayon spectral de la matrice $-FV^{-1}$ est le Nombre de reproduction de base. C'est-à-dire $R_0 = \rho(-FV^{-1})$. [6]

Théorème 2.6.1 *Théorème de Varga.*

Soit une matrice de Metzler A inversible. Pour toute décomposition régulière de A de la forme $A = F + V$, les deux assertions suivantes sont équivalentes.

- 1- A est une matrice stable.
- 2- $\rho(-FV^{-1}) < 1$

Preuve[6]

Supposons que A est une matrice stable, alors d'après le théorème 2.3.2, on a $-A^{-1} \geq 0$. Les matrices $V = A - F$ et A étant inversibles, on peut écrire :

$$-FV^{-1} = -F(A - F)^{-1} = -FA^{-1}(I - FA^{-1})^{-1}$$

On note $G = -FA^{-1}$. C'est une matrice positive. Pour chercher son rayon spectral, d'après Perron-Frobenius, il suffit de se restreindre aux vecteurs propres positifs. Soit donc $v > 0$ un vecteur propre de G correspondant à une valeur propre $\lambda \geq 0$, soit $Gv = \lambda v$. On a

$$-FV^{-1}v = G(I - G)^{-1}v = \frac{\lambda}{1 + \lambda}v$$

La matrice $-FV^{-1}$ est positive.

Réciproquement, soit $\mu \geq 0$ une valeur propre relativement à un vecteur propre $v > 0$. Alors $G(I - G)^{-1}v = \mu v$. Les matrices G et $(I + G)^{-1}$ commutent, on en déduit que $Gv = \mu(I + G)v$. Cela entraîne que nécessairement $\mu \neq 1$ et v est un vecteur propre de G relativement à la valeur propre $\frac{\mu}{1 + \mu}$.

2.6. Nombre de reproduction de base

La fonction de \mathbb{R}^+ dans $[0, 1[$, définie par $x \mapsto \frac{x}{1+x}$ est une bijection entre les valeurs propres de $G = -FA^{-1}$ sur celles de $-FV^{-1}$. C'est une fonction monotone. Par conséquent on a

$$\rho(-FV^{-1}) = \frac{\rho(G)}{1 + \rho(G)} < 1.$$

Réciproquement supposons $\rho(-FV^{-1}) < 1$. Alors la matrice $-I - FV^{-1}$ est inversible, c'est en plus une matrice de Metzler. Puisque $\rho(-FV^{-1}) < 1$, on a $\alpha(-I - FV^{-1}) < 1$. C'est donc une matrice de Metzler stable. Son inverse est positive et par conséquent

$$-A^{-1} = (-I - FV^{-1})^{-1} V^{-1} \geq 0$$

Ce qui montre que A est une matrice de Metzler stable d'après le théorème 2.3.2. Cela termine la démonstration.

MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DE LA MALADIE

3.1 Quelques modèles existant contrôlant le rotavirus

3.1.1 Modèle de Castillo-Chavez et al [20]

3.1.1.1 Description du modèle

Il s'agit d'un modèle décrivant l'infection du rotavirus à deux souches. Dans ce modèle, la population est divisée en 8 compartiments. La fraction des individus susceptibles est donné par X . Si on appelle S le nombre total de susceptibles dans la population et N , l'effectif total des individus formant la population, alors $X = \frac{S}{N}$. La fraction Y_i correspond au pourcentage des individus de la population infectés par la souche i . λ_i est la force de l'infection inhérente à la souche i . La fraction Z_i correspond au pourcentage des individus de la population qui sont guéris de l'infection causée par la souche i avec un taux γ_i . La fraction I_i correspond à la fraction d'individus de la population qui sont déjà guéris de l'infection causée par la souche j , ($i \neq j$). L'effectif de la population est constante, et la somme de toutes les fractions est 1. σ_i désigne le paramètre d'immunité croisé ; $\sigma_i \in [0, 1]$. Si $\sigma_j = 0$, dès qu'un individu est infecté par la souche i , il est complètement immunisé contre la souche j . Après la double infection et guérison, les individus migrent vers le compartiment des guéris. On désigne par W le compartiment des guéris. On suppose que la population est constante, le taux de natalité est donc constant, égale au taux de mortalité μ .

Le tableau ci-dessous présente les différentes variables utilisées dans le modèle :

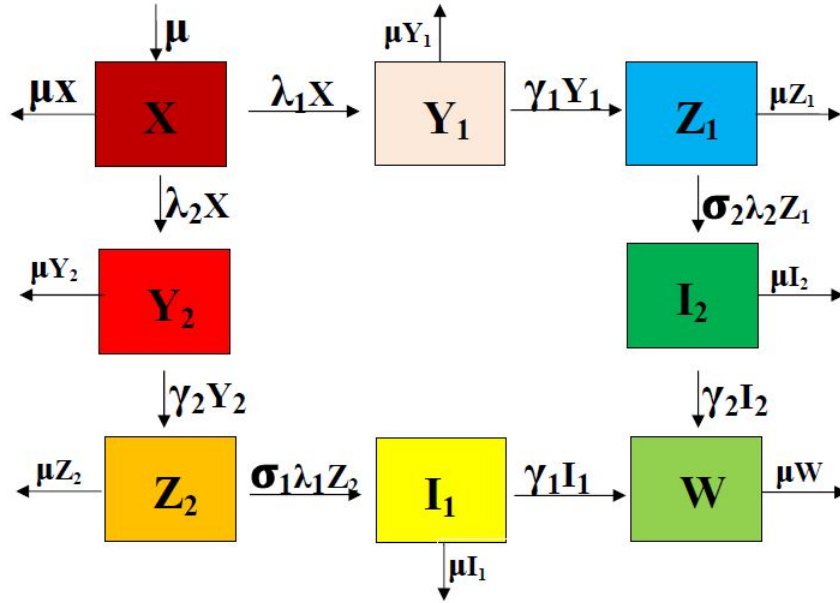


FIGURE 3.1 – Diagramme montrant le flux entre les compartiments

Variables	Définition
X	Proportion des individus susceptibles
Y_i	Proportion des individus infectés par la souche i
Z_i	Proportion des individus guéris de la première infection de souche i
I_i	Proportion des individus infectés par la souche i après l'avoir été par la souche j , $i \neq j$
W	Proportion des individus guéris après les deux contaminations

La figure (3.1), donne une vue synoptique du flux entre les différents compartiments. La modélisation conduit au système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \dot{X} &= \mu(1 - X) - (\lambda_1 + \lambda_2)X, \\ \dot{Y}_i &= \lambda_i X - (\gamma_i + \mu)Y_i, \\ \dot{Z}_i &= \gamma_i Y_i - (\sigma_j \lambda_j + \mu)Z_i, \\ \dot{I}_i &= \sigma_i \lambda_i Z_j - (\gamma_i + \mu)I_i, \\ \dot{W} &= \gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2 - \mu W \end{cases}$$

Les différentes forces d'infection sont $\lambda_i = \beta_i(Y_i + I_i)$ pour $i = 1, 2$. β_i est le taux de contact adéquat par unité de temps entre une personne infectée et un individu susceptible au sein de la population. Un contact adéquat est un contact suffisant pour qu'un infectieux transmette l'infection à un individu susceptible.

3.1.1.2 Résultats

Nombre de reproduction de base

Puisque l'infection est à deux souches, on calcule respectivement R_1 et R_2 , le Nombre de reproduction de base de chacune des infections. On étudie les conditions portant sur R_1 et R_2 pour savoir si les deux infections persisteront ou si l'une ou l'autre persistera ou si aucune des deux ne persistera.

Analyse des Stabilités

On a $R_i = \frac{\beta_i}{\gamma_i + \mu}$. Ce modèle présente 4 équilibres G_i , $i = 1, 2, 3, 4$. G_1 est le disease free equilibrium. Ce point est localement asymptotiquement stable quand $R_1 < 1$ et $R_2 < 1$; Autrement, c'est un point selle. On montre la stabilité globale du point d'équilibre sans maladie en utilisant la fonction de Lyapunov $Y_1 + I_1 + Y_2 + I_2$ et le théorème de Lyapunov-LaSalle.

Si $R_1 > 1$ et $R_2 < \frac{R_1}{1 + \sigma_2(R_1 - 1)\gamma_1/(\gamma_1 + \mu)}$, l'équilibre $G_2 = (\frac{1}{R_1}, \frac{\mu}{\gamma_1 + \mu}(1 - \frac{1}{R_1}), 0, \frac{\gamma_1}{\gamma_1 + \mu}(1 - \frac{1}{R_1}), 0, 0, 0)$ est localement asymptotiquement stable. Ce point est instable si on n'a pas ces conditions. On a un équilibre analogue si $R_1 > 1$.

Si $R_1 > 1$, $R_2 > 1$ et

$$R_2 > \frac{R_1}{1 + \sigma_2(R_1 - 1)\gamma_1/(\gamma_1 + \mu)}$$

$$R_1 > \frac{R_2}{1 + \sigma_1(R_2 - 1)\gamma_2/(\gamma_2 + \mu)}$$

il y'a un équilibre G_4 où les deux souches coexistent.

3.1.2 Modèle de E.shim et Castillo-Chavez[26]

L'influence de l'allaitement sur la dynamique de l'infection du rotavirus chez l'enfant est décrit par le modèle de E.Shim, Banks et Castillo-Chavez[26]. le modèle (voir fig(3.2) comprend les seins de la mère $M(t)$, les susceptibles $S(t)$, les infectieux latents $L(t)$, les infectieux $I(t)$ et les guéris temporaires $R(t)$. On suppose que l'effectif total $N = M + S + L + I + R$ est constant.

Le rôle des antigènes maternels est de protéger l'enfant contre l'infection à rotavirus. Le taux d'infection au rotavirus est réduit par un facteur π avec $0 < \pi < 1$. En fait, on suppose que seule une proportion q de nouveaux nés allaitée par le sein de leurs mères bénéficient de la petite période d'immunité $\frac{1}{\rho}$. β est le taux de transmission; on a $\beta(t) = \beta_0[1 + \beta_1 \cos(2\pi i(t - \tau))]$ où, β_0 est le taux de transmission significatif, β_1 l'amplitude, τ la latence associée à la transmission saisonnière. α le taux des latents qui deviennent infectieux, γ le taux de guérison des infectieux, δ le taux de perte d'immunité des guéris. On obtient le système d'équations différentielles non

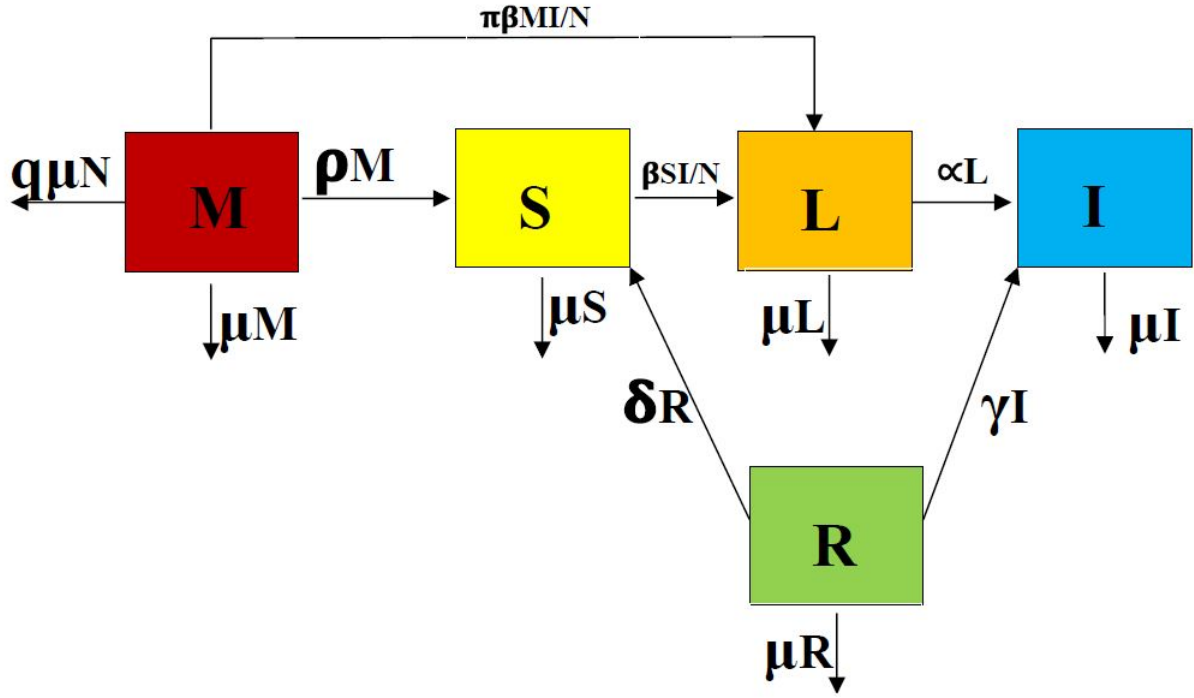


FIGURE 3.2 – schéma représentant le flux des individus

linéaire suivant :

$$\begin{cases} \dot{M} &= q\mu N - \pi\beta MI/N - (\rho + \mu)M \\ \dot{S} &= \mu[(1 - q)N - S] + \rho M - \beta SI/N + \delta R \\ \dot{L} &= \pi\beta MI/N + \beta SI/N - (\alpha + \mu)L \\ \dot{I} &= \alpha L - (\mu + \gamma)I \\ \dot{R} &= \gamma I - (\mu + \delta)R \end{cases}$$

Résultats

Le Nombre de reproduction de base peut être facilement calculé quand $\beta = \beta_0$ et $\beta_1 = 0$. On a :

$$R(q, \rho) = \frac{\alpha\beta_0[\rho + \mu(1 - q(1 - \pi))]}{(\rho + \mu)(\alpha + \mu)(\gamma + \mu)}$$

. On $R_0 = R(0, 0)$.

On montre que si $R(q, \rho) < 1$ alors le point d'équilibre sans maladie est stable. Il est instable quand $R(q, \rho) > 1$. En conséquence, les rotavirus périront si $R_0 < 1$ et proliféreront si $R_0 > 1$. On remarque que $R(q, 0) < R_0$ pour $q \in [0, 1]$.

On observe que même si l'allaitement n'est pas utilisé pour contrôler la maladie, il est capable de réduire la prévalence de l'infection à rotavirus.

3.2 Présentation du modèle à étudier

3.2.1 Hypothèses et Description

Dans notre modèle, nous faisons les hypothèses suivantes :

- Le taux de recrutement des enfants susceptibles est constant, et se fait via la naissance.
- La vaccination donne une immunité temporaire.
- Les infectieux, s'ils ne sont pas traités, guérissent ou meurent.

Dans notre modèle, il y'a deux modes de contrôle stratégique : la vaccination et le traitement. Il y'a 6 classes au total : La classe des susceptibles S , la classe des vaccinés V , la classe des infectieux I , la classe des traités T , la classe des guéris R et l'environnement pathogène E . La population des enfants est divisée en 11 compartiments comme suit :

- La classe des susceptibles est divisée en 3 compartiments :

$S_1(t)$: Nombre de susceptibles recrutés sans vaccination.

$S_2(t)$: Nombre de susceptibles recrutés parmi ceux qui ont perdu leurs immunités après la première dose de vaccin.

$S_3(t)$: Nombre de susceptibles recrutés parmi ceux qui ont perdu leurs immunités après la seconde dose de vaccin.

- La classe des Vaccinés est divisé en 3 compartiments :

$V_1(t)$: Nombre d'enfants vaccinés ayant reçu la première dose de vaccin.

$V_2(t)$: Nombre d'enfants vaccinés ayant reçu la seconde dose de vaccin.

$V_3(t)$: Nombre d'enfants vaccinés ayant reçu la troisième dose de vaccin.

- La classe des infectieux est divisée en 3 compartiments :

$I_1(t)$: Nombre d'enfants infectieux non vaccinés.

$I_2(t)$: Nombre d'enfants infectieux qui ont perdu leurs immunités après la première dose de vaccin.

$I_3(t)$: Nombre d'enfants infectieux qui ont perdu leurs immunités après la seconde dose de vaccin.

- $T(t)$ est le nombre d'enfants traités.

- $R(t)$ est le nombre d'enfants guéris.

- $E(t)$ est la concentration des rotavirus dans l'environnement pathogène, à l'instant t .

Dans ce modèle, Λ désigne le taux de recrutement des enfants susceptibles. Il est constant. Une proportion $1 - \rho$ des recrutés dans S_1 ne sont pas vaccinés, tandis que l'autre proportion ρ rejoint le sous-groupe des vaccinés V_1 .

Le rotavirus peut passer d'un enfant à un autre via des mains contaminées ou par le toucher des surfaces ou d'objets souillés (*Buts et al., 1993; Shim et al., 2001*). Le mode de transmission est essentiellement oro-fécale (*Hochwald et al., 1999*).

Les enfants de S_1 rejoignent le compartiment I_1 quand ils sont exposés à un environnement souillé, ou en effectuant un contact adéquat avec des enfants infectieux. Ils peuvent propager le virus avant et après avoir développé les symptômes (*Parashar et al., 1995*). Ils acquièrent l'infection avec un taux $\Psi(S_1, E, I_j)$ où

$$\Psi(S_1, E, I_j) = \varepsilon_1 S_1 \sum_{j=1}^3 (\theta_j I_j) + \frac{\nu_1 E S_1}{K + E}, \quad j = 1, 2, 3.$$

Ici, ε_1 est le taux de contact entre les susceptibles et l'environnement, K est la concentration des virions pathogènes dans l'environnement.

Les paramètres ε_i et ν_i $i = 1, 2, 3$, mesurent le taux de susceptibilité à contracter la maladie.

les compartiments S_i interagissent avec les compartiments I_j et on peut supposer que $\varepsilon_1 > \varepsilon_2 > \varepsilon_3$ et $\nu_1 > \nu_2 > \nu_3$.

θ_1, θ_2 et θ_3 traduisent le degré d'infectuosité de I_1, I_2 et I_3 . On a $\theta_1 > \theta_2 > \theta_3$ et $\theta_1 + \theta_2 + \theta_3 = 1$.

Une fraction r d'enfants est traités à un taux ω_1 et rejoignent le compartiment T , tandis que l'autre fraction $1 - r$ est supposée guérir naturellement avec un taux α_1 grâce à l'allaitement, endurance, ... (*WHO, 2009; Buts et al., 1993*).

En outre, une proportion ρ d'enfants recrutés rejoignent V_1 pour prendre la première dose de vaccin. Après 4 semaines, ces enfants doivent prendre la seconde dose. Mais à cause du coût du vaccin, du relatif accès aux hôpitaux ou de l'oubli, tous les enfants ne prennent pas la seconde dose. Une fraction η d'enfants de V_1 prend la seconde dose et est vaccinée au taux τ_1 et l'autre fraction $1 - \eta$ ne prend pas; il s'en suit une perte d'immunité. Ces enfants rejoignent le compartiment S_2 au taux κ_1 . Ces derniers contractent l'infection au taux $\Psi(S_2, E, I_j)$ où

$$\Psi(S_2, E, I_j) = \varepsilon_2 S_2 \sum_{j=1}^3 (\theta_j I_j) + \frac{\nu_2 E S_2}{K + E}, \quad j = 1, 2, 3.$$

Dans I_2 , une proportion a est traitée au taux ω_2 , tandis que l'autre proportion $1 - a$ guéri par d'autres voies aux taux α_2 .

Après la première dose, une proportion η rejoint V_2 pour la deuxième dose. Une fraction ϕ prend la troisième dose au taux τ_2 tandis que l'autre proportion ne prend pas; il y'a perte d'immunité et les enfants rejoignent le compartiment S_3 au taux κ_2 . Ils acquièrent l'infection au taux $\Psi(S_3, E, I_j)$ où

$$\Psi(S_3, E, I_j) = \varepsilon_3 S_3 \sum_{j=1}^3 (\theta_j I_j) + \frac{\nu_3 E S_3}{K + E}, \quad j = 1, 2, 3.$$

Quand ces enfants deviennent infectieux, une proportion b d'entre eux est traitée au taux ω_3 , tandis que les enfants de l'autre proportion $1 - b$ guérissent naturellement au taux α_3 . Une proportion β d'enfants de V_3 perdent leurs immunités et reviennent dans S_1 .

Tous les enfants traités dans le compartiment T migrent vers R au taux α_4 . Compte tenu que le traitement peut conférer une certaine immunité comparativement à quand il est absent, on suppose que $\alpha_4 > \alpha_3 > \alpha_2 > \alpha_1$. En outre, les enfants du compartiment R perdent leurs immunités au taux ε_4 .

d_j est le taux de mortalité des infectieux du compartiment I_j à cause du rotavirus.

μ est le taux de mortalité naturel des enfants.

γ est le taux de régénération des virions pathogènes dans l'environnement.

Le taux d'excrétion des virions dans l'environnement par les enfants infectieux du compartiment I_j est σ_j .

μ_1 est le taux de mortalité naturel des rotavirus.

La dynamique de l'infection à rotavirus du modèle de HELLEN NAMAWEJJE est résumée par le diagramme de la figure 3.3

3.2.2 Équations du modèle

La description des flots entre les différents compartiments permet d'avoir le système d'équations suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S}_1 = (1 - \rho)\Lambda - \Psi(S_1, E, I_j) + \varepsilon_4 R - \mu S_1 + \beta V_3 \\ \dot{V}_1 = \rho\Lambda - (1 - \eta)\kappa_1 V_1 - \eta\tau_1 V_1 - \mu V_1 \\ \dot{S}_2 = (1 - \eta)\kappa_1 V_1 - \Psi(S_2, E, I_j) - \mu S_2 \\ \dot{V}_2 = \eta\tau_1 V_1 - (1 - \phi)\kappa_2 V_2 - \phi\tau_2 V_2 - \mu V_2 \\ \dot{V}_3 = \phi\tau_2 V_2 - \beta V_3 - \mu V_3 \\ \dot{S}_3 = (1 - \phi)\kappa_2 V_2 - \Psi(S_3, E, I_j) - \mu S_3 \\ \dot{I}_1 = \Psi(S_1, E, I_j) - \alpha_1(1 - r)I_1 - \omega_1 r I_1 - (\mu + d_1)I_1 \\ \dot{I}_2 = \Psi(S_2, E, I_j) - \alpha_2(1 - a)I_2 - \omega_2 a I_2 - (\mu + d_2)I_2 \\ \dot{I}_3 = \Psi(S_3, E, I_j) - \alpha_3(1 - b)I_3 - \omega_3 b I_3 - (\mu + d_3)I_3 \\ \dot{T} = \omega_1 r I_1 + \omega_2 a I_2 + \omega_3 b I_3 - \alpha_4 T - \mu T \\ \dot{R} = \alpha_1(1 - r)I_1 + \alpha_2(1 - a)I_2 + \alpha_3(1 - b)I_3 + \alpha_4 T - \mu R - \varepsilon_4 R \\ \dot{E} = \gamma E - \mu_1 E + \sigma_1 I_1 + \sigma_2 I_2 + \sigma_3 I_3 \end{array} \right. \quad (3.1)$$

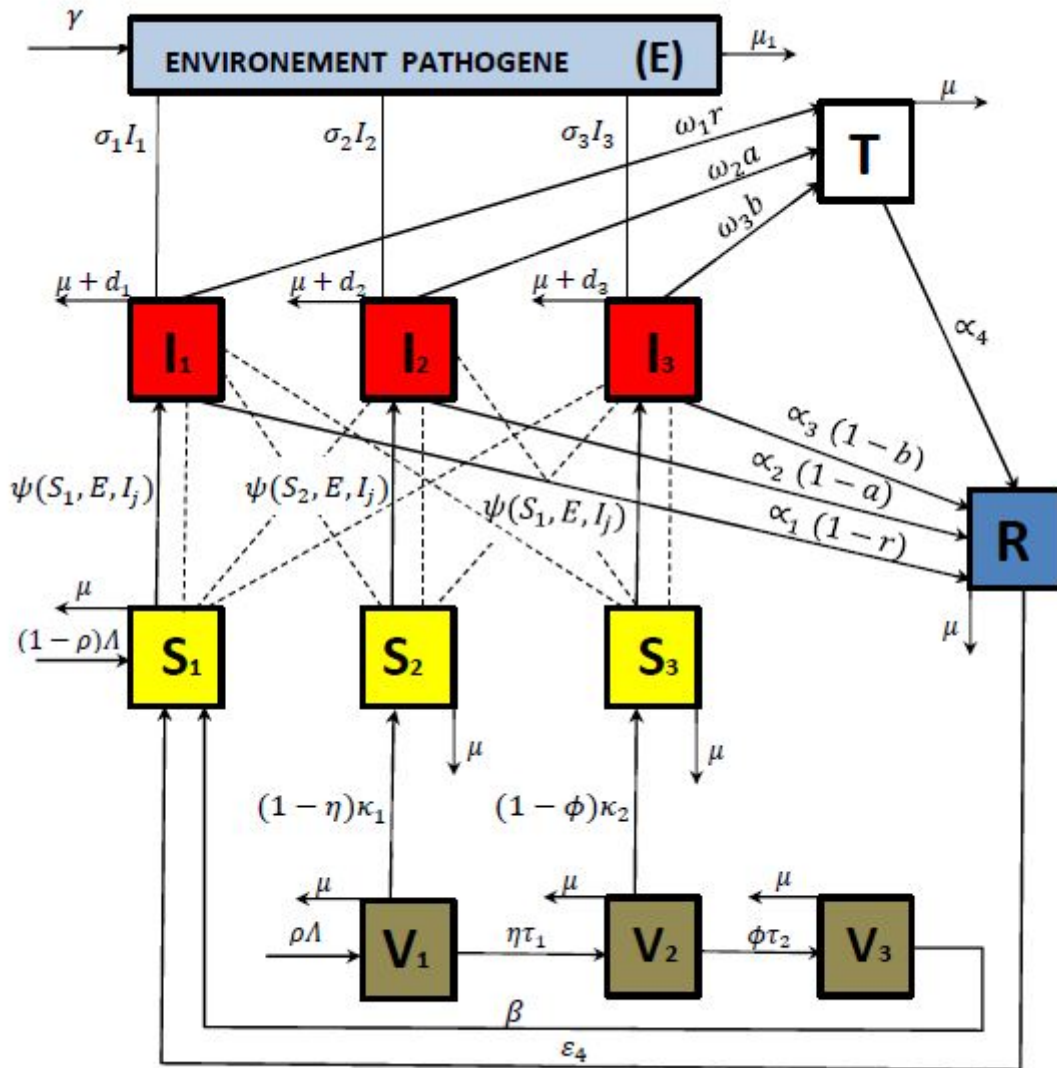


FIGURE 3.3 – Diagramme de transmission du rotavirus avec les deux contrôles stratégiques. Le vaccin utilisé ici est le Rotateq, qui se prend en trois doses.

où,

$$\Psi(S_i, E, I_j) = \varepsilon_i S_i \sum_{j=1}^3 (\theta_j I_j) + \frac{\nu_i E S_i}{K + E}$$

, pour $i=1,2,3$; avec les conditions initiales : $S_1(0) = S_{10}, V_1(0) = V_{10}, S_2(0) = S_{20}, V_2(0) = V_{20}, V_3(0) = V_{30}, S_3(0) = S_{30}, I_1(0) = I_{10}, I_2(0) = I_{20}, I_3(0) = I_{30}, T(0) = T_0, R(0) = R_0$ et $N(0) = N_0$.

3.2.3 Région invariante

Nous supposons que toutes les variables et tous les paramètres du modèle sont positifs à tout instant $t \geq 0$. Pour simplifier, nous prenons ici : $d = d_1 = d_2 = d_3$. La population $N(t)$ des enfants vérifie :

$$\frac{dN(t)}{dt} = \Lambda - \mu N(t) - d(I_1 + I_2 + I_3). \quad (3.2)$$

En l'absence de rotavirus, $d = 0$ donc ,

$$\frac{dN(t)}{dt} \leq \Lambda - \mu N(t) \quad (3.3)$$

En intégrant (??), on obtient successivement, avec les conditions initiales :

$$\Lambda - \mu N(t) \geq (\Lambda - \mu N_0) e^{-\mu t} \quad (3.4)$$

$$N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} - \left(\frac{\Lambda - \mu N_0}{\mu} \right) e^{-\mu t} \quad (3.5)$$

En faisant tendre $t \rightarrow \infty$ dans (??), on obtient :

$$0 \leq N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} \quad (3.6)$$

La population des enfants est donc globalement et asymptotiquement stable.

Les solutions du système (3.1) sont donc dans la région

$$\Omega' = ((S_1, V_1, S_2, V_2, S_3, V_3, I_1, I_2, I_3, T, R) \in \mathbb{R}_+^{11} / S_1 \geq 0, V_1 \geq 0, S_2 \geq 0, V_2 \geq 0, S_3 \geq 0, V_3 \geq 0, I_1 \geq 0, I_2 \geq 0, I_3 \geq 0, T \geq 0, R \geq 0, N \leq \frac{\Lambda}{\mu})$$

En considérant la dernière équation du système (3.1) :

$$\begin{aligned} \dot{E} &= \gamma E - \mu_1 E + \sigma_1 I_1 + \sigma_2 I_2 + \sigma_3 I_3 \\ \dot{E} &\leq \gamma E - \mu_1 E + (\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3) N \end{aligned} \quad (3.7)$$

3.2. Présentation du modèle à étudier

Mais d'après (??), on a $N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$. Cette majoration permet d'écrire que :

$$\dot{E} \leq \gamma E - \mu_1 E + (\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3) \frac{\Lambda}{\mu} \quad (3.8)$$

En intégrant les deux membres de l'inégalité (3.8), on obtient :

$$\begin{aligned} E(t) &\leq A e^{(\gamma - \mu_1)t} + \frac{(\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3)}{\mu(\mu_1 - \gamma)} \Lambda \\ &\leq \left[\frac{A\mu(\mu_1 - \gamma)}{(\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3)\Lambda} e^{-(\gamma - \mu_1)t} + 1 \right] \frac{(\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3)}{\mu(\mu_1 - \gamma)} \Lambda \end{aligned}$$

En faisant tendre $t \rightarrow \infty$, on obtient :

$$0 \leq E(t) \leq \frac{(\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3)}{\mu(\mu_1 - \gamma)} \Lambda$$

pourvu que $\mu_1 \geq \gamma$.

Ainsi, l'ensemble :

$$\begin{aligned} \Omega = &((S_1, V_1, S_2, V_2, S_3, V_3, I_1, I_2, I_3, T, R) \in \mathbb{R}_+^{11} / S_1 \geq 0, V_1 \geq 0, S_2 \geq 0, V_2 \geq 0, S_3 \geq 0, \\ &V_3 \geq 0, I_1 \geq 0, I_2 \geq 0, I_3 \geq 0, T \geq 0, R \geq 0, 0 \leq N \leq \frac{\Lambda}{\mu}, 0 \leq E(t) \leq \frac{(\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3)}{\mu(\mu_1 - \gamma)} \Lambda) \end{aligned}$$

est positivement invariant.

Le système (3.1) est donc biologiquement et mathématiquement bien posé dans le domaine Ω .

3.2.4 Point d'équilibre sans maladie (DFE)

Nous notons ce point :

$$P^0 (S_1^0, V_1^0, S_2^0, V_2^0, S_3^0, V_3^0, I_1^0, I_2^0, I_3^0, T^0, R^0, E^0).$$

En l'absence de maladie, on a : $I_1 = I_2 = I_3 = T = R = E = 0$.

En annulant les dynamiques :

$$\dot{S}_1 = 0, \dot{V}_1 = 0, \dot{S}_2 = 0, \dot{V}_2 = 0, \dot{S}_3 = 0, \dot{V}_3 = 0, \dot{I}_1 = 0, \dot{I}_2 = 0, \dot{I}_3 = 0, \dot{T} = 0, \dot{R} = 0 \text{ et } \dot{E} = 0$$

le système (3.1) s'écrit alors :

$$\begin{cases} (1 - \rho)\Lambda - \mu S_1^0 + \beta V_3^0 & = 0 \\ \rho\Lambda - (1 - \eta)\kappa_1 V_1^0 - \eta\tau_1 V_1^0 - \mu V_1^0 & = 0 \\ (1 - \eta)\kappa_1 V_1^0 - \mu S_2^0 & = 0 \\ \eta\tau_1 V_1^0 - (1 - \phi)\kappa_2 V_2^0 - \phi\tau_2 V_2^0 - \mu V_2^0 & = 0 \\ \phi\tau_2 V_2^0 - \beta V_3^0 - \mu V_3^0 & = 0 \\ (1 - \phi)\kappa_2 V_2^0 - \mu S_3^0 & = 0 \end{cases} \quad (3.9)$$

$$\begin{aligned}
 V_1^0 &= \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu} \\
 S_2^0 &= \frac{(1-\eta)\kappa_1 V_1^0}{\mu} = \frac{(1-\eta)\kappa_1}{\mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu} \\
 V_2^0 &= \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2 + \phi\tau_2 + \mu} V_1^0 = \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2 + \phi\tau_2 + \mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu} \\
 V_3^0 &= \frac{\phi\tau_2}{\beta + \mu} V_2^0 = \frac{\phi\tau_2}{\beta + \mu} \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2 + \phi\tau_2 + \mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu} \\
 S_1^0 &= \frac{(1-\rho)\Lambda + \beta V_3^0}{\mu} = \frac{(1-\rho)\Lambda}{\mu} + \frac{\beta}{\mu} \frac{\phi\tau_2}{\beta + \mu} \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2 + \phi\tau_2 + \mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu} \\
 S_3^0 &= \frac{(1-\phi)\kappa_2}{\mu} V_2^0 = \frac{(1-\phi)\kappa_2}{\mu} \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2 + \phi\tau_2 + \mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu}
 \end{aligned}$$

3.2.5 Le Nombre de reproduction de base effectif R_e et Nombre de reproduction de base R_0

Nous calculons le Nombre de reproduction effectif en utilisant la **Next Generation Matrix** de **Van Den Driessche et Watmough**.

Pour calculer R_e , nous réarrangeons les équations du modèle (3.1), en commençant par les dynamiques des infections $\dot{I}_1, \dot{I}_2, \dot{I}_3$ puis celle de la classe environnement \dot{E} . Ensuite, celles des susceptibles $\dot{S}_1, \dot{S}_2, \dot{S}_3$ puis celles des vaccinés $\dot{V}_1, \dot{V}_2, \dot{V}_3$. Enfin, celle des traités \dot{T} suivie de celle des guéris \dot{R} .

$$\left\{ \begin{aligned}
 \dot{I}_1 &= \Psi(S_1, E, I_j) - \alpha_1(1-r)I_1 - \omega_1 r I_1 - (\mu + d_1)I_1 \\
 \dot{I}_2 &= \Psi(S_2, E, I_j) - \alpha_2(1-a)I_2 - \omega_2 a I_2 - (\mu + d_2)I_2 \\
 \dot{I}_3 &= \Psi(S_3, E, I_j) - \alpha_3(1-b)I_3 - \omega_3 b I_3 - (\mu + d_3)I_3 \\
 \dot{E} &= \gamma E - \mu_1 E + \sigma_1 I_1 + \sigma_2 I_2 + \sigma_3 I_3 \\
 \dot{S}_1 &= (1-\rho)\Lambda - \Psi(S_1, E, I_j) + \varepsilon_4 R - \mu S_1 + \beta V_3 \\
 \dot{S}_2 &= (1-\eta)\kappa_1 V_1 - \Psi(S_2, E, I_j) - \mu S_2 \\
 \dot{S}_3 &= (1-\phi)\kappa_2 V_2 - \Psi(S_3, E, I_j) - \mu S_3 \\
 \dot{V}_1 &= \rho\Lambda - (1-\eta)\kappa_1 V_1 - \eta\tau_1 V_1 - \mu V_1 \\
 \dot{V}_2 &= \eta\tau_1 V_1 - (1-\phi)\kappa_2 V_2 - \phi\tau_2 V_2 - \mu V_2 \\
 \dot{V}_3 &= \phi\tau_2 V_2 - \beta V_3 - \mu V_3 \\
 \dot{T} &= \omega_1 r I_1 + \omega_2 a I_2 + \omega_3 b I_3 - \alpha_4 T - \mu T \\
 \dot{R} &= \alpha_1(1-r)I_1 + \alpha_2(1-a)I_2 + \alpha_3(1-b)I_3 + \alpha_4 T - \mu R - \varepsilon_4 R
 \end{aligned} \right. \quad (3.10)$$

On a :

$$\mathcal{F}_i(x) = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 S_1 \sum_{j=1}^3 (\theta_j I_j) + \frac{\nu_1 E S_1}{K+E} \\ \varepsilon_2 S_2 \sum_{j=1}^3 (\theta_j I_j) + \frac{\nu_2 E S_2}{K+E} \\ \varepsilon_3 S_3 \sum_{j=1}^3 (\theta_j I_j) + \frac{\nu_3 E S_3}{K+E} \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 S_1 (\theta_1 I_1 + \theta_2 I_2 + \theta_3 I_3) + \frac{\nu_1 E S_1}{K+E} \\ \varepsilon_2 S_2 (\theta_1 I_1 + \theta_2 I_2 + \theta_3 I_3) + \frac{\nu_2 E S_2}{K+E} \\ \varepsilon_3 S_3 (\theta_1 I_1 + \theta_2 I_2 + \theta_3 I_3) + \frac{\nu_3 E S_3}{K+E} \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.11)$$

et :

$$\mathcal{V}_i(x) = \begin{bmatrix} (\alpha_1(1-r) + \omega_1 r + (\mu + d_1)) I_1 \\ (\alpha_2(1-a) + \omega_2 a + (\mu + d_2)) I_2 \\ (\alpha_3(1-b) + \omega_3 b + (\mu + d_3)) I_3 \\ \mu_1 E - \gamma E - \sigma_1 I_1 - \sigma_2 I_2 - \sigma_3 I_3 \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

Ainsi,

$$F = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 S_1 \theta_1 & \varepsilon_1 S_1 \theta_2 & \varepsilon_1 S_1 \theta_3 & \frac{\nu_1 S_1 K}{(K+E)^2} \\ \varepsilon_2 S_2 \theta_1 & \varepsilon_2 S_2 \theta_2 & \varepsilon_2 S_2 \theta_3 & \frac{\nu_2 S_2 K}{(K+E)^2} \\ \varepsilon_3 S_3 \theta_1 & \varepsilon_3 S_3 \theta_2 & \varepsilon_3 S_3 \theta_3 & \frac{\nu_3 S_3 K}{(K+E)^2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.13)$$

En évaluant la matrice (3.13) au DFE P^0 , On obtient :

$$F = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 S_1^0 \theta_1 & \varepsilon_1 S_1^0 \theta_2 & \varepsilon_1 S_1^0 \theta_3 & \frac{\nu_1 S_1^0}{K} \\ \varepsilon_2 S_2^0 \theta_1 & \varepsilon_2 S_2^0 \theta_2 & \varepsilon_2 S_2^0 \theta_3 & \frac{\nu_2 S_2^0}{K} \\ \varepsilon_3 S_3^0 \theta_1 & \varepsilon_3 S_3^0 \theta_2 & \varepsilon_3 S_3^0 \theta_3 & \frac{\nu_3 S_3^0}{K} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.14)$$

On détermine également la matrice de transfert V :

$$V = \begin{bmatrix} \xi_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \xi_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \xi_3 & 0 \\ -\sigma_1 & -\sigma_2 & -\sigma_3 & \mu_1 - \gamma \end{bmatrix} \quad (3.15)$$

Où

$$\xi_1 = \alpha_1(1-r) + \omega_1 r + (\mu + d_1)$$

$$\xi_2 = \alpha_2(1-a) + \omega_2 a + (\mu + d_2)$$

$$\xi_3 = \alpha_3(1-b) + \omega_3 b + (\mu + d_3)$$

Compte tenu de la forme de V , on cherche V^{-1} sous la forme : $V^{-1} = \begin{bmatrix} a & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b & 0 & 0 \\ 0 & 0 & c & 0 \\ d & e & f & g \end{bmatrix}$.

L'écriture :

$$\begin{bmatrix} \xi_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \xi_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \xi_3 & 0 \\ -\sigma_1 & -\sigma_2 & -\sigma_3 & \mu_1 - \gamma \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b & 0 & 0 \\ 0 & 0 & c & 0 \\ d & e & f & g \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

conduit à :

$$\begin{bmatrix} a\xi_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b\xi_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & c\xi_3 & 0 \\ -a\sigma_1 + d(\mu_1 - \gamma) & -b\sigma_2 + e(\mu_1 - \gamma) & -c\sigma_3 + f(\mu_1 - \gamma) & g(\mu_1 - \gamma) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

On en déduit que

$$V^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\xi_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\xi_2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\xi_3} & 0 \\ \frac{\sigma_1}{\xi_1(\mu_1 - \gamma)} & \frac{\sigma_2}{\xi_2(\mu_1 - \gamma)} & \frac{\sigma_3}{\xi_3(\mu_1 - \gamma)} & \frac{1}{\mu_1 - \gamma} \end{bmatrix} \quad (3.16)$$

Dès lors, on calcule la **Next Generation Matrix** :

$$FV^{-1} = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 S_1^0 \theta_1 & \varepsilon_1 S_1^0 \theta_2 & \varepsilon_1 S_1^0 \theta_3 & \frac{\nu_1 S_1^0}{K} \\ \varepsilon_2 S_2^0 \theta_1 & \varepsilon_2 S_2^0 \theta_2 & \varepsilon_2 S_2^0 \theta_3 & \frac{\nu_2 S_2^0}{K} \\ \varepsilon_3 S_3^0 \theta_1 & \varepsilon_3 S_3^0 \theta_2 & \varepsilon_3 S_3^0 \theta_3 & \frac{\nu_3 S_3^0}{K} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{1}{\xi_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\xi_2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\xi_3} & 0 \\ \frac{\sigma_1}{\xi_1(\mu_1 - \gamma)} & \frac{\sigma_2}{\xi_2(\mu_1 - \gamma)} & \frac{\sigma_3}{\xi_3(\mu_1 - \gamma)} & \frac{1}{\mu_1 - \gamma} \end{bmatrix} \quad (3.17)$$

$$= \begin{bmatrix} \frac{\varepsilon_1 S_1^0 \theta_1}{\xi_1} + \frac{\nu_1 S_1^0 \sigma_1}{K \xi_1 (\mu_1 - \gamma)} & \frac{\varepsilon_1 S_1^0 \theta_2}{\xi_2} + \frac{\nu_1 S_1^0 \sigma_2}{K \xi_2 (\mu_1 - \gamma)} & \frac{\varepsilon_1 S_1^0 \theta_3}{\xi_3} + \frac{\nu_1 S_1^0 \sigma_3}{K \xi_3 (\mu_1 - \gamma)} & \frac{\nu_1 S_1^0}{K(\mu_1 - \gamma)} \\ \frac{\varepsilon_2 S_2^0 \theta_1}{\xi_1} + \frac{\nu_2 S_2^0 \sigma_1}{K \xi_1 (\mu_1 - \gamma)} & \frac{\varepsilon_2 S_2^0 \theta_2}{\xi_2} + \frac{\nu_2 S_2^0 \sigma_2}{K \xi_2 (\mu_1 - \gamma)} & \frac{\varepsilon_2 S_2^0 \theta_3}{\xi_3} + \frac{\nu_2 S_2^0 \sigma_3}{K \xi_3 (\mu_1 - \gamma)} & \frac{\nu_2 S_2^0}{K(\mu_1 - \gamma)} \\ \frac{\varepsilon_3 S_3^0 \theta_1}{\xi_1} + \frac{\nu_3 S_3^0 \sigma_1}{K \xi_1 (\mu_1 - \gamma)} & \frac{\varepsilon_3 S_3^0 \theta_2}{\xi_2} + \frac{\nu_3 S_3^0 \sigma_2}{K \xi_2 (\mu_1 - \gamma)} & \frac{\varepsilon_3 S_3^0 \theta_3}{\xi_3} + \frac{\nu_3 S_3^0 \sigma_3}{K \xi_3 (\mu_1 - \gamma)} & \frac{\nu_3 S_3^0}{K(\mu_1 - \gamma)} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.18)$$

3.2.5.1 Le Nombre de reproduction de base effectif R_e

Le calcul des valeurs propres étant très complexe, pour déterminer le Nombre de reproduction de base effectif, nous allons utiliser la méthode de (*D. Diekmann, JAP. Heesterbeek et*

3.2. Présentation du modèle à étudier

M. G. Robert; The construction of next-generation matrices for compartment epidemic model; 2009).

On pose $K = FV^{-1}$.

On a $\det(K) = 0$ car, la dernière ligne de K est nulle. Diekmann et Heesterbeek proposent [14] de réduire la matrice K en une matrice K_S de dimension inférieure. Pour cela, on détermine deux matrices R et C telles que $F = RC$. La matrice $K_S = RV^{-1}C$ et la plus grande valeur propre de K_S est R_e , qui doit coïncider avec la trace de K .

$$F = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 S_1^0 \theta_1 & \varepsilon_1 S_1^0 \theta_2 & \varepsilon_1 S_1^0 \theta_3 & \frac{\nu_1 S_1^0}{K} \\ \varepsilon_2 S_2^0 \theta_1 & \varepsilon_2 S_2^0 \theta_2 & \varepsilon_2 S_2^0 \theta_3 & \frac{\nu_2 S_2^0}{K} \\ \varepsilon_3 S_3^0 \theta_1 & \varepsilon_3 S_3^0 \theta_2 & \varepsilon_3 S_3^0 \theta_3 & \frac{\nu_3 S_3^0}{K} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Les première, deuxième, troisième et quatrième colonnes de F s'obtiennent en multipliant $\begin{pmatrix} \varepsilon_1 S_1^0 \\ \varepsilon_2 S_2^0 \\ \varepsilon_3 S_3^0 \\ 0 \end{pmatrix}$ respectivement par $\theta_1, \theta_2, \theta_3$ et $\frac{a}{K}$. Où $a = \frac{\nu_1}{\varepsilon_1} = \frac{\nu_2}{\varepsilon_2} = \frac{\nu_3}{\varepsilon_3}$. Cette hypothèse est appelée

Separable mixing in Diekmann. Cette hypothèse conduit à $\det(K) = 0$ puis à $R_e = \text{trace}(K)$.

D'autres parts, les première, deuxième, troisième et quatrième lignes de F s'obtiennent en multipliant $\left(\theta_1 \quad \theta_2 \quad \theta_3 \quad \frac{a}{K} \right)$ respectivement par $\varepsilon_1 S_1^0, \varepsilon_2 S_2^0, \varepsilon_3 S_3^0$ et 0.

En posant

$$R = \left(\theta_1 \quad \theta_2 \quad \theta_3 \quad \frac{a}{K} \right) \text{ et } C = \begin{pmatrix} \varepsilon_1 S_1^0 \\ \varepsilon_2 S_2^0 \\ \varepsilon_3 S_3^0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

On obtient alors :

$$\begin{aligned} K_S &= \left(\theta_1 \quad \theta_2 \quad \theta_3 \quad \frac{a}{K} \right) V^{-1} \begin{pmatrix} \varepsilon_1 S_1^0 \\ \varepsilon_2 S_2^0 \\ \varepsilon_3 S_3^0 \\ 0 \end{pmatrix} & (3.19) \\ &= \left(\theta_1 \quad \theta_2 \quad \theta_3 \quad \frac{a}{K} \right) \begin{pmatrix} \frac{1}{\xi_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\xi_2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\xi_3} & 0 \\ \frac{\sigma_1}{\xi_1(\mu_1-\gamma)} & \frac{\sigma_2}{\xi_2(\mu_1-\gamma)} & \frac{\sigma_3}{\xi_3(\mu_1-\gamma)} & \frac{1}{\mu_1-\gamma} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \varepsilon_1 S_1^0 \\ \varepsilon_2 S_2^0 \\ \varepsilon_3 S_3^0 \\ 0 \end{pmatrix} \\ &= \left(\frac{S_1^0 \theta_1 \varepsilon_1}{\xi_1} + \frac{\nu_1 S_1^0 \sigma_1}{K \xi_1 (\mu_1 - \gamma)} + \frac{S_2^0 \theta_2 \varepsilon_2}{\xi_2} + \frac{\nu_2 S_2^0 \sigma_2}{K \xi_2 (\mu_1 - \gamma)} + \frac{S_3^0 \theta_3 \varepsilon_3}{\xi_3} + \frac{\nu_3 S_3^0 \sigma_3}{K \xi_3 (\mu_1 - \gamma)} \right) \end{aligned}$$

3.2. Présentation du modèle à étudier

La plus grande valeur propre de la matrice (3.19) est

$$R_e = \left(\frac{S_1^0 \theta_1 \varepsilon_1}{\xi_1} + \frac{\nu_1 S_1^0 \sigma_1}{K \xi_1 (\mu_1 - \gamma)} \right) + \left(\frac{S_2^0 \theta_2 \varepsilon_2}{\xi_2} + \frac{\nu_2 S_2^0 \sigma_2}{K \xi_2 (\mu_1 - \gamma)} \right) + \left(\frac{S_3^0 \theta_3 \varepsilon_3}{\xi_3} + \frac{\nu_3 S_3^0 \sigma_3}{K \xi_3 (\mu_1 - \gamma)} \right)$$

Posons

$$\begin{aligned} \Delta_1 &= \left(\frac{S_1^0 \theta_1 \varepsilon_1}{\xi_1} + \frac{\nu_1 S_1^0 \sigma_1}{K \xi_1 (\mu_1 - \gamma)} \right) \\ &= \frac{S_1^0}{\xi_1} \left(\theta_1 \varepsilon_1 + \frac{\nu_1 \sigma_1}{K (\mu_1 - \gamma)} \right) \end{aligned}$$

où

$$S_1^0 = \frac{(1 - \rho)\Lambda}{\mu} + \frac{\beta}{\mu} \frac{\phi \tau_2}{\beta + \mu} \frac{\eta \tau_1}{(1 - \phi)\kappa_2 + \phi \tau_2 + \mu} \frac{\rho \Lambda}{(1 - \eta)\kappa_1 + \eta \tau_1 + \mu}$$

que :

- (i) $\frac{\beta}{\mu} \frac{\phi \tau_2}{\beta + \mu} \frac{\eta \tau_1}{(1 - \phi)\kappa_2 + \phi \tau_2 + \mu} \frac{\rho \Lambda}{(1 - \eta)\kappa_1 + \eta \tau_1 + \mu}$ est le nombre d'enfants qui ont reçu la troisième dose de vaccin, mais qui sont redevenus susceptibles.
- (ii) $\frac{(1 - \rho)\Lambda}{\mu}$ est le nombre d'enfants non vaccinés.
- (iii) S_1^0 est constitué du nombre d'enfants non vaccinés et de ceux qui sont devenus susceptibles après la troisième dose de vaccin.
- (iv) Δ_1 est le Nombre de reproduction de base des enfants non vaccinés et le Nombre de reproduction effectif des enfants ayant perdu leur immunité après la troisième dose de vaccin.

De même, on pose :

$$\begin{aligned} \Delta_2 &= \left(\frac{S_2^0 \theta_2 \varepsilon_2}{\xi_2} + \frac{\nu_2 S_2^0 \sigma_2}{K \xi_2 (\mu_1 - \gamma)} \right) \\ &= \frac{S_2^0}{\xi_2} \left(\theta_2 \varepsilon_2 + \frac{\nu_2 \sigma_2}{K (\mu_1 - \gamma)} \right) \end{aligned}$$

où :

$$S_2^0 = \frac{(1 - \eta)\kappa_1}{\mu} \frac{\rho \Lambda}{(1 - \eta)\kappa_1 + \eta \tau_1 + \mu}$$

On note que :

- (i) $\frac{\rho \Lambda}{(1 - \eta)\kappa_1 + \eta \tau_1 + \mu}$ est le nombre d'enfants qui ont reçu la première dose de vaccin.
- (ii) $\frac{(1 - \eta)\kappa_1}{\mu} \frac{\rho \Lambda}{(1 - \eta)\kappa_1 + \eta \tau_1 + \mu}$ est le nombre d'enfants qui n'ont pas reçu la seconde dose de vaccin après avoir reçu la première.
- (iii) Δ_2 est le Nombre de reproduction effectif des enfants qui n'ont pas reçu la seconde dose de vaccin après avoir reçu la première.

Enfin, on pose :

$$\begin{aligned}\Delta_3 &= \left(\frac{S_3^0 \theta_3 \varepsilon_3}{\xi_3} + \frac{\nu_3 S_3^0 \sigma_3}{K \xi_3 (\mu_1 - \gamma)} \right) \\ &= \frac{S_3^0}{\xi_3} \left(\theta_3 \varepsilon_3 + \frac{\nu_3 \sigma_3}{K (\mu_1 - \gamma)} \right)\end{aligned}$$

où :

$$S_3^0 = \frac{(1 - \phi) \kappa_2}{\mu} \frac{\eta \tau_1}{(1 - \phi) \kappa_2 + \phi \tau_2 + \mu} \frac{\rho \Lambda}{(1 - \eta) \kappa_1 + \eta \tau_1 + \mu}$$

On note que :

- (i) $\frac{(1 - \phi) \kappa_2}{\mu} \frac{\eta \tau_1}{(1 - \phi) \kappa_2 + \phi \tau_2 + \mu} \frac{\rho \Lambda}{(1 - \eta) \kappa_1 + \eta \tau_1 + \mu}$ est le nombre d'enfants qui ont reçu la première, puis la deuxième dose de vaccin, mais pas la troisième.
- (ii) Δ_3 est le Nombre de reproduction effectif des enfants qui ont reçu les deux premières doses de vaccin, mais pas la troisième.

On a $R_e = \Delta_1 + \Delta_2 + \Delta_3$

3.2.5.2 Le Nombre de reproduction de base R_0

Le Nombre de reproduction de base R_0 s'obtient en revenant au modèle de base **SIRS** avec environnement pathogène. Pour cela, il faut prendre :

$$\rho = \tau_1 = \tau_2 = \beta = \omega_1 = r = 0$$

et on obtient :

$$R_0 = \frac{\Lambda}{\mu(\alpha_1 + \mu + d_1)} \left(\varepsilon_1 \theta_1 + \frac{\nu_1 \sigma_1}{K(\mu_1 - \gamma)} \right)$$

3.2.5.3 Le Nombre de reproduction de base effectif avec Traitement R_T

Le Nombre de reproduction de base effectif avec traitement R_T , s'obtient en prenant $\rho = \tau_1 = \tau_2 = \beta = 0$; $\omega_1 \neq 0$ et $r \neq 0$. Ainsi, $S_1^0 = \frac{\Lambda}{\mu}$, $S_2^0 = 0$ et $S_3^0 = 0$.

$$\begin{aligned}R_T &= \frac{S_1^0 \theta_1 \varepsilon_1}{\xi_1} + \frac{\nu_1 S_1^0 \sigma_1}{K \xi_1 (\mu_1 - \gamma)} \\ &= \frac{\theta_1 \varepsilon_1 \Lambda}{\mu(\alpha_1(1 - r) + \omega_1 r + (\mu + d_1))} + \frac{\nu_1 \Lambda \sigma_1}{K(\alpha_1(1 - r) + \omega_1 r + (\mu + d_1)) \mu (\mu_1 - \gamma)}\end{aligned}$$

3.2.5.4 Le Nombre de reproduction de base effectif avec traitement et première dose de vaccin R_{1VT}

R_{1VT} est le Nombre de reproduction effectif des enfants qui ont reçu la première dose de vaccin, mais pas la seconde. De l'analyse de R_e faite ci-dessus, il ressort que :

$$R_{1VT} = \Delta_2 = \frac{(1-\eta)\kappa_1}{\mu(\alpha_2(1-a)+\omega_2a+(\mu+d_2))} \frac{\rho\Lambda}{((1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu)} \left(\varepsilon_2\theta_2 + \frac{\nu_2\sigma_2}{K(\mu_1-\gamma)} \right)$$

3.2.5.5 Nombre de reproduction de base effectif avec traitement et seconde dose de vaccin R_{2VT}

R_{2VT} est le Nombre de reproduction effectif des enfants ayant reçu la première, puis la seconde dose de vaccin, mais pas la troisième. De l'analyse de R_e faite plus haut, on peut écrire que :

$$R_{2VT} = \Delta_3 = \frac{(1-\phi)\kappa_2}{\mu(\alpha_3(1-b)+\omega_3b+(\mu+d_3))} \frac{\eta\tau_1}{((1-\phi)\kappa_2+\phi\tau_2+\mu)} \frac{\rho\Lambda}{((1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu)} \left(\varepsilon_3\theta_3 + \frac{\nu_3\sigma_3}{K(\mu_1-\gamma)} \right)$$

3.3 Stabilité du point d'équilibre sans maladie P^0

3.3.1 Stabilité asymptotique

La jacobienne du système au **DFE** est :

$$J(DFE) = \begin{pmatrix} \mu & 0 & 0 & 0 & \beta & 0 & -\varepsilon_1 S_1 \theta_1 & -\varepsilon_2 S_2 \theta_2 & -\varepsilon_3 S_3 \theta_3 & 0 & 0 & \frac{\nu_1 S_1}{K} \\ 0 & -h_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & (1-\eta)\kappa_1 & -\mu & 0 & 0 & 0 & -\varepsilon_2 S_2 \theta_1 & -\varepsilon_2 S_2 \theta_2 & -\varepsilon_3 S_3 \theta_3 & 0 & 0 & -\frac{\nu_1 S_1}{K} \\ 0 & \eta\tau_1 & 0 & -h_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \phi\tau_2 & -(\beta+\mu-\phi\tau_2) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & (1-\phi)\kappa_2 & 0 & -\mu & -\varepsilon_3 S_3 \theta_1 & -\varepsilon_3 S_3 \theta_2 & -\varepsilon_3 S_3 \theta_3 & 0 & 0 & -\frac{\nu_3 S_3}{K} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1 & \varepsilon_1 S_1 \theta_2 & \varepsilon_1 S_1 \theta_3 & 0 & 0 & \frac{\nu_1 S_1}{K} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \varepsilon_2 S_2 \theta_1 & \varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2 & \varepsilon_2 S_2 \theta_3 & 0 & 0 & \frac{\nu_2 S_2}{K} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \varepsilon_3 S_3 \theta_1 & \varepsilon_3 S_3 \theta_2 & \varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3 & 0 & 0 & \frac{\nu_3 S_3}{K} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \omega_1 r & \omega_2 a & \omega_3 b & -\alpha_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_1(1-r) & \alpha_2(1-a) & \alpha_3(1-b) & \alpha_4 & -\mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma_1 & \sigma_2 & \sigma_3 & 0 & 0 & \gamma - \mu_1 \end{pmatrix}$$

avec $h_1 = (1-\eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu$ et $h_2 = (1-\phi)\kappa_2 + \phi\tau_2 + \mu$.

En développant par rapport à des lignes et à des colonnes appropriées, on obtient :

$$|J(DFE) - \lambda I_{12}| = (-\mu - \lambda)^4 (-h_1 - \lambda) (-h_2 - \lambda) (-\beta - \mu - \lambda) (-\alpha_4 - \lambda) M(\lambda) \quad (3.20)$$

Avec :

$$M(\lambda) = \begin{vmatrix} \varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1 - \lambda & \varepsilon_1 S_1 \theta_2 & \varepsilon_1 S_1 \theta_3 & \frac{\nu_1 S_1}{K} \\ \varepsilon_2 S_2 \theta_1 & \varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2 - \lambda & \varepsilon_2 S_2 \theta_3 & \frac{\nu_2 S_2}{K} \\ \varepsilon_3 S_3 \theta_1 & \varepsilon_3 S_3 \theta_2 & \varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3 - \lambda & \frac{\nu_3 S_3}{K} \\ \sigma_1 & \sigma_2 & \sigma_3 & \gamma - \mu_1 - \lambda \end{vmatrix}$$

De l'équation (??), on a :

$$(-\mu - \lambda)^4 (-h_1 - \lambda) (-h_2 - \lambda) (-\beta - \mu - \lambda) (-\alpha_4 - \lambda) = 0 \quad (3.21)$$

Ou

$$\begin{vmatrix} \varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1 - \lambda & \varepsilon_1 S_1 \theta_2 & \varepsilon_1 S_1 \theta_3 & \frac{\nu_1 S_1}{K} \\ \varepsilon_2 S_2 \theta_1 & \varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2 - \lambda & \varepsilon_2 S_2 \theta_3 & \frac{\nu_2 S_2}{K} \\ \varepsilon_3 S_3 \theta_1 & \varepsilon_3 S_3 \theta_2 & \varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3 - \lambda & \frac{\nu_3 S_3}{K} \\ \sigma_1 & \sigma_2 & \sigma_3 & \gamma - \mu_1 - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (3.22)$$

De l'équation (??), on obtient les 8 valeurs propres suivantes (Comptées avec leur ordre de multiplicité), lesquelles sont toutes négatives :

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -((1 - \eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu) \\ \lambda_2 &= -((1 - \phi)\kappa_2 + \phi\tau_2 + \mu) \\ \lambda_3 &= -\beta - \mu \\ \lambda_4 &= -\alpha_4 \\ \lambda_{5,6,7,8} &= -\mu \end{aligned}$$

Dès lors, il ne reste plus qu'à trouver des conditions pour lesquelles les quatre autres valeurs propres données par l'équation (??), ont leurs parties réelles négatives.

Par la méthode de **Faddeev** on obtient à partir de l'équation (??), le polynôme caractéristique suivant :

$$A\lambda^4 + B\lambda^3 + C\lambda^2 + D\lambda + E = 0 \quad (3.23)$$

Avec :

$$A = 1$$

$$B = -Tr(M)$$

$$= -((\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1) + (\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) + (\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) + (\gamma - \mu_1))$$

$$\begin{aligned} C &= (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1)(\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) + (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1)(\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) + (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1)(\gamma - \mu_1) \\ &+ (\gamma - \mu_1)(\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) + (\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2)(\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) + (\gamma - \mu_1)(\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) \\ &- \left(\frac{\nu_3 S_3}{K} \sigma_3 + \varepsilon_1 S_1 \theta_3 \varepsilon_3 S_3 \theta_1 + \varepsilon_2 S_2 \theta_3 \varepsilon_3 S_3 \theta_2 + \sigma_1 \frac{\nu_1 S_1}{K} + \sigma_2 \frac{\nu_2 S_2}{K} + \varepsilon_1 S_1 \theta_2 \varepsilon_2 S_2 \theta_1 \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} D &= (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1) \frac{\nu_3 S_3}{K} \sigma_3 + \frac{\nu_2 S_2}{K} (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1) \sigma_2 + (\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) \frac{\nu_3 S_3}{K} \sigma_3 \\ &+ (\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) \varepsilon_1 S_1 \theta_3 \varepsilon_3 S_3 \theta_1 + \varepsilon_2 S_2 \theta_1 \varepsilon_1 S_1 \theta_2 (\gamma - \mu_1) + \frac{\nu_1 S_1}{K} \sigma_1 (\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) \\ &+ (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1) \varepsilon_2 S_2 \theta_3 \varepsilon_3 S_3 \theta_2 + \varepsilon_2 S_2 \theta_1 \varepsilon_1 S_1 \theta_2 (\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) + (\gamma - \mu_1) \varepsilon_2 S_2 \theta_3 \varepsilon_3 S_3 \theta_2 \\ &+ (\gamma - \mu_1) \varepsilon_1 S_1 \theta_3 \varepsilon_3 S_3 \theta_1 + \frac{\nu_1 S_1}{K} \sigma_1 (\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) + \frac{\nu_2 S_2}{K} (\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) \sigma_2 \\ &- \left(\sigma_1 \varepsilon_1 S_1 \theta_3 \frac{\nu_3 S_3}{K} + \sigma_2 \varepsilon_2 S_2 \theta_3 \frac{\nu_3 S_3}{K} + (\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1) (\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) \right) \\ &+ (\gamma - \mu_1) (\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1) + (\gamma - \mu_1) (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1) (\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) \\ &+ \varepsilon_2 S_2 \theta_1 \varepsilon_1 S_1 \theta_3 \varepsilon_3 S_3 \theta_2 + \frac{\nu_1 S_1}{K} \sigma_3 \varepsilon_3 S_3 \theta_1 + \frac{\nu_2 S_2}{K} \sigma_1 \varepsilon_1 S_1 \theta_2 \\ &+ \varepsilon_1 S_1 \theta_2 \varepsilon_3 S_3 \theta_1 \varepsilon_2 S_2 \theta_3 + (\gamma - \mu_1) (\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) (\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) + \frac{\nu_1 S_1}{K} \sigma_2 \varepsilon_2 S_2 \theta_1 + \varepsilon_3 S_3 \theta_2 \frac{\nu_2 S_2}{K} \sigma_3 \end{aligned}$$

et,

$$\begin{aligned}
 E &= \det(M) \\
 &= (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1)(\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2)(\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3)(\gamma - \mu_1) + (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1) \frac{\nu_1 S_1}{K} \varepsilon_3 S_3 \theta_2 \sigma_3 \\
 &\quad + (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1) \varepsilon_2 S_2 \theta_3 \sigma_2 \frac{\nu_3 S_3}{K} + \varepsilon_1 S_1 \theta_2 \varepsilon_2 S_2 \theta_1 \sigma_3 \frac{\nu_3 S_3}{K} + \varepsilon_1 S_1 \theta_2 \varepsilon_2 S_2 \theta_3 \varepsilon_3 S_3 \theta_1 (\gamma - \mu_1) \\
 &\quad + \varepsilon_1 S_1 \theta_3 \varepsilon_2 S_2 \theta_1 \varepsilon_3 S_3 \theta_2 (\gamma - \mu_1) + \varepsilon_1 S_1 \theta_3 (\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) \sigma_1 \frac{\nu_3 S_3}{K} + \varepsilon_1 S_1 \theta_3 \frac{\nu_2 S_2}{K} \varepsilon_3 S_3 \theta_1 \sigma_2 \\
 &\quad + \frac{\nu_1 S_1}{K} \varepsilon_2 S_2 \theta_1 (\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) \sigma_2 + \frac{\nu_1 S_1}{K} (\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) \varepsilon_3 S_3 \theta_1 \sigma_3 + \frac{\nu_1 S_1}{K} \varepsilon_2 S_2 \theta_3 \sigma_1 \varepsilon_3 S_3 \theta_2 \\
 &\quad - ((\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1)(\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) \sigma_3 \frac{\nu_3 S_3}{K} + (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1) \varepsilon_2 S_2 \theta_3 \varepsilon_3 S_3 \theta_2 (\gamma - \mu_1) \\
 &\quad + (\varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1) \frac{\nu_2 S_2}{K} (\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) \sigma_2 + \varepsilon_1 S_1 \theta_2 \varepsilon_2 S_2 \theta_1 (\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) (\gamma - \mu_1) \\
 &\quad + \varepsilon_1 S_1 \theta_2 \varepsilon_2 S_2 \theta_3 \sigma_1 \frac{\nu_3 S_3}{K} + \varepsilon_1 S_1 \theta_2 \frac{\nu_2 S_2}{K} \varepsilon_3 S_3 \theta_1 \sigma_3 + \varepsilon_1 S_1 \theta_2 \frac{\nu_2 S_2}{K} \sigma_1 (\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) \\
 &\quad + \varepsilon_1 S_1 \theta_3 \varepsilon_2 S_2 \theta_1 \sigma_2 \frac{\nu_3 S_3}{K} + \varepsilon_1 S_1 \theta_3 (\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) \varepsilon_3 S_3 \theta_1 (\gamma - \mu_1) + \varepsilon_1 S_1 \theta_3 \frac{\nu_2 S_2}{K} \sigma_1 \varepsilon_3 S_3 \theta_2 \\
 &\quad + \frac{\nu_1 S_1}{K} \varepsilon_2 S_2 \theta_1 \varepsilon_3 S_3 \theta_2 \sigma_3 + \frac{\nu_1 S_1}{K} (\varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2) \sigma_1 (\varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3) + \frac{\nu_1 S_1}{K} \varepsilon_2 S_2 \theta_3 \varepsilon_3 S_3 \theta_1 \sigma_2)
 \end{aligned}$$

Le critère de **Routh-Hurwitz** pour ce polynôme de degré quatre est : $B > 0$, $D > 0$, $E > 0$ et $BCD > D^2 + B^2 E$.

La difficulté à établir des conditions propices à la viabilité de ce critère, nous amène à explorer d'autres voies que le critère de Routh-Hurwitz, afin de prouver que les quatre valeurs propres restantes sont à parties réelles négatives.

Nous allons montrer que la matrice :

$$M = \begin{pmatrix} \varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1 & \varepsilon_1 S_1 \theta_2 & \varepsilon_1 S_1 \theta_3 & \frac{\nu_1 S_1}{K} \\ \varepsilon_2 S_2 \theta_1 & \varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2 & \varepsilon_2 S_2 \theta_3 & \frac{\nu_2 S_2}{K} \\ \varepsilon_3 S_3 \theta_1 & \varepsilon_3 S_3 \theta_2 & \varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3 & \frac{\nu_3 S_3}{K} \\ \sigma_1 & \sigma_2 & \sigma_3 & \gamma - \mu_1 \end{pmatrix}$$

est Metzler stable.

On peut remarquer que les termes extra diagonaux de la matrice M sont positifs. La matrice M est donc de Metzler.

Soit F et V les matrice de transmission et de transfert définies respectivement en (3.14) et en (3.15), On peut remarquer que :

$$M = F + (-V)$$

est une décomposition régulière de M . En effet, F est une matrice à termes positifs et $-V$ est une matrice de Metzler. On peut écrire :

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

avec :

$$\begin{aligned}
 A &= \begin{pmatrix} \varepsilon_1 S_1 \theta_1 - \xi_1 & \varepsilon_1 S_1 \theta_2 \\ \varepsilon_2 S_2 \theta_1 & \varepsilon_2 S_2 \theta_2 - \xi_2 \end{pmatrix} \\
 B &= \begin{pmatrix} \varepsilon_1 S_1 \theta_3 & \frac{\nu_1 S_1}{K} \\ \varepsilon_2 S_2 \theta_3 & \frac{\nu_2 S_2}{K} \end{pmatrix} \\
 C &= \begin{pmatrix} \varepsilon_3 S_3 \theta_1 & \varepsilon_3 S_3 \theta_2 \\ \sigma_1 & \sigma_2 \end{pmatrix} \\
 D &= \begin{pmatrix} \varepsilon_3 S_3 \theta_3 - \xi_3 & \frac{\nu_3 S_3}{K} \\ \sigma_3 & \gamma - \mu_1 \end{pmatrix}
 \end{aligned} \tag{3.24}$$

Avec les conditions

$$\xi_i > 2\varepsilon_i S_i \theta_i \text{ pour } i = 1, 2, 3, \text{ et } \mu_1 > \gamma. \tag{3.25}$$

la matrice A est Metzler stable ; car elle est d'ordre 2, à termes diagonaux négatifs et $\text{Det}(A) > 0$.

D'autres parts, on montre que la matrice :

$$D - CA^{-1}B = \begin{pmatrix} \varepsilon_3 S_3 \theta_3 + \frac{\varepsilon_1 S_1 \theta_1 \varepsilon_3 S_3 \theta_3 \xi_3}{\text{Det}(A)} - \xi_3 & \frac{\nu_3 S_3}{K} + \frac{\nu_1 S_1 \varepsilon_3 S_3 \theta_1 \xi_2 + \nu_2 S_2 \varepsilon_3 S_3 \theta_2 \xi_1}{K \text{Det}(A)} \\ \sigma_3 + \frac{\sigma_1 \varepsilon_1 S_1 \theta_3 \xi_2 + \sigma_2 \varepsilon_2 S_2 \theta_3 \xi_1}{\text{Det}(A)} & \gamma + \frac{\nu_1 S_1 \sigma_1 \xi_2 + \nu_2 S_2 \sigma_2 \xi_1}{K \text{Det}(A)} - \mu_1 \end{pmatrix}$$

est Metzler stable.

Les matrices A et $D - CA^{-1}B$ étant Metzler stables, en vertu de la proposition (2.3.1), on peut conclure que la matrice M est Metzler stable ; ses valeurs propres sont donc à parties réelles négatives.

De plus, le théorème de **Varga** (2.6.1) assure que $R_e = \rho(FV^{-1}) < 1$.

Nous avons donc le résultat suivant :

Théorème 3.3.1 *Le point d'équilibre sans maladie P_0 du système (3.1) est localement et asymptotiquement stable si $R_e < 1$ et instable si $R_e > 1$*

3.3.2 Stabilité Globale

Théorème 3.3.2 *Le point d'équilibre sans maladie P^0 est globalement asymptotiquement stable si $R_0 < 1$ et instable si $R_0 > 1$.*

Preuve

Pour la preuve, nous allons adopter les notations de Berman-Plemmons [4] :

Pour deux matrices réelles $A = (a_{ij})$ et $B = (b_{ij})$, nous considérons que : $A \leq B \iff a_{ij} \leq b_{ij}$ pour tout (i, j) .

Pour établir la stabilité globale du DFE quand $R_0 < 1$, nous allons utiliser le théorème de comparaison de Lakshmikantham [14] dont nous avons donné un aperçu à la sous-section 2.5.3 . Nous considérons les compartiments des infectés et celui de l'environnement. Nous avons

$$\begin{bmatrix} \frac{dI_1(t)}{dt} \\ \frac{dI_2(t)}{dt} \\ \frac{dI_3(t)}{dt} \\ \frac{dE(t)}{dt} \end{bmatrix} = (F - V) \begin{bmatrix} I_1(t) \\ I_2(t) \\ I_3(t) \\ E(t) \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \nu_1 E \left(\frac{(1-\rho)\Lambda}{\mu K} + \frac{\beta}{\mu K} \frac{\phi\tau_2}{\beta+\mu} \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2+\phi\tau_2+\mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu} - \frac{S_1}{K+E} \right) \\ \nu_2 E \left(\frac{(1-\eta)\kappa_1}{\mu K} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu} - \frac{S_2}{K+E} \right) \\ \nu_3 E \left(\frac{(1-\phi)\kappa_2}{\mu K} \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2+\phi\tau_2+\mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu} - \frac{S_3}{K+E} \right) \\ 0 \end{bmatrix}$$

où F et V les matrice de transmission et de transfert définies respectivement en (3.14) et en (3.15).

Au DFE, $S_1 \leq \frac{(1-\rho)\Lambda}{\mu} + \frac{\beta}{\mu} \frac{\phi\tau_2}{\beta+\mu} \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2+\phi\tau_2+\mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu}$,

on a l'inégalité $\frac{S_1}{K+E} \leq \frac{(1-\rho)\Lambda}{\mu K} + \frac{\beta}{\mu K} \frac{\phi\tau_2}{\beta+\mu} \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2+\phi\tau_2+\mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu}$ pour tout $t \geq 0$.

De même, $S_2 \leq \frac{(1-\eta)\kappa_1}{\mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu}$ entraîne $\frac{S_2}{K+E} \leq \frac{(1-\eta)\kappa_1}{\mu K} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu}$. Et aussi,

$S_3 \leq \frac{(1-\phi)\kappa_2}{\mu} \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2+\phi\tau_2+\mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu}$ entraîne $\frac{S_3}{K+E} \leq \frac{(1-\phi)\kappa_2}{\mu K} \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2+\phi\tau_2+\mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu}$ pour tout $t \geq 0$ dans l'ensemble positivement invariant Ω

Par conséquent,

$$\begin{bmatrix} \frac{dI_1(t)}{dt} \\ \frac{dI_2(t)}{dt} \\ \frac{dI_3(t)}{dt} \\ \frac{dE(t)}{dt} \end{bmatrix} \leq (F - V) \begin{bmatrix} I_1(t) \\ I_2(t) \\ I_3(t) \\ E(t) \end{bmatrix} \tag{3.26}$$

D'après le paragraphe précédent, toutes les valeurs propres de la matrice $F - V$ ont des parties réelles négatifs ; cela implique que (3.26) est stable si $R_0 < 1$ et en faisant tendre $t \rightarrow +\infty$, nous aurons $I_1 \rightarrow 0, I_2 \rightarrow 0, I_3 \rightarrow 0$, et $E \rightarrow 0$.

Ainsi, par le théorème de Lakshmikantham et al [14], il suit que que $(I_1, I_2, I_3, E) \rightarrow (0, 0, 0, 0)$ quand $t \rightarrow +\infty$.

En évaluant les équations du système (3.1) pour $I_1 = I_2 = I_3 = E = 0$, on obtient

$S_1 \rightarrow \frac{(1-\rho)\Lambda}{\mu} + \frac{\beta}{\mu} \frac{\phi\tau_2}{\beta+\mu} \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2+\phi\tau_2+\mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu}$, $S_2 \rightarrow \frac{(1-\eta)\kappa_1}{\mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu}$ et $S_3 \rightarrow \frac{(1-\phi)\kappa_2}{\mu} \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2+\phi\tau_2+\mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu}$ pour $R_0 < 1$. Ainsi donc,

$(S_1, V_1, S_2, V_2, S_3, V_3, I_1, I_2, I_3, T, R) \rightarrow P^0$ quand $t \rightarrow +\infty$, pour $R_0 < 1$.

Par conséquent, le point d'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable.

3.4 Existence du point d'équilibre Endémique avec traitement et vaccination P^*

Pour trouver P^* , on annule les dynamiques du système (3.1) :

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \dot{I}_1 = 0 \\
 \dot{I}_2 = 0 \\
 \dot{I}_3 = 0 \\
 \dot{E} = 0 \\
 \dot{S}_1 = 0 \\
 \dot{S}_2 = 0 \\
 \dot{S}_3 = 0 \\
 \dot{V}_1 = 0 \\
 \dot{V}_2 = 0 \\
 \dot{V}_3 = 0 \\
 \dot{T} = 0 \\
 \dot{R} = 0 \\
 (1 - \rho)\Lambda - \Psi(S_1, E, I_j) + \varepsilon_4 R - \mu S_1 + \beta V_3 = 0 \\
 \rho\Lambda - (1 - \eta)\kappa_1 V_1 - \eta\tau_1 V_1 - \mu V_1 = 0 \\
 (1 - \eta)\kappa_1 V_1 - \Psi(S_2, E, I_j) - \mu S_2 = 0 \\
 \eta\tau_1 V_1 - (1 - \phi)\kappa_2 V_2 - \phi\tau_2 V_2 - \mu V_2 = 0 \\
 \phi\tau_2 V_2 - \beta V_3 - \mu V_3 = 0 \\
 (1 - \phi)\kappa_2 V_2 - \Psi(S_3, E, I_j) - \mu S_3 = 0 \\
 \Psi(S_1, E, I_j) - \alpha_1(1 - r)I_1 - \omega_1 r I_1 - (\mu + d_1)I_1 = 0 \\
 \Psi(S_2, E, I_j) - \alpha_2(1 - a)I_2 - \omega_2 a I_2 - (\mu + d_2)I_2 = 0 \\
 \Psi(S_3, E, I_j) - \alpha_3(1 - b)I_3 - \omega_3 b I_3 - (\mu + d_3)I_3 = 0 \\
 \omega_1 r I_1 + \omega_2 a I_2 + \omega_3 b I_3 - \alpha_4 T - \mu T = 0 \\
 \alpha_1(1 - r)I_1 + \alpha_2(1 - a)I_2 + \alpha_3(1 - b)I_3 + \alpha_4 T - \mu R - \varepsilon_4 R = 0 \\
 \gamma E - \mu_1 E + \sigma_1 I_1 + \sigma_2 I_2 + \sigma_3 I_3 = 0
 \end{array} \right. \quad (3.27)$$

On pose :

$$\Psi_1^* = \Psi(S_1^*, E^*, I_j^*), \quad \Psi_2^* = \Psi(S_2^*, E^*, I_j^*), \quad \Psi_3^* = \Psi(S_3^*, E^*, I_j^*)$$

On obtient successivement en fonction des forces d'infection Ψ_1^* , Ψ_2^* et Ψ_3^* :

$$\begin{aligned}
 S_1^* &= \frac{1}{\mu} [(1-\rho)\Lambda - \Psi_1^* + \varepsilon_4 R^* + \beta V_3^*] \\
 V_1^* &= \frac{\rho V}{(1-\eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu} \\
 S_2^* &= \frac{(1-\eta)\kappa_1}{\mu} \frac{\rho V}{(1-\eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu} - \frac{\Psi_2^*}{\mu} \\
 V_2^* &= \frac{\eta\tau_1}{(1-\phi)\kappa_2 + \phi\tau_2 + \mu} \frac{\rho V}{(1-\eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu} \\
 V_3^* &= \frac{\phi\tau_2}{(1-\phi)\kappa_2 + \phi\tau_2 + \mu} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu} \\
 S_3^* &= \frac{(1-\phi)\kappa_2}{\mu} \frac{\rho V}{(1-\eta)\kappa_1 + \eta\tau_1 + \mu} - \frac{\Psi_3^*}{\mu} \\
 I_1^* &= \frac{\Psi_1^*}{\xi_1} \\
 I_2^* &= \frac{\Psi_2^*}{\xi_2} \\
 I_3^* &= \frac{\Psi_3^*}{\xi_3} \\
 T^* &= \frac{(\omega_1 r \frac{\Psi_1^*}{\xi_1} + \omega_2 a \frac{\Psi_2^*}{\xi_2} + \omega_3 b \frac{\Psi_3^*}{\xi_3})}{\alpha_4 + \mu} \\
 R^* &= \frac{(\alpha_1(1-r) \frac{\Psi_1^*}{\xi_1} + \alpha_2(1-a) \frac{\Psi_2^*}{\xi_2} + \alpha_3(1-b) \frac{\Psi_3^*}{\xi_3}) + \alpha_4 T^*}{\varepsilon_4 + \mu} \\
 E^* &= \frac{(\sigma_1 \frac{\Psi_1^*}{\xi_1} + \sigma_2 \frac{\Psi_2^*}{\xi_2} + \sigma_3 \frac{\Psi_3^*}{\xi_3})}{\mu_1 - \mu}
 \end{aligned}$$

Avec :

$$\xi_1 = \alpha_1(1-r) + \omega_1 r + (\mu + d_1)$$

$$\xi_2 = \alpha_2(1-a) + \omega_2 a + (\mu + d_2)$$

$$\xi_3 = \alpha_3(1-b) + \omega_3 b + (\mu + d_3)$$

Pour établir l'existence et l'unicité de l'équilibre endémique P^* du système (3.1), nous allons seulement considérer deux cas :

- Le cas avec prise en compte du traitement et première dose de vaccin.
- Le cas avec prise en compte du traitement et seconde dose de vaccin.

La méthode étant la même pour les autres cas.

3.4.1 Premier cas : Équilibre endémique avec traitement et première dose de vaccin P_{1VT}^*

P_{1VT}^* est obtenu quand $\Psi_1^* = \Psi_3^* = 0$. Car Ψ_1^* est la force d'infection sans traitement ni vaccination et Ψ_3^* la force d'infection sous traitement et seconde dose de vaccin.

On a

$$\begin{aligned}\Psi_2^* &= \varepsilon_2 S_2^* \sum_{j=1}^3 (\theta_j I_j) + \frac{\nu_2 E^* S_2^*}{K + E^*} \\ &= \varepsilon_2 S_2^* \theta_2 I_2^* + \frac{\nu_2 E^* S_2^*}{K + E^*}\end{aligned}\quad (3.28)$$

Car $I_1^* = I_3^* = 0$

En remplaçant $I_2^* = \frac{\Psi_2^*}{\xi_1}$, $S_2^* = S_2^0 - \frac{\Psi_2^*}{\mu}$ et $E^* = \frac{\sigma_2 \Psi_2^*}{\xi_2(\mu_1 - \gamma)}$ dans (3.28), on obtient :

$$\Psi_2^*(A(\Psi_2^*)^2 + B\Psi_2^* + C) = 0 \quad (3.29)$$

où

$$\begin{aligned}A &= \varepsilon_2 \theta_2 \sigma_2 \\ B &= \mu \xi_2 \sigma_2 - \left(\mu \varepsilon_2 \sigma_2 S_2^0 \sigma_2 - \varepsilon_2 \theta_2 K \xi_2 (\mu_1 - \gamma) - \frac{\xi_2 \nu_2 \sigma_2}{\mu} \right) \\ C &= \mu \xi_2^2 K (\mu_1 - \gamma) - [\mu \varepsilon_2 \theta_2 S_2^0 K \xi_2 (\mu_1 - \gamma) + \mu \xi_2 \nu_2 S_2^0 \sigma_2]\end{aligned}$$

On a :

$$\begin{aligned}C &= \mu \xi_2^2 K (\mu_1 - \gamma) - [\mu \varepsilon_2 \theta_2 S_2^0 K \xi_2 (\mu_1 - \gamma) + \mu \xi_2 \nu_2 S_2^0 \sigma_2] \\ &= \mu \xi_2^2 K (\mu_1 - \gamma) \left[1 - \left(\frac{\mu \varepsilon_2 \theta_2 S_2^0 K \xi_2 (\mu_1 - \gamma)}{\mu \xi_2^2 K (\mu_1 - \gamma)} + \frac{\mu \xi_2 \nu_2 S_2^0 \sigma_2}{\mu \xi_2^2 K (\mu_1 - \gamma)} \right) \right] \\ &= \mu \xi_2^2 K (\mu_1 - \gamma) \left[1 - \left(\frac{\varepsilon_2 \theta_2 S_2^0}{\xi_2} + \frac{\nu_2 S_2^0 \sigma_2}{\xi_2 K (\mu_1 - \gamma)} \right) \right] \\ &= \mu \xi_2^2 K (\mu_1 - \gamma) \left[1 - \frac{S_2^0}{\xi_2} \left(\varepsilon_2 \theta_2 + \frac{\nu_2 \sigma_2}{K (\mu_1 - \gamma)} \right) \right] \\ &= \mu \xi_2^2 K (\mu_1 - \gamma) \left[1 - \frac{(1-\eta)\kappa_1}{\mu(\alpha_2(1-a)+\omega_2 a+(\mu+d_2))} \frac{\rho\Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta\tau_1+\mu} \left(\varepsilon_2 \theta_2 + \frac{\nu_2 \sigma_2}{K (\mu_1 - \gamma)} \right) \right] \\ &= \mu \xi_2^2 K (\mu_1 - \gamma) [1 - R_{1VT}]\end{aligned}$$

La résolution de l'équation (3.29) conduit à :

$$\Psi_2^* = 0 \text{ ou } A(\Psi_2^*)^2 + B\Psi_2^* + C = 0$$

– $\Psi_2^* = 0$ correspond au *DFE* car on a alors $\Psi_1^* = \Psi_2^* = \Psi_3^* = 0$. La stabilité du *DFE* a été établie.

– $A(\Psi_2^*)^2 + B\Psi_2^* + C = 0$ correspond à l'équilibre Endémique.

On a $A = \varepsilon_2 \theta_2 \sigma_2 > 0$

Le produit des solutions est $\frac{C}{A}$; la somme des solutions est $-\frac{B}{A}$

$$\begin{cases} \Psi_{21}^* \Psi_{22}^* &= \frac{C}{A} \\ \Psi_{21}^* + \Psi_{22}^* &= -\frac{B}{A} \end{cases}$$

Nous avons les cas suivants :

- **Si $C < 0$ et $B < 0$** , l'équation (3.29) admet deux solutions de signes opposés. Il existe donc un unique équilibre endémique.
- **Si $C > 0$ et $B < 0$, et $B^2 - 4AC > 0$** l'équation (3.29) admet deux solutions positives. Il existe donc deux équilibres endémiques. Il est alors possible d'observer des bifurcations.
- Les autres cas (**$C < 0$ et $B > 0$**) et (**$C > 0$ et $B > 0$**) ne sont pas intéressants pour des raisons biologiques. Nous ne retenons que les deux précédents.

On peut remarquer que $C > 0 \iff R_{1VT} < 1$ et $C < 0 \iff R_{1VT} > 1$.

Nous pouvons émettre les résultats suivants :

Théorème 3.4.1 *Le modèle avec traitement et première dose de vaccin admet :*

- (i) *Un unique équilibre endémique si $C < 0$ et $B < 0$*
- (ii) *Deux Équilibres endémiques si $C > 0$, $B < 0$ et $B^2 - 4AC > 0$.*

Théorème 3.4.2 *Existence et unicité du point d'Equilibre Endémique P_{1VT}^**

Le point d'équilibre endémique P_{1VT}^ existe et est unique si et seulement si $R_{1VT} > 1$*

3.4.2 Second cas : Équilibre endémique avec traitement et seconde dose de vaccin P_{2VT}^*

P_{2VT}^* est obtenu quand $\Psi_1^* = \Psi_2^* = 0$. Car Ψ_1^* est la force d'infection sans traitement ni vaccination et Ψ_2^* la force d'infection sous traitement et première dose de vaccin.

$$\begin{aligned} \Psi_3^* &= \varepsilon_2 S_3^* \sum_{j=1}^3 (\theta_j I_j) + \frac{\nu_3 E^* S_3^*}{K + E^*} \\ &= \varepsilon_3 S_3^* \theta_3 I_3^* + \frac{\nu_3 E^* S_3^*}{K + E^*} \end{aligned} \quad (3.30)$$

Car $I_1^* = I_2^* = 0$

En remplaçant $I_3^* = \frac{\Psi_3^*}{\xi_3}$, $S_3^* = S_3^0 - \frac{\Psi_3^*}{\mu}$ et $E^* = \frac{\sigma_3 \Psi_3^*}{\xi_3(\mu_1 - \gamma)}$ dans (3.30), on obtient comme précédemment :

$$\Psi_3^* (A(\Psi_3^*)^2 + B\Psi_3^* + C) = 0 \quad (3.31)$$

Où :

$$\begin{aligned} A &= \varepsilon_3 \theta_3 \sigma_3 \\ B &= \mu \xi_3 \sigma_3 - \left(\mu \varepsilon_3 \sigma_3 S_3^0 \sigma_3 - \varepsilon_3 \theta_3 K \xi_3 (\mu_1 - \gamma) - \frac{\xi_3 \nu_3 \sigma_3}{\mu} \right) \\ C &= \mu \xi_3^2 K (\mu_1 - \gamma) - [\mu \varepsilon_3 \theta_3 S_3^0 K \xi_3 (\mu_1 - \gamma) + \mu \xi_3 \nu_3 S_3^0 \sigma_3] \end{aligned}$$

On a :

$$\begin{aligned} C &= \mu \xi_3^2 K (\mu_1 - \gamma) - [\mu \varepsilon_3 \theta_3 S_3^0 K \xi_3 (\mu_1 - \gamma) + \mu \xi_3 \nu_3 S_3^0 \sigma_3] \\ &= \mu \xi_3^2 K (\mu_1 - \gamma) \left[1 - \left(\frac{\mu \varepsilon_3 \theta_3 S_3^0 K \xi_3 (\mu_1 - \gamma)}{\mu \xi_3^2 K (\mu_1 - \gamma)} + \frac{\mu \xi_3 \nu_3 S_3^0 \sigma_3}{\mu \xi_3^2 K (\mu_1 - \gamma)} \right) \right] \\ &= \mu \xi_3^2 K (\mu_1 - \gamma) \left[1 - \left(\frac{\varepsilon_3 \theta_3 S_3^0}{\xi_3} + \frac{\nu_3 S_3^0 \sigma_3}{\xi_3 K (\mu_1 - \gamma)} \right) \right] \\ &= \mu \xi_3^2 K (\mu_1 - \gamma) \left[1 - \frac{S_3^0}{\xi_3} \left(\varepsilon_3 \theta_3 + \frac{\nu_3 \sigma_3}{K (\mu_1 - \gamma)} \right) \right] \\ &= \mu \xi_3^2 K (\mu_1 - \gamma) \left[1 - \frac{(1-\phi)\kappa_2}{\mu((1-b)+\omega_3 b+(\mu+d_3))} \frac{\eta \tau_1}{((1-\phi)\kappa_2+\phi \tau_2+\mu)} \frac{\rho \Lambda}{(1-\eta)\kappa_1+\eta \tau_1+\mu} \left(\varepsilon_3 \theta_3 + \frac{\nu_3 \sigma_3}{K (\mu_1 - \gamma)} \right) \right] \\ &= \mu \xi_3^2 K (\mu_1 - \gamma) [1 - R_{2VT}] \end{aligned}$$

En appliquant la même procédure qu'au premier cas, on obtient que $C > 0 \iff R_{2VT} < 1$ et $C < 0 \iff R_{2VT} > 1$.

Une analyse similaire à celle faite au premier cas permet d'aboutir aux résultats suivants :

Théorème 3.4.3 *Le modèle avec traitement des infectieux et seconde dose de vaccin admet :*

- (i) *Un unique Équilibre Endémique si $C < 0$ et $B < 0$*
- (ii) *Deux Équilibres Endémiques si $C > 0$, $B < 0$ et $B^2 - 4AC > 0$.*

Théorème 3.4.4 *Existence et unicité du point d'équilibre Endémique P_{2VT}^**

Le point d'équilibre Endémique P_{2VT}^ existe et est unique si et seulement si $R_{2VT} > 1$*

On raisonne de la même manière pour prouver l'existence et l'unicité des points d'équilibre Endémique P_T^* (uniquement traitement des infectieux), P_{3VT}^* (traitement des infectieux et troisième dose de vaccin). Ce qui permet d'énoncer :

Théorème 3.4.5 *Le point d'équilibre Endémique P^* avec les deux contrôles stratégiques existe si et seulement si $R_e > 1$.*

SIMULATION NUMÉRIQUE DU MODÈLE

Dans la partie précédente, notre modèle dynamique a été explicité de manière théorique. Dans ce chapitre, nous allons vérifier numériquement, certains résultats analytiques du modèle (3.1).

Pour l'implémentation du modèle de HELLEN NAMAWEJJE que nous avons présenté, plusieurs types de valeurs initiales doivent être renseignées :

1. les stocks initiaux (effectifs) dans les différents compartiments, qui sont définis à partir des données épidémiologiques (prévalences, cas de diarrhées causées par des Rotavirus...)
2. Les flux entre les compartiments, correspondant à des paramètres de l'histoire des infections à Rotavirus. Parmi ceux-ci, on distingue :
 - i- les paramètres issus de données publiés (comme les paramètres de vaccination) qui sont utilisés comme paramètres d'entrée.
 - ii- les paramètres, peu ou mal connus, estimés dans l'étape de calibration des modèles comme le taux de clairance virale, le taux de transmission de l'infection, les taux de susceptibilité, les taux de perte d'immunité...

Nous avons travaillé avec les stocks initiaux suivants :

$$S_1(0) = 10000, V_1(0) = 5000, S_2(0) = 4000, V_2(0) = 1500, V_3(0) = 500, S_3(0) = 3000,$$

$$I_1(0) = 100, I_2(0) = 50, I_3(0) = 10, T(0) = 0, R(0) = 0 \text{ et } E(0) = 0.$$

Le Cameroun ne disposant pas d'une véritable base de données sur les prévalences du Rotavirus, les données relatives à la prévalence du rotavirus proviennent de l'OMS et de l'article de HELLEN NAMAWEJJE [16]. Certains paramètres comme la force d'infection, la vitesse de guérison et la proportion d'individus vaccinés, traités ou guéris ont été supposées.

Le tableau suivant présente toutes les valeurs des paramètres de notre modèle.

Paramètres	Description	Value
ρ	Proportion des vaccinés	0.4
Λ	Taux de natalité	0.0018 par jour
ε_1	Degré de susceptibilité entre S_1 et I_i	0.0002
ε_2	Degré de susceptibilité entre S_2 et I_i	0.0002
ε_3	Degré de susceptibilité entre S_3 et I_i	0.0001
θ_1	Degré d'infectiosité entre S_1 et I_i	0.5
θ_2	Degré d'infectiosité entre S_2 et I_i	0.4
θ_3	Degré d'infectiosité entre S_3 et I_i	0.1
ν_1	Degré de susceptibilité entre S_1 et E	0.002
ν_2	Degré de susceptibilité entre S_2 et E	0.002
ν_3	Degré de susceptibilité entre S_1 et E	0.002
ε_4	Taux de perte d'immunité	0.0027 par jour
μ	Taux de mortalité naturel	0.0018 par jour
β	Taux de perte d'immunité du vaccin	0.01667 par jour
σ_1	taux d'excrétion de I_1	10-100 virions par litre
σ_2	taux d'excrétion de I_2	5-100 virions par litre
σ_3	taux d'excrétion de I_3	0-100 virions par litre
τ_1	taux de la seconde dose de vaccination	0.0059 par jour
τ_2	taux de la troisième dose de vaccination	0.0018 par jour
K	taux de concentration des virions	10000 vibrions par litre
γ	taux de régénération des virions	0.0001 par jour
d_1	taux de mortalité dû au rotavirus venant de I_1	0.00004466 par jour
d_2	taux de mortalité dû au rotavirus venant de I_2	0.000004466 par jour
d_3	taux de mortalité dû au rotavirus venant de I_3	0.0000004466 par jour
μ_1	taux de mortalité des rotavirus	0.0667 par jour
α_1	taux de guérison des I_1	0.2 par jour
α_2	taux de guérison des I_2	0.5 par jour
α_3	taux de guérison des I_3	0.9091 par jour
ω_1	taux de traitement des I_1	0.2554 par jour
ω_2	taux de traitement des I_2	0.1783 par jour
ω_3	taux de traitement des I_3	0.1116 par jour
r	proportion des I_1 traités	0.4
a	proportion des I_2 traités	0.3
b	proportion des I_3 traités	0.2

4.1. Impact du traitement

α_4	taux de guérison des traités	0.5 par jour
κ_1	taux de transfert de V_1 à S_2	0.0201 par jour
κ_2	taux de transfert de V_2 à S_3	0.0384 par jour
η	proportion des vaccinés pour la seconde dose	0.3
ϕ	proportion des vaccinés pour la troisième dose	0.1

4.1 Impact du traitement

4.1.1 Impact du traitement sur les infectieux

Afin d'étudier l'impact du traitement sur les infectieux, nous allons dans ce paragraphe, considérer les compartiments S_1, I_1, T, R et E du modèle sans vaccination des susceptibles.

La figure 4.1 montre l'influence du traitement sur le nombre des infectieux.

La figure montre que le pic de la courbe des infectieux est d'autant moins élevé que ω_1 est grand ($\omega_1 \in [0, 1]$).

Cela implique que plus les enfants infectieux sont traités, moins la maladie se propagera.

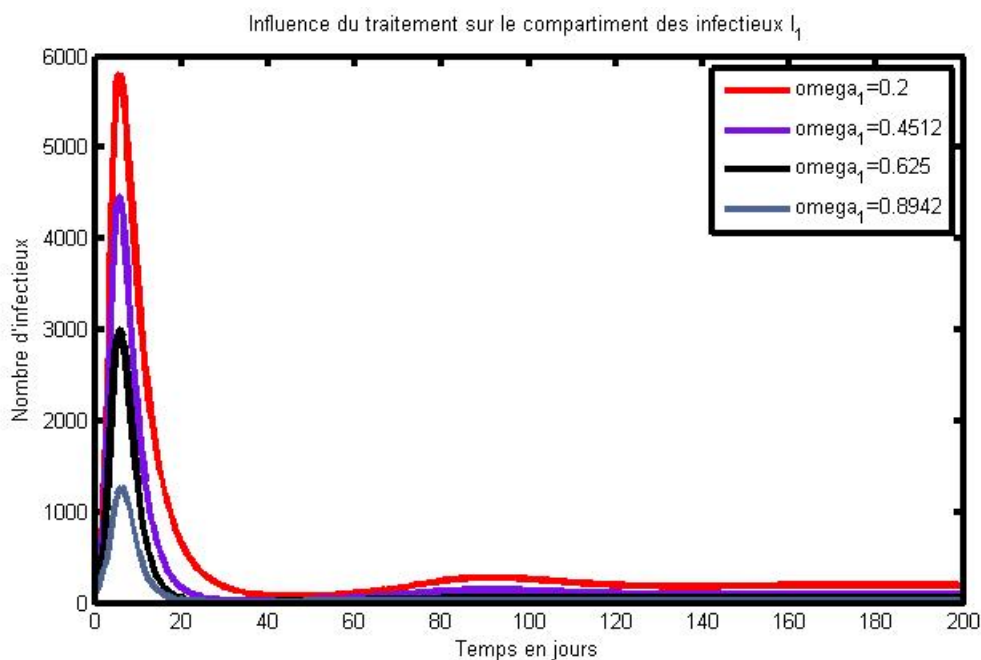


FIGURE 4.1 – Évolution des infectés en fonction du taux de traitement

4.1.2 Impact indirect du traitement des infectieux sur l'environnement

Comme on peut le voir sur la figure (4.2), le nombre de virions est d'autant moins critique que ω_1 est grand. En effet, en l'absence de traitement, le taux d'excrétion des rotavirus par les infectieux sur l'environnement est important. Avec le traitement, ce taux est faible et a pour conséquence, une réduction du nombre de virions présents dans l'environnement. Cette analyse préconise un traitement efficace des infectieux pour contribuer à l'assainissement de l'environnement.

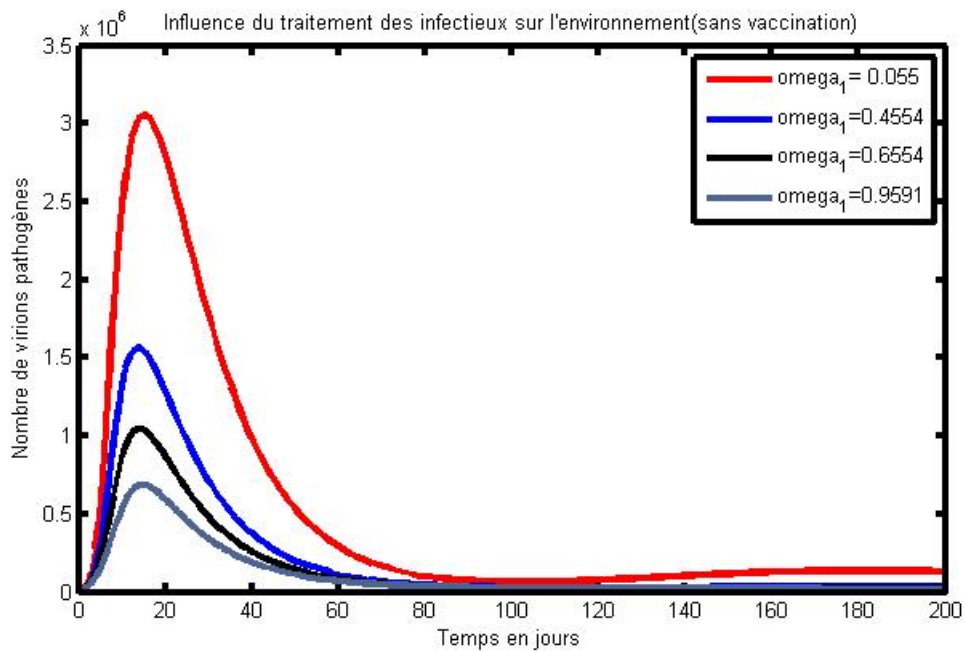


FIGURE 4.2 – Effet du traitement sur l'Environnement

4.2 Impact des deux contrôles stratégiques

Ici, nous étudions l'effet des deux contrôles appliqués ensemble, sur la dynamique du rotavirus.

4.2.1 Impact sur les classes des infectieux

La figure (4.3) montre que le pic de la courbe des infectieux diminue avec la prise des différentes doses de vaccins. Sans vaccination, la courbe est très haute. Mais après la première dose de vaccin, le pic de la courbe diminue. La prise de la deuxième dose rend ce pic encore

4.2. Impact des deux contrôles stratégiques

plus petit. On peut en déduire qu'avec les trois doses de vaccins, l'infection du rotavirus sera amoindrie de manière significative.

Les deux contrôles stratégiques appliqués ensemble peuvent donc aider à contenir l'épidémie.

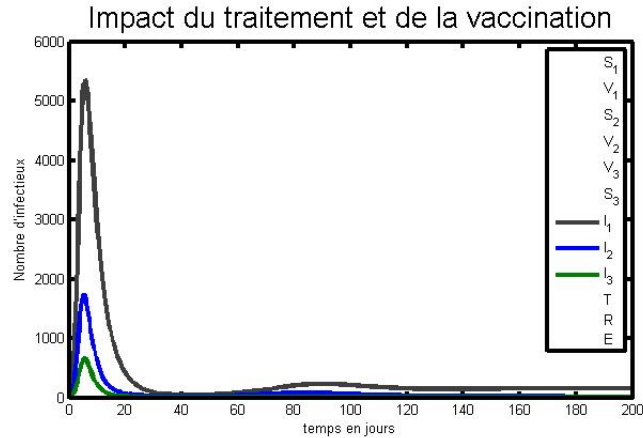


FIGURE 4.3 – Impact de la vaccination sur les compartiments des infectieux

4.2.2 Impact de la vaccination sur les susceptibles

La figure (4.4) montre que le nombre de susceptibles non vaccinés sera globalement supérieur à celui des susceptibles ayant reçu la première dose de vaccin. De même, le nombre de susceptibles ayant reçu la seconde dose est moins important que le nombre de susceptibles n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin. Cela montre que la prise du vaccin diminue le nombre de susceptibles et donc, le nombre d'infectieux.

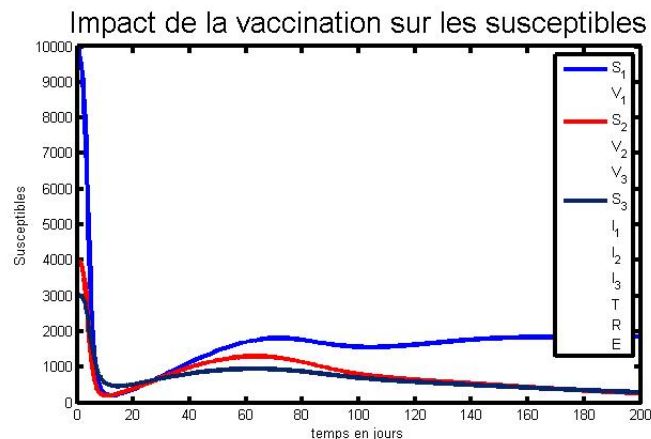


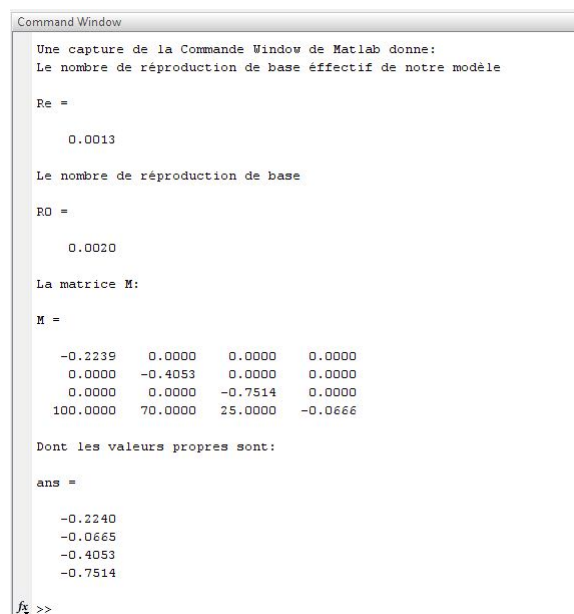
FIGURE 4.4 – Impact de la vaccination sur les susceptibles

4.3 Étude de trajectoires planes

Dans cette partie, nous présentons quelques trajectoires planes des solutions du système (3.1). Plusieurs conditions initiales sont testées sur les paramètres de R_e .

4.3.1 Premier cas : $R_e < 1$

La figure 4.5 est une capture de la commande Windows de MATLAB, obtenue avec les paramètres du tableau.



```

Command Window
Une capture de la Commande Window de Matlab donne:
Le nombre de reproduction de base effectif de notre modèle

Re =

    0.0013

Le nombre de reproduction de base

R0 =

    0.0020

La matrice M:

M =

   -0.2239    0.0000    0.0000    0.0000
    0.0000   -0.4053    0.0000    0.0000
    0.0000    0.0000   -0.7514    0.0000
   100.0000   70.0000   25.0000   -0.0666

Dont les valeurs propres sont:

ans =

   -0.2240
   -0.0665
   -0.4053
   -0.7514
fx >>

```

FIGURE 4.5 – Capture présentant les valeurs de R_e , R_0 et les valeurs propres de la matrice M définie au (??)

La figure (4.6) présente quatre trajectoires distinctes correspondant à quatre conditions initiales différentes; avec en abscisse les infectieux et en ordonnées la population des virions. Nous avons considéré plusieurs combinaisons pour les valeurs des paramètres qui satisfont la condition $R_e < 1$ Nous remarquons, comme l'ont prédit les résultats analytiques, que :

- les trajectoires sont dans l'orthant positif;
- les trajectoires vont vers un équilibre. C'est le DFE .

Des remarques similaires peuvent être faites sur les autres clichés.

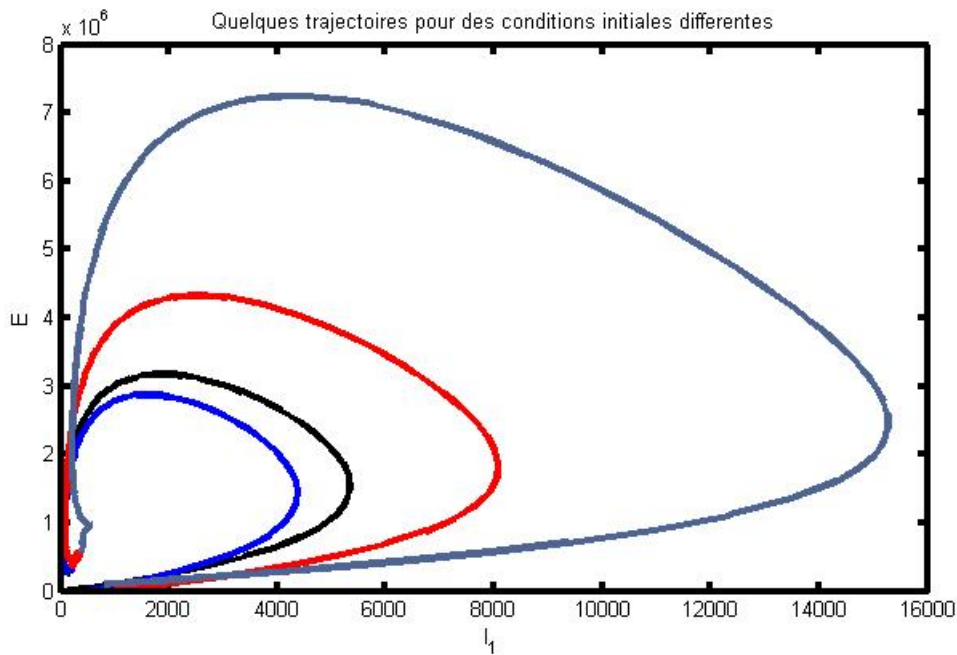


FIGURE 4.6

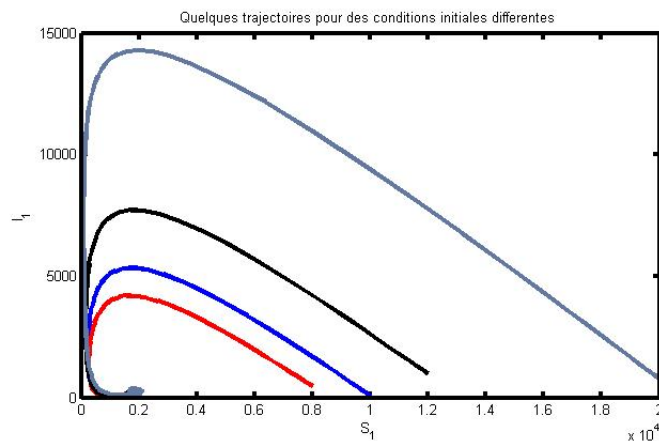


FIGURE 4.7 – Quelques trajectoires dans le plan des phases (S_1, I_1) pour plusieurs conditions initiales testées sur les paramètres de R_e telles que $R_e < 1$; Les trajectoires se dirigent vers $(S_1^0, 0)$

4.3.2 Deuxième cas : $R_e > 1$

La figure 4.11 est une capture de la commande Window de MATLAB, obtenue en modifiant les paramètres du tableau. Pour obtenir $R_e > 1$, une des conditions forte pour ce scénario est qu'il faut suffisamment abaisser le taux de mortalité des virions.

La figure (4.12) présente quelques trajectoires dans le plan de phase (I_1, I_2) pour plusieurs conditions initiales testées sur les paramètres de R_e le rendant plus grand que 1; Les trajectoires semblent bien se diriger vers (I_1^*, I_2^*) . Ce qui montre l'existence de l'EE.

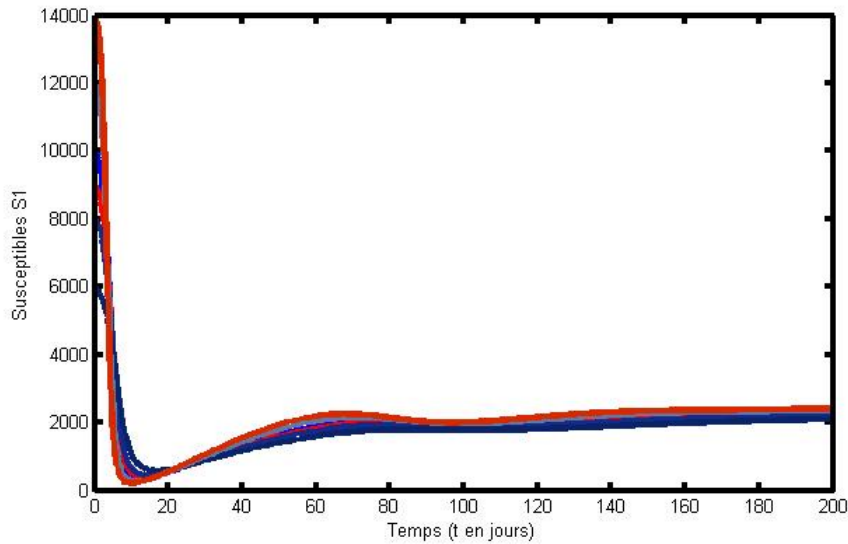


FIGURE 4.8 – Pour plusieurs condition initiales de l'état S_1 , il existe un temps t à partir duquel toutes les courbes entre dans un "tuyau". Ceci traduit la stabilité du système.

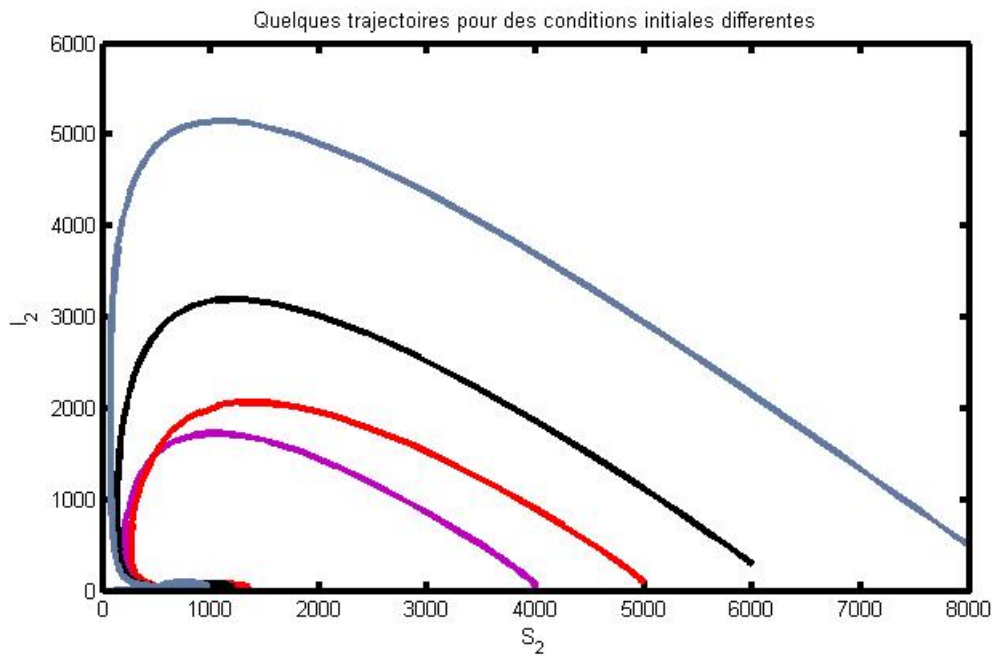


FIGURE 4.9

FIGURE 4.10 – Quelques trajectoires dans le plan des phases (S_2, I_2) . Plusieurs conditions initiales testées sur les paramètres de R_e telles que $R_e < 1$; Les trajectoires se dirigent vers $(S_2^0, 0)$

La figure (4.13) montre comment le taux de mortalité des virions influence les valeurs des paramètres seuils.

4.3. Étude de trajectoires planes

```
Command Window
Une capture de la Commande Window de Matlab donne:
Le nombre de reproduction de base effectif de notre modèle
Re =
    1.6187
Le nombre de reproduction de base
R0 =
    2.4776
La matrice M:
M =
    -0.2239    0.0000    0.0000    0.0000
     0.0000   -0.4053    0.0000    0.0000
     0.0000    0.0000   -0.7514    0.0000
    100.0000   70.0000   25.0000   -0.0004
Dont les valeurs propres sont:
ans =
    0.0002
   -0.2245
   -0.4054
   -0.7514
fx >>
```

FIGURE 4.11 – Capture présentant les valeurs de R_e , R_0 et les valeurs propres de la matrice M définie au (??)

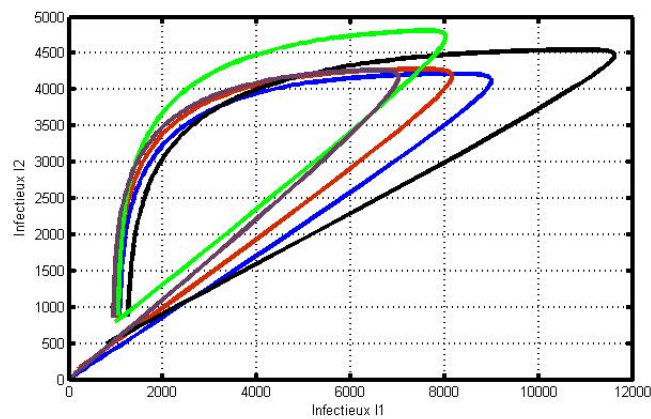


FIGURE 4.12 – Quelques trajectoires dans le plan de phase (I_1, I_2) pour plusieurs conditions initiales testées sur les paramètres de R_e telles que $R_e > 1$

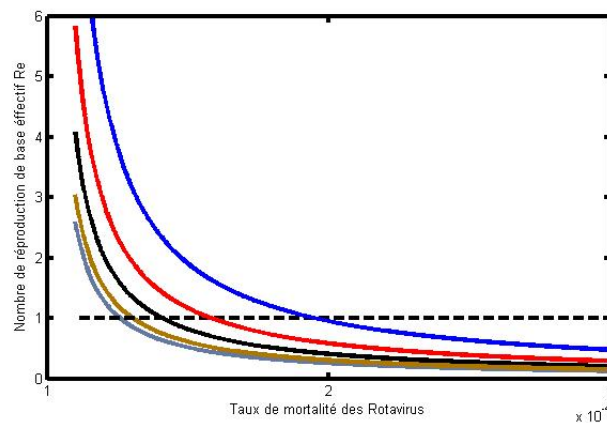


FIGURE 4.13 – Variation des paramètres seuils en fonction du taux de mortalité μ_1 des virions

Résultats et Discussions

Dans ce mémoire, nous avons analysé le modèle de HELLEN NAMAWEJJE contrôlant la dynamique de l'infection à Rotavirus. Après avoir montré que ce modèle était mathématiquement et biologiquement bien posé, nous avons déterminé le DFE et l'EE. Nous avons calculé le Nombre de reproduction de base R_e , lequel détermine si l'épidémie va disparaître ou non.

On a montré que si $R_e < 1$, le modèle avec prise en compte du traitement et de la vaccination atteindra un point d'équilibre sans maladie qui est localement asymptotiquement stable et le point d'équilibre endémique n'existe pas ; alors que si $R_e > 1$ le modèle atteindra un point d'équilibre endémique (qui existe et est unique). Cette étude théorique et les simulations réalisées nous permettent de considérer que les prédictions concernant l'impact de la vaccination et du traitement issus de ce modèle sont fiables. En effet, L'étude des graphiques montre qu'en appliquant significativement les contrôles, l'épidémie, ainsi que tout ce qui l'entretient, diminuent rapidement avec le temps. Cela montre qu'il faut au moins vacciner les enfants pour espérer contenir une épidémie à Rotavirus, le traitement n'étant pas encore disponible (Ce dernier consistant principalement pour le moment, en une ré-hydratation constante des infectieux, et un contrôle rigoureux de la fièvre).

Les simulations montrent que quelque soit la façon avec laquelle la vaccination des susceptibles et le traitement des infectieux est effectuée, il existe toujours une valeur seuil du taux de mortalité des Rotavirus en dessous duquel l'épidémie ne peut s'arrêter. En effet, la figure 4.13 montre que l'équation $R_e(\mu_1) = 1$ admet "presque toujours" une unique solution. Par conséquent, en plus de ces deux contrôles que sont la vaccination et le traitement, Il faut que l'homme agit sur l'environnement de manière à augmenter le taux de mortalité des virions. En d'autres termes, l'homme ne doit pas ignorer l'aspect hygiénique.

Conclusion et perspectives

Dans ce mémoire, nous avons travaillé sur la modélisation de la diarrhée à Rotavirus. Pour ce travail, nous nous sommes appuyés sur le modèle de HELLEN NAMAWEJJE ; dans ce modèle, l'auteur définit deux contrôles stratégiques : La vaccination des susceptibles avec le **Rotateq** et le traitement des infectieux. Nous avons calculé le Nombre de reproduction de base effectif R_e du modèle avec contrôle et déduit le Nombre de reproduction de base R_0 du modèle sans contrôles. Nous avons également déterminé les points d'équilibre sans maladie (DFE) et d'équilibre endémique (EE) du modèle avec contrôle ; Nous avons établi que le point d'équilibre sans maladie est localement et globalement asymptotiquement stable, lorsque $R_e < 1$ et instable lorsque $R_e > 1$. Pour ce qui est du point d'équilibre endémique, nous avons seulement montré qu'il existe quand $R_e > 1$. Des simulations faites avec le logiciel MATLAB ont conforté nos différents résultats.

Pour rendre notre modèle plus réaliste, nous pouvons par exemple ajouter un contrôle supplémentaire tel que l'hygiène environnementale et étudier le comportement du modèle qui en résulte. Cet aspect sera fait dans un travail futur, si l'occasion de le faire se présente. Nous pouvons également reprendre ce travail avec le Rotarix comme vaccin (lequel se limite à deux doses) et faire une analyse comparative, pouvant influencer les décideurs dans leurs choix du vaccin contre le Rotavirus.

Intérêt Pédagogique

Dans ce mémoire, il a été question de modéliser la dynamique de l'infection à Rotavirus au sein d'une population d'enfants ; donc d'appliquer les mathématiques à un problème de santé publique.

Dans nos collèges et Lycées, il serait très intéressant d'amener les élèves à appliquer les mathématiques (utiliser les outils mathématiques) pour résoudre des problèmes simples de la vie courante. Créer un lien entre la théorie et la pratique, peut modifier la perception que nos élèves ont des mathématiques. Les mathématiques ne seront plus vues comme une matière rébarbative, mais comme une discipline attrayante qui aurait alors de nombreux adeptes.

Ce mémoire nous a aussi permis d'améliorer notre façon de collecter des données en vue d'élaborer un bon cours.

Bibliographie

- [1] Anderson and R.M. May. *Infectious Disease of Human Dynamics and Contrôle*. 1991, Oxford University.
- [2] O. Bajolet, C. Chippeaux-Hyppolite. *Les Rotavirus et Autres Virus à diarrhées*. Bulletin de la société de pathologie, 1998.
- [3] R. F. Berger, Hadziselimovic, M. Just, F. Reigel. *Influence of breast milk on nosocomial rotavirus infections in infants*. Infections, pages 171-174, 1984.
- [4] A. Berman and R.J. Plemmons, *Non Negative Matrices in the Mathematical Sciences*, vol.9 of Classics in Applied Mathematics, Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), Philadelphie, PA, 1994. Revised reprint of the 1979 original.
- [5] Bernoulli, *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causee par la petite vérole* Mem. Math. Phys. Acad. Roy. Sci., Paris, 1 (1766).
- [6] Derdei Bichara *Etude de Modèles Epidémiologiques. Stabilité, Observation et Estimation de Paramètres* Université de Lorraine. 2013. Page 148.
- [7] CDC, Rotavirus. *Manual For The Surveillance Of Vaccine-Preventable Disease*. 5th Edition 2011.
- [8] Y. Cherruault, *Modèles et méthodes mathématiques pour les sciences du vivant*, Presses universitaires de France, 1998.
- [9] D. Diekmann , J.A.P. Heesterbeek and Robert M.G. *The Construction of Next-Generation Matrix for Compartmental Epidemic Models* JR Soc Interface 2010 jun 6 ; 7(47) 873-885
- [10] Shim, Z. Feng, M. Martcheva, C. Castillo-Chavez. *An age-structured epidemic model of rotavirus with vaccination*. pages 719-746, 2006.
- [11] H. Gaff, E. Scharfer. *Optimal Control Applied To Vaccination And Treatment Strategies For Various Epidemiological Models, Mathematical Biosciences And Engineering*. 2009, pages 6.

- [12] O. Ivanoff, R.I. Glass. *Vaccin Contre Les Infections à Rotavirus*. Médecine tropicale, 2001.
- [13] Kapikian, H.W. Kim, R.G. Wyattn, W.L. Cline, J.O. Arrobio, C.D. Brandt, W.J. Rodriguez, D.A. Sack, R.M. Chanock, R.H. Parrott. *Human reovirus-like-agent as the major pathogen associated with winter gastroenteritis in hospitalized infants and young children*. 1976, J.Med, pages = 965-972.
- [14] Lakshmikantham, S. Leela and A. Martyniuk *Stability Analysis Of Non linear Systems Pure and Applied Mathematics* Marcel Dekker, New York, *A Series of Monographs and Textbooks*, vol 125. 2009 ISBN 0-8247-8067-1
- [15] Lewis, T-G Metcalf. *Polyethylene glycol précipitation for recovery of pathogenic viruses, including hepatitis A and human rotavirus, from oyster, water, and sediment samples*. 1988, Oxford University.
- [16] H. Namawejje, S. Livingstones , Luboobi, D. Kuznetsov, E. Wobudeya *Modeling Optimal Control of Rotavirus Disease With Different Control of Rotavirus Disease With Different Control Strategies*. 2014, Nelson Mandela African Institution Of Science And technology (NM-AIST), Uganda.
- [17] Niger and A. B. Gumel, *Mathematical Analysis of The Role of Repeated Exposure on Malaria Transmission Dynamics* Differential Equations and Dynamical Systems, vol. 16(3), 2008 pp251-287.
- [18] L. Nkague Nkamba *Robustesse Des Seuils en Epidemiologie et Stabilité Asymptotique d'un Modele à Infectivité et Susceptibilité Differentielle*. 2012, Laboratoire de Mathematiques et Applications de Metz, pages 50-51, 187-191.
- [19] Nowak. *Population Dynamics of Immune Response to Persistent Viruses* Sciencemag.org, 1996.
- [20] Ortega. *Evaluation Of Rotavirus Models With Coinfection And Vaccination*. 2008, pages 30-42.
- [21] Parashar et Al. 2003.
- [22] U. D. Parashar, J. S. Bresee, J.R. Gentsch, R-I Glass. *Rotavirus*. 1998, Emerg.Infect.Dis, pages 561-570.
- [23] P. Pothier, Docteur D. Agnello. Laboratoire de Virologie, Faculté de Médecine de Dijon, Université de Bourgogne, 2009.
- [24] V. Regenmortel, CM Fauquet, DHL Bishop. *Virus Taxonomy : Classification and Nomenclature of Virus*. cabdirect.org, 2000.

- [25] N. Schnepf , A. Garbarg-Chenon *Infection à Rotavirus. Aspect épidémiologique, clinique, thérapeutique, immunologique, physiopathologique et biologique.* Feuilletts Biol 2005.
- [26] Shim, H.T. Banks, C. Castillo-Chavez. *Seasonality of Rotavirus Infection With its Vaccination.* 2005, Statistical and Applied Mathematical Sciences Institute.
- [27] Stanley WM. *isolation of a Crystalline Protein Possessing the propertie of Tobacco-mosaic Virus.* science, jxzy.lzptc.edu.cn, 1935.
- [28] J.J. Tewa *Analyse Globale des Modeles Epidemiologique Multi-Compartimentaux : Application à des Maladies Intra-Hôtes de Paludisme et de VIH.* 2007, Université de Metz-Université de Yaoundé I, pages 47-58.