

\mathcal{R}_0

G. Sallet
INRIA & IRD
EPICASA09

avril 2010

1 Introduction et historique

On désigne par \mathcal{R}_0 le taux de reproduction de base. Ce concept est maintenant reconnu, de façon unanime, comme un concept clé en épidémiologie. On le définit «heuristiquement» comme le nombre moyen de nouveaux cas d'infection, engendrés par un individu infecté moyen (au cours de sa période d'infectiosité), dans une population entièrement constituée de susceptibles.

Depuis une vingtaine d'années, \mathcal{R}_0 fait partie de la majorité des articles de recherche utilisant la modélisation mathématique.

A l'origine, ce concept est issu de la démographie et de l'écologie. C'est le nombre moyens de filles (ou de femelles) nées d'une femme (ou d'un individu femelle) au cours de sa vie. L'utilisation de \mathcal{R}_0 est relativement récent en épidémiologie. Le premier avoir introduit ce concept en 1886, est sans doute Richard Böckh, le directeur du bureau des statistiques de Berlin. En utilisant une table de survie pour les femmes de 1879, il fait la somme des produits de probabilité de survie par le taux de naissance de filles. Il en conclue que, en moyenne, 2.172 filles naîtront d'une femme. Il corrige ce chiffre en utilisant le sex-ratio et arrive à, ce que l'on appellerait \mathcal{R}_0 , a une estimation de 1.06.

C'est Dublin et Lotka (1925) et Kuczynski (1928), qui introduisent, dans le contexte démographique, la notion et le calcul de \mathcal{R}_0 . Dans un résumé en 1939, en français, de ses contribution Lotka écrit

La reproductivité nette, \mathcal{R}_0 , introduite par Boeckh, a plus de mérite, car elle donne une mesure essentiellement indépendante de la répartition de la population par âges.

Si $\mathcal{F}(a)$ est la probabilité pour une femme de survivre à l'âge a , si $\beta(a)$ est le taux de naissance de filles, à l'âge a pour une femme alors

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

C'est le calcul en approximation fait par Böckh. C'est le nombre de fille q'une femme va engendrer durant toute sa vie.

On peut se demander d'où vient l'indice 0. On peut définir le moment d'ordre n pour la fonction $\mathcal{F}(a)\beta(a)$

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

Le taux de reproduction de base est le moment d'ordre 0.

1.1 Le concept de \mathcal{R}_0 en épidémiologie

Dans la définition heuristique donnée au début :

nombre moyen attendu de nouveaux cas d'infection, engendrés par un individu infectieux moyen (au court de sa période d'infectiosité), dans une population entièrement constituée de susceptibles.

le taux de reproduction de base joue le rôle d'un coefficient multiplicatif. En effet si on introduit un petit nombre d'infecté n , on obtiendra tout d'abord $\mathcal{R}_0 n$ nouveaux infectés, puis $\mathcal{R}_0^k n$ au bout de k étapes. Ce raisonnement est évidemment intuitif. Il s'agit d'une approximation au voisinage d'une situation où il y a peu d'infectieux, par rapport à la population totale. On a l'impression que si $\mathcal{R}_0 > 1$ alors on observera une augmentation des cas, donc une épidémie, et que si $\mathcal{R}_0 < 1$ alors les cas disparaîtront.

Le taux de reproduction de base apparaît donc comme susceptible de jouer le rôle d'un seuil, pour les apparitions d'épidémie.

Le concept de seuil a été utilisé par Ross de façon élémentaire dans son «théorème du moustique». Ross est connu dans la communauté médicale et épidémiologique comme l'inventeur de la transmission du paludisme par les moustiques. Il recevra le deuxième prix Nobel de médecine en 1902. Au début du XXème siècle, Ross a mené une campagne acharnée et souvent acrimonieuse pour faire accepter, par la communauté médicale, ce qu'il appelait son théorème du moustique. Ce théorème impliquait que la réduction de la population anophélienne était un moyen de prévenir le paludisme. En 1911, Ross, dans «prevention of Malaria» [21] affirme que l'éradication du paludisme est possible dans une zone, à condition de faire baisser la densité des moustiques dans cette zone. Si la transmission du paludisme par les anophèles a été immédiatement acceptée, l'affirmation de Ross a été combattue. Les arguments, contre Ross, s'articulaient de la façon suivante :

- Il est impossible d'éradiquer complètement les moustiques d'une zone donnée (ce que Ross admettait volontiers)
- Il restera toujours quelques moustiques (Ross le reconnaissait aussi)
- la transmission du paludisme continuera, par conséquent la lutte contre les moustiques est une de temps et d'argent . . .

La fausseté de cet argument est maintenant bien connue. Réfuter ce raisonnement , nécessite des arguments quantitatifs. Ross développe un modèle et calcule le nombre de nouvelles infections par mois comme un produit de certains facteurs, il en déduit qu'il existe :

une densité critique des moustiques

La seconde étape est le fameux théorème du seuil de Kermack et McKendrick en 1927 [16]. McKendrick était, comme Ross, un médecin militaire. Il a servi sous les ordres de Ross, lors de la campagne d'éradication en Sierra Leone en 1901. C'est Ross qui a incité McKendrick à apprendre les mathématiques pour les appliquer aux problèmes médicaux. Dans sa correspondance avec McKendrick, Ross énonce clairement son désir d'établir la loi générale des épidémies. En 1911 il écrit une lettre à McKendrick

We shall end by establishing a new science. But first let you and me
unlock the door and then anybody can go in who likes.

Kermack et McKendrick, poursuivant les travaux de Ross et Hudson, ainsi que leur propre travaux, étendent la notion de seuil aux maladies transmissibles.

Ni Ross, ni Kermack et McKendrick n'ont attaché un nom ou symbole à leur concept de seuil. À partir de 1911, Ross, Ross et Hudson développent une théorie des épidémies entre 1916 et 1917. Ross l'appelle a-priori pathometry ou théorie des «happenings». Il est à noter que Lotka a été très intéressé par les papiers de Ross et résout plusieurs problèmes posés par Ross en 1919 dans «a contribution to quantitative epidemiology». De même il consacre 120 pages «contribution to malaria epidemiology» au modèle de Ross [18].

Dans son article retraçant l'histoire de \mathcal{R}_0 [13], Heesterbeek regrette que Lotka qui a introduit \mathcal{R}_0 , démographe et biomathématicien, soit passé à côté de ce concept en épidémiologie.

Il faut attendre 1952 et George MacDonald pour voir apparaître la notion de reproduction :

taux de reproduction de base du paludisme : le nombre d'infection
distribuée dans une communauté comme étant le résultat de la présence,
en son sein, d'un seul cas primaire non immunisé.

MacDonald, directeur du Ross Institute, baptisera ce taux z_0 . La connexion avec le concept démographique n'est pas faite.

Il faut attendre 1974 pour voir redécouvert en épidémiologie ce concept avec K.Dietz et H. Hethcote [2, 7, 14]. Le terme de taux de reproduction de base est définitivement établi lors du Dahlem Workshop Proceedings [1].

Le terme taux de reproduction est plus approprié que vitesse. Comme on le verra \mathcal{R}_0 est sans dimension, alors qu'une vitesse est en T^{-1} .

Enfin il faut attendre Diekmann et Heesterbeek pour avoir une définition mathématique précise [6]. Cette définition s'étend aux systèmes en dimension quelconque.

2 Définition et calcul

La définition donnée ici est pour des systèmes déterministes en dimension finie. Elle s'inspire directement de la méthode donnée par van den Driessche et Watmough [25].

Tout d'abord le concept de \mathcal{R}_0 est lié à la possibilité d'existence d'une population entièrement constituée d'individus susceptibles. Cela implique une certaine structure pour les modèles.

2.1 Structure des modèles épidémiologiques compartimentaux

On va faire une hypothèse essentielle : il n'y a pas d'immigration d'individus infectés. En effet, si cela était le cas, il n'y aurait pas d'équilibre sans maladie. On va considérer que la population est divisée en n compartiments. Le nombre d'individus dans le compartiment i est donné par x_i (ou encore x_i peut être une prévalence, i.e. le pourcentage d'individus contenus dans le compartiment i , ou une densité)

On suppose que l'on note les compartiments de telle façon que les p premiers soient constitués d'individus «non infectés», plus précisément non porteurs du germe (virus, protozoaire, parasite, ...). En fait tout ceux qui n'évolueront pas vers un compartiment d'individus infectieux. Dans ces compartiments on peut avoir les susceptibles, les vaccinés, les individus mis en quarantaine de telle façon qu'ils ne puissent transmettre ni de façon horizontale, ni de façon verticale.

Le concept essentiel est que ces compartiments ne pourront jamais donner d'eux mêmes des transmetteurs.

Le reste des compartiments est constitué des infectés. Par exemple les infectieux, latents, porteur asymptomatiques.

On note

$$x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$$

l'état du système.

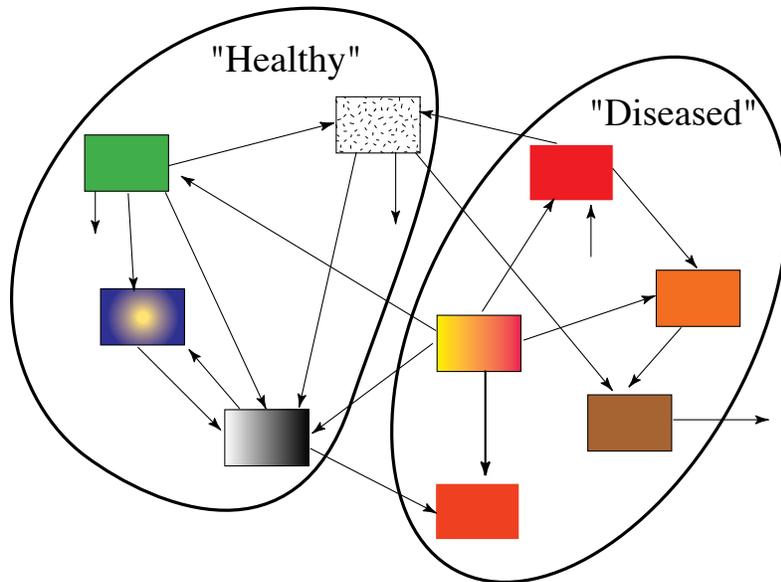


FIGURE 1 – les infectés et non infectés

On va maintenant décrire la dynamique de cette maladie infectieuse. Autrement dit on va écrire l'équation différentielle $\dot{x} = f(x)$. Soit le compartiment x_i .

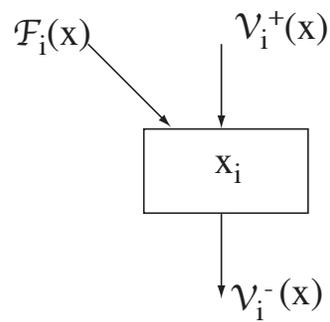


FIGURE 2 – Le bilan

On fait le bilan de ce qui rentre et de ce qui sort de chaque compartiment :

1. On note $\mathcal{F}_i(x)$ la vitesse d'apparition de nouveaux infectés, dans le compartiment i . Ce sont de nouveaux infectés, obtenus par transmission de

toute sorte. Horizontale, i.e., d'individu à individu ou verticale de la mère à l'enfant.

2. On note $\mathcal{V}_i^+(x)$ est ce qui provient des autres compartiment par toute autre cause (déplacement, vieillissement, guérison etc ...)
3. On note $\mathcal{V}_i^-(x)$ la vitesse de ce qui quitte le compartiment i . Par exemple par mortalité, par changement de statut épidémiologique, par mouvement etc ...

On a finalement

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

On note X_s les états sans maladie, i.e.

$$X_s = \{x \mid x_{p+1} = \dots = x_n = 0\}.$$

De la nature du modèle épidémiologique on a les propriétés suivantes pour les fonctions introduites :

H1 $x \geq 0$ et $\mathcal{F}(x) \geq 0$, $\mathcal{V}_i^+(x) \geq 0$, $\mathcal{V}_i^-(x) \geq 0$

En effet il s'agit de flots de matières.

H2 Si $x_i = 0$ alors $\mathcal{V}_i^-(x) = 0$

S'il n'y a rien dans un compartiment, rien ne peut en sortir, c'est la propriété essentielle d'un modèle compartimental.

H3 Si $i \leq p$ alors $\mathcal{F}_i(x) = 0$

Les compartiments d'indice inférieur à p sont des «non infectés». Par définition, il ne peut apparaître, dans ces compartiments des «infectés».

H4 Si $x \in X_s$ alors $\mathcal{F}_i(x) = 0$ et pour $i \geq p$ on a $\mathcal{V}_i^+(x) = 0$

Si il n'y pas de porteurs de germes, dans la population, il ne peut apparaître de nouveaux «infectés». C'est le principe de Lavoisier. Il n'y a pas de génération spontanée.

On va considérer un point d'équilibre sans maladie, qui est aussi un point d'équilibre du système. Par exemple, dans le cas où on a une dynamique démographique, cela veut dire que la population ne bouge pas. En fait, chaque x_i^* est fixe et est nul pour $i > p$. Autrement dit soit un équilibre «sans maladie», $x^* \in X_s$ est tel que $f(x^*) = 0$

Un tel équilibre s'appelle un équilibre sans maladie : DFE (disease free equilibrium).

On note $\mathbf{x}_1 = (x_1, \dots, x_p)^T$ les «non infectés» et $\mathbf{x}_2 = (x_{p+1}, \dots, x_n)^T$ les «infectés».

Le système $\dot{x} = f(x)$ peut se réécrire

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}_1 &= f_1(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) \\ \dot{\mathbf{x}}_2 &= f_2(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) \end{cases} \quad (1)$$

Par définition $x^* = (\mathbf{x}_1^*, 0)$ d'où

$$f_1(\mathbf{x}_1^*, 0) = 0$$

et pour tout x_1 on a

$$f_2(x_1, 0) = 0$$

Car $(x_1, 0)$ est un point sans maladie, il ne peut y avoir d'apparition de nouveaux infectés.

Si on suppose que f est \mathcal{C}^1 alors il existe des matrices $A_{11}(x)$, $A_{12}(x)$, et $A_{22}(x)$ telles que

$$f_1(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = A_{11}(x) \cdot (\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_1^*) + A_{12}(x) \cdot \mathbf{x}_2$$

et

$$f_2(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = A_{22}(x) \cdot \mathbf{x}_2$$

Ces deux résultats résultent de la proposition 6.1 appliquée aux fonctions $f_1(x_1, x_2)$ et $f_2(x_1, x_2)$. D'après cette proposition on sait qu'il existe une matrice $A_1(x)$ de taille $p \times n$ telle que

$$f_1(x) = f_1(x_1, x_2) = A_1(x) \begin{bmatrix} x_1 - x_1^* \\ x_2 \end{bmatrix}$$

On décompose A_1 en un bloc A_{11} $p \times p$ et un bloc A_{12} de taille $p \times n - p$

$$A_1 = [A_{11} \quad A_{12}]$$

Cela donne le premier énoncé.

La deuxième relation provient de la proposition appliquée à la fonction $f_2(x)$, considérée comme fonction de x_2 , qui s'annule en 0.

Le système se réécrit

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}_1 &= A_{11}(x) \cdot (\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_1^*) + A_{12}(x) \cdot \mathbf{x}_2 \\ \dot{\mathbf{x}}_2 &= A_{22}(x) \cdot \mathbf{x}_2 \end{cases} \quad (2)$$

La Jacobienne au point d'équilibre $(\mathbf{x}_1^*, 0)$ s'écrit

$$\text{Jac}(x^*) = \begin{bmatrix} A_{11}(x^*) & A_{12}(x^*) \\ 0 & A_{22}(x^*) \end{bmatrix}$$

On a $J(x^*) = D\mathcal{F}(x^*) + D\mathcal{V}^+(x^*) + D(\mathcal{V}^+ - \mathcal{V}^-)(x^*)$. De plus comme les composantes \mathcal{F}_i de la fonction \mathcal{F} sont identiquement nulles pour $i \leq p$ on a

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

et

$$D(\mathcal{V}^+ - \mathcal{V}^-)(x^*) = \begin{bmatrix} J_3 & J_4 \\ 0 & V \end{bmatrix}$$

On a le résultat suivant :

Théorème 2.1 *La matrice F est une matrice positive $F \geq 0$ et V est une matrice de Metzler.*

preuve

On note e_i le i -ème vecteur la base canonique de \mathbb{R}^n . Pour $i > p$ et $j > p$ on a puisque $\mathcal{F}_i(x^*) = 0$

$$\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x^*) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\mathcal{F}_i(x^* + h e_j)}{h} \geq 0$$

Pour les indices vérifiant $i > p$ et $j > p$ et $i \neq j$ on a $\mathcal{V}_i^-(x^* + h e_j) = 0$. En effet $x^* + h e_j$ est un état du système où on a ajouté à l'équilibre x^* , h éléments dans le compartiments «infecté» j , avec $j \neq i$. Il n'y a donc rien dans le compartiment i quand le système est dans l'état $x^* + h e_j$, par conséquent rien ne peut en sortir. D'où $\mathcal{V}_i(x^* + h e_j) = \mathcal{V}_i^+(x^* + h e_j)$. On en déduit

$$\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x^*) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\mathcal{V}_i^+(x^* + h e_j)}{h} \geq 0$$

Ce qui prouve que V est Metzler. ■

2.2 Définition mathématique de \mathcal{R}_0

On peut maintenant donner la définition
Tout d'abord on rappelle la définition du rayon spectral.

Définition 2.1 (rayon spectral) :

On appelle rayon spectral d'une matrice A , la valeur maximum du module des valeurs propres de A .

$$\rho(A) = \max_{\lambda \in Sp(A)} |\lambda|$$

Définition 2.2 (Taux de reproduction de base) *Si la matrice de transmission est stable alors on définit \mathcal{R}_0 par*

$$\mathcal{R}_0 = \rho(-F V^{-1})$$

Comme V est une matrice de Metzler, dire qu'elle est stable implique que $-V^{-1} \geq 0$. Ceci est démontré, en appendice, dans le théorème 6.1. Ceci prouve que $-F V^{-1}$ est une matrice positive. D'après le théorème de Perron-Frobenius classique, théorème 6.2 en appendice, le rayon spectral est une valeur propre cette matrice.

Cette définition est purement mathématique.

Remarque 2.1 *A la différence de [25] nous ne supposons pas que la DFE est localement asymptotiquement stable.*

Remarque 2.2 La définition de la «next generation matrix» donnée ici diffère d'un signe – par rapport à celle de van den Driessche [25]. Nous utilisons les matrices de Metzler, qui apparaissent naturellement dans les systèmes compartimentaux, alors que dans [25] ce sont les M -matrices qui sont utilisées. Ce qui conduit van den Driessche à noter \mathcal{V}_i^+ ce qui rentre, \mathcal{V}_i^- ce qui revient à noter

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

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

Ce n'est pas très naturel, mais c'est pour faire apparaître les opposés des matrices de Metzler, les M -matrices

Que signifie l'hypothèse V stable? Cela signifie que, lorsque l'infection \mathcal{F} est coupée, alors le système, quand on supprime \mathcal{F}

$$\dot{\mathbf{x}}_2 = A_{22}(x).\mathbf{x}_2$$

est stable en $\mathbf{x} = (\mathbf{x}_1^*, 0)$

2.3 Interprétation biologique de \mathcal{R}_0

On va maintenant donner l'interprétation biologique de la définition de \mathcal{R}_0 .

On introduit un petit nombre d'individus infectieux dans une population de susceptibles. On est donc à l'équilibre au DFE.

Pour déterminer le destin d'un petit nombre d'individus infectés, on considère la dynamique du système avec la réinfection supprimée, puisque on s'intéresse seulement au cas secondaires. Il s'agit donc de voir ce que deviennent les infectieux initiaux et au nombre de cas qu'ils vont créer. Comme on veut leur avenir immédiat, on considère le système approché par sa linéarisation à l'équilibre. Si l'on est près de l'équilibre le comportement du système est approximé par le système linéarisé.

Comme $Df = D\mathcal{F} + D\mathcal{V}^+ - D\mathcal{V}^-$ le système devient, avec \mathcal{F} supprimé

$$\dot{x} = (D\mathcal{V}^+ - D\mathcal{V}^-).x = \begin{bmatrix} J_3 & J_4 \\ 0 & V \end{bmatrix}.x$$

Si $(0, \mathbf{x}_2^0)$ est un petit nombre d'individus infectés au temps t on en a, en intégrant le système linéaire, au temps $e^{tV}.\mathbf{x}_2^0$ individus. Cela représente l'état des infectés dans les compartiments infectés.

Au final on aura obtenu

$$\int_0^\infty (0, e^{tV}.\mathbf{x}_2^0) dt = (0, -V^{-1}.\mathbf{x}_2^0)$$

Cet ensemble d'infectés va engendrer de nouveaux cas par transmission. Le nombre de nouveaux cas sera donc

$$-F V^{-1}.\mathbf{x}_2^0$$

On travaille toujours par linéarisation, on considère la transmission donnée par la Jacobienne F de la transmission

On va interpréter les composantes de

$$-FV^{-1}$$

Si l'on considère un infecté dans le compartiment j , alors l'entrée (k, j) de $-V^{-1}$ est le temps moyen où cet individu restera dans le compartiment k au cours de sa «période d'infectiosité». L'entrée (i, j) de F est la vitesse avec laquelle un individu dans le compartiment k produit de nouvelles infections dans le compartiment i . Par conséquent l'entrée (i, j) de $-FV^{-1}$ est le nombre moyen de nouvelles infections de type i produit par un individu infecté de type j .

Si K s'appelle la «next generation matrix», on vient de voir que $K_{i,j}$ est le nombre moyen d'individus infectés de type i produit par un individu infecté de type j . La matrice K est une matrice carrée positive de la dimension du nombre de «type» (i.e., compartiments) d'infectés.

La matrice $K = -FV^{-1}$ s'appelle la «next generation matrix». Approximativement $-FV^{-1}x_0$ est, exprimé de façon vectorielle, le «nombre» de nouveaux cas secondaires. On est amené à considérer, à la génération n , la quantité $(-FV^{-1})^n x_0$. Autrement dit $K^n \cdot x_0$ où K est un opérateur positif. C'est un système positif discret. On connaît l'importance des modes dominants dans ces systèmes positifs. Le terme mode est le terme des ingénieurs ou physiciens pour désigner les valeurs propre. Par le théorème de Perron-Frobenius 6.2, le mode dominant est tout simplement le rayon spectral. D'où la définition de \mathcal{R}_0 . Le système est stable et converge vers 0 si $\mathcal{R}_0 < 1$, Le système est instable et l'état du système tend vers l'infini.

Si de plus la matrice K est primitive (cela signifie qu'il existe une puissance k telle $K^k \gg 0$ alors cela implique que la valeur propre $\rho(K)$ est strictement plus grande que les modules de tous les autres valeurs propres. Si x_0 est une condition initiale, on peut la décomposer dans une base propre

$$x_0 = a_1 v_1 + \dots + a_n v_n$$

où v_1 est le vecteur propre correspondant à $\rho(A)$. On a

$$K^p x_0 = a_1 \rho(A)^p v_1 + \dots + a_n \lambda_n^p v_n$$

$$K^p x_0 = \rho(A)^p \left[a_1 v_1 + \dots + a_n \left(\frac{\lambda_n}{\rho(A)} \right)^p v_n \right]$$

Le vecteur $K^p x_0$ s'aligne sur le vecteur propre correspondant à la plus grande valeur propre. Il s'agit d'un résultat intuitif.

2.4 \mathcal{R}_0 est un seuil

On va faire une hypothèse supplémentaire sur le DFE

H5 L'équilibre est asymptotiquement stable et $Df(x^*)$ est une matrice asymptotiquement stable (Hurwitz).

On appelle seuil au point d'équilibre, pour un système dynamique, une fonction des paramètres du système \mathcal{T} telle que si $\mathcal{T} < 1$ alors le système est localement asymptotiquement stable et instable si $\mathcal{T} > 1$.

Définition 2.3 (module de stabilité) :

On appelle module de stabilité d'une matrice A , la plus grande partie réelle des valeurs propres de A

$$\alpha(A) = \max_{\lambda \in Sp(A)} \Re(\lambda)$$

Théorème 2.2 *Le système épidémiologique est asymptotiquement stable au DFE si $\mathcal{R}_0 < 1$ et instable si $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Preuve On applique le théorème de Poincaré-Lyapunov de linéarisation Il suffit de regarder la Jacobienne en x^* :

$$\text{Jac}(x^*) = \begin{bmatrix} A_{11}(x^*) & A_{12}(x^*) \\ 0 & A_{22}(x^*) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} J_3 & J_4 \\ 0 & F + V \end{bmatrix}$$

Par hypothèse **H5** $A_{11}(x^*) = J_3$ est Hurwitz. Il suffit de montrer que $F + V$ est Hurwitz. Or $F + V$ est une décomposition régulière de $A_{22}(x^*)$. Une décomposition régulière d'une matrice est la décomposition de cette matrice en la somme d'une matrice positive (ici F) et d'une matrice de Metzler asymptotiquement stable (ici V). Un théorème de Varga assure l'équivalence

$$\alpha(F + V) < 0 \text{ est équivalent à } \rho(-FV^{-1}) < 1 .$$

Par continuité $\alpha(F + V) \leq 0$ est équivalent à $\rho(-FV^{-1}) \leq 1$. On en déduit que

$$\alpha(F + V) > 0 \text{ est équivalent à } \rho(-FV^{-1}) > 1 .$$

La conclusion se fait par le théorème de Poincaré-Lyapunov de linéarisation. ■

Remarque 2.3 *Pour l'instabilité on n'a pas besoin de l'hypothèse **H5**. En effet si $\rho(-F^{-1}v) > 1$, alors $F + V$ est instable et donc le système est instable au point d'équilibre.*

3 Relation entre \mathcal{R}_0 et seuils

On a vu que \mathcal{R}_0 est un seuil. On va approfondir cette notion. On dira que \mathcal{T}_0 où \mathcal{T}_0 est une formule dépendant des paramètres du systèmes, si $\mathcal{T}_0 < 1$ est équivalent à la stabilité asymptotique locale du DFE.

On donne la définition suivante

Définition 3.1 (décomposition régulière) *Soit une matrice de Metzler A . On appelle décomposition régulière de A toute décomposition de A de la forme*

$$A = F + V$$

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

On a le théorème suivant démontré par Varga (la démonstration est donnée en appendice)

Théorème 3.1 *Il est équivalent de dire, pour toute décomposition régulière d'une matrice de Metzler inversible*

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

En particulier si on utilise une autre décomposition régulière de la matrice Jacobienne au DFE, alors on obtiendra un seuil équivalent.

Il est des fois plus facile de calculer un seuil que \mathcal{R}_0 , on le verra plus loin.

4 Exemples de calculs

En général calculer analytiquement le rayon spectral d'une matrice positive est impossible. Sans structure particulière, on ne peut donner de formule pour les racines d'un polynôme de degré supérieur à 5. Même un logiciel de calcul formel ne pourra vous aider

Il faut recourir au calcul numérique (par exemple utiliser Scilab).

Cependant, en petite dimension, où dans des cas de structures particulières on peut donner des formules explicites.

4.1 Le modèle Kermack et McKendrick

Dans [16] on trouve le modèle suivant

$$\begin{cases} \dot{S} &= -\beta S I \\ \dot{I} &= \beta S I - \gamma I \\ \dot{R} &= \gamma I \end{cases} \quad (3)$$

En fait, dans cet article, ce modèle est simplement une illustration. L'article de Kermack et McKendrick contient beaucoup plus [4].

Dans ce modèle S , I et R désignent des densités de surface et la densité totale est supposée constante égale à N . On le voit en constatant que $\dot{S} + \dot{I} + \dot{R} = 0$. Ce système a pour domaine l'intersection de l'hyperplan affine d'équation $S + I + R$ avec l'orthant positif. On peut se contenter de considérer le système sur le plan (S, I) puisque si l'on connaît (S, I) on connaît R .

On constate également que les équilibres $(S_0, 0) | S_0 < \frac{\gamma}{\beta}$ sont stables et non asymptotiquement stable. On et dans le cas où la Jacobienne a des valeurs

propres négatives ou nulles, ce qui ne permet pas de conclure, par le théorème de linéarisation.

$$\begin{cases} \dot{S} &= -\beta S I \\ \dot{I} &= \beta S I - \gamma I \end{cases} \quad (4)$$

Le domaine biologique est $\{(S, I) | 0 \leq S \leq N, 0 \leq I \leq N\}$.
On a une variété de points d'équilibre $\{(S, 0) | 0 \leq S \leq N\}$ sur l'axe des S .
Prenons un équilibre $(S_0, 0, 0)$, soit encore $S_0 = N$, alors on a en ce DFE

$$F = \beta N \quad V = -\gamma \quad \text{et} \quad K = -FV^{-1} = \frac{\beta N}{\gamma} = \mathcal{R}_0$$

On voit bien que si $\mathcal{R}_0 > 1$, on a $S_0 > \frac{\gamma}{\beta}$ alors le point d'équilibre est instable, comme le prédit le théorème 2.2 et sa remarque 2.3.

4.2 Le modèle Kermack-McKendrick avec dynamique de population et loi densité dépendante

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - \beta \frac{SI}{N} - \mu_S S \\ \dot{I} &= \beta \frac{SI}{N} - \gamma I - \mu_I I \end{cases} \quad (5)$$

Dans ce cas, il y a un seul DFE $(S^*, 0)$ avec $S^* = \frac{\Lambda}{\mu}$.
On obtient facilement

$$F = \beta \quad V = -(\gamma + \mu_I) \quad \text{et} \quad K = -FV^{-1} = \frac{\beta}{\gamma + \mu_I} = \mathcal{R}_0$$

4.3 Le modèle de Ross

Le modèle de Ross s'écrit

$$\begin{cases} \dot{x} &= m a b_1 y (1 - x) - \gamma x \\ \dot{y} &= b_2 a (1 - y) x - \mu y \end{cases} \quad (6)$$

où x et y représentent respectivement les prévalences des humains infectieux et des femelles anophèles infectieuses. La population humaine H est supposée constante, celle des femelles anophèles V aussi. Le paramètre $m = \frac{V}{H}$ est la densité vectorielle. Le paramètre a représente le nombre moyen de piqûre, que fait un moustique par unité de temps. Le paramètre b_1 représente la probabilité pour une piqûre par un moustique infecté de déclencher une infection chez un humain, b_2 est la probabilité pour un moustique susceptible, piquant un humain infectieux de s'infecter. Enfin $\frac{1}{\mu}$ est la vie moyenne d'un moustique et $\frac{1}{\gamma}$ la durée moyenne d'une infection.

Ce système est en densité (prévalences). On va le réécrire en nombres. On pose $I_h = x H$ et $I_v = V y$ d'où

$$\begin{cases} \dot{I}_h = a b_1 I_v \left(\frac{H - I_h}{H} \right) - \gamma I_h \\ \dot{I}_v = b_2 a (V - I_v) \frac{I_h}{H} - \mu I_v \end{cases} \quad (7)$$

Le DFE est toujours $(0, 0)$

On a avec les notations précédentes

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} a b_1 I_v \left(\frac{H - I_h}{H} \right) \\ b_2 a (V - I_v) \frac{I_h}{H} \end{bmatrix} \quad \mathcal{V} = \begin{bmatrix} -\gamma I_h \\ -\mu I_v \end{bmatrix}$$

D'où

$$F = \begin{bmatrix} 0 & a b_1 \\ m b_2 a & 0 \end{bmatrix} \quad V = \begin{bmatrix} -\gamma & 0 \\ 0 & -\mu \end{bmatrix}$$

Par conséquent

$$K = F V^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{a b_1}{\mu} \\ m \frac{b_2 a}{\gamma} & 0 \end{bmatrix}$$

D'où

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{m a^2 b_1 b_2}{\gamma \mu}}$$

D'où vient cette racine carrée ?

La «next generation matrix» vérifie $K_{11} = K_{22} = 0$.

En effet un humain n'infecte pas un humain et un moustique n'infecte pas un moustique directement.

Le terme $K_{12} = \frac{a b_1}{\mu}$ représente le nombre moyen d'humains infectés par un

moustique et $K_{21} = \frac{m b_2 a}{\gamma}$ représente le nombre moyen de moustiques infectés par un seul humain. Le premier terme s'explique de lui-même, toutes les piqûres sont faites sur des humains susceptibles et vont produire (à b_1 prêt) des infectieux. Le deuxième terme est plus subtil : l'humain infecté va recevoir, $a \frac{V}{H} \frac{1}{\gamma}$ piqûres pendant sa durée d'infectiosité. En effet les moustiques se répartissent sur les humains (c'est l'hypothèse d'homogénéité), et un humain «dispose» de $\frac{V}{H}$ moustiques.

On en déduit que le nombre moyen secondaire d'humains produit par un seul humain infecté est

$$\frac{m a^2 b_1 b_2}{\gamma \mu}$$

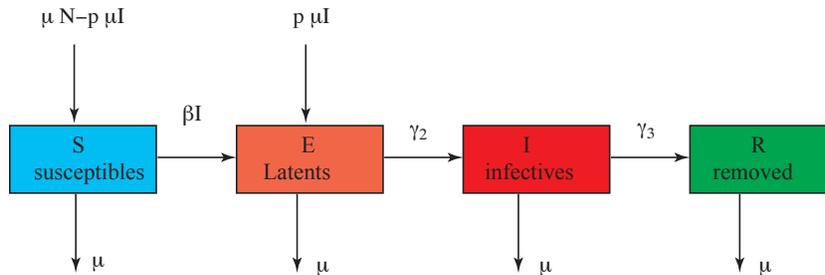
Mais cela nécessite deux générations, une génération de moustiques produisant un facteur multiplicatif $\frac{a b_1}{\mu}$ et une génération (d'infectiosité humaine) produisant un facteur multiplicatif $\frac{m b_2 a}{\gamma}$. Pour une génération, il faut prendre la moyenne, mais comme c'est multiplicatif, il s'agit de la moyenne géométrique. D'où la racine carrée.

Cette racine carrée fait l'objet de contestations. Il s'agit ici d'une question de définition. Quand plusieurs hôtes sont impliqués, il y a un problème de savoir ce que l'on appelle génération. La définition Diekmann et Heesterbeek à le mérite d'être claire et précise [6, 5, 25].

4.4 Transmission verticale

On considère un modèle avec une classe de latents (E) et une transmission verticale

Le flow-graph est le suivant



IL s'agit d'un modèle à population constante, le taux de naissance μ est égal au taux de natalité. Un pourcentage p des nouveaux-nés est infectés. C'est ce que l'on appelle une transmission verticale (de la mère à l'enfant). Le modèle s'écrit facilement

$$\begin{cases} \dot{S} = \mu N - \beta S I - p \mu I - \mu S \\ \dot{E} = \beta S I - (\mu + \gamma_2) E + p \mu I \\ \dot{I} = \gamma_2 E - (\mu + \gamma_3) I \\ \dot{R} = \gamma_3 I - \mu R \end{cases}$$

Comme le modèle est à population constante, la transmission peut s'écrire $\beta S I$. En effet si l'on écrit la transmission suivant un loi dite de «densité-dépendance» $\sigma \frac{S I}{N}$, on peut incorporer la population constante N dans la constante β . Le DFE est $(N, 0, 0, 0)^T$. D'après la section 2.2 il suffit de considérer les porteurs de pathogènes et (E, I) pour le calcul des Jacobiennes, et avec les notations de cette section on a

$$\begin{aligned} \mathcal{F}(E, I) &= \begin{bmatrix} \beta S I + p \mu I \\ 0 \end{bmatrix} \quad \mathcal{V}(E, I) = \begin{bmatrix} -(\mu + \gamma_2) E \\ \gamma_2 E - (\mu + \gamma_3) I \end{bmatrix} \\ F(DFE) &= \begin{bmatrix} 0 & \beta S^* + p \mu \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad V(DFE) = \begin{bmatrix} -(\mu + \gamma_2) & 0 \\ \gamma_2 & -(\mu + \gamma_3) \end{bmatrix} \\ -FV^{-1} &= \begin{bmatrix} \frac{\gamma_2}{(\mu + \gamma_2)(\mu + \gamma_3)} (\beta N + p \mu) & \frac{1}{\mu + \gamma_3} (\beta N + p \mu) \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \\ \mathcal{R}_0 &= \frac{\gamma_2}{(\mu + \gamma_2)(\mu + \gamma_3)} (\beta N + p \mu) \end{aligned}$$

4.5 Un modèle SEIS

On considère un modèle d'une maladie sans immunité.

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \beta \frac{S I}{N} - \mu S + \gamma I \\ \dot{E} = \beta \frac{S I}{N} - (\mu + \alpha) E \\ \dot{I} = \alpha E - (\mu + \gamma) I \end{cases}$$

On a

Le DFE est $(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0)^T$. Au DFE la population totale est à l'équilibre démographique et entièrement constituée de susceptibles.

D'après la section 2.2 il suffit de considérer les porteurs de pathogènes et (E, I) pour le calcul des Jacobiennes, et avec les notations de cette section on a

$$\mathcal{F}(E, I) = \begin{bmatrix} \beta \frac{S I}{N} \\ 0 \end{bmatrix} \quad \mathcal{V}(E, I) = \begin{bmatrix} -(\mu + \alpha) E \\ \alpha E - (\mu + \gamma) I \end{bmatrix}$$

$$F(DFE) = \begin{bmatrix} 0 & \beta \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad V(DFE) = \begin{bmatrix} -(\mu + \alpha) & 0 \\ \alpha & -(\mu + \gamma) \end{bmatrix}$$

$$-FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\alpha\beta}{(\mu+\alpha)(\mu+\gamma)} & \frac{\beta}{\mu+\gamma} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

D'où

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\alpha\beta}{(\mu + \alpha)(\mu + \gamma)}$$

4.6 Porteurs asymptomatiques avec transmission verticale

On considère le modèle dont le flow-graph est le suivant

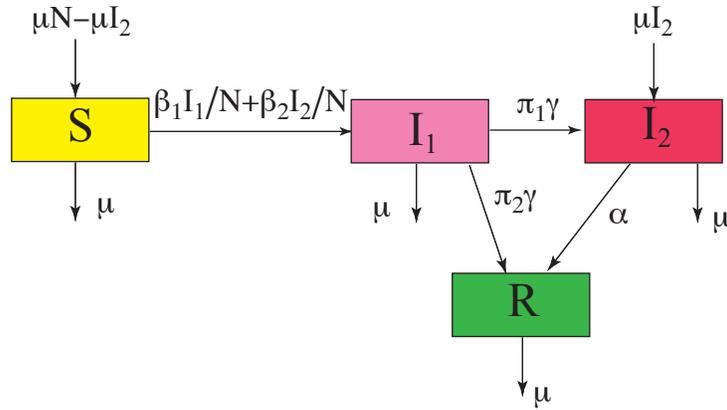


FIGURE 3 – Porteurs asymptomatiques, vaccination imparfaite et transmission verticale

On en déduit les équations

$$\begin{cases} \dot{S} = \mu N - \mu I_2 - \beta_1 \frac{S I_1}{N} - \beta_2 \frac{S I_2}{N} - \mu S \\ \dot{I}_1 = \beta_1 \frac{S I_1}{N} + \beta_2 \frac{S I_2}{N} - \mu I_1 - \gamma I_1 \\ \dot{I}_2 = \mu I_2 + \pi_1 \gamma I_1 - \mu I_2 - \alpha I_2 \\ \dot{R} = \pi_2 \gamma I_1 + \alpha I_2 - \mu R \end{cases}$$

La population N est constante

On a

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \beta_1 \frac{SI_1}{N} + \beta_2 \frac{SI_2}{N} \\ \mu I_2 \end{bmatrix} \quad \mathcal{V} = \begin{bmatrix} -(\mu + \gamma) I_1 \\ \pi_1 \gamma I_1 - (\mu + \alpha) I_2 \end{bmatrix}$$

D'où

$$F = \begin{bmatrix} \beta_1 & \beta_2 \\ \mu & 0 \end{bmatrix} \quad V = \begin{bmatrix} -(\mu + \gamma) & 0 \\ \pi_1 \gamma & -(\mu + \alpha) \end{bmatrix}$$

et

$$-V^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\mu + \gamma} & 0 \\ \frac{\pi_1 \gamma}{(\mu + \gamma)(\mu + \alpha)} & \frac{1}{\mu + \alpha} \end{bmatrix}$$

La matrice «next generation»

$$-F V^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\beta_1}{\mu + \gamma} + \frac{\beta_2 \pi_1 \gamma}{(\mu + \gamma)(\mu + \alpha)} & \frac{\beta_2}{\mu + \alpha} \\ \frac{\mu}{\mu + \gamma} & 0 \end{bmatrix}$$

D'où l'expression «simple»

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{2} \left[\frac{\beta_1}{\mu + \gamma} + \frac{\beta_2 \pi_1 \gamma}{(\mu + \gamma)(\mu + \alpha)} + \sqrt{\left(\frac{\beta_1}{\mu + \gamma} + \frac{\beta_2 \pi_1 \gamma}{(\mu + \gamma)(\mu + \alpha)} \right)^2 + \frac{4\beta_2 \mu}{(\mu + \gamma)(\mu + \alpha)}} \right]$$

On aurait pu choisir comme décomposition régulière

$$F_1 = \begin{bmatrix} \beta_1 & \beta_2 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad V_1 = \begin{bmatrix} -(\mu + \gamma) & 0 \\ \mu + \pi_1 \gamma & -(\mu + \alpha) \end{bmatrix}$$

Ce qui donne

$$-F_1 V_1^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\beta_1}{\mu + \gamma} + \frac{\beta_2 (\mu + \pi_1 \gamma)}{(\mu + \gamma)(\mu + \alpha)} & \frac{\beta_2}{\mu + \alpha} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

ce qui donne le seuil

$$\mathcal{T}_0 = \frac{\beta_1}{\mu + \gamma} + \frac{\beta_2 (\mu + \pi_1 \gamma)}{(\mu + \gamma)(\mu + \alpha)}$$

4.7 Tout le monde ne sait pas calculer un \mathcal{R}_0 !

Un modèle de vaccination imparfaite : Ce modèle et ses variations est proposé par Gandon et al. dans plusieurs articles [10, 9, 12, 11].

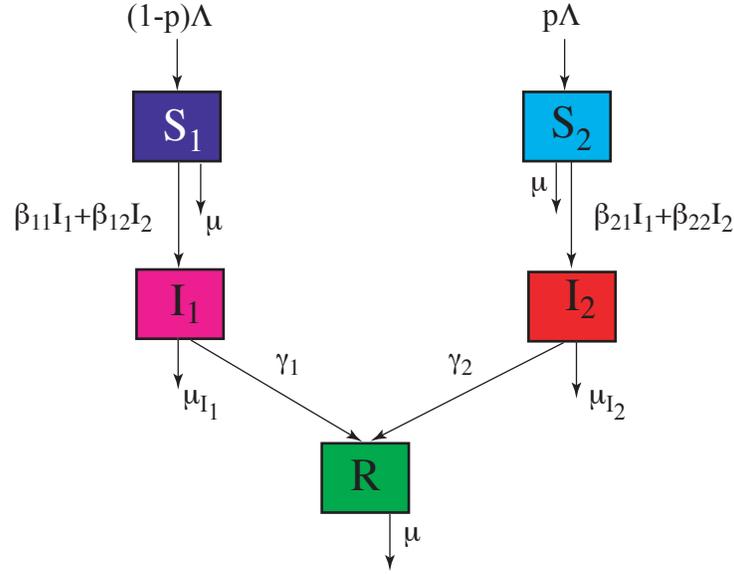


FIGURE 4 – Modèle avec différentiabilité des susceptibles et des infectieux

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S}_1 = (1-p)\Lambda - \beta_{11}S_1I_1 - \beta_{12}S_1I_2 - \mu S_1 \\ \dot{S}_2 = p\Lambda - \beta_{21}S_2I_1 - \beta_{22}S_2I_2 - \mu S_2 \\ \dot{I}_1 = \beta_{11}S_1I_1 + \beta_{12}S_1I_2 - \alpha_1 I_1 \\ \dot{I}_2 = \beta_{21}S_2I_1 + \beta_{22}S_2I_2 - \alpha_1 I_2 \\ \dot{R} = \gamma I_1 + \gamma_2 I_2 - \mu R \end{array} \right.$$

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \beta_{11} S_1 I_1 + \beta_{12} S_1 I_2 \\ \beta_{21} S_2 I_1 + \beta_{22} S_2 I_2 \end{bmatrix} \quad \mathcal{V} = \begin{bmatrix} -\alpha_1 I_1 \\ -\alpha_2 I_2 \end{bmatrix}$$

D'où

$$F = \begin{bmatrix} \beta_{11} S_1^* & \beta_{12} S_1^* \\ \beta_{21} S_2^* & \beta_{22} S_2^* \end{bmatrix} \quad V = \begin{bmatrix} -\alpha_1 & 0 \\ 0 & -\alpha_2 \end{bmatrix}$$

et

$$-FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\beta_{11} S_1^*}{\alpha_1} & \frac{\beta_{12} S_1^*}{\alpha_2} \\ \frac{\beta_{21} S_2^*}{\alpha_1} & \frac{\beta_{22} S_2^*}{\alpha_2} \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{2} \left[\frac{\beta_{11} S_1^*}{\alpha_1} + \frac{\beta_{22} S_2^*}{\alpha_2} + \sqrt{\left(\frac{\beta_{11} S_1^*}{\alpha_1} - \frac{\beta_{22} S_2^*}{\alpha_2} \right)^2 + \frac{4\beta_{12}\beta_{21} S_1^* S_2^*}{\alpha_1 \alpha_2}} \right]$$

Où

$$S_1^* = \frac{(1-p)\Lambda}{\mu} \quad S_2^* = \frac{p\Lambda}{\mu}$$

Il est affirmé par Gandon & co

$$\mathcal{R}_0 = (1-p)\mathcal{R}_{0,1} + p\mathcal{R}_{0,2}$$

où

$$\mathcal{R}_{0,1} = \frac{\beta_{11}\Lambda}{\alpha_1\mu} \quad \mathcal{R}_{0,2} = \frac{\beta_{22}\Lambda}{\alpha_2\mu}$$

CETTE FORMULE EST FAUSSE DE FAÇON EVIDENTE!

Que peut-on dire ?

Si $p = 0$ (pas de vaccination i.e. $S_2 = 0$). Alors effectivement $\mathcal{R}_{0,1} = \frac{\beta_{11}\Lambda}{\alpha_1\mu}$.

De même si $p = 1$, $\mathcal{R}_{0,2} = \frac{\beta_{22}\Lambda}{\alpha_2\mu}$.

On peut calculer un seuil pour la Jacobienne

$$J = F + V = \begin{bmatrix} \beta_{11}S_1^* - \alpha_1 & \beta_{12}S_1^* \\ \beta_{21}S_2^* & \beta_{22}S_2^* - \alpha_2 \end{bmatrix}$$

Un petit calcul montre que on peut, en calculant une expression pour la stabilité, prendre par exemple

$$\mathcal{T}_0 = (1-p)\mathcal{R}_{0,1} + p\mathcal{R}_{0,2} - \det(B)\mathcal{R}_{0,1}\mathcal{R}_{0,2}$$

où B est la matrice WAIFW

$$B = \begin{bmatrix} \beta_{11} & \beta_{12} \\ \beta_{21} & \beta_{22} \end{bmatrix}$$

Conclusion : ce n'est pas parce qu'un article est publié, même dans Nature, qu'il est nécessairement juste.

D'où vient l'erreur ? Gandon cite Dushoff qui propose un modèle d'infectieux forts et d'infectieux faibles.

En fait ce modèle reprend un modèle de May et Anderson (pour les porteurs asymptomatiques), modèle du type Kermack et McKendrick

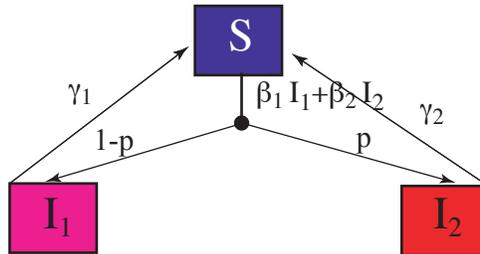


FIGURE 5 – Modèle May-Anderson de la transmission du HBV

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta_1 S I_1 - \beta_2 S I_2 + \gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2 \\ \dot{I}_1 = (1-p)(\beta_1 S I_1 + \beta_2 S I_2) - \gamma_1 I_1 \\ \dot{I}_2 = p(\beta_1 S I_1 + \beta_2 S I_2) - \gamma_2 I_2 \end{cases}$$

Il est facile de voir que, avec les mêmes notations

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{2} \left[(1-p) \mathcal{R}_{0,1} + p \mathcal{R}_{0,2} + \sqrt{((1-p) \mathcal{R}_{0,1} + p \mathcal{R}_{0,2})^2 + 4p(1-p) \mathcal{R}_{0,1} \mathcal{R}_{0,2}} \right]$$

La formule barycentrique sur \mathcal{R}_0 n'est toujours pas vraie, en revanche, on peut calculer un seuil \mathcal{T}_0 tel que

$$\mathcal{T}_0 = (1-p) \mathcal{R}_{0,1} + p \mathcal{R}_{0,2}$$

C'est que les auteurs appellent la formule de Dishoff. La formule de Dushoff est vraie pour un seuil et non pour le «vrai» \mathcal{R}_0 .

Elle est vraie pour ce système et seulement pour celui-ci. Elle ne s'étend pas de façon automatique.

4.8 Un modèle complexe

On va considérer le modèle de Ross sur n patches. Autrement dit on suppose que l'on a n villages éloignés. La population se déplace entre les villages. On suppose que la population totale humaine est constante. Elle peut varier dans chaque village, mais reste constante globalement.

On suppose, pour être que la population des moustiques est constante dans chaque patch. Elle peut être nulle pour certains patches.

Il nous faut d'abord tenir compte des migrations. On note par m_{ij} le taux de transfert de la population du patch j au patch i (évidemment $i \neq j$). Si N_i est la population du patch i au temps t , alors un bilan de masse donne

$$\dot{N}_i = \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} N_j - N_i \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} .$$

On peut réécrire ce modèle de façon vectorielle, avec $N = (N_1, \dots, N_n)^T$, sous la forme

$$\dot{N} = M N . \tag{8}$$

La matrice M est définie par $M(i, j) = m_{ij}$, for $i \neq j$ et

$$M(i, i) = - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} .$$

On va maintenant écrire la transmission dans chaque patch, en rajoutant la migration. On suppose que la migration est identique entre les infectés et les susceptibles.

Pour un patch où il y a des moustiques on a

$$\begin{cases} \dot{I}_{h,i} = b_1 a I_{v,i} \frac{N_i - I_{h,i}}{N_i} - \gamma I_{h,i} + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} I_{h,j} - I_{h,i} \left(\sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} \right) \\ \dot{I}_{v,i} = b_2 a (V_i - I_{v,i}) \frac{I_{h,i}}{N_i} - \mu I_{v,i} . \end{cases} \quad (9)$$

On a simplement rajouté à l'équation (7) les termes de migrations.

Quand il n'y a pas de moustiques sur le patch, on a seulement les termes de guérison et les migrations.

$$\dot{I}_{h,i} = -\gamma I_{h,i} + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} I_{h,j} - I_{h,i} \left(\sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} \right) . \quad (10)$$

Si $p \leq n$ est le nombre de patch, «avec moustiques», on définit par π la projection canonique de \mathbb{R}^n sur \mathbb{R}^p qui associe à tout élément x de \mathbb{R}^n , l'élément $(x_{i_1}, \dots, x_{i_p})$ où les indices i_k correspondent à l'indice des patches où il y a des moustiques.

Avec cette notation on peut écrire le système complet migration-transmission. Les vecteurs N , I_h et I_v sont dans \mathbb{R}^n . On sait que les composantes de I_v pour les indices où il n'y a pas de moustiques sont nuls. Autrement dit $(I_n - \pi) I_v = 0$. On note $\beta_1 = b_1 a$ et $\beta_2 = b_2 a$. Si X est un vecteur $X \in \mathbb{R}^p$, on note par $\text{diag}(X)$ la matrice $p \times p$ dont les éléments diagonaux sont donnés par les composantes de X et les termes hors diagonale sont nuls.

Avec ces notations le système s'écrit :

$$\begin{cases} \dot{N} = M N \\ \dot{I}_h = \beta_1 \text{diag}(N)^{-1} \text{diag}(N - I_h) I_v - \gamma I_h + M I_h \\ \pi \dot{I}_v = \beta_2 \text{diag}(\pi N)^{-1} \text{diag}(\pi(V - I_v)) \pi I_h - \mu \pi I_v . \end{cases} \quad (11)$$

On a $2n + p$ équations, mais la somme des populations $\sum N_i = H$ est constante. Le système évolue donc sur l'hyperplan de \mathbb{R}_+^{2n+p} défini par $\sum N_i = H$.

On peut vérifier que ce système est bien posé : il ne sort pas de l'orthant positif. On va supposer que la matrice M est irréductible. Cela signifie, au sens biologique, qu'aucun patch n'est isolé. Il existe toujours un chemin allant de n'importe quel patch à n'importe quel autre. C'est raisonnable en terme de migrations.

Pour chercher le DFE il faut trouver un équilibre globalement asymptotiquement stable du système $\dot{N} = M N$. Si on désigne par $\mathbf{1}$ le vecteur de \mathbb{R}^n dont toutes les composantes valent 1, on vérifie immédiatement que $\mathbf{1}^T M = 0$.

D'après le théorème 6.3, cela signifie que $\alpha(M^T) = \alpha(M) = 0$. Toutes les valeurs propres de M , en dehors de la valeur propre nulle sont à partie réelle négative.

On en déduit, en appliquant le théorème 6.3 dans l'autre sens, qu'il existe $v \gg 0$ tel que $Mv = \alpha(M)v = 0$. On a trouvé l'unique équilibre (à un coefficient multiplicatif prêt). On peut toujours supposer que $\mathbf{1}v = 1$. Si la population totale vaut H alors l'unique équilibre dans l'hyperplan est Hv . Comme l'hyperplan $\sum N_i = H$ est supplémentaire de Hv , comme il est invariant par N , les vecteurs propres, correspondant aux valeurs propres non nulles sont contenues dans cet hyperplan. Comme elle sont à partie réelle négative, le système $\dot{N} = MN$ restreint à cet hyperplan est globalement asymptotiquement stable en Hv . On va chercher \mathcal{R}_0 . Les variables «infectées» sont $(I_h, \pi I_v)$.

$$\mathcal{F}(I_h, \pi I_v) = \begin{bmatrix} \beta_1 \text{diag}(N)^{-1} \text{diag}(N - I_h) I_v \\ \beta_2 \text{diag}(\pi N)^{-1} \text{diag}(\pi(V - I_v)) \pi I_h \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{V}(I_h, \pi I_v) = \begin{bmatrix} -\gamma I_h + M I_h \\ -\mu \pi I_v \end{bmatrix}$$

Pour dériver par πI_v il faut utiliser la relation

$$\pi^T \pi I_v = I_v$$

En effet l'application linéaire $\pi^T \pi$ de \mathbb{R}^n dans \mathbb{R}^n , appliquée à un vecteur annule les composantes de ce vecteur correspondant aux indices des patches sans moustique. Ce la provient du fait que π est une projection canonique. Et comme les I_v ont ces composantes nulles, cela ne change rien. On peut donc réécrire dans $\mathcal{F}(I_h, \pi I_v)$ le terme $\beta_1 \text{diag}(N)^{-1} \text{diag}(N - I_h) I_v$ sous la forme $\beta_1 \text{diag}(N)^{-1} \text{diag}(N - I_h) \pi^T \pi I_v$. On a donc la Jacobienne, calculée au DFE $(Hv, 0, 0)$:

$$F(DFE) = \begin{bmatrix} 0 & \beta_1 \pi^T \\ \beta_2 H \text{diag}(\pi v)^{-1} \text{diag}(\pi(V)) \pi & 0 \end{bmatrix}$$

On rappelle que dans le modèle de Ross, la quantité $\frac{V}{H}$ s'appelle la densité vectorielle. Ici la quantité $\text{diag}(\pi v)^{-1} \text{diag}(\pi(V))$ est analogue. On a le vecteur de \mathbb{R}^p dont la composante i sont le quotient du nombre de moustiques dans le patch par le nombre d'humains à l'équilibre démographique dans le même patch. On va noter ce vecteur

$$\mathbf{m} = H \text{diag}(\pi v)^{-1} \text{diag}(\pi(V)) \in \mathbb{R}^p$$

C'est la version de la densité vectorielle par patch. Ce qui donne

$$F(DFE) = \begin{bmatrix} 0 & \beta_1 \pi^T \\ \beta_2 \text{diag}(\mathbf{m}) \pi & 0 \end{bmatrix}$$

$$V(DFE) = \begin{bmatrix} -\gamma I_n + M & 0 \\ 0 & -\mu I_p \end{bmatrix}$$

Attention, ici on dérive la quantité $-\mu \pi I_v$ dans \mathbb{R}^p , c'est à dire la variable est πI_v

Les deux matrices sont des matrices carrées $n + p$.

La matrice $-\gamma I_n + M$ est inversible, en effet $\alpha(-\gamma I_n + M) = -\gamma$, puisque $\alpha(M) = 0$. Elle est stable et donc inversible.

$$-F V^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{\beta_1}{\mu} \pi^T \\ -\beta_2 \text{diag}(\mathbf{m}) \pi (-\gamma I_n + M)^{-1} & 0 \end{bmatrix}$$

C'est une matrice bloc $n + p$ et les deux blocs non nuls, hors les blocs diagonaux sont $\frac{\beta_1}{\mu} \pi^T$ de dimension $n \times p$ et l'autre $-\beta_2 \text{diag}(\mathbf{m}) \pi (-\gamma I_n + M)^{-1}$ de dimension $p \times n$.

On va chercher les valeurs propres de cette matrice. Pour cela on remarque que si A et B sont deux matrices $n \times p$ et $p \times n$ on a la relation

$$\det \begin{bmatrix} \lambda I_n & -A \\ -B & \lambda I_p \end{bmatrix} = \lambda^{n-p} \det(\lambda^2 I_p - B A) = \lambda^{p-n} \det(\lambda^2 I_p - A B)$$

La dernière relation disant seulement que pour le polynôme caractéristique de AB , il y a $(n - p)$ racines nulles. En utilisant une réduction de Cayley reduction, on a

$$\mathcal{R}_0^2 = \frac{\beta_1 \beta_2}{\mu} \rho(-\text{diag}(\mathbf{m}) \pi (-\gamma I_n + M)^{-1} \pi^T)$$

Géométriquement cela veut dire que l'on inverse la matrice $(-\gamma I_n + M)$, puis on élimine les colonnes et les lignes correspondant aux indices des patches sans moustiques de cette matrice. On multiplie à gauche par la matrice diagonale $\text{diag}(\mathbf{m})$. On cherche alors la plus grande valeur propre de ce résultat, que l'on multipliera par $\frac{\beta_1 \beta_2}{\mu}$. Cela donne \mathcal{R}_0^2 .

On voit que ce n'est pas simple et que l'on sera obligé d'utiliser par exemple Scilab.

4.8.1 Modèle de Ross avec migration, le cas de deux patchs

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S}_{H_1} = -ba I_{V_1} \frac{H_1 - I_{H_1}}{H_1} + \gamma I_{H_1} - M_{12} S_{H_1} + M_{21} S_{H_2} \\ \dot{I}_{H_1} = ba I_{V_1} \frac{H_1 - I_{H_1}}{H_1} - \gamma I_{H_1} - M_{12} I_{H_1} + M_{21} I_{H_2} \\ \dot{I}_{V_1} = ba (V_1 - I_{V_1}) \frac{I_{H_1}}{H_1} - \mu I_{V_1} \\ \dot{S}_{H_2} = -ba I_{V_2} \frac{H_2 - I_{H_2}}{H_2} + \gamma I_{H_2} - M_{21} S_{H_2} + M_{12} S_{H_1} \\ \dot{I}_{H_2} = ba I_{V_2} \frac{H_2 - I_{H_2}}{H_2} - \gamma I_{H_2} - M_{21} I_{H_2} + M_{12} I_{H_1} \\ \dot{I}_{V_2} = ba (V_2 - I_{V_2}) \frac{I_{H_2}}{H_2} - \mu I_{V_2} \end{array} \right. \quad (12)$$

on pose

- $x_1 = S_{H_1}$
- $x_2 = I_{H_1}$
- $x_3 = I_{V_1}$
- $y_1 = S_{H_2}$
- $y_2 = I_{H_2}$
- $y_3 = I_{V_2}$

On a noté $H_1 = x_1 + x_2$ et $H_2 = y_1 + y_2$

En posant $ba = \beta$ on obtient le système

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_1 = -\beta x_3 \frac{x_1}{x_1 + x_2} + \gamma x_2 - M_{12} x_1 + M_{21} y_1 \\ \dot{x}_2 = \beta x_3 \frac{x_1}{x_1 + x_2} - \gamma x_2 - M_{12} x_2 + M_{21} y_2 \\ \dot{x}_3 = \beta (V_1 - x_3) \frac{x_2}{x_1 + x_2} - \mu x_3 \\ \dot{y}_1 = -\beta y_3 \frac{y_1}{y_1 + y_2} + \gamma y_2 - M_{21} y_1 + M_{12} x_1 \\ \dot{y}_2 = \beta y_3 \frac{y_1}{y_1 + y_2} - \gamma y_2 - M_{21} y_2 + M_{12} x_2 \\ \dot{y}_3 = \beta (V_2 - y_3) \frac{y_2}{y_1 + y_2} - \mu y_3 \end{array} \right. \quad (13)$$

on va réécrire le système en changeant l'ordre des états. On va mettre en premier les états sans maladie x_1, y_1

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_1 = -\beta x_3 \frac{x_1}{x_1 + x_2} + \gamma x_2 - M_{12} x_1 + M_{21} y_1 \\ \dot{y}_1 = -\beta y_3 \frac{y_1}{y_1 + y_2} + \gamma y_2 - M_{21} y_1 + M_{12} x_1 \\ \dot{x}_2 = \beta x_3 \frac{x_1}{x_1 + x_2} - \gamma x_2 - M_{12} x_2 + M_{21} y_2 \\ \dot{x}_3 = \beta (V_1 - x_3) \frac{x_2}{x_1 + x_2} - \mu x_3 \\ \dot{y}_2 = \beta y_3 \frac{y_1}{y_1 + y_2} - \gamma y_2 - M_{21} y_2 + M_{12} x_2 \\ \dot{y}_3 = \beta (V_2 - y_3) \frac{y_2}{y_1 + y_2} - \mu y_3 \end{array} \right. \quad (14)$$

D'où

$$J = \begin{bmatrix} -M_{12} & M_{21} & \gamma & -\beta & 0 & 0 \\ M_{21} & -M_{21} & 0 & 0 & \gamma & -\beta \\ 0 & 0 & -M_{12} - \gamma & \beta & M_{21} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{(M_{12}+M_{21})V_1\beta}{M_{21}H} & -\mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & M_{12} & 0 & -M_{21} - \gamma & \beta \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{(M_{12}+M_{21})V_2\beta}{M_{12}H} & -\mu \end{bmatrix}$$

$$J2 = \begin{bmatrix} -M_{12} - \gamma & \beta & M_{21} & 0 \\ \frac{(M_{12}+M_{21})V_1\beta}{M_{21}H} & -\mu & 0 & 0 \\ M_{12} & 0 & -M_{21} - \gamma & \beta \\ 0 & 0 & \frac{(M_{12}+M_{21})V_2\beta}{M_{12}H} & -\mu \end{bmatrix}$$

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta & 0 & 0 \\ \frac{(M_{12}+M_{21})V_1\beta}{M_{21}H} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta \\ 0 & 0 & \frac{(M_{12}+M_{21})V_2\beta}{M_{12}H} & 0 \end{bmatrix}$$

Dans le modèle classique de Ross on appelle densité vectorielle le quotient $m = \frac{V}{H}$, autrement le nombre de vecteurs par humain. C'est évidemment à l'équilibre. On va donc définir de même la densité vectorielle à l'équilibre pour chaque patch. On note les densités vectorielles dans chaque patch, à l'équilibre de migration

$$m_1 = \frac{V_1}{H_1} = \frac{(M_{12} + M_{21}) V_1}{M_{21} H} \quad m_2 = \frac{V_2}{H_2} = \frac{(M_{12} + M_{21}) V_2}{M_{12} H}$$

Avec cette notation la matrice F s'écrit encore

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta & 0 & 0 \\ m_1 \beta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta \\ 0 & 0 & m_2 \beta & 0 \end{bmatrix}$$

$$V = \begin{bmatrix} -M_{12} - \gamma & 0 & M_{21} & 0 \\ 0 & -\mu & 0 & 0 \\ M_{12} & 0 & -M_{21} - \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu \end{bmatrix} \quad F = \begin{bmatrix} 0 & \beta & 0 & 0 \\ m_1 \beta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta \\ 0 & 0 & m_2 \beta & 0 \end{bmatrix}$$

$$-F V^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{\beta}{\mu} & 0 & 0 \\ \frac{(M_{21} + \gamma) m_1 \beta}{(M_{12} + M_{21} + \gamma) \gamma} & 0 & \frac{M_{21} m_1 \beta}{(M_{12} + M_{21} + \gamma) \gamma} & \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\beta}{\mu} \\ \frac{M_{12} m_2 \beta}{(M_{12} + M_{21} + \gamma) \gamma} & 0 & \frac{(M_{12} + \gamma) m_2 \beta}{(M_{12} + M_{21} + \gamma) \gamma} & \end{bmatrix}$$

Polynôme caractéristique

$$X^4 + \beta^2 \frac{(m_1 \gamma + m_2 \gamma + m_1 M_{21} + m_2 M_{12})}{\gamma \mu (M_{12} + M_{21} + \gamma)} X^2 + \beta^4 \frac{m_1 m_2}{\mu^2 \gamma (M_{12} + M_{21} + \gamma)}$$

$$\mathcal{R}_0^2$$

$$\frac{\beta^2 \left[m_1 \gamma + m_2 \gamma + m_1 M_{21} + m_2 M_{12} + \sqrt{(m_1 \gamma + m_2 \gamma + m_1 M_{21} + m_2 M_{12})^2 - 4 \gamma m_1 m_2 (M_{12} + M_{21} + \gamma)} \right]}{2 \gamma \mu (M_{12} + M_{21} + \gamma)}$$

4.9 Le modèle du BVDV

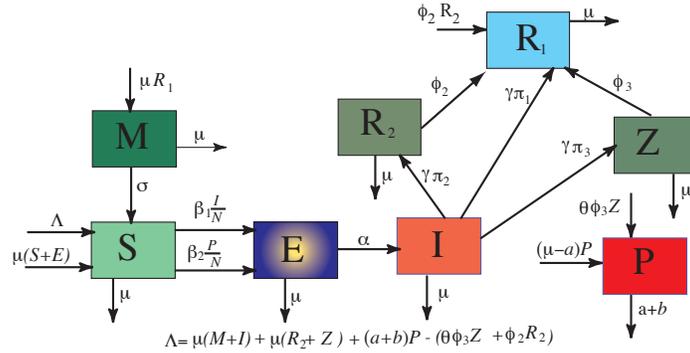


FIGURE 6 – Transmission de la Diarrhée bovine virale

- M** Le bétail protégé par les anti-corps de la mère
 - S** Susceptibles
 - E** Latents
 - I** Infectés
 - R₁** guéries et immunisées, non grosses à l'infection.
 - Z** immunisées, grosse entre 1 et 150 jours, à l'infection.
 - R₂** guéries immunisées, grosses entre 151 et 280 jours, à l'infection
 - P** Les porteurs asymptomatiques
 - Les R_2 donnent naissance à des veaux immunisés, à la naissance.
 - Les Z donnent naissance à des veaux porteurs. Il y a une surmortalité à la naissance.
 - Les porteurs vivent moins longtemps et sont moins féconds.
 - Λ est l'ajustement par l'éleveur pour garder le troupeau constant
- Les vaches R_2 et Z passent dans le compartiment lorsque elles mettent bas.

$$\begin{cases} \dot{M} &= \mu R_1 - (\mu + \sigma)M \\ \dot{S} &= \sigma M + \mu(S + E) + \Lambda - \mu S - (\beta_1 \frac{I}{N} + \beta_2 \frac{P}{N})S \\ \dot{E} &= (\beta_1 \frac{I}{N} + \beta_2 \frac{P}{N})S - (\mu + \alpha)E \\ \dot{I} &= \alpha E - (\mu + \gamma)I \\ \dot{R}_1 &= \gamma \pi_1 I + \phi_3 Z + 2\phi_2 R_2 - \mu R_1 \\ \dot{R}_2 &= \gamma \pi_2 I - (\mu + \phi_2)R_2 \\ \dot{Z} &= \gamma \pi_3 I - (\mu + \phi_3)Z \\ \dot{P} &= \theta \phi_3 Z - (a + b)P \end{cases}$$

$$\mathbf{x}_1 = (M, R_1, R_2) \text{ and } \mathbf{x}_2 = (Z, E, I, P)$$

$$V = \begin{bmatrix} -(\mu + \phi_3) & 0 & \gamma \pi_3 & 0 \\ 0 & -(\mu + \alpha) & 0 & 0 \\ 0 & \alpha & -(\mu + \gamma) & 0 \\ \theta \phi_3 & 0 & 0 & -(a + b) \end{bmatrix} \quad F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1 & \beta_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$-V^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\mu + \phi_3} & \frac{\alpha \gamma \pi_3}{\alpha + \mu \gamma + \mu \mu + \phi_3} & \frac{\gamma \pi_3}{\gamma + \mu \mu + \phi_3} & 0 \\ 0 & \frac{1}{\alpha + \mu} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\alpha}{\alpha + \mu \gamma + \mu} & \frac{1}{\gamma + \mu} & 0 \\ \frac{\theta \phi_3}{a + b \mu + \phi_3} & \frac{\alpha \gamma \theta \pi_3 \phi_3}{a + b \alpha + \mu \gamma + \mu \mu + \phi_3} & \frac{\gamma \theta \pi_3 \phi_3}{a + b \gamma + \mu \mu + \phi_3} & \frac{1}{a + b} \end{bmatrix}$$

$$-FV^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\theta \beta_2 \phi_3}{(a + b)(\mu + \phi_3)} & \frac{\alpha (\gamma \theta \pi_3 \beta_2 \phi_3 + (a + b) \beta_1 (\mu + \phi_3))}{(a + b)(\alpha + \mu)(\gamma + \mu)(\mu + \phi_3)} & \frac{\gamma \theta \pi_3 \beta_2 \phi_3 + (a + b) \beta_1 (\mu + \phi_3)}{(a + b)(\gamma + \mu)(\mu + \phi_3)} & \frac{\beta_2}{a + b} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

D'où

$$\mathcal{T}_0 = \frac{\alpha (\gamma \theta \pi_3 \beta_2 \phi_3 + (a + b) \beta_1 (\mu + \phi_3))}{(a + b) (\alpha + \mu) (\gamma + \mu) (\mu + \phi_3)}$$

Que l'on peut encore écrire

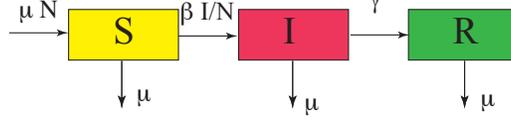
$$\mathcal{T}_0 = \frac{\alpha \beta_1}{(\alpha + \mu) (\gamma + \mu)} + \frac{\alpha \gamma \theta \pi_3 \beta_2 \phi_3}{(a + b) (\alpha + \mu) (\gamma + \mu) (\mu + \phi_3)}$$

5 Applications au contrôle

La connaissance de \mathcal{R}_0 donne des informations sur la stabilité de l'équilibre sans maladie. Dans la littérature épidémiologique les termes élimination et éradication sont souvent synonymes [8]. Les deux situations considèrent un état où il n'y a pas de pathogènes. Autrement dit on est au DFE. Mais cette situation peut correspondre à un état stable ou instable. Si le DFE est stable (on a vu qu'alors $\mathcal{R}_0 < 1$) l'introduction d'un petit nombre d'infectés donnera un nombre de cas peu élevés, et on retournera à la situation sans maladie. Il faut noter que l'on ne peut rien dire, en général, si on a un grand nombre d'infectés. Le seuil $\mathcal{R}_0 < 1$ ne donne que la stabilité locale. Il faut rester dans le bassin d'attraction du DFE, pour retourner à l'équilibre.

Si le DFE est instable l'introduction d'un infecté va mener à une épidémie. Le retour à une prévalence nulle sera le résultat d'une intervention, qui modifiera \mathcal{R}_0 et le rendra en dessous de la valeur.

On va considérer le modèle de Kermack et McKendrick avec dynamique de population.



$$\begin{cases} \dot{S} = \mu N - \beta S \frac{I}{N} - \mu S \\ \dot{I} = \beta S \frac{I}{N} - \gamma I - \mu I \\ \dot{R} = \gamma I - \mu R \end{cases} \quad (15)$$

La population est constante, on considère seulement S et I .

Using prevalence, i.e., $\frac{S}{N}$, $\frac{I}{N}$, that we shall call also S and I we obtain

$$\begin{cases} \dot{S} = \mu - \beta S I - \mu S \\ \dot{I} = \beta S I - \gamma I - \mu I \end{cases} \quad (16)$$

Le DFE $(1, 0)$ et $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$, équilibre endémique

$$\left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \frac{\mu}{\mu + \gamma} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) \right)$$

On généralise un peu le système en mettant un recrutement constant : Λ (remplaçant μN).

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \beta S I - \mu S \\ \dot{I} = \beta S I - (\gamma + \mu) I \end{cases} \quad (17)$$

DFE : $(S^*, 0)$ avec $S^* = \frac{\Lambda}{\mu}$ and $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta S^*}{\gamma + \mu}$

Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$ On considère la fonction de Lyapunov :

$$V(S, I) = (S - S^* \log S) + I$$

$$\dot{V} = (\mu + \gamma) I (\mathcal{R}_0 - 1) + \Lambda \left(2 - \frac{S}{S^*} - \frac{S^*}{S} \right) \leq 0$$

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \beta S I - \mu S = \left[\mu \frac{\bar{S} - S}{S \bar{S}} + \beta (\bar{I} - I) \right] S \\ \dot{I} = \beta S I - (\gamma + \mu) I = \beta (S - \bar{S}) I \end{cases} \quad (18)$$

Si $\mathcal{R}_0 > 1$ on considère

$$V(S, I) = (S - \bar{S} \log S) + (I - \bar{I} \log I)$$

$$\dot{V} = (S - \bar{S}) \frac{\dot{S}}{S} + (I - \bar{I}) \frac{\dot{I}}{I} = -\mu \frac{(S - \bar{S})^2}{S \bar{S}} \leq 0$$

Conclusion par le principe de Lasalle
 Corollaire biologique :
 Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$ la maladie disparaît
 Si $\mathcal{R}_0 > 1$ la maladie se stabilise avec les prévalences

$$\frac{\Lambda}{(\mu + \gamma)} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)$$

La maladie est endémique si $\mathcal{R}_0 > 1$, on suppose que l'on vaccine une proportion p des nouveaux-nés; le modèle devient

$$\begin{cases} \dot{S} &= (1-p)\Lambda - \beta SI - \mu S = \left[\mu \frac{\bar{S}-S}{S\bar{S}} + \beta(\bar{I}-I)\right] S \\ \dot{I} &= \beta SI - (\gamma + \mu)I = \beta(S-\bar{S})I \end{cases} \quad (19)$$

Pour ce modèle $\mathcal{R}_{0,vac} = (1-p) \frac{\Lambda\beta}{\mu(\mu+\gamma)} = (1-p) \mathcal{R}_0$

On veut $\mathcal{R}_{0,vac} = (1-p) \mathcal{R}_0 < 1$ pour éradiquer la maladie

Alors

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

On a le tableau suivant venant de [2]

Infection	\mathcal{R}_0	p %
Smallpox	3-5	67-80
Measles	12-12	92
Pertussis	13-17	92-94
Rubella	6-7	83-86
Chickenpox	9-10	89-90
Diphtheria	4-6	75-83
Scarlet fever	5-7	80-86
Mumps	4-7	75-86
Poliomyelitis	6	83

6 Appendice

6.1 Théorème de Perron-Frobenius, matrices de Metzler

Définition 6.1 (Matrice de Metzler) :

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

Proposition 6.1 Si f est une fonction de \mathbb{R}^n dans \mathbb{R}^m de classe \mathcal{C}^k , telle que $f(x^*) = 0$ alors il existe une fonction $A(x)$ de classe \mathcal{C}^{k-1} , de \mathbb{R}^n dans les matrices $m \times n$ telle que pour tout $x \in \mathbb{R}^n$ on ait

$$f(x) = A(x)(x - x^*)$$

Preuve

On considère la fonction de classe \mathcal{C}^1 de \mathbb{R} dans \mathbb{R}^m

$$\varphi(t) = f(x^* + t(x - x^*))$$

On a

$$\begin{aligned} f(x) &= \varphi(1) - \varphi(0) = \int_0^1 \varphi'(s) ds \\ &= \int_0^1 Df(sx) \cdot (x - x^*) ds \\ &= \left(\int_0^1 Df(sx) ds \right) (x - x^*) \end{aligned}$$

On a bien $A(x) = \left(\int_0^1 Df(sx) ds \right)$ de classe \mathcal{C}^1 . ■

Théorème 6.1 *Si A est une matrice de Metzler (définition 6.1, les conditions suivantes sont équivalentes*

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

Preuve

(1 \Rightarrow 2) :

On choisit une norme sur \mathbb{R}^n . Puisque A est asymptotiquement stable, on sait [15] qu'il existe une constante K telle que pour tout x_0 et tout $t \geq 0$ on ait

$$\|e^{tA} x_0\| \leq K e^{\alpha(A)t} \|x_0\|$$

Cela entraîne que l'intégrale

$$\int_0^{+\infty} e^{tA} x_0 dt$$

est normalement convergente pour tout x_0 .

On en déduit l'existence de $\int_0^{+\infty} e^{tA} dt$

La matrice A étant asymptotiquement stable on a $\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{tA} = 0$. Elle est aussi inversible On en déduit

$$-A^{-1} = \int_0^{+\infty} e^{tA} dt = [A^{-1}e^{tA}]_0^{+\infty}$$

En utilisant que la composante (i, j) de $-A^{-1}$ est donnée par $\langle -A^{-1} e_j | e_i \rangle$ on obtient

$$(-A^{-1})_{i,j} = \int_0^{+\infty} \langle e^{tA} e_j | e_i \rangle dt \geq 0$$

En effet d'après le théorème 6.4 on a $e^{tA} e_j \geq 0$

(2 \Rightarrow 3) :

La solution de $Ax + b = 0$ est donnée, si A est inversible, par $-A^{-1}b$. Comme $b \gg 0$ et $-A^{-1} \geq 0$ et qu'aucune ligne de $-A^{-1}$ ne peut être identiquement nulle on en déduit $x = -A^{-1}b \gg 0$

(3 \Rightarrow 4) :

On choisit $b \gg 0$ d'après 3, il existe $c > 0$ tel que $Ac + b = 0$ (on a affaibli la conclusion) et donc $Ac = -b \ll 0$

(4 \Rightarrow 5) :

Il suffit de perturber 4. En effet soit $\varepsilon > 0$ et $c_1 = c + \varepsilon \sum_{i=1}^n e_i \gg 0$. Alors $Ac_1 = Ac + \varepsilon \sum_{i=1}^n Ae_i$. Par continuité on peut choisir $\varepsilon > 0$ suffisamment petit tel que $Ac_1 \ll 0$.

(5 \Rightarrow 1) :

On considère sur l'orthant positif l'équation différentielle $\dot{x} = A^T x$. On choisit

$$V(x) = \langle c | x \rangle$$

Puisque $c \gg 0$ la fonction V est définie positive sur \mathbb{R}_+^n .

$$\dot{V} = \langle c | Ax \rangle = \langle A^T c | x \rangle$$

cette dernière quantité est nulle si et seulement si $x = 0$. Cela prouve la stabilité asymptotique de A^T sur \mathbb{R}_+^n par le théorème de Lyapunov (6.5). Comme toute condition initiale x_0 peut s'écrire $x_0 = x_0^+ - x_0^-$ avec x_0^+ et x_0^- dans l'orthant, on en déduit que $e^{tA} x_0$ converge vers l'origine. Cela prouve que A^T donc A est asymptotiquement stable .

■

Théorème 6.2 (Perron-Frobenius) :

Le rayon spectral d'une matrice positive $A \geq 0$ est une valeur propre auquel correspond un vecteur propre de l'orthant positif.

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

On déduit immédiatement du théorème de Perron-Frobenius le résultat suivant :

Théorème 6.3 :

Le module de stabilité d'une matrice de Metzler A est une valeur propre auquel correspond un vecteur propre de l'orthant positif.

Si M est en plus irréductible alors le vecteur propre correspondant est dans l'intérieur de l'orthant positif. Ce vecteur est unique, à un coefficient multiplicatif près.

Il suffit d'appliquer le théorème de Perron-Frobenius à la matrice $A = M + k I_n$ pour k suffisamment grand.

Théorème 6.4 :

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

Preuve

La condition est suffisante. En effet le système s'écrit

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

Sur la face $x_i = 0$ de l'orthant on a $\dot{x}_i = \sum_{j \neq i} a_{i,j} x_j \geq 0$, comme A est Metzler et

puisque sur la face de l'orthant $x_j \geq 0$. Le champ est bien rentrant ou tangent. Aucune solution ne peut sortir par cette face.

Réciproquement sur toute face de l'orthant le champ Ax doit soit être tangent soit pointer vers l'intérieur de l'orthant. Sur la face $H_i = \{x \geq 0 \mid x_i = 0\}$ on doit avoir pour tout x , $\dot{x}_i \geq 0$. Autrement dit pour tout $x \in \mathbb{R}_+^n$ on a $(Ax)_i \geq 0$. En particulier, pour $j \neq i$ on a $(Ae_j)_i = \langle Ae_j \mid e_i \rangle = a_{i,j} \geq 0$. La matrice doit être une matrice de Metzler

■

Définition 6.2 (fonction de Lyapunov) :

On appelle fonction de Lyapunov en x_0 , point d'équilibre du système $\dot{x} = f(x)$, une fonction V telle que

- $V(x_0) \geq 0$
- $V(x) = 0$ si et seulement si $x = x_0$
- il existe un voisinage de x_0 tel que sur ce voisinage on ait

$$\dot{V}(x) = \langle \nabla V(x) \mid f(x) \rangle \leq 0$$

Une fonction qui vérifie les deux premières propriétés est dite définie positive en x_0

Théorème 6.5 (Lyapounov) :

Si x_0 est un point d'équilibre du système autonome $\dot{x} = f(x)$, s'il existe une fonction de Lyapounov en x_0 pour ce système alors x_0 est un point d'équilibre stable.

Si en outre \dot{V} est définie négative, i.e. si $\dot{V}(x) = 0$ si et seulement si $x = x_0$ alors x_0 est un point d'équilibre asymptotiquement stable.

6.2 Théorème de Varga

On va démontrer un résultat dû à Varga [26, 27] qui est important dans l'élaboration du concept de \mathcal{R}_0 .

Définition 6.3 (décomposition régulière) Soit une matrice de Metzler A . On appelle décomposition régulière de A toute décomposition de A de la forme

$$A = F + V$$

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

On a le théorème suivant démontré par Varga

Théorème 6.6 Il est équivalent de dire, pour toute décomposition régulière d'une matrice de Metzler inversible

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

Remarque 6.1 :

En fait ce théorème est démontré par Varga en 1960, et présent dans son livre en 1964 [27]. Ce résultat est cité dans Berman et Plemmons [3](1974). C'est la condition O_{47} du fameux théorème aux 50 équivalences pour qu'une matrice de Metzler soit asymptotiquement stable. Berman et Plemmons les énoncent en terme de M -matrices, il suffit de changer de signe !

Preuve Supposons que A est asymptotiquement stable. Alors d'après le théorème 6.1 on a $-A^{-1} \geq 0$.

Les matrices $V = A - F$ et A étant inversibles on peut écrire

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

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

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

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 $Gv = \mu(I+G)v$. Cela entraîne que nécessairement $\mu \neq 1$ et v est un vecteur propre de G relativement à la valeur propre $\frac{\mu}{1-\mu}$.

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 une matrice de Metzler. Puisque $\rho(-FV^{-1}) < 1$ on a $s(-I - FV^{-1}) < 1$. C'est une matrice de Metzler asymptotiquement stable. Son inverse est positive et par conséquent

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

Ce qui montre que A est Metzler asymptotiquement stable d'après le théorème 6.1. Cela termine la démonstration. ■

Ce théorème a été longtemps ignoré par les biomathématiciens. Il est prouvé dans le livre de Diekmann en 2000 [5] Théorème 6.13, avec une référence à Nold en 1980 [20]. On retrouve une démonstration dans [25] en 2002.

Références

- [1] R. M. ANDERSON AND R. MAY, eds., *Population Biology of infectious diseases*, Springer-Verlag, 1982.
- [2] R. M. ANDERSON AND R. M. MAY, *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control*, Oxford science publications, 1991.
- [3] A. BERMAN AND R. J. PLEMMONS, *Nonnegative matrices in the mathematical sciences.*, SIAM, 1974.
- [4] M. C. DE JONG, O. DIEKMANN, AND H. HEESTERBEEK, *The legacy of Kermack and McKendrick.*, in Epidemic models. Their structure and relation to data, D. Mollison, ed., Cambridge University Press, 1995, pp. 95–115.
- [5] O. DIEKMANN AND J. A. P. HEESTERBEEK, *Mathematical epidemiology of infectious diseases*, Wiley Series in Mathematical and Computational Biology, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2000. Model building, analysis and interpretation.

- [6] O. DIEKMANN, J. A. P. HEESTERBEEK, AND J. A. J. METZ, *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, J. Math. Biol., 28 (1990), pp. 365–382.
- [7] K. DIETZ, *transmission and control of arbovirus diseases*, in SIMS 1974 Utah conference proceedings, D. Ludwig and K. Cooke, eds., 1975, pp. 104–121.
- [8] ———, *The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases*, Statist. Meth. Med. Res., (1993), pp. 23–41.
- [9] S. GANDON, *Evolution of multihost parasites.*, Evolution, 58 (2004), pp. 455–469.
- [10] S. GANDON AND T. DAY, *The evolutionary epidemiology of vaccination*, J. R. Soc. Interface, 4 (2007), pp. 803–817.
- [11] S. GANDON, M. MACKINNON, S. NEE, AND A. READ, *Imperfect vaccination : some epidemiological and evolutionary consequences.*, Proc Biol Sci, 270 (2003), pp. 1129–1136.
- [12] S. GANDON, M. J. MACKINNON, S. NEE, AND A. F. READ, *Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence.*, Nature, 414 (2001), pp. 751–756.
- [13] J. A. P. HEESTERBEEK, *A brief history of R_0 and a recipe for its calculation*, Acta Biotheorica, 50 (2002), pp. 189–204.
- [14] H. W. HETHCOTE, *Qualitative analyses of communicable disease models.*, Math. Biosci., 28 (1976), pp. 335–356.
- [15] W. HIRSCH AND S. SMALE, *Ordinary differential equations*, Academic Press, 1974.
- [16] W. KERMACK AND A. MCKENDRICK, *A contribution to the mathematical theory of epidemics*, Proc. R. Soc., A115 (1927), pp. 700–721.
- [17] W. O. KERMACK AND A. G. MCKENDRICK, *Contributions to the mathematical theory of epidemics—i. 1927.*, Bull Math Biol, 53 (1991), pp. 33–55.
- [18] A. LOTKA, *contribution to the analysis of malaria epidemiology*, Am. J. Trop. Med. Hyg., 3 (1923), pp. 1–121.
- [19] G. MACDONALD, *The analysis of equilibrium in malaria*, Trop. Diseases Bull., 49 (1952), pp. 813–829.
- [20] A. NOLD, *Heterogeneity in disease-transmission modeling.*, Math. Biosci., 52 (1980), p. 227.
- [21] R. ROSS, *The prevention of malaria*, John Murray, 1911.
- [22] R. ROSS, *An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry. part i*, Proc. R. Soc. Lond. A, 92 (1916), pp. 204–230.
- [23] R. ROSS AND H. HUDSON, *An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry. part ii*, Proc. R. Soc. Lond. A, 93 (1917), pp. 212–225.

- [24] R. ROSS AND H. HUDSON, *An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry. part iii*, Proc. R. Soc. Lond. A, 93 (1917), pp. 225–240.
- [25] P. VAN DEN DRIESSCHE AND J. WATMOUGH, *reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Math. Biosci., 180 (2002), pp. 29–48.
- [26] R. VARGA, *Factorization and normalized iterative methods*, in Boundary problems in differential equations, R. Langer, ed., university of Wisconsin Press, 1960, pp. 121–142.
- [27] ———, *matrix iterative analysis*, Prentice-Hall, 1962.