

Modélisation et analyse mathématique de la Schistosomiase

Présentée et soutenue en vue de l'obtention

du diplôme de Doctorat/PhD en Mathématiques Appliquées

de l'Université de Yaoundé I

Spécialité: Mathématiques et Applications Fondamentales (MAF)

Option: Modélisation et Systèmes Dynamiques

par :

Isabelle NGNINGONE EYA,

Matricule 17U7474

Sous la Direction de :

Pr ETOUA Remy Magloire, Maître de Conférences, Université de Yaoundé I

Pr TEWA Jean Jules, Maître de Conférences, Université de Yaoundé I



Table des matières

1	Biologie de la Schistosomiase- Evolution de la modélisation mathématique	19
1.1	Infection et transmission	19
1.2	Epidémiologie	20
1.3	Symptômes	20
1.4	Diagnostic	21
1.5	Prévention et lutte	22
1.6	Evolution de la modélisation mathématique de la Schistosomiase	23
2	Outils mathématiques préliminaires	27
2.1	Généralités sur les équations différentielles ordinaires	27
2.1.1	Théorème d'existence et d'unicité	28
2.1.2	Stabilité et point d'équilibre	28
2.1.3	Relation entre la moyenne arithmétique et la moyenne géométrique	32
2.2	Modélisation compartimentale	33
2.2.1	Modélisation compartimentale en épidémiologie	33
2.2.2	Calcul du taux de reproduction de base \mathfrak{R}_0	35
2.3	Systèmes dynamiques à retard	36
2.3.1	Définitions	36
2.3.2	Existence et unicité	37
2.3.3	Stabilité	37
3	Modélisation mathématique de la dynamique de la schistosomiase humaine avec <i>Miracidium</i> hybride et <i>Cercariae</i>	39
3.1	Formulation du modèle sans retard	39
3.2	Analyse mathématique des sous modèles	42
3.2.1	Le modèle avec une seule chaine parentale	42

3.2.2	Taux de reproduction de base et équilibres	42
3.2.3	Stabilité des équilibres	43
3.2.4	Le sous modèle avec uniquement la souche hybride	46
3.2.5	Positivity and boundedness of solutions	46
3.2.6	Analyse de la stabilité de l'équilibre sans maladie	48
3.2.7	Existence et stabilité de l'équilibre endémique	50
3.2.8	Analyse du taux de reproduction de base $R_0^{(h)}$	53
3.2.9	Le sous modèle avec deux souches parentales mais sans hybridation	54
3.2.10	Stabilité des équilibres frontaliers	56
3.2.11	Stabilité globale de l'équilibre sans maladie	57
3.2.12	Le sous modèle avec une souche parental et la souche hybride	60
3.3	Analyse du modèle complet	61
3.4	Simulations numériques	66
3.5	Conclusion	81
4	Prise en compte du retard dans le modèle de la schistosomiase	83
4.1	Les résultats du modèle sans retard	86
4.1.1	Taux de reproduction de base du système (4.1) et stabilité locale de l'équilibre sans maladie	87
4.2	Analyse de la bifurcation $\mathcal{R}_{u,v} = 1$ et existence d'au moins un équilibre endémique	87
4.3	Stabilité globale de l'équilibre sans maladie	90
4.3.1	Existence of endemic equilibrium	90
4.3.2	Stabilité globale de l'équilibre endémique	92
4.4	Analyse mathématique du modèle avec les retards	94
4.4.1	$\tau_1 > 0, \tau_2 = \tau_3 = \tau_4 = \tau_5 = 0$	95
4.4.2	$\tau_2 > 0, \tau_1 = \tau_3 = \tau_4 = \tau_5 = 0$	96
4.4.3	$\tau_3 > 0, \tau_1 = \tau_2 = \tau_4 = \tau_5 = 0$	97
4.4.4	$\tau_4 > 0, \tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = \tau_5 = 0$	98
4.4.5	$\tau_5 > 0, \tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = \tau_4 = 0$	98

Dédicaces

Je dédie cette thèse à toute ma famille.

Remerciements

Je voudrai adresser mes sincères remerciements à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la tenue de cet évènement heureux que représente la soutenance. Je pense en particulier :

- Au Président de mon jury pour avoir accepté de faire partie de ce jury, et pour les efforts déployés afin que la tenue de ce jury soit possible ;
- Aux différents membres du jury pour tous les efforts qu'ils ont consentis ;
- À mes directeurs de thèse Pr ETOUA Remy Magloire et Pr TEWA Jean Jules pour m'avoir proposé ce travail, le suivi scientifique, l'assistance pour les problèmes rencontrés lors de mes voyages au Cameroun dans le cadre de mes travaux de thèse ;
- À tous les membres de l'équipe de modélisation de l'Ecole nationale Supérieure Polytechnique de Yaoundé ;
- À tous les membres du Laboratoire de mathématiques appliquées de l'Université de Yaoundé I, pour leur accueil au sein du Laboratoire ;
- À tous les enseignants du Département de Mathématiques de la Faculté des Sciences à l'Université de Yaoundé I.
- À tous mes collègues du Département de Mathématiques à l'Université de Masuku au Gabon ;
- À toutes les autorités administratives de l'Université de Masuku au Gabon, pour avoir faciliter mes déplacements dans le cadre de mes travaux de thèse.

Abstract

Hybridization between schistosome under laboratory conditions has been shown to result in heterosis (higher fecundity, faster maturation time, wider intermediate host spectrum), having important implications on disease prevalence, pathology and treatment. This thesis addresses the synergistic interaction between two parental strains of schistosomiasis and their hybrid strain using a deterministic model, which incorporates many of the essential biological and epidemiological features of the disease. Our analysis in the first part of the thesis reveals that the basic reproduction number of the model plays an important role in order to control the disease. In the first part of the thesis, the main focus is to study the effects of the hybrid strain on the dynamics of the mathematical model. According to this, we have studied the dynamics of many sub-models of the full model. The sub-model with only one parental strain and the hybrid strain; the sub-model with two parental strains without hybrid strain and the sub-model with only one parental strain and hybrid strain. Mathematical analysis of these sub-models and the full model indicate that the basic reproduction number of each model play an important role in elimination of the disease. More precisely, we can observe that in presence of two type of snails, hybrid strain has more impact on more virulent infected snail by hybrid. Moreover, organize awareness campaigns for knowledge of schistosomiasis and water snail-killing are the effective way to control the transmission of schistosomiasis.

We also formulate a delayed mathematical model to describe transmission dynamics of Schistosomiasis. Notably, we take into account the developmental times (or prepatent periods) of the different stages of schistosoma, and consider that the numbers of definitive hosts population (i.e. human) and the intermediate snails are not constants in a community. We consider that there is treatment of water in order to kill snails and cercaria.

We compute de basic reproduction number \mathcal{R}_0 and establish the existence of the equilibria of the model. The disease free equilibrium is globally asymptotically stable when $\mathcal{R}_0 \leq 1$. When $\mathcal{R}_0 > 1$, the disease free equilibrium is unstable, there exists a unique endemic equilibrium which is globally asymptotically stable. The impact of the delays on the dynamics of the model is also investigated. The stability of both disease free equilibrium and endemic equilibrium can be destabilized.

Numerical simulations support our analytical results, and particularly the conclusion that kill snail

in the water is effective to control the transmission of schistosomiasis.

Résumé

Il a été démontré que l'hybridation entre schistosomes dans des conditions en laboratoire entraîne une hétérosis (fécondité plus élevée, temps de maturation plus rapide, spectre d'hôtes intermédiaire plus large), ayant des implications importantes sur la prévalence de la maladie, la pathologie et le traitement. Cette thèse aborde l'interaction synergique entre deux parents souches de schistosomiase et leur souche hybride utilisant un modèle déterministe, qui incorpore un grand nombre des caractéristiques biologiques et épidémiologiques essentielles de la maladie. Notre analyse dans la première partie de la thèse révèle que le nombre de reproduction de base du modèle joue un rôle important dans le contrôle de la maladie. Dans la première partie de la thèse, l'objectif principal est d'étudier les effets de la souche hybride sur la dynamique du modèle mathématique. C'est ainsi que nous avons étudié la dynamique de nombreux sous-modèles du modèle complet. Le sous-modèle avec une seule souche parentale et la souche hybride ; le sous-modèle avec deux souches parentales sans souche hybride et le sous-modèle avec une seule souche parentale et la souche hybride. L'analyse mathématique de ces sous-modèles et du modèle complet indique que le nombre de reproduction de base de chaque modèle joue un rôle important dans l'élimination de la maladie. Plus précisément, on peut observer qu'en présence de deux types d'escargots, la souche hybride a plus d'impact sur les escargots infectés et plus virulents par hybride. De plus, le fait d'organiser les campagnes de sensibilisation pour la connaissance de la schistosomiase, ainsi que l'extraction des escargots et des cercaires de l'eau sont un moyen efficace de lutte contre la transmission de la schistosomiase.

Nous formulons également un modèle mathématique retardé pour décrire la dynamique de transmission de la schistosomiase. Notamment, nous prenons en compte les temps de développement des différents stades du schistosome, et considérons que les effectifs des populations d'hôtes humains définitifs et des escargots (hôtes intermédiaires) ne sont pas constants. Nous considérons qu'il existe un traitement de l'eau capable de nettoyer les escargots et les cercaires dans l'eau.

Nous calculons le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 et établissons l'existence des équilibres du modèle. L'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, l'équilibre sans maladie est instable, il existe un unique équilibre endémique qui est globalement asymptotiquement stable. L'impact des retards sur la dynamique du modèle est également étudié. La

stabilité de l'équilibre sans maladie et de l'équilibre endémique peut être déstabilisée par l'introduction du retard. Il apparaît une bifurcation de Hopf dégénérée car sans apparition de cycle limite.

Les simulations numériques soutiennent nos résultats analytiques, et en particulier la conclusion que l'extraction des escargots et des cercaires de l'eau est efficace pour contrôler la transmission de la schistosomiase.

Mots clés : Schistosomiase, Souche hybride, Systèmes dynamiques, Contrôle Optimal, retards, Bifurcation.

Introduction générale

On considère un processus ou un phénomène dont on veut rendre compte. Nous entendons par là un objet réel, non formalisé. On peut par exemple s'intéresser à son fonctionnement ou bien à son évolution dans le temps. On établit à partir de diverses données, en faisant un certain nombre d'hypothèses, un certain nombre d'expressions mathématiques qui constituent le modèle. Le processus qui consiste à construire les équations en relation avec le comportement dynamique du phénomène s'appelle **Modélisation Mathématique**.

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

Un **système complexe** est un ensemble constitué d'un grand nombre d'entités en interaction qui empêchent l'observateur de prévoir sa rétroaction, son comportement ou évolution par le calcul.

Lorsque l'on veut modéliser un système, on conçoit un certain nombre de règles d'évolution, puis l'on simule le système en itérant ces règles jusqu'à obtenir un résultat structuré. Un système est dit complexe si le résultat final n'est pas prédictible directement en connaissant les règles.

Le terme **modèle** synthétise les deux sens symétriques et opposés de la notion de ressemblance, d'imitation, de représentation. En effet, il est utilisé pour désigner :

1. Soit un objet réel dont on va chercher à donner une représentation, que l'on va chercher à imiter (exemple : le « modèle » du peintre, le « modèle » que constitue le maître pour le disciple).
2. Soit un concept ou objet considéré comme représentatif d'un autre (exemple : le « modèle réduit » ou maquette, le « modèle » du scientifique), déjà existant ou que l'on va s'efforcer de construire.

Un modèle mathématique est une traduction d'une observation dans le but de lui appliquer les outils, les techniques et les théories mathématiques. En mathématiques appliquées, et en pratique en chimie, en physique, en informatique, en météorologie ou en sciences de la vie et de la terre, le modèle mathématique permet d'analyser des phénomènes réels et de prévoir des résultats à partir de l'application d'une ou plusieurs théories à un niveau d'approximation donné.

La schistosomiase ou bilharziose est une maladie parasitaire invalidante dont les conséquences sont graves pour le développement socio-économique des zones tropicales et subtropicales. En termes de fréquence de l'infection, elle constitue le risque principal de morbidité dans les régions rurales et demeure un risque majeur dans les pays en développement. La maladie est connue depuis les temps pharaoniques. Mais ce n'est qu'en 1851, à l'hôpital Kasr El Aini du Caire, que les vers furent découverts par un jeune pathologiste allemand, Theodor Bilharz, d'où le nom de bilharziose, parfois employé pour désigner cette maladie. La schistosomiase est endémique dans au moins 74 pays tropicaux en développement exposés au risque d'infection. Environ 600 millions de personnes dans le monde sont directement exposées aux risques d'infection. Parmi celles-ci, on estime à 200 millions le nombre de personnes infectées, composant un "volant épidémiologique" important. L'état d'extrême pauvreté, la méconnaissance des risques encourus, l'insuffisance ou l'absence de moyens d'assainissement et les conditions d'hygiène déplorables dans lesquelles ces populations évoluent quotidiennement, favorisent les risques d'infection. La schistosomiase affecte surtout les adultes travaillant dans les zones rurales, soit dans l'agriculture soit dans le secteur de la pêche en eau douce, mais dans de nombreuses régions, les enfants, entre 10 et 14 ans, sont souvent infectés. La schistosomiase urinaire touche environ 66 millions d'enfants, répartis dans près de 54 pays. Au Ghana, par exemple, dans certains villages autour du lac Volta - le plus grand lac artificiel du monde - plus de 90% des enfants sont infectés. Au Cameroun, le lac municipal en pleine ville de Yaoundé est un foyer d'infection. Les mouvements de population, dans des régions instables, les réfugiés, et l'urbanisation rapide favorisent la transmission de la maladie. Résumons les principaux faits concernant la Schistosomiase.

- La schistosomiase est une maladie chronique provoquée par des vers parasites.
- Les victimes sont infectées dans le cadre d'activités agricoles, domestiques, professionnelles ou récréatives courantes, comportant des expositions à une eau contaminée.
- Le manque d'hygiène et certaines habitudes de jeu des enfants d'âge scolaire, telles que la natation ou la pêche dans des eaux infestées rendent ces enfants particulièrement vulnérables à l'infection.
- La lutte contre la schistosomiase se concentre sur la réduction du nombre de malades au moyen de traitements périodiques à grande échelle des populations par du praziquantel ; une démarche plus globale, incluant l'apport d'eau potable et d'un assainissement approprié ainsi que la lutte contre les gastéropodes, devrait aussi faire régresser la transmission.
- On estimait en 2016 qu'au moins 206,5 millions de personnes avaient besoin d'un traitement préventif contre la schistosomiase. Plus de 88 millions d'entre elles ont été traitées. Plus de 88 millions de personnes ont été traitées contre la schistosomiase en 2016.

La stratégie de l'OMS s'organise autour d'un ensemble d'actions conjointes qui comprennent en par-

ticulier :

- L'éducation sanitaire,
- L'approvisionnement en eau potable et l'aménagement,
- Le diagnostic et le traitement,
- L'aménagement de l'environnement,
- La lutte contre les mollusques, hôtes-intermédiaires.

Les objectifs de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sont donc de :

- Dialoguer avec les populations sur l'utilité des actions entreprises,
- Intégrer les activités au développement des communautés,
- Pérenniser l'effort,
- Harmoniser les actions intersectorielles sur le terrain.

La mobilisation de tous est une nécessité qui implique au plan national, une prise de conscience au plus haut niveau politique, une étroite collaboration entre les ministères concernés et une acceptation des méthodes utilisées localement. Au plan international, un engagement durable et un partenariat entre organismes privés, publics et non-gouvernementaux.

Un modèle mathématique est une traduction d'une observation dans le but de lui appliquer les outils, les techniques et les théories mathématiques, puis généralement, en sens inverse, la traduction des résultats mathématiques obtenus en prédictions ou opérations dans le monde réel. Les modèles mathématiques peuvent être utilisés pour anticiper des événements ou des situations, comme prévoir le temps avec la météo, estimer les prix potentiels des actifs financiers avec les modèles d'évaluation en finance, ou prévenir les épidémies. On parle de modèles prédictifs, dans lesquels des variables connues, dites « explicatives », vont être utilisées pour déterminer des variables inconnues, dites « à expliquer ».

Une partie de l'épidémiologie s'intéresse à l'étude de la propagation de la maladie dans une population. L'outil mathématique intervient pour modéliser l'évolution de la maladie et permettre d'effectuer des prévisions, mais aussi d'analyser les causes et d'aider à la prévention (santé publique).

L'épidémie actuelle de coronavirus remet l'épidémiologie au premier plan. Une partie de cette discipline consiste à modéliser l'évolution de l'épidémie grâce à des outils mathématiques. Ces outils peuvent consister en un système d'équations aux dérivées partielles, de la théorie des graphes, des probabilités ou encore la science des données.

Plusieurs travaux ont été réalisés sur la modélisation de la dynamique de transmission de la Schistosomiase, avec des objectifs variés. C'est le cas de Gao et co-auteurs qui ont travaillé sur l'intensité de transmission du Schistosome japonicum mesurée par le taux de reproduction de base à partir du modèle de Barbour modifié [152, 150, 149, 153, 156]. Plusieurs travaux ont également été réalisés dans la

sous région Afrique centrale, notamment les travaux de Tchuem Tchuenté et ses co-auteurs, entre autres sur l'interaction de *Schistosoma haematobium* et *S. guineensis* au Cameroun[61]; les perspectives pour l'élimination de la schistosomiase et des helminthiases transmises par le sol : Explorer les tendances des maladies au fil du temps dans les lacs du cratère de Barombi, Sud-Ouest du Cameroun[15]; une étude pilote utilisant des enregistreurs de données du système de positionnement mondial portable pour comparer les niveaux de contact avec l'eau : infection à *Schistosoma haematobium* chez des enfants d'âge préscolaire (AFPC) et leurs mères à Barombi Kotto, Cameroun[16].

D'après les travaux de thèse de doctorat de Julien Kincaid Smith à l'Université de Perpignan en 2018[?], nous avons plusieurs informations concernant l'hybridation. Le groupe *S. haematobium* (Lawton et al. 2011) qui est le plus diversifié, incluant 3 espèces infectant l'homme (*S. haematobium*, *S. intercalatum* et *S. guineensis*) et six (6) espèces infectant les animaux (*S. bovis*, *S. curassoni*, *S. kisumuensis*, *S. leiperi*, *S. margrebowiei* et *S. matthei*), principalement des ruminants et/ou des rongeurs. Les phénomènes d'hybridation sont relativement fréquents entre les espèces de schistosomes (voir (Léger & Webster 2016) pour synthèse) même si peu de données donnent un aperçu global de l'occurrence d'un tel phénomène sur le terrain. De nombreux hybrides naturels ont cependant été observés entre différentes espèces, et la fréquence de leur identification chez l'Homme ne fait qu'augmenter. Des hybrides ont été identifiés chez des schistosomes infectant l'homme (*S. haematobium* x *S. intercalatum* (Southgate et al. 1976; Burchard & Kern 1985), *S. haematobium* x *S. mansoni* (Huyse et al. 2013), *S. haematobium* x *S. guineensis* (Webster et al. 2005; Moné et al. 2012)). D'autres hybrides ont été identifiés au sein d'espèces de schistosomes infectant les animaux *S. bovis* x *S. curassoni* (Webster et al. 2013; Rollinson et al. 1990). Puis, plus préoccupant en matière de transmission, des hybrides ont été identifiés entre des espèces de schistosomes infectant les humains et les animaux (*S. mansoni* x *S. rodhaini*(Morgan et al. 2003; Steinauer et al. 2008), *S. haematobium* x *S. bovis* (Moné et al. 2015; Webster et al. 2013; Huyse et al. 2009; Bremond et al. 1993), *S. haematobium* x *S. matthei* (Pitchford 1961), *S. haematobium* x *S. curassoni* (Webster et al. 2013)).

L'hybridation entre espèces de schistosomes d'animaux et d'humains, comme c'est le cas en Corse et au Sénégal, est particulièrement préoccupante car elle augmente potentiellement le risque d'hôtes réservoirs et de transmission zoonotique de la maladie. De façon intéressante, le groupe *haematobium* est fréquemment incriminé dans les phénomènes d'hybridation, en particulier l'espèce *S. haematobium* (voir (Léger & Webster 2016) pour synthèse). Les analyses moléculaires menées sur l'hybride identifié en Corse (Boissier et al. 2016), indique une origine Sénégalaise du parasite hybride (Nord Sénégal). Une précédente étude amontré que 88% des patients infectés (335 individus analysés dont 81% contaminés) contenaient des hybrides entre *S. haematobium* x *S. bovis*, démontrant que ces hybrides sont bien établis et largement

distribués au Sénégal. Ils sont d'ailleurs probablement présents dans de nombreux autres pays africains notamment au Bénin, au Niger et au Mali (Webster et al. 2013; Huyse et al. 2009; Moné et al. 2015; Brémond et al. 1993). Des investigations supplémentaires récemment menées au laboratoire suggèrent que ces hybrides sont également présents dans d'autres pays africains et notamment en Côte d'Ivoire et au Cameroun. Le tableau suivant présente les hybrides naturels détectés au sein des schistosomes.

Tableau 1 : Les hybrides entre schistosomes d'humains

S. haematobium	S. intercalatum	Cameroun, Gabon	Southgate 1976; Burchard and Kern 1985)
S. haematobium	S. mansoni	Sénégal, Cote d'Ivoire	T. Huyse et al. 2013; Le Govic Yohann et al. 2018, article en révision
S. haematobium	S. guineensis	Cameron and Bénin	B.L. Webster et al. 2005; Hélène Moné et al. 2012

Tableau 2 : Les hybrides entre schistosomes d'animaux

S. bovis	S. curassoni	Sénégal, Mali	Bonnie L. Webster et al. 2013; D. Rollinson et al. 1990
----------	--------------	---------------	---

Tableau 3 : Les hybrides entre schistosomes d'humains et d'animaux

S. mansoni	S. rodhaini	Kenya, Tanzanie	Morgan et al. 2003; Steinauer et al. 2008
S. haematobium	S. bovis	Sénégal, Niger, Benin	Moné et al. 2015; Bonnie L. Webster et al. 2013; Tine Huyse et al. 2009; Brémond et al. 1993
S. haematobium	S. mattheei	Afrique du Sud	Pitchford 1961
S. haematobium	S. curassoni	Sénégal	Bonnie L. Webster et al. 2013

L'hybridation a des conséquences sur l'interaction mollusque/parasite. Au niveau des hôtes intermédiaires, les parasites purs sont en général capables d'infecter seulement un nombre restreint de mollusques. L'hybridation permet de rompre cette spécificité d'hôte. Le parasite devient alors capable d'infecter les hôtes naturels des deux parents (B. L. Webster & Southgate 2003; Huyse et al. 2009; D. Rollinson et al. 1997). Par exemple il a été montré expérimentalement que tandis que *S. haematobium* infecte seulement *Bulinus truncatus* et *S. intercalatum* infecte uniquement *Bulinus forskalii*, leurs descendants hybrides ont la capacité d'infecter les deux espèces de mollusque (B L Webster & Southgate 2003). Cette augmentation du spectre d'hôtes a également été mise en évidence sur le terrain pour des hybrides entre *S. haematobium* et *S. bovis* (Huyse et al. 2009). Dans cette étude les auteurs montrent que *S. haematobium* n'est normalement pas compatible avec la souche sympatrique de *B. truncatus* présente dans cette région du Sénégal. En revanche il utilise *B. globosus* pour sa transmission dans cette région du Sénégal (D. Rollinson et al. 1997). L'hybride entre *S. haematobium* et *S. bovis* quant à lui est capable d'infecter à la fois *B. globosus* et *B. truncatus* (Huyse et al. 2009). En plus de cet élargissement du spectre d'hôte intermédiaire, l'hybridation peut conférer une meilleure infectivité au parasite. Ceci a été également montré expérimentalement pour des hybrides entre *S. haematobium* x *S. guineensis* (B. L. Webster & Southgate 2003) et pour *S. haematobium* x *S. mattheei* (Wright & Ross 1980; Taylor 1970). Dans le cas des *S. haematobium* x *S. guineensis*, les miracidia hybrides étaient capables d'infecter 77% de *B. truncatus* contre 32% pour le parasite pur *S. haematobium*. De plus le temps de développement des larves au

sein du mollusque (phase prépatente) était plus court (25 jours) par rapport aux parents purs (35 ou 50 jours pour *S. intercalatum* ou *S. haematobium*, respectivement) (B. L. Webster & Southgate 2003).

L'hybridation a des conséquences sur l'interaction vertébré/parasite. Les traits d'histoire de vie des schistosomes hybrides sont aussi modifiés en ce qui concerne l'interaction du parasite avec l'hôte vertébré. Les hybrides présentent en général une infectivité plus grande, et un potentiel reproductif plus élevé au sein de l'hôte. Ce gain dans la transmission du parasite a été mis en évidence pour des hybrides F1 issus du croisement entre *S. haematobium* et *S. mattheei*, mais aussi pour des hybrides entre *S. haematobium* et *S. intercalatum* (Li et al. 1996 ; Webster et al. 2013 ; Southgate et al. 1976 ; Wright et al. 2012 ; B. L. Webster & Southgate 2003). Dans certains cas des parasites normalement inféodés à l'homme comme *S. haematobium* deviennent capable d'infecter des animaux. Par exemple les hybrides *S. haematobium* x *S. mattheei* sont capables d'infecter expérimentalement des moutons (Tchuem Tchuente, Southgate, Jourdane, et al. 1997) et ont potentiellement été retrouvés sur le terrain chez des bovins (De Bont et al. 1994). À l'inverse des schistosomes normalement inféodés aux animaux (*S. curassoni* x *S. bovis*) sont capables d'infecter naturellement les humains (Léger et al. 2016). Ceci met en évidence le potentiel zoonotique et le risque d'animaux réservoirs pour de tels hybrides.

L'hybridation a des conséquences sur la transmission et le contrôle de la maladie. L'ensemble des modifications phénotypiques induites par l'hybridation peuvent avoir des implications sérieuses en termes de santé humaine et de contrôle de la maladie. Elles peuvent altérer aussi bien le diagnostic parasitologique que le traitement des populations. L'hybridation peut modifier la morphologie des œufs produits par les parasites mais aussi leur lieu d'excrétion menant à une discordance entre la symptomatologie et le diagnostic parasitologique. En effet dans le cas de l'hybride entre *S. haematobium* et *S. bovis* des œufs ont été identifiés à la fois dans les fèces et l'urine des patients (Huyse et al. 2009). Quoiqu'il en soit l'excrétion spécifique ou combinée des œufs de parasites hybrides au niveau des fèces et/ou de l'urine doit être prise en compte dans les pays endémiques afin d'améliorer le diagnostic qui se focalise habituellement uniquement sur une des formes de la maladie.

Des travaux existent en littérature sur la modélisation de la Schistosomiase, notamment l'hybridation. C'est ainsi que Morand S et ses co-auteurs ont publié un modèle pour expliquer le remplacement de *Schistosoma intercalatum* par *Schistosoma haematobium* et l'hybride *S. intercalatum* x *S. haematobium* dans les zones de sympatrie [4].

Nous comptons dans cette thèse, en partant des modèles existants, construire des modèles mathématique afin de mettre en évidence les principales caractéristique de l'hybridation au sein des schistosomes. Nous pensons qu'une bonne compréhension de ce phénomène permettrait d'accroître la lutte contre cette maladie. Notre travail est organisé autour du plan suivant :

- Le premier chapitre concerne la biologie de la schistosomiase et l'évolution dans la littérature, de la modélisation mathématique de cette maladie. Il s'agit principalement de bien ressortir les étapes importantes dans l'évolution de l'infection à la schistosomiase. Le cycle de vie du schistosome comprend plusieurs stades : schistosomule (stade larvaire), schistosome adulte, œuf, miracidium nageant librement, sporocyste et cercaire. Le schistosomulum et le schistosome adulte dépendent des hôtes définitifs, et le sporocyste ne peut pas se transformer en miracidium sans son seul et unique hôte intermédiaire, les escargots. Le schistosomule hôte définitif et le schistosome adulte peuvent être des humains ou des animaux comme la vache, le bœuf, etc.
- Le second chapitre concerne les outils mathématiques préliminaires. Il s'agit de revenir sur les grands résultats devant être utilisés pour modéliser ou pour analyser les différents modèles obtenus. L'analyse mathématique comprend deux phases, à savoir l'étude analytique et les simulations numériques. Ces outils sont principalement ceux des systèmes dynamiques continus avec et sans retard.
- Le troisième chapitre traite de la dynamique de la schistosomiase humaine avec *Miracidium* hybride et *Cercariae*. Il s'agit de la formulation du modèle, de l'analyse mathématique et de l'analyse des résultats obtenus. Le modèle obtenu dans ce chapitre est original. Il s'agit du premier modèle regroupant en son sein toutes les différentes souches. La difficulté principale pour ce type de modèle est que le nombre d'équation est élevé, rendant difficile l'analyse mathématique. Nous parvenons tout de même à obtenir des résultats originaux en ce qui concerne l'hybridation. Le control de l'accès à l'eau est très important.
- Le quatrième chapitre traite du modèle retardé. Pas moins de 5 retards peuvent être introduits dans le modèle du chapitre précédent, afin de mieux prendre en compte certains phénomènes biologiques. En effet, le précédent modèle suppose l'instantanéité pour plusieurs phénomènes biologiques observés. L'introduction de ces retards rend le modèle difficile mathématiquement. Il suscite l'émergence d'une bifurcation de Hopf sans apparition de cycle limite. Il s'agit donc d'une bifurcation de Hopf dégénérée.

Chapitre 1

Biologie de la Schistosomiase- Evolution de la modélisation mathématique

La schistosomiase, ou bilharziose, est une maladie parasitaire provoquée par des trématodes du genre *Schistosoma*. Les larves du parasite, libérés par des gastéropodes d'eau douce, pénètrent dans la peau d'une personne lorsqu'elle est en contact avec une eau infestée[2].

La schistosomiase est une parasitose chronique provoquée par des vers (trématodes) du genre *Schistosoma*. Au moins 206,5 millions de personnes avaient besoin d'un traitement en 2016. Le traitement préventif, qui devrait se répéter sur un certain nombre d'années, permettra de réduire et de prévenir la morbidité. La transmission de la schistosomiase est avérée dans 78 pays. Cependant, la chimiothérapie préventive pour la schistosomiase, où les gens et les communautés sont ciblés pour un traitement à grande échelle, est seulement nécessaire dans 52 pays d'endémie modérée à forte transmission[2].

1.1 Infection et transmission

L'infection se produit lorsque les larves du parasite, libérées par des gastéropodes d'eau douce, pénètrent dans la peau d'une personne lorsqu'elle est en contact avec une eau infestée.

La transmission se produit quand les gens souffrant de schistosomiase contaminent les sources d'eau douce avec leurs excréments.

Dans l'organisme, les larves se développent et passent au stade du schistosome adulte. Ces parasites vivent dans les vaisseaux sanguins, dans lesquels les femelles pondent leurs œufs. Certains des œufs sortent de l'organisme par les matières fécales ou l'urine et le cycle de vie parasitaire se poursuit. D'autres sont piégés dans les tissus de l'organisme, provoquant une réaction immunitaire et des lésions évolutives dans les organes[2].

1.2 Epidémiologie

La zone de prévalence de la schistosomiase se situe dans les régions tropicales et subtropicales, notamment dans les communautés démunies qui n'ont pas accès à une eau de boisson salubre et à un assainissement satisfaisant. On estime qu'au moins 92% des personnes qui ont besoin d'un traitement contre la schistosomiase habitent en Afrique.

Il existe 2 formes principales de schistosomiase : intestinale et urogénitale, provoquées par 5 espèces principalement[2].

Table 1 : Espèces parasitaires et répartition géographique de la schistosomiase

Formes	Espèces	Répartitions géographiques
Schistosomiase intestinale	Schistosoma mansoni	Afrique, Moyen-Orient, Caraïbes, Brésil, Venezuela, Suriname
	Schistosoma japonicum	Chine, Indonésie, Philippines
	Schistosoma mekongi	Plusieurs districts du Cambodge et de la République démocratique populaire lao.
	Schistosoma intercalatum et S. guineansis espèce voisine	Zones des forêts tropicales humides en Afrique centrale
Schistosomiase urogénitale	Schistosoma haematobium	Afrique, Moyen-Orient, Corse (France)

La schistosomiase touche plus particulièrement les populations pauvres d'agriculteurs et de pêcheurs.

Lorsque les femmes accomplissent leurs tâches domestiques dans de l'eau infestée, lavage du linge par exemple, elles sont également exposées au risque. Le manque d'hygiène et les jeux rendent les enfants particulièrement vulnérables.

L'exode rural et les déplacements de réfugiés introduisent la maladie dans de nouvelles régions. La croissance démographique, allant de pair avec une augmentation des besoins en énergie et en eau, est souvent à l'origine de programmes de développement et de modifications de l'environnement qui renforcent la transmission.

Avec le développement de l'écotourisme et des voyages hors des sentiers battus, un nombre croissant de touristes contractent la schistosomiase. On peut alors observer des infections aiguës sévères et des problèmes inhabituels pouvant aller jusqu'à une paralysie.

On considère aussi que la schistosomiase urogénitale est un facteur de risque pour le VIH, en particulier chez la femme.

1.3 Symptômes

Ils sont causés par la réaction de l'organisme aux œufs, pas par le parasite en lui-même.

La schistosomiase intestinale peut provoquer des douleurs abdominales, de la diarrhée et l'apparition de sang dans les selles. L'hépatomégalie est courante dans les cas avancés et s'associe fréquemment à une accumulation de liquide dans la cavité péritonéale et à une hypertension dans les vaisseaux sanguins de

l'abdomen. Dans ce cas, il arrive d'observer aussi une splénomégalie.

L'hématurie (sang dans les urines) est le signe classique de la schistosomiase urogénitale. On observe couramment une fibrose de la vessie et de l'urètre, ainsi que des lésions rénales dans les cas avancés. Le cancer de la vessie est aussi une complication possible à un stade tardif. La femme peut présenter des lésions génitales, des saignements du vagin, des douleurs pendant les rapports sexuels et des nodules dans la vulve. Chez l'homme, la schistosomiase urogénitale peut provoquer une pathologie des vésicules séminales, de la prostate et d'autres organes. La maladie peut avoir des conséquences irréversibles à long terme, comme la stérilité[2].

Les effets économiques et sanitaires de la schistosomiase sont considérables et cette maladie handicape plus qu'elle ne tue. Chez l'enfant, elle peut causer une anémie, un retard de croissance, une diminution des capacités d'apprentissage mais, avec le traitement, ces effets sont en général réversibles. Dans sa forme chronique, elle peut nuire à la capacité d'un adulte de travailler et, dans certains cas, entraîner le décès. Le nombre de décès qui lui sont imputables est difficile à estimer en raison des pathologies cachées telles que les insuffisances hépatiques et rénales et les cancers de la vessie.

Les estimations de la mortalité due à la schistosomiase doivent être évaluées car elles sont comprises 1 entre 10 100 et 200 000 par an au niveau mondial. En 2000, l'OMS estimait le nombre annuel de décès 2 à 200 000 dans le monde. La mortalité a dû considérablement baissé grâce à l'effet de l'extension à grande échelle des campagnes de chimioprévention au cours de la dernière décennie[2].

1.4 Diagnostic

Il est posé par la détection des œufs dans les selles ou les urines. Des antigènes présents dans les échantillons de selles ou d'urines sont également des indicateurs de l'infection.

Pour la schistosomiase urogénitale, une technique de filtration avec des filtres en nylon, papier ou polycarbonate est la norme. Les enfants porteurs de *S. haematobium* ont presque toujours une micro-hématurie détectable au moyen de bandelettes réactives.

En cas de schistosomiase intestinale, on met en évidence les œufs dans les échantillons de matières fécales au moyen de feuilles de cellophane enduites de glycérine colorée au bleu de méthylène et de lames de verre (technique de Kato-Katz).

Pour les personnes venant de zones exemptes de l'endémie ou de faible transmission, les techniques sérologiques et immunologiques peuvent s'avérer utiles pour mettre en évidence une exposition à l'infection et la nécessité de procéder à des analyses plus poussées et de traiter[2].

1.5 Prévention et lutte

La lutte contre la schistosomiase repose sur le traitement à grande échelle des groupes de population à risque, l'accès à l'eau potable, l'amélioration de l'assainissement, l'éducation sanitaire et la lutte contre les gastéropodes.

L'OMS axe sa stratégie de lutte sur la réduction de la morbidité au moyen de traitements réguliers et ciblés au praziquantel, ce qui implique de traiter périodiquement à large échelle toutes les personnes appartenant aux groupes exposés au risque de schistosomiase. Dans quelques pays où la transmission est faible, il faut viser l'interruption de la transmission.

Les groupes ciblés sont les suivants :

- Les enfants d'âge scolaire dans les zones d'endémie ;
- Les adultes exposés au risque dans les zones d'endémie, par exemple les femmes enceintes et celles qui allaitent, les personnes ayant des activités impliquant un contact avec des eaux infestées, comme les pêcheurs, les agriculteurs, ceux qui font des travaux d'irrigation, et les femmes, amenées par leurs tâches domestiques à être en contact avec des eaux infestées ;
- L'ensemble de la population des communautés en zone d'endémie.

La fréquence du traitement est déterminée par la prévalence de l'infection chez les enfants d'âge scolaire. Dans les zones de forte transmission, les traitements devront avoir lieu tous les ans pendant plusieurs années. Le suivi est indispensable pour déterminer l'impact des mesures de lutte.

Le but est de réduire la morbidité et d'enrayer la transmission : les traitements réguliers des populations à risque guérissent les symptômes bénins et évitent aux sujets infectés de développer la maladie jusqu'à un stade chronique, tardif et sévère. La lutte contre la schistosomiase s'est néanmoins heurtée à un obstacle majeur, l'accès limité au praziquantel. Les données pour 2016 montrent que 34,4% des personnes ayant besoin du traitement ont été couvertes à l'échelle mondiale, la proportion d'enfants d'âge scolaire ayant besoin de la chimiothérapie préventive pour la schistosomiase qui ont été traités n'étant que de 51,6%[2].

Le praziquantel est le seul médicament disponible contre toutes les formes de schistosomiase. Il est efficace, sûr et ne coûte pas cher. Même si des réinfections sont possibles après le traitement, le risque de développer une forme grave est diminué, voire annulé lorsque le traitement est initié dans l'enfance.

Ces 40 dernières années, le praziquantel a été utilisé avec succès pour lutter contre la schistosomiase en Arabie saoudite, au Brésil, au Cambodge, en Chine, en Égypte, Jordanie, Maurice, République islamique d'Iran et Oman. La transmission semble avoir été interrompue au Maroc. La transmission est actuellement évaluée dans plusieurs pays.

Au Burkina Faso, Ghana, Niger, Rwanda, Sierra Leone et au Yémen, il a été possible d'étendre le traitement de la schistosomiase au niveau national et d'avoir un impact sur la maladie en quelques années. Une évaluation de l'état de la transmission est en cours dans plusieurs pays.

Depuis 10 ans, les campagnes de traitement ont pris de l'ampleur dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne où les populations sont à risque.

1.6 Evolution de la modélisation mathématique de la Schistosomiase

La schistosomiase est une maladie parasitaire aiguë et chronique causée par des douves sanguines (vers trématodes) du genre *Schistosoma*. Les estimations montrent qu'au moins 229 millions de personnes ont eu besoin d'un traitement préventif en 2018 et que 4400 à 200000 personnes en meurent chaque année. [207, 208]. La maladie se trouve le plus souvent en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud [209]. Environ 700 millions de personnes, dans plus de 70 pays, vivent dans des zones où la maladie est courante [207, 210]. Dans les pays tropicaux, la schistosomiase est répertoriée comme une maladie tropicale négligée [212], mais vient juste après le paludisme parmi les maladies parasitaires ayant le plus grand impact économique [211].

Les humains rencontrent des larves du parasite *Schistosoma* lorsqu'ils pénètrent dans l'eau contaminée en se baignant, en jouant, en nageant, en se lavant, en pêchant ou en marchant dans l'eau [213, 214, 216]. Les individus infectés libèrent des œufs de *Schistosoma* dans l'eau via leur matière fécale ou leur urine [217]. Après l'éclosion des larves de ces œufs, les larves infectent un type très spécifique d'escargot d'eau douce. Par exemple, chez *S. haematobium* et *S. intercalatum*, il s'agit d'escargots du genre *Bulinus*, chez *S. mansoni* c'est *Biomphalaria*, et chez *S. japonicum* c'est *Oncomelania* [218]. Les larves de *Schistosoma* subissent la phase suivante de leur cycle de vie chez ces escargots, passant leur temps à se reproduire et à se développer. Une fois cette étape terminée, le parasite quitte l'escargot et pénètre dans la colonne d'eau. Le parasite peut vivre dans l'eau pendant seulement 48 heures sans hôte mammifère. Une fois qu'un hôte a été trouvé, le ver pénètre dans ses vaisseaux sanguins. Pendant plusieurs semaines, le ver reste dans les vaisseaux, poursuivant son développement jusqu'à sa phase adulte. Lorsque la maturité est atteinte, l'accouplement a lieu et les œufs sont produits. Les œufs pénètrent dans la vessie / l'intestin et sont excrétés dans l'urine et les matières fécales et le processus se répète. Si les œufs ne sont pas excrétés, ils peuvent s'enraciner dans les tissus corporels et causer divers problèmes tels que des réactions immunitaires et des organes. dommage.

De nombreux pays s'emploient à éradiquer la maladie. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) encourage ces efforts. Dans certains cas, l'urbanisation, la pollution et la destruction consécutive de

l'habitat des escargots ont réduit l'exposition, avec une diminution subséquente des nouvelles infections. Le praziquantel est utilisé pour la prévention chez les populations à haut risque vivant dans des zones où la maladie est courante [219]. Les Centers for Disease Control and Prevention conseillent d'éviter de boire ou d'entrer en contact avec de l'eau contaminée dans les zones où la schistosomiase est courante [221].

L'évolution et l'impact de l'hybridation introgressive sont maintenant bien reconnus chez les plantes et certaines espèces animales, bien que les exemples provenant d'organismes parasites restent rares ([230] - [232]). L'hybridation (c'est-à-dire le croisement entre deux espèces) et l'introgession (c'est-à-dire l'introduction de gènes uniques ou de régions chromosomiques d'une espèce dans celle d'une autre par rétrocroisement répété d'un hybride interspécifique avec l'une de ses espèces parentes) chez les parasites et les pathogènes peuvent avoir un impact majeur sur l'hôte et l'épidémiologie et l'évolution de la maladie [237]. L'acquisition de nouveaux gènes peut affecter la virulence, la résistance, la pathologie et l'utilisation de l'hôte et éventuellement conduire à l'évolution et à l'émergence de nouveaux organismes parasites et de nouvelles maladies ([220, 231, 233]). Aujourd'hui, dans un monde en mutation, l'hybridation des parasites est un problème de santé publique émergent alors que la répartition géographique des humains, des animaux domestiques et de la faune est en train de changer et que de nouveaux agents infectieux et combinaisons d'agents infectieux peuvent se produire plus fréquemment, y compris ceux impliquant des co-infections par des parasites provenant de différentes lignées ou espèces au sein d'hôtes individuels ([215, 234, 235, 236, 240]).

D'après certaines des premières publications scientifiques sur les schistosomes, des preuves de croisements et d'hybridations potentiels entre différentes espèces de schistosomes ont été rapportées [237]. Ces premières identifications étaient principalement basées sur des observations phénotypiques d'œufs. Par exemple, Alves en 1948 a signalé un potentiel *S. haematobium*. hybrides *mattheei* parmi les cas de schistosomiase urogénitale humaine en Rhodésie du Sud, Zimbabwe [238]. Cette observation a été suivie de plusieurs autres proposant l'existence des mêmes hybrides se produisant au Zimbabwe et en Afrique du Sud ([241] - [243]), ainsi que d'autres appariements hybrides potentiels, principalement entre *S. haematobium* et *S. guineensis* au Cameroun ([244], [245]). Notez que les nouveaux hybrides peuvent avoir des impacts majeurs sur l'hôte, l'épidémiologie et l'évolution de la maladie, ce qui nécessite des stratégies de contrôle supplémentaires dans les zones où les deux espèces parentales se chevauchent.

Plusieurs travaux ont été réalisés par Tchuem Tchuente et son équipe, au Cameroun et ailleurs sur la schistosomiase [100, 99, ?, ?, 96, 93, 94, 92, 90, 89, 85, 77, 78, 76]. Des modèles mathématiques ([222] - [228], etc.) ont été utilisés pour étudier la transmission et le contrôle de la schistosomiase depuis le premier modèle qui a été donné en 1965 par MacDonald dans [229]. Ce modèle étudie la dynamique des infections

à helminthes, avec une référence particulière aux schistosomes. Le modèle de MacDonald se compose de deux équations différentielles dans deux variables d'état qui correspondent à la charge parasitaire moyenne chez les hôtes définitifs et à la prévalence de l'infection chez les escargots. Barbour, A.D. en 1996 fait une modélisation de la transmission de la schistosomiase : un point de vue introductif[223]. Par la suite, Chiyaka, E.T. et Garira, W. ont en 2009 proposé une analyse mathématique de la dynamique de transmission de la schistosomiase chez les hôtes humain et escargot[227]. Yang, H.M. a proposé en 2003 une comparaison entre la modélisation de la transmission de la schistosomiase en tenant compte de l'immunité acquise et du modèle de contact structuré selon l'âge avec l'eau infestée [225]. Qi, L.X. et Cui, J. en 2012 propose une modélisation de la schistosomiase sur les îlots de Nanjing[228]. Shujing Gao, Yujiang Liu, Youquan Luo et Dehui Xie étudient en 2011 les problèmes de contrôle d'un modèle mathématique pour la dynamique de transmission de la schistosomiase[258]. Ce travail de Gao et al. va vraiment faire l'objet d'une attention particulière dans la littérature de modélisation de la schistosomiase. Plusieurs équipes de recherche vont s'y intéresser afin de poursuivre les objectifs visés. L'introduction du retard dans les modèles de dynamique de la schistosomiase a débutée en 2008 avec C. Castillo-Chavez, Z. Feng et D. Xu qui ont publié un modèle de schistosomiase avec structure d'accouplement et retard temporel[247]. Plus récemment, Chunxiao Ding, Nana Tao, Yun Sun et Yuanguo Zhu ont publié en 2016 et en 2019 des travaux sur l'effet des retards sur la dynamique de transmission de la schistosomiase[256, 257].

La nouveauté de ce travail est de considérer un modèle mathématique de transmission de la schistosomiase qui prend en compte la présence de deux souches parentales et leur souche hybride. Notre objectif est d'évaluer l'impact de la souche hybride sur la dynamique de la maladie. À notre connaissance, ce travail est le premier qui modélise la schistosomiase avec l'interaction des souches parentales et de la souche hybride.

Chapitre 2

Outils mathématiques préliminaires

Dans ce chapitre, nous présentons les principaux résultats mathématiques utilisés lors d'analyse d'un modèle. Après avoir énoncé quelques théorèmes de stabilité au sens de Lyapunov, nous parlerons de la modélisation compartimentale. Ce chapitre s'achèvera par la présentation de la méthode de Van Den Driessche pour le calcul du taux de reproduction de base.

2.1 Généralités sur les équations différentielles ordinaires

Une équation différentielle du premier ordre est une équation de la forme

$$\dot{x} = f(t, x), \quad (2.1)$$

où \dot{x} désigne suivant la tradition, la dérivée de x par rapport au temps $\frac{d}{dt}$. Le second membre est une fonction f continue de $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ vers \mathbb{R}^n . La variable t représente le temps et x s'appelle l'Etat du système.

Très souvent, on obtient une famille de solutions. Et si on fixe un point x_0 et un temps t_0 tels que $x(t_0) = x_0$, la solution devient unique. Une telle condition est appelée **condition initiale**.

La donnée d'une équation différentielle et d'une condition initiale s'appelle un problème de Cauchy ou encore un problème de valeur initiale.

$$\begin{cases} \dot{x} & = f(t, x), \\ x(t_0) & = x_0. \end{cases} \quad (2.2)$$

Une équation différentielle est donc en fait un algorithme donné par la fonction f qui permet de calculer un vecteur de \mathbb{R}^n , donné par la formule $f(t, x)$ si l'on se donne t et x .

Définition 1 (*Equations différentielles autonomes*)

Lorsque la fonction f qui définit l'équation différentielle ne dépend pas du temps t , on dit que l'équation différentielle est autonome.

2.1.1 Théorème d'existence et d'unicité

On va énoncer deux résultats classiques. Le premier est un résultat d'existence et d'unicité. Le second est un résultat d'existence seulement. Dans tout ce paragraphe, la fonction f qui définit l'équation différentielle est définie sur un ouvert D de $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$.

Définition 2 (*Fonction localement Lipschitzienne*)

On dit qu'une fonction $f : (t, x) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \mapsto f(t, x)$ est localement lipschitzienne en x si pour tout $(t_0, x_0) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$, il existe un scalaire L et un voisinage V de (t_0, x_0) tel que pour tout t, x et y vérifiant $(t, x) \in V$ et $(t, y) \in V$, on ait

$$\|f(t, x) - f(t, y)\| \leq L\|x - y\|. \quad (2.3)$$

Remarque 1 : Cette définition ne dépend pas du choix de la norme.

Théorème 1 (*Théorème de Cauchy Lipschitz*)

On considère l'équation différentielle ordinaire donnée par (2.1). Si f est localement lipschitzienne en x , et si (t_0, x_0) appartient à D , alors, il existe un plus grand intervalle $I =]\alpha_{(t_0, x_0)}, \omega_{(t_0, x_0)}[$, avec $t_0 \in I$ dans lequel il existe une solution φ de (2.1), satisfaisant la condition $\varphi(t_0) = x_0$. Une telle solution est unique. Cette solution s'appelle solution maximale pour la condition initiale donnée par (t_0, x_0) .

Proposition 1 : Si la fonction f est C^1 en x et continue par rapport à t , alors f est globalement Lipschitzienne.

Proposition 2 : Si la fonction est globalement Lipschitzienne, c'est-à-dire que l'inégalité (2.3) est vérifiée sur $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$, alors la solution du problème de Cauchy est définie pour tout $t \in \mathbb{R}$.

2.1.2 Stabilité et point d'équilibre

On considère maintenant le cas des systèmes autonomes.

Désignons par D un ouvert de \mathbb{R}^n et $f : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction continue. On considère l'équation différentielle autonome

$$\dot{x} = f(x), \quad (2.4)$$

ayant pour solution $x(t)$. Nous supposons que f est localement lipschitzienne pour que $x(t)$ soit déterminée de façon unique par la condition initiale $x(0) = x_0$. Désignons cette solution par $x(t, x_0)$.

Définition 3 (*Point d'équilibre*)

Un point \bar{x} est appelé point d'équilibre, ou point critique, ou encore point singulier pour le système (2.4) si on a

$$f(\bar{x}) = 0.$$

Remarque 2 : Dans ce cas, nous avons $x(t, \bar{x}) = \bar{x}$.

Définition 4 (Stabilité)

On dit que \bar{x} , point d'équilibre du système (2.4) est stable (au sens de Lyapunov) si pour tout voisinage U de \bar{x} , il existe un voisinage V de \bar{x} tel que pour tout $y \in V$ et pour tout $t \geq 0$ on ait

$$x(t, y) \in U.$$

Dans le cas contraire, on dit que \bar{x} est instable.

Définition 5 (Attractivité)

On dit qu'un point d'équilibre \bar{x} est attractif sur un ouvert V si pour tout $y \in V$, on a

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x(t, y) = \bar{x}.$$

Définition 6 (Stabilité asymptotique)

On dit que \bar{x} est asymptotiquement stable (localement) s'il est stable et s'il existe un ouvert V pour lequel il est attractif.

Remarque 3 : L'attractivité n'implique pas la stabilité. Cependant, c'est vrai pour les systèmes linéaires $\dot{x} = Ax$.

Définition 7 : Soit \bar{x} un point d'équilibre de (2.4). Si f est de classe C^1 , on appelle système linéarisé de (2.4) en \bar{x} le système linéaire

$$\dot{x} = Df(\bar{x})(x),$$

où $Df(\bar{x})$ est la dérivée de f en \bar{x} .

Nous admettons le théorème suivant qui est un théorème très important en système dynamique.

Théorème 2 (De linéarisation de Poincaré-Lyapunov)

On considère le système (2.4) où f est de classe C^1 et \bar{x} un point d'équilibre.

1. Si $Df(\bar{x})$ a toutes ses valeurs propres avec une partie réelle strictement négative alors \bar{x} est asymptotiquement stable.
2. Si $Df(\bar{x})$ a (au moins) une valeur propre à partie réelle strictement positive alors \bar{x} est instable.

Dans ce qui suit, nous allons énoncer quelques théorèmes très souvent utilisés, pour prouver la stabilité d'un point d'équilibre. L'usage de ces théorèmes nécessite la construction d'une fonction particulière appelée fonction de Lyapunov. Les définitions suivantes nous seront utiles pour énoncer les théorèmes sur la stabilité au sens de Lyapunov.

Sans nuire à la généralité, nous supposons dans ce qui suit que l'origine $\bar{x} = 0$ est point d'équilibre de (2.4).

Définition 8 (*fonction définie positive*)

Une fonction scalaire V continument différentiable est dite définie positive dans une région Ω autour de l'origine si

1. $V(0)=0$,
2. $V(x) > 0 \quad \forall x \in \Omega \setminus \{0\}$.

Remarque 4 : Si la condition (2) de la définition 8 précédente est remplacée par $V(x) \geq 0$ alors la fonction est dite définie semi-positive.

Théorème 3 (*Stabilité locale*)

L'état d'équilibre $\bar{x} = 0$ est stable si il existe une fonction continument dérivable V telle que

1. V est définie positive,
2. $\dot{V}(x) \leq 0 \quad \forall x \in \Omega \setminus \{0\}$,

où $\dot{V}(x)$ est la dérivée de l'application $t \mapsto V(x(t))$ et Ω est une région autour de l'origine. Si de plus, la condition (2) est remplacée par $\dot{V}(x) < 0$, alors l'état d'équilibre est asymptotiquement stable.

Définition 9 : Une fonction V satisfaisant aux hypothèses du théorème 3 est appelée fonction de Lyapunov.

Remarque 5 : La construction d'une fonction de Lyapunov n'est donc pas une tâche facile. Généralement, on cherche une fonction définie positive dont on teste la décroissance autour du point d'équilibre. Dans la littérature, plusieurs méthodes (méthode du gradient variable, méthode de Krasovskii,...) ont été proposées ces dernières décennies. Elles permettent d'orienter un utilisateur dans la construction d'une fonction de Lyapunov pour un système donné.

Théorème 4 (*Stabilité globale*)

L'état d'équilibre $\bar{x} = 0$ est globalement asymptotiquement stable ou tout simplement globalement stable si il existe une fonction continument dérivable V telle que :

1. V est définie positive,
2. $\dot{V}(x) < 0 \quad \forall x \in \Omega \setminus \{0\}$,
3. $\dot{V}(x) \rightarrow -\infty$ quand $\|x\| \rightarrow \infty$.

Théorème 5 (LaSalle)

Si V est une fonction de Lyapunov, alors le plus grand ensemble invariant contenu dans

$$L = \{x \mid \dot{V}(x) = 0\}$$

est un ensemble attractif.

Si $L = \{x_0\}$, alors x_0 est asymptotiquement stable.

Définition 10 (Ensemble invariant)

Une partie A de D est dite positivement invariante si et seulement si pour tout $t \geq 0$, on a $x(t, A) \subset A$.

Remarque 6 : Une partie invariante piège donc les trajectoires. Si une trajectoire rentre dans A , elle n'en ressort plus. Comme exemple, la trajectoire d'un point d'équilibre est confondue avec ce point, c'est donc un ensemble invariant. Le théorème suivant est très souvent utilisé pour prouver qu'un ensemble est positivement invariant. Il est connu sous le nom de théorème de la barrière.

Théorème 6 (Théorème de la barrière)

On considère le système (2.4). Soit $H : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction différentiable. Pour $a \in \mathbb{R}$, on pose :

$$H^{-1}(a) = \{x \in \mathbb{R}^n : H(x) = a\} \quad \text{et} \quad G = \{x \in \mathbb{R}^n : H(x) \leq a\}.$$

On suppose que

- $\forall x \in H^{-1}(a)$, le gradient $\nabla H(x) \neq 0$,
- le produit scalaire $\langle f(x) : \nabla H(x) \rangle \leq 0 \quad \forall x \in H^{-1}(a)$,

alors l'ensemble G est positivement invariant pour (2.4).

Définition 11 (Le rayon spectral)

Le rayon spectral d'une matrice A carrée, noté $\rho(A)$, est défini de la manière suivante :

$$\rho(A) = \max |\lambda_i|,$$

où les λ_i sont les valeurs propres de A .

Les résultats qui suivent sont généralement utilisés pour prouver la décroissance d'une fonction candidate comme fonction de Lyapunov.

2.1.3 Relation entre la moyenne arithmétique et la moyenne géométrique

Pour établir l'inégalité arithmético-géométrique, nous nous servons des définitions et résultats qui suivent :

Définition 12 (*fonction convexe, fonction concave*)

Une fonction $f : I \subset \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ est dite convexe lorsque

$$\forall (x, y) \in I^2, \forall \lambda \in [0, 1], \quad f(\lambda x + (1 - \lambda)y) \leq \lambda f(x) + (1 - \lambda)f(y).$$

La fonction f sera dite concave si $-f$ est convexe.

Théorème 7 (*inégalité de JENSEN*)

Soient f une fonction convexe, (x_1, \dots, x_d) une famille de réels appartenant à l'intervalle de définition de f et $(\lambda_1, \dots, \lambda_d)$ une famille de réels de l'intervalle $[0, 1]$ tel que : $\sum_{i=1}^d \lambda_i = 1$. Alors, on a

$$f\left(\sum_{i=1}^d \lambda_i x_i\right) \leq \sum_{i=1}^d \lambda_i f(x_i).$$

Remarque 7 : La preuve de ce théorème se fait par récurrence sur d .

Lemme 1 (*inégalité arithmético-géométrique*)

Soient x_1, \dots, x_d des nombres réels positifs. Alors, on a

$$\sqrt[d]{x_1 \dots x_d} \leq \frac{x_1 + \dots + x_d}{d}.$$

Preuve : La fonction $x \mapsto \ln(x)$ étant concave, en posant $\lambda_i = \frac{1}{d}$, $i = 1, \dots, d$ dans le théorème 7, on obtient

$$-\ln\left(\frac{1}{d} \sum_{i=1}^d x_i\right) \leq -\frac{1}{d} \sum_{i=1}^d \ln(x_i).$$

Ceci nous conduit à

$$\ln\left(\frac{1}{d} \sum_{i=1}^d x_i\right) \geq \ln\left[\left(\prod_{i=1}^d x_i\right)^{\frac{1}{d}}\right].$$

La fonction $x \mapsto \ln(x)$ étant croissante, on a le résultat cherché.

Remarque 8 : Notons que dans le lemme ci-dessus, l'égalité n'a lieu que si $x_1 = \dots = x_d$. Toutefois, ce lemme admet une conséquence immédiate que nous énonçons ci-après.

Corollaire 1 : Soient x_1, \dots, x_d des nombres réels positifs tel que leur produit soit égal à 1. Alors, $d - x_1 - \dots - x_d \leq 0$. L'égalité n'ayant lieu que si $x_1 = \dots = x_d$.

2.2 Modélisation compartimentale

Les mathématiques permettent de mieux comprendre un phénomène en le décrivant à l'aide d'équations et de fonctions. Ces équations forment le " modèle " de ce phénomène qui peut ainsi être étudié grâce aux propriétés mathématiques de ces équations et fonctions. Aujourd'hui la puissance des ordinateurs permet de traiter informatiquement ces modèles ; on peut ainsi, par des simulations, prédire et prévenir ces phénomènes. L'objectif d'un modèle est donc de comprendre le phénomène examiné puis d'agir sur le système de façon optimale. D'une façon générale, il existe deux types de modélisation : la modélisation basée sur des lois, qu'elles relèvent des mathématiques, de la physique, etc., et la modélisation dite " compartimentale ". Ce qui va nous intéresser dans la suite est la modélisation compartimentale en Épidémiologie.

2.2.1 Modélisation compartimentale en épidémiologie

Beaucoup de modèles en épidémiologie, écologie et bien d'autres domaines sont issus de bilan de masse. Le résultat est que ces systèmes peuvent engendrer des systèmes d'équations différentielles ordinaires appelés systèmes compartimentaux.

Les systèmes compartimentaux ont été définis d'abord en physiologie pour décrire les systèmes pour lesquels il y avait des flots de matières entre des unités appelées compartiments. Ils apparaissent naturellement dans bien d'autres disciplines telle que l'épidémiologie.

Un compartiment peut être vu comme une case dont les éléments ont les mêmes propriétés. Par là, on veut dire que ce qui est contenu dans un compartiment est homogène. Par exemple, dans l'étude d'une maladie, on peut désigner par compartiment un ensemble d'individus étant à un même stade de la maladie. Dans un modèle compartimental, chaque système est influencé par les autres. Le cas d'un modèle épidémiologique SEIL est donné ci-dessous dans la figure (2.1). L'équation fondamentale du système est

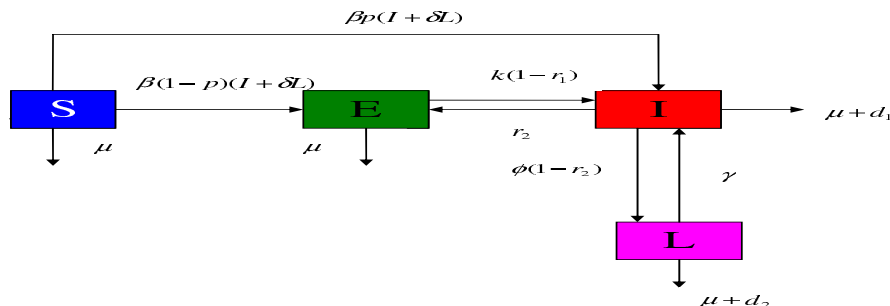


FIGURE 2.1 – Diagramme compartimental d'un modèle SEIL.

définie par un taux de variation (la dérivée) que l'on cherche à expliciter.

La classe des individus susceptibles est S . Le taux de variation \dot{S} des individus susceptibles du système

2.1, "gagne" un taux Λ d'individus sains par recrutement, perd $-\beta S(I + \delta L)$ individus sains suite à leur infection par les malades I et L , perd également $-\mu S$ individus susceptible par mortalité naturelle.

En laissant s'écouler un temps Δt , on obtient l'équation

$$S(t + \Delta t) = S(t) + \Lambda \Delta t - \beta S I \Delta t - \beta \delta S L \Delta t - \mu S \Delta t,$$

qui se met ensuite sous la forme

$$\frac{S(t + \Delta t) - S(t)}{\Delta t} = \Lambda - \beta S I - \beta \delta S L - \mu S.$$

En passant à la limite dans cette équation lorsque Δt tend vers 0, on obtient l'équation

$$\frac{dS(t)}{dt} = \Lambda - \beta S(t) I(t) - \beta \delta S(t) L(t) - \mu S(t). \quad (2.5)$$

En faisant la même chose pour les infectées E , on obtient l'équation

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta(1-p)S(t) I(t) + \beta(1-p)\delta S(t)L(t) + r_2 I(t) - [\mu + k(1-r_1)]E(t). \quad (2.6)$$

En faisant la même chose pour les malades I suivis dans un centre, on obtient l'équation

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta p S(t) I(t) + \beta p \delta S(t) L(t) + k(1-r_1)E(t) + \gamma L(t) - [\mu + d_1 + \phi(1-r_2) + r_2]I(t). \quad (2.7)$$

En faisant la même chose pour les infectées L , on obtient l'équation

$$\frac{dL(t)}{dt} = \phi(1-r_2)I(t) - (\mu + d_2 + \gamma)L(t). \quad (2.8)$$

Tout ceci permet donc d'avoir le système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = \Lambda - \beta S(t) I(t) - \beta \delta S(t) L(t) - \mu S(t), \\ \dot{E} = \beta(1-p)S(I + \delta L) + r_2 I - [\mu + k(1-r_1)]E, \\ \dot{I} = \beta p S(I + \delta L) + k(1-r_1)E + \gamma L - [\mu + d_1 + \phi(1-r_2) + r_2]I, \\ \dot{L} = \phi(1-r_2)I - (\mu + d_2 + \gamma)L. \end{cases} \quad (2.9)$$

On constate donc que dans le processus de modélisation, on peut obtenir :

1. Les flots de matières dans un compartiment provenant de l'extérieur du système ;
2. Les sorties d'un compartiment vers un autre compartiment du système ;
3. Les sorties d'un compartiment vers l'extérieur du système.

2.2.2 Calcul du taux de reproduction de base \mathfrak{R}_0

Plusieurs modèles épidémiologiques ont un point d'équilibre non endémique ou point d'équilibre sans maladie très souvent noté DFE (Disease Free Equilibrium). Ce point d'équilibre se calcule en supposant qu'il n'y a pas de maladie dans la population. Ces modèles admettent généralement au moins un paramètre de seuil noté \mathfrak{R}_0 , connu sous le nom de taux de reproduction de base. Il s'agit du nombre moyen de nouveaux cas d'infections créés par un malade dans une population complètement saine, durant toute sa maladie. Il est supposé mesurer la façon dont la maladie se répand. Dans la littérature, très souvent, on prouve que si $\mathfrak{R}_0 < 1$, le DFE est asymptotiquement stable et la maladie est contrôlable. Par contre, si $\mathfrak{R}_0 \geq 1$, le DFE est instable, la maladie persiste au sein de la population et peut devenir endémique si rien n'est fait. D'où l'intérêt de pouvoir calculer ce paramètre de seuil.

La méthode de Odo Diekmann et Hans (J. A. P.) Heesterbeek

La procédure consiste à calculer l'équilibre sans maladie du modèle. Puis calculer la matrice jacobienne à l'équilibre endémique. Exprimer la condition de stabilité de la matrice jacobienne et mettre cette condition sous la forme $\mathcal{R}_0 \leq 1$. On peut donc en déduire le taux de reproduction de base \mathcal{R}_0 .

La méthode de P. Van Den Driessche et James Watmough

Dans cette ce qui suit, nous présenterons la méthode de P. Van Den Driessche et James Watmough pour le calcul du taux de reproduction de base des modèles compartimentaux. Cette méthode est la plus récente. Il existe également la méthode de Dieckman et Heesterbeek, et même une méthode biologique pour calculer ce paramètre de seuil.

Considérons une population dont les individus sont distincts par leur âge, comportement, position ou état de maladie, mais peuvent être groupés dans n compartiments homogènes. On désigne par $x = (x_1, \dots, x_n)^T$ l'état du système et par x_i le nombre (ou la concentration) d'individus dans le compartiment i . Ensuite, on ordonne les compartiments pour que les m premiers correspondent aux compartiments des individus infectés (latents, infectieux, ...). Les $n - m$ derniers compartiments correspondent aux compartiments des individus libres de l'infection. Soit $\mathcal{F}_i(x)$ la vitesse d'apparition des nouveaux cas d'infection dans le compartiment i . On note V_i^+ la vitesse de transfert des individus dans le compartiment i par tout autre moyen et V_i^- la vitesse de transfert des individus hors du compartiment i . On obtient la relation suivante :

$$\dot{x}_i = f_i(x) = \mathcal{F}_i(x) + V_i^+ - V_i^-, \quad i = 1, \dots, n \quad (2.10)$$

Notons que si P_{DFE} est le point d'équilibre sans maladie, alors on a $(P_{DFE})_i = 0$ pour $i = 1, \dots, m$. Pour des raisons biologiques, les fonctions $\mathcal{F}_i(x)$, V_i^+ et V_i^- doivent vérifier les propriétés suivantes.

1. $x \geq 0$, $\mathcal{F}_i(x) \geq 0$, $V_i^+ \geq 0$ et $V_i^- \geq 0$.

2. Si $x_i = 0$, alors $V_i^- = 0$. Cette condition signifie tout simplement que rien ne peut sortir d'un compartiment vide.

3. $\mathcal{F}_i(x) = 0$ pour $i > m$. Cette condition provient du fait qu'il n'y a pas de nouveaux cas d'infection dans les compartiments non infectés.

4. Si P_{DFE} est un état sans maladie, alors $\mathcal{F}_i(P_{DFE}) = 0$ et $V_i^+ = 0$ pour $i = 1, \dots, m$.

Quand il n'y a aucun infecté, il ne peut y avoir de maladie. Donc on reste sans infection.

Les conditions énumérées ci-dessus nous conduisent au lemme suivant :

Lemme 2 : Si x_0 est le point d'équilibre non endémique pour le système (2.10) et $f_i(x)$ satisfaisant les conditions 1 à 4, alors les matrices jacobiniennes $D\mathcal{F}(x_0)$ et $D\mathcal{V}(x_0)$ ($\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+$) peuvent s'écrire en blocs comme suit :

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad D\mathcal{V}(x_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

où F et V sont des matrices $m \times m$ définies par

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \quad \text{et} \quad V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \quad \text{avec} \quad 1 \leq i, j \leq m.$$

De plus, on a : $F \geq 0$ et V est inversible.

Proposition 3 : On appelle taux de reproduction de base le rayon spectral de la matrice de la prochaine génération FV^{-1} .

$$\mathfrak{R}_0 = \rho(FV^{-1}).$$

2.3 Systèmes dynamiques à retard

2.3.1 Définitions

Soit $\mathcal{C}([a, b], \mathbb{R}^n)$ l'espace de Banach des fonctions continues définies sur $[a, b]$ et à valeurs dans \mathbb{R}^n . Nous munissons cet espace de la topologie de convergence uniforme de sorte que pour $\phi \in \mathcal{C}([a, b], \mathbb{R}^n)$, la norme de ϕ est définie par $\|\phi\| = \sup_{a \leq \theta \leq b} |\phi(\theta)|$. En général, on considère $[a, b] = [-r, 0]$, où r est une constante positive et l'espace devient $\mathcal{C}([-r, 0], \mathbb{R}^n)$.

Définition 13 : Soient Ω une partie de $\mathbb{R} \times \mathcal{C}$ et $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction donnée. On appelle équation différentielle à retard ou équation différentielle fonctionnelle à retard sur Ω , la relation $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$.

Remarque 9 : Pour $\sigma \in \mathbb{R}$, $A \geq 0$, $x \in \mathcal{C}([\sigma - r, \sigma + A], \mathbb{R}^n)$ et $t \in [\sigma, \sigma + A]$, on obtient $x_t \in \mathcal{C}$ tel que $x_t(\theta) = x(t + \theta)$, avec $\theta \in [-r, 0]$.

Remarque 10 : Le nombre r est le retard. Ceci nous fait comprendre que le cas $r = 0$ correspond au cas des équations différentielles ordinaires. A l'instant $t = 0$, la fonction x_t nécessite la connaissance des valeurs $x(t)$ sur l'intervalle de temps $[-r, 0]$. Donc, une condition initiale doit être précisée. Si la condition initiale à l'instant t_0 d'une équation différentielle ordinaire est un point $x(t_0)$, celle d'une équation différentielle à retard est une fonction appartenant à l'espace $\mathcal{C} : x_{t_0}, \phi \in \mathcal{C}$.

L'équation $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ est linéaire lorsque $f(t, x_t) = L(t, x_t) + h(t)$, avec $L(t, x_t)$ linéaire en x_t , linéaire homogène lorsque $h(t) = 0$, linéaire non homogène si $h(t) \neq 0$.

On dit que l'équation $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ est autonome si $f(t, x_t) = g(x_t)$, où g est indépendante de t ; sinon on dit qu'elle est non autonome.

L'équation $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ inclut la forme suivante :

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t, x(t - \tau_1), x(t - \tau_2), \dots, x(t - \tau_p)),$$

avec $0 \leq \tau_i \leq r$, avec $i = 1, 2, \dots, p$.

2.3.2 Existence et unicité

Théorème 8 : (Existence). Pour l'équation $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$, on suppose que Ω est un ouvert de $\mathbb{R} \times \mathcal{C}$ et que $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ est continue sur Ω . Si $(t_0, \phi) \in \Omega$, alors il existe au moins une solution de l'équation $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ passant par (t_0, ϕ) .

Définition 14 : On dit que la fonction $f = f(t, \varphi)$ est lipschitzienne par rapport à φ sur un compact K de $\mathbb{R} \times \mathcal{C}$ s'il existe une constante $k > 0$ telle que, pour tout $(t, \varphi_i) \in K$, $i = 1, 2$, on a

$$|f(t, \varphi_1) - f(t, \varphi_2)| \leq k |\varphi_1 - \varphi_2|.$$

Théorème 9 : (Unicité). Pour l'équation $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$, on suppose que Ω est un ouvert de $\mathbb{R} \times \mathcal{C}$ et que $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ est continue sur Ω et qu'elle est lipschitzienne par rapport à sa deuxième variable sur tout ensemble compact de Ω . Si $(t_0, \varphi) \in \Omega$, alors il existe une unique solution de $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ passant par (t_0, φ) .

2.3.3 Stabilité

L'analyse de la stabilité est facilitée lorsque nous avons à faire à une solution constante ou à une solution nulle. Cependant, il peut arriver que l'équation $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ n'admette pas de solution nulle ou que l'on s'intéresse plutôt à une solution autre \bar{x} que la solution nulle. On fait une translation en posant $y(t) = x(t) - \bar{x}(t)$ afin de retomber sur la solution nulle.

Définition 15 : On dit que la solution nulle de l'équation $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ est stable au sens de Lyapunov en $t_0 > \alpha$ si pour tout $\varepsilon > 0$, il existe $\delta = \delta(t_0, \varepsilon) > 0$ tel que pour tout $\phi \in \mathcal{C}$ et vérifiant $|\phi| \leq \delta$, la solution $x = x(\cdot, t_0, \phi)$ de l'équation $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ existe pour tout $t \geq t_0 - r$ et satisfait l'inégalité suivante : $|x(t)| < \varepsilon$ pour tout $t \geq t_0 - r$.

Sinon, on dira que la solution nulle est instable au sens de Lyapunov en $t_0 > \alpha$.

La solution nulle de l'équation $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ est uniformément stable si elle est stable au sens de Lyapunov en tout $t_0 > \alpha$ et le nombre δ est indépendant de t_0 ($\delta = \delta(\varepsilon)$ ne dépend que de ε).

La solution nulle de $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ est asymptotiquement stable si en plus de la stabilité, il existe $\delta_0 > 0$ tel que $|\phi| \leq \delta_0 \implies \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = 0$.

Chapitre 3

Modélisation mathématique de la dynamique de la schistosomiase humaine avec *Miracidium* hybride et *Cercariae*

Il a été démontré que l'hybridation entre schistosomes dans des conditions de laboratoire entraîne une hétérosis (fécondité plus élevée, temps de maturation plus rapide, spectre d'hôtes intermédiaire plus large), ayant des implications importantes sur la prévalence de la maladie, la pathologie et le traitement. Cet article traite de l'interaction synergique entre deux souches parentales de schistosomiase et leur souche hybride en utilisant un modèle déterministe, qui incorpore plusieurs des caractéristiques biologiques et épidémiologiques essentielles de la maladie. Notre analyse révèle que le nombre de reproduction de base du modèle joue un rôle important pour l'éradication de la maladie. Des simulations numériques soutiennent nos conclusions analytiques impliquant que tuer les escargots dans l'eau est efficace pour contrôler la transmission de la schistosomiase

3.1 Formulation du modèle sans retard

Dans cette section, nous formulons principalement un modèle mathématique pour décrire la dynamique de transmission de la schistosomiase avec les espèces parentales et la souche hybride. Selon la transmission de *Schistosoma*, nous supposons que la population totale d'humains, $N_h(t)$, est divisée en huit sous-classes épidémiologiques qui sont sensibles $S(t)$, humains infectés par l'espèce parentale a , $I_a(t)$, humains infectés avec une espèce parentale b , $I_b(t)$, humains infectés avec une espèce hybride h , $I_h(t)$, humains infectés avec des espèces a et b , $I_{ab}(t)$, humains infectés par les espèces a et h , $I_{ah}(t)$, humains infectés par les espèces b et h , $I_{bh}(t)$ et les humains infectés avec les espèces a , b et h , $I_{abh}(t)$. De même, il existe deux espèces d'escargots a et b avec une population totale notée respectivement $N_a(t)$ et $N_b(t)$.

Chaque espèce d'escargot est divisée en trois sous-classes épidémiologiques. Escargots sensibles d'espèce parentale a , escargots d'espèce parentale a infectés par des miracidies d'espèces parentales a et escargots d'espèces parentales a infectés par des miracidies d'espèces hybrides de tailles notées $S_a(t)$, $I_{sa}(t)$ et $I_{sah}(t)$ respectivement. Escargots sensibles d'espèce parentale b , escargots d'espèce parentale b infectés par des miracidies d'espèces parentales b , escargots d'espèces parentales b infectés par des miracidies d'espèces hybrides de tailles notées $S_b(t)$, $I_{sb}(t)$ et $I_{sbh}(t)$ respectivement. Nous utilisons $M_a(t)$, $M_b(t)$ et $M_h(t)$ pour désigner la densité spatiale moyenne des miracidies de l'espèce parentale a , miracidies de l'espèce parentale b et miracidia de l'espèce hybride h respectivement. De plus, $C_a(t)$, $C_b(t)$ et $C_h(t)$ sont respectivement la densité spatiale moyenne des cercaires de l'espèce parentale a , cercaires de l'espèce parentale b et cercaires d'espèces hybrides h . La population totale de miracidium et de cercaria est respectivement $N_m(t)$ et $N_c(t)$.

Nous supposons que le taux de recrutement des humains sensibles, des escargots d'espèce a et des escargots d'espèce b est respectivement Λ , Λ_a et Λ_b . Pour être infecté, un humain doit être en contact avec une cercaire. Ainsi, les taux de contact de transmission des cercaires d'espèce a , b et h à l'homme sensible sont respectivement γ_a , γ_b et γ_h . Les taux de transmission des miracidies d'espèces a , b , h aux escargots sensibles sont respectivement λ_a , λ_b et λ_h . Le taux de mortalité naturelle des humains est μ , pour les miracidies d'espèces a , b , h sont respectivement μ_{ma} , μ_{mb} , μ_{mh} , pour les cercaires d'espèce a , b , h , le taux de mortalité naturelle est noté μ_{ca} , μ_{cb} , μ_{ch} et pour les escargots d'espèces a et b sont respectivement μ_{ua} et μ_{ub} respectivement. Plusieurs stratégies de contrôle efficaces, telles que le traitement de la toxicomanie, l'amélioration de l'assainissement et l'éducation sanitaire, les stratégies intégrées sont considérées ici. Donc, le taux de traitement des humains infectés de type k . η_k est le taux de mortalité d'un humain infecté de type k induit par une maladie et ω_k est le taux d'éclosion de miracidia à partir d'œufs excrétés par un humain infecté de type k . Le paramètre p représente la proportion de miracidies hybrides infectant les escargots d'espèce a tandis que p_a et p_b sont respectivement la proportion d'œufs des espèces a et b excrétés par un humain infecté ab . Les proportions d'œufs des espèces a , b excrétés par un humain infecté abh sont respectivement r_a et r_b . q_a est la proportion d'œufs de l'espèce a excrétés par un humain infecté ah et q_b est la proportion d'œufs de l'espèce b excrétés par un humain infecté bh . Les escargots infectés k produisent des cercaires au taux β_k et leur taux de mortalité par maladie est δ . Il y a un traitement de l'eau pour tuer les escargots et les cercaires. dans le modèle, θ est le taux de mortalité des escargots induite par le traitement de l'eau et le paramètre ρ est le taux de mortalité des cercaires induite par le traitement de l'eau.

Le modèle est décrit par le système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \Lambda - \mu S - (\gamma_a C_a + \gamma_b C_b + \gamma_h C_h) S + \alpha_a I_a + \alpha_b I_b \\ \quad + \alpha_h I_h + \alpha_{ab} I_{ab} + \alpha_{ah} I_{ah} + \alpha_{bh} I_{bh} + \alpha_{abh} I_{abh}, \\ \dot{I}_a = \gamma_a C_a S - (\gamma_b C_b + \gamma_h C_h) I_a - (\mu + \eta_a + \alpha_a) I_a, \\ \dot{I}_b = \gamma_b C_b S - (\gamma_a C_a + \gamma_h C_h) I_b - (\mu + \eta_b + \alpha_b) I_b, \\ \dot{I}_h = \gamma_h C_h S - (\gamma_a C_a + \gamma_b C_b) I_h - (\mu + \eta_h + \alpha_h) I_h, \\ \dot{I}_{ab} = \gamma_b C_b I_a + \gamma_a C_a I_b - \gamma_h C_h I_{ab} - (\mu + \eta_{ab} + \alpha_{ab}) I_{ab}, \\ \dot{I}_{ah} = \gamma_h C_h I_a + \gamma_a C_a I_h - \gamma_b C_b I_{ah} - (\mu + \eta_{ah} + \alpha_{ah}) I_{ah}, \\ \dot{I}_{bh} = \gamma_h C_h I_b + \gamma_b C_b I_h - \gamma_a C_a I_{bh} - (\mu + \eta_{bh} + \alpha_{bh}) I_{bh}, \\ \dot{I}_{abh} = \gamma_h C_h I_{ab} + \gamma_b C_b I_{ah} + \gamma_a C_a I_{bh} - (\mu + \eta_{abh} + \alpha_{abh}) I_{abh}, \end{array} \right. \quad (3.1)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{M}_a = \omega_a I_a + p_a \omega_{ab} I_{ab} + q_a \omega_{ah} I_{ah} + r_a \omega_{abh} I_{abh} - \mu_{ma} M_a, \\ \dot{M}_b = \omega_b I_b + p_b \omega_{ab} I_{ab} + q_b \omega_{bh} I_{bh} + r_b \omega_{abh} I_{abh} - \mu_{mb} M_b, \\ \dot{M}_h = \omega_h I_h + (1 - p_a - p_b) \omega_{ab} I_{ab} + (1 - q_a) \omega_{ah} I_{ah} + (1 - q_b) \omega_{bh} I_{bh} \\ \quad + (1 - r_a - r_b) \omega_{abh} I_{abh} - \mu_{mh} M_h, \end{array} \right. \quad (3.2)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S}_a = \Lambda_a - \lambda_a M_a S_a - p \lambda_h M_h S_a - (\mu_a + \theta_a) S_a, \\ \dot{I}_{sa} = \lambda_a M_a S_a - (\mu_a + \theta_a + \delta_{sa}) I_{sa}, \\ \dot{I}_{sah} = p \lambda_h M_h S_a - (\mu_a + \theta_a + \delta_{sah}) I_{sah}, \\ \dot{S}_b = \Lambda_b - \lambda_b M_b S_b - (1 - p) \lambda_h M_h S_b - (\mu_b + \theta_b) S_b, \\ \dot{I}_{sb} = \lambda_b M_b S_b - (\mu_b + \theta_b + \delta_{sb}) I_{sb}, \\ \dot{I}_{sbh} = (1 - p) \lambda_h M_h S_b - (\mu_b + \theta_b + \delta_{sbh}) I_{sbh}, \end{array} \right. \quad (3.3)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{C}_a = \beta_a I_{sa} - (\mu_{ca} + \rho_a) C_a, \\ \dot{C}_b = \beta_b I_{sb} - (\mu_{cb} + \rho_b) C_b, \\ \dot{C}_h = \beta_{ah} I_{sah} + \beta_{bh} I_{sbh} - (\mu_{ch} + \rho_h) C_h, \end{array} \right. \quad (3.4)$$

Puisque le modèle (4.1) - (3.4) surveille les populations, toutes les variables et paramètres du modèle sont non négatifs. On fixe $\mathcal{D} = \mathbb{R}_+^{20} = \{x = (x_1, \dots, x_{20}) \in \mathbb{R}^{20} : x_i \geq 0, i = 1, \dots, 20\}$. Soit $f : \mathbb{R}^{20} \rightarrow \mathbb{R}^{20}$ représente le côté droit du système (4.1) - (3.4). La fonction f est continue et continuellement différentiable sur \mathbb{R}^{20} . Ainsi, selon [262, Théorème III.10.VI], pour toute condition initiale une solution unique existe, au moins localement. Le champ vectoriel défini par f est soit tangentiel, soit dirigé vers l'intérieur sur $\partial\mathcal{D}$. Par conséquent, pour toute condition initiale dans \mathcal{D} la solution de (4.1) - (3.4) reste dans \mathcal{D} pour son intervalle maximal d'existence [262, Théorème III.10.XVI].

3.2 Analyse mathématique des sous modèles

Avant d'analyser le modèle complet (4.1) - (3.4), il est instructif de mieux comprendre la dynamique des modèles avec une seule souche parentale, avec seulement la souche hybride, avec deux souches parentales sans hybride et le sous-modèle avec une seule souche parentale et une souche hybride.

3.2.1 Le modèle avec une seule chaine parentale

Le modèle avec une seule souche parentale est obtenu lorsque $I_h = 0$, $I_{ab} = 0$, $I_{ah} = 0$, $I_{bh} = 0$, $I_{abh} = 0$, $M_h = 0$, $I_{sah} = 0$, $I_{sbh} = 0$, $C_h = 0$. De plus, sans nuire à la généralité, si la souche considérée est a , on a $I_b = 0$, $M_b = 0$, $S_b = 0$, $I_{sb} = 0$ et $C_b = 0$. Donc, si k est a ou b , le sous-modèle où il n'y a que la souche parentale k est donné par l'ensemble des équations différentielles ordinaires non linéaires :

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \mu S - \gamma_k C_k S + \alpha_k I_k \\ \dot{I}_k = \gamma_k C_k S - (\mu + \eta_k + \alpha_k) I_k, \\ \dot{M}_k = \omega_k I_k - \mu_{mk} M_k - u \lambda_k M_k, \\ \dot{S}_k = \Lambda_k - \lambda_k M_k S_k - (\mu_k + \theta_k) S_k, \\ \dot{I}_{sk} = \lambda_k M_k S_k - (\mu_k + \theta_k + \delta_{sk}) I_{sk}, \\ \dot{C}_k = \beta_k I_{sk} - (\mu_{ck} + \rho_k) C_k - v \gamma_k C_k, \end{cases} \quad (3.5)$$

Soit

$$\mathcal{D}^{(k)} = \left\{ V \in \mathbb{R}_+^7 : S + I_k \leq \frac{\Lambda}{\mu}, M_k \leq \frac{\Lambda \omega_k}{\mu_{mk} \mu}, S_k + I_{sk} \leq \frac{\Lambda_k}{\mu_k + \theta_k}, C_k \leq \frac{\beta_k \Lambda_k}{\mu_{ck} (\mu_k + \theta_k)} \right\},$$

where $\mu_{(1k)} = \mu + \eta_k + \alpha_k$, $\mu_{(2k)} = \mu_{mk}$, $\mu_{(3k)} = \mu_k + \theta_k + \delta_{sk}$ et $\mu_{(4k)} = \mu_{ck} + \rho_k$. Nous pouvons prouver que la région $\mathcal{D}^{(k)}$ qui est l'espace de phase du modèle est positivement invariant.

3.2.2 Taux de reproduction de base et équilibres

Le nombre de reproduction de base, noté \mathcal{R}_0 , est le nombre attendu de cas secondaires produits, dans une population complètement sensible, par un individu infectieux typique [205]. Si $\mathcal{R}_0 < 1$, alors, en moyenne, un individu infecté produit moins d'un nouvel individu infecté au cours de sa période infectieuse, et l'infection ne peut pas se développer. À l'inverse, si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors chaque individu infecté produit en moyenne plus d'une nouvelle infection et la maladie peut envahir la population. Ce seuil est obtenu à l'équilibre sans maladie (DFE). Le DFE est obtenu en posant $I_k = 0$ dans toutes les équations du système modèle (3.5) à l'équilibre. Ainsi, quand $I_k = 0$, on a $E_0^{(k)} = (S^*, I_k^*, M_k^*, S_k^*, I_{sk}^*, C_k^*) = (S^0, 0, 0, S_k^0, 0, 0)$. Nous utilisons la méthode de van den Driessche [206] pour calculer le nombre de reproduction de base. En utilisant les notations de van den Driessche et Watmough [206], pour le

système (3.5), les dérivées de \mathcal{F}_k et \mathcal{V}_k à l'équilibre sans maladie est donné respectivement par : $F_k =$

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \gamma_k S^0 \\ \omega_a & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_k S_k^0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_k & 0 \end{pmatrix} \quad \text{and} \quad V_k = \begin{pmatrix} \mu_{(1k)} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu_{(2k)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu_{(3k)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mu_{(4k)} \end{pmatrix}.$$

Le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0^{(k)}$, est le rayon spectral de la matrice de la prochaine génération $F_k V_k^{-1}$. Ainsi, pour le système (3.5) nous obtenons :

$$(\mathcal{R}_0^{(k)})^4 = \frac{\beta_k \gamma_k \omega_k \lambda_k S^0 S_k^0}{\mu_{(1k)} \mu_{(2k)} \mu_{(3k)} \mu_{(4k)}} \quad (3.6)$$

D'après le théorème de Van Den Driessche[206], nous avons les résultats suivants :

Lemme 3 : *L'équilibre sans maladie $E_0^{(k)}$ du modèle (3.5) est localement asymptotiquement stable (LAS) si $\mathcal{R}_0 < 1$, et instable si $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Etudions à présent l'existence des équilibres du système (3.5). Il s'agit de résoudre le système :

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{S} = \frac{(\Lambda + \alpha_k \bar{I}_k) \mu_{(4k)} \mu_{(3k)} [\mu_{(2k)} (\mu_k + \theta_k) + \lambda_k w_k \bar{I}_k]}{\mu \mu_{(4k)} \mu_{(3k)} [\mu_{(2k)} (\mu_k + \theta_k) + \lambda_k w_k \bar{I}_k] + \gamma_k \beta_k \lambda_k w_k \Lambda_k \bar{I}_k} \\ \bar{M}_k = \frac{w_k}{\mu_{(2k)}} \bar{I}_k, \\ \bar{C}_k = \frac{\beta_k \lambda_k w_k \Lambda_k \bar{I}_k}{\mu_{(4k)} \mu_{(3k)} [\mu_{(2k)} (\mu_k + \theta_k) + \lambda_k w_k \bar{I}_k]}, \\ \bar{I}_{sk} = \frac{\lambda_k w_k \Lambda_k \bar{I}_k}{\mu_{(3k)} [\mu_{(2k)} (\mu_k + \theta_k) + \lambda_k w_k \bar{I}_k]}, \\ \bar{S}_k = \frac{\Lambda_k \mu_{(2k)}}{\mu_{(2k)} (\mu_k + \theta_k) + \lambda_k w_k \bar{I}_k} \\ \left(\bar{I}_k - \frac{\mu_{(1k)} \mu_{(2k)} \mu_{(3k)} \mu_{(4k)}}{\mu \mu_{(1k)} \mu_{(3k)} \mu_{(4k)} \lambda_k w_k + (\mu + \eta_k) \gamma_k \lambda_k \beta_k w_k \Lambda_k} [\mathcal{R}_0^4 - 1] \right) \bar{I}_k = 0, \end{array} \right. \quad (3.7)$$

D'où nous avons $\bar{I}_k = 0$ ou $\bar{I}_k = \frac{\mu_{(1k)} \mu_{(2k)} \mu_{(3k)} \mu_{(4k)}}{\mu \mu_{(1k)} \mu_{(3k)} \mu_{(4k)} \lambda_k w_k + (\mu + \eta_k) \gamma_k \lambda_k \beta_k w_k \Lambda_k} [\mathcal{R}_0^4 - 1]$. Remarquons que $\bar{I}_k = 0$ nous conduit à l'équilibre sans maladie $E_0^{(k)} = (S^0, 0, 0, S_k^0, 0, 0)$, où $S^0 = \Lambda/\mu$ et $S_k^0 = \frac{\Lambda_k}{\mu_k + \theta_k}$. Lorsque $\bar{I}_k \neq 0$ et $\mathcal{R}_0 > 1$, nous obtenons l'équilibre endémique $E_k = (\bar{S}, \bar{I}_k, \bar{M}_k, \bar{S}_k, \bar{I}_{sk}, \bar{C}_k)$, où

$$\bar{I}_k = \frac{\mu_{(1k)} \mu_{(2k)} \mu_{(3k)} \mu_{(4k)}}{\mu \mu_{(1k)} \mu_{(3k)} \mu_{(4k)} \lambda_k w_k + (\mu + \eta_k) \gamma_k \lambda_k \beta_k w_k \Lambda_k} [\mathcal{R}_0^4 - 1]$$

3.2.3 Stabilité des équilibres

Intéressons nous dans cette partie à la stabilité des équilibres. Nous avons le résultat suivant concernant la stabilité globale de l'équilibre sans maladie, ainsi que celle de l'unique équilibre endémique.

Théorème 10 : Les résultats suivants sont vérifiés.

1. Si $\mathcal{R}_0^{(k)} < 1$, alors l'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable dans $\mathcal{D}^{(k)}$.
2. Si $\mathcal{R}_0^{(k)} > 1$, alors l'équilibre sans maladie devient instable, le système (3.5) est uniformément persistant et il existe au moins un équilibre endémique.

Proof 1 Considérons le résultat [?, Theorem 2.1, Theorem 2.2]. Soient $x = (I_k, M_k, I_{sk}, C_k)$, $y = (S, S^k)$ et $f(x, y) = (F_k - V_k)x - \mathcal{F}_k(x, y) + \mathcal{V}_k(x, y)$. Alors

$$f(x, y) = \begin{pmatrix} \gamma_k C_k (S^0 - S) \\ 0 \\ p\lambda_k M_k (S_k^0 - S_k) \\ 0 \end{pmatrix} \geq 0 \in \mathbb{R}_+^4$$

$$\text{La matrice } V_k^{-1}F_k = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{\gamma_k S}{\mu(1k)} \\ \frac{\omega_k}{\mu(2k)} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{p\lambda_k S_k}{\mu(3k)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\beta_k}{\mu(4k)} & 0 \end{pmatrix} \text{ est irréductible.}$$

Par conséquent, si $\mathcal{R}_0^{(k)} < 1$, l'équilibre sans maladie $E_0^{(k)}$ est globalement asymptotiquement stable dans \mathbb{R}_+^4 .

- Théorème 11**
1. Si $\mathcal{R}_0^{(k)} > 1$, l'équilibre endémique E_k est localement asymptotiquement stable.
 2. Supposons $\alpha_k = 0$. Si $\mathcal{R}_0^{(k)} > 1$ l'équilibre endémique E_k est globalement asymptotiquement stable dans $\mathcal{D}^{(k)}$.

Proof 2 Soit la fonction candidate de Lyapunov suivante :

$$V_{(k)}(t) = D_1 + D_2 + D_3 + D_4, \quad (3.8)$$

où

$$D_1 = \frac{1}{\gamma_k C_k^* S^*} (h(S) + h(I_k)), \quad D_2 = \frac{1}{\omega_k I_k^*} h(M_k)$$

$$D_3 = \frac{1}{\lambda_k M_k^* S_k^*} (h(S_k) + h(I_k)), \quad D_4 = \frac{1}{\beta_k I_{sk}^*} h(C_k)$$

La dérivée de l'équation (4.14) le long des trajectoires (3.5) nous donne :

$$\begin{aligned} \dot{V}_k &= \frac{1}{\gamma_k C_k^* S^*} \left(\left(\frac{S-S^*}{S} \right) \dot{S} + \left(\frac{I_k - I_k^*}{I_k} \right) \dot{I}_k \right) + \frac{1}{\omega_k I_k^*} \left(\frac{M_k - M_k^*}{M_k} \right) \dot{M}_k \\ &+ \frac{1}{\lambda_k M_k^* S_k^*} \left(\left(\frac{S_k - S_k^*}{S_k} \right) \dot{S}_k + \left(\frac{I_{sk} - I_{sk}^*}{I_{sk}} \right) \dot{I}_{sk} \right) + \frac{1}{\beta_k I_{sk}^*} \left(\frac{C_k - C_k^*}{C_k} \right) \dot{C}_k \end{aligned} \quad (3.9)$$

Soit le modèle (3.5); les relations endémique provenant de (4.15) nous donnent

$$\begin{aligned} \dot{V}_k = & -\frac{\mu}{\gamma_k C_k^* S^*} \frac{(S-S^*)^2}{S} - \frac{(\mu_k + \theta_k)}{\lambda_k M_k^* S_k^*} \frac{(S_k - S_k^*)^2}{S_k} - \\ & + \left(6 - \frac{S^*}{S} - \frac{C_k S I_k^*}{C_k^* S^* I_k} - \frac{M_k^* I_k}{M_k I_k^*} - \frac{S_k^*}{S_k} - \frac{M_k S_k I_{sk}^*}{M_k^* S_k^* I_{sk}} - \frac{C_k^* I_{sk}}{C_k I_{sk}^*} \right) \\ & - \frac{\alpha_k}{\mu(1k)} \frac{(I_k^* - I_k)(S - S^*)}{S I_k^*}. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Ainsi, d'après la moyenne arytmico-géométrique,

$$\left(6 - \frac{S^*}{S} - \frac{C_k S I_k^*}{C_k^* S^* I_k} - \frac{M_k^* I_k}{M_k I_k^*} - \frac{S_k^*}{S_k} - \frac{M_k S_k I_{sk}^*}{M_k^* S_k^* I_{sk}} - \frac{C_k^* I_{sk}}{C_k I_{sk}^*} \right) \leq 0$$

Par conséquent,

$$\dot{V}_k \leq -\frac{\mu}{\gamma_k C_k^* S^*} \frac{(S - S^*)^2}{S} - \frac{(\mu_k + \theta_k)}{\lambda_k M_k^* S_k^*} \frac{(S_k - S_k^*)^2}{S_k} - \frac{\alpha_k}{\mu(1k)} \left(1 - \frac{I_k}{I_k^*} \right) \left(1 - \frac{S^*}{S} \right).$$

Posons

$$\tilde{\mathcal{D}}^{(k)} = \left\{ Z \in \mathcal{D}^{(k)} : (S - S^*)(I_k^* - I_k) \geq 0 \right\}.$$

Ainsi, $\dot{V}_k = 0$ si et seulement si $S = S^*$, $S_k = S_k^*$. Ceci équivaut à $I_k = I_k^*$, $I_{sk} = I_{sk}^*$, $M_k = M_k^*$ et $C_k = C_k^*$. Le plus grand compact invariant contenu dans $\tilde{\mathcal{D}}^{(k)}$ tel que $\dot{V}_k = 0$ est réduit au singleton $\{E^{(k)}\}$. D'après le Principe d'Invariance de LaSalle, $E^{(k)}$ est globalement asymptotiquement stable dans $\tilde{\mathcal{D}}^{(k)}$. Donc, $E^{(k)}$ est localement asymptotiquement stable.

Si $\alpha_k = 0$, alors

$$\dot{V}_k \leq -\frac{\mu}{\mu(1k) I_k^* S} (S - S^*)^2 - \frac{(\mu_k + \theta_k)}{\lambda_k M_k^* S_k^*} \frac{(S_k - S_k^*)^2}{S_k}. \quad (3.11)$$

Par conséquent, $\dot{V}_k \leq 0$ à l'intérieur de $\mathcal{D}^{(k)}$.

Remarquons que $\dot{V}_k = 0$ si et seulement si $S = S^*$, $S_k = S_k^*$. Ceci équivaut à $I_k = I_k^*$, $I_{sk} = I_{sk}^*$, $M_k = M_k^*$ et $C_k = C_k^*$.

Le plus grand compact invariant contenu dans $\mathcal{D}^{(k)}$ tel que $\dot{V}_k = 0$ est le singleton $\{E^{(k)}\}$. D'après le principe d'invariance de LaSalle, $E^{(k)}$ est globalement asymptotiquement stable à l'intérieur de $\mathcal{D}^{(k)}$.

Remarque 11 : La dynamique globale du modèle (3.5) est complètement déterminée par le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0^{(k)}$, obtenu tel que dans [206]. Nous avons ainsi montré que si $\mathcal{R}_0^{(k)} \leq 1$, alors l'équilibre sans maladie $E_0^{(k)}$ est asymptotiquement stable et toutes les solutions convergent vers $E_0^{(k)}$. Si $\mathcal{R}_0^{(k)} > 1$, alors $E_0^{(k)}$ devient instable et l'unique équilibre endémique E^k , lorsqu'il existe est localement stable et globalement asymptotiquement stable lorsque $\alpha_k = 0$. Dans ce cas, toutes les solutions convergent vers E^k . On se sert des fonctions de Lyapunov pour la preuve de la convergence globale.

3.2.4 Le sous modèle avec uniquement la souche hybride

Considérons à présent le sous modèle de transmission de la schistosomiase avec uniquement la souche hybride (obtenu en posant $I_a = I_b = I_{ab} = I_{ah} = I_{bh} = I_{abh} = M_a = M_b = I_{sa} = I_{sb} = C_a = C_b = 0$ dans (4.1)-(3.4)).

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \Lambda - \mu S - \gamma_h C_h S + \alpha_h I_h \\ \dot{I}_h = \gamma_h C_h S - (\mu + \eta_h + \alpha_h) I_h, \\ \dot{M}_h = \omega_h I_h - \mu_{mh} M_h - u \lambda_h M_h, \\ \dot{S}_a = \Lambda_a - p \lambda_h M_h S_a - (\mu_a + \theta_a) S_a, \\ \dot{I}_{sah} = p \lambda_h M_h S_a - (\mu_a + \theta_a + \delta_{sah}) I_{sah}, \\ S_b = \Lambda_b - (1-p) \lambda_h M_h S_b - (\mu_b + \theta_b) S_b, \\ \dot{I}_{sbh} = (1-p) \lambda_h M_h S_b - (\mu_b + \theta_b + \delta_{sbh}) I_{sbh}, \\ \dot{C}_h = \beta_{ah} I_{sah} + \beta_{bh} I_{sbh} - (\mu_{ch} + \rho_h) C_h - v \gamma_h C_h, \end{array} \right. \quad (3.12)$$

Nous présentons quelques résultats de base, tels que l'invariance positive du système, la bornitude des solutions, l'existence d'équilibres et l'analyse de leur stabilité.

3.2.5 Positivity and boundedness of solutions

Le résultat suivant garantit que le système (3.12) se comporte bien biologiquement et que sa dynamique est dans une région bornée de \mathbb{R}_+^8 . Plus précisément, nous avons le résultat suivant :

Théorème 12 *Soit $\mathbb{R}_+^8 = \{(x_1, x_2, \dots, x_8) \in \mathbb{R}^8 : x_i \geq 0, i = 1, \dots, 8\}$. Alors, \mathbb{R}_+^8 est positivement invariant par le flow du système (3.12). De plus, la région,*

$$\mathcal{D}^{(h)} = \left\{ \begin{array}{l} V \in \mathbb{R}_+^8 : S + I_h \leq \frac{\Lambda}{\mu}, M_h \leq \frac{\Lambda \omega}{\mu_{mh} \mu}, S_a + I_{sah} \leq \frac{\Lambda_a}{\mu_a + \theta_a}, S_b + I_{sbh} \leq \frac{\Lambda_b}{\mu_b + \theta_b}, \\ C_h \leq \frac{1}{\mu_{ch} + \rho_h} \left(\frac{\beta_{ah} \Lambda_a}{\mu_a + \theta_a} + \frac{\beta_{bh} \Lambda_b}{\mu_b + \theta_b} \right) \end{array} \right\}$$

est positivement invariant et absorbant (3.12).

Proof 3 *Toutes les solutions du système (3.12) de conditions initiales*

$$(S(0), I_h(0), M_h(0), S_a(0), I_{sah}(0), S_b(0), I_{sbh}(0), C_h(0)) \in \mathbb{R}_+^8$$

sont positives. Ainsi, pour $(S(t), I_h(t), M_h(t), S_a(t), I_{sah}(t), S_b(t), I_{sbh}(t), C_h(t)) \in \mathbb{R}_+^8$, nous obtenons

$$\begin{aligned} \dot{S} |_{S=0} = \Lambda + \alpha_h I_h > 0, \quad \dot{I}_h |_{I_h=0} = \gamma_h C_h S \geq 0, \quad \dot{M}_h |_{M_h=0} = \omega_h I_h \geq 0 \quad \dot{S}_a |_{S_a=0} = \Lambda_a \geq 0. \\ \dot{I}_{sah} |_{I_{sah}=0} = p \lambda_h M_h S_a > 0, \quad \dot{S}_b |_{S_b=0} = \Lambda_b \geq 0, \quad \dot{I}_{sbh} |_{I_{sbh}=0} = \lambda_h M_h S_b \geq 0 \quad \text{and} \quad \dot{C}_h |_{C_h=0} = \\ \beta_{ah} I_{sah} + \beta_{bh} I_{sbh} \geq 0. \end{aligned}$$

Ceci démontre que les solutions du système (3.12) muni de la condition initiale $(S(0), I_h(0), M_h(0), S_a(0), I_{sah}(0), S_b(0), I_{sbh}(0))$ dans \mathbb{R}_+^8 restent dans l'orthant positif.

Pour la propriété d'invariance de $\mathcal{D}^{(h)}$, il suffit de montrer que le champ vectoriel, à la frontière, ne pointe pas vers l'extérieur. L'ajout des première et deuxième équations du système de modèle (3.12) donne sur la frontière de $\mathcal{D}^{(h)}$:

$$\begin{aligned} \left. \frac{d(S + I_h)}{dt} \right|_{S+I_h=\frac{\Lambda}{\mu}} &= \Lambda - \mu S - (\mu + \eta_h)I_h \Big|_{S+I_h=\frac{\Lambda}{\mu}} \\ &\leq \Lambda - \mu(S + I_h) \Big|_{S+I_h=\frac{\Lambda}{\mu}} = 0 \end{aligned}$$

De même, nous avons

$$\begin{aligned} \left. \frac{dM_h}{dt} \right|_{M_h=\frac{\Lambda\omega}{\mu\mu_{mh}}} &\leq \omega_h I_h - \mu_{mh} M_h \Big|_{M_h=\frac{\Lambda\omega}{\mu\mu_{mh}}} \\ &\leq \omega_h \frac{\Lambda}{\mu} - \mu_{mh} M_h \Big|_{M_h=\frac{\Lambda\omega}{\mu\mu_{mh}}} = 0, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \left. \frac{d(S_a + I_{sah})}{dt} \right|_{S_a+I_{sah}=\frac{\Lambda_a}{\mu_a+\theta_a}} &= \Lambda_a - (\mu_a + \theta_a)(S_a + I_{sah}) - \delta_{sah} I_{sah} \Big|_{S_a+I_{sah}=\frac{\Lambda_a}{\mu_a+\theta_a}} \\ &\leq \Lambda_a - (\mu_a + \theta_a)(S_a + I_{sah}) \Big|_{S_a+I_{sah}=\frac{\Lambda_a}{\mu_a+\theta_a}} = 0, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \left. \frac{d(S_b + I_{sbh})}{dt} \right|_{S_b+I_{sbh}=\frac{\Lambda_b}{\mu_b+\theta_b}} &= \Lambda_b - (\mu_b + \theta_b)(S_b + I_{sbh}) - \delta_{sbh} I_{sbh} \Big|_{S_b+I_{sbh}=\frac{\Lambda_b}{\mu_b+\theta_b}} \\ &\leq \Lambda_b - (\mu_b + \theta_b)(S_b + I_{sbh}) \Big|_{S_b+I_{sbh}=\frac{\Lambda_b}{\mu_b+\theta_b}} = 0, \end{aligned}$$

et

$$\left. \frac{d(C_h)}{dt} \right|_{C_h=r} \leq \frac{\beta_{ah}\Lambda_a}{\mu_a + \theta_a} + \frac{\beta_{bh}\Lambda_b}{\mu_b + \theta_b} - (\mu_{ch} + \rho_h)C_h \Big|_{C_h=r} = 0,$$

$$\text{où } r = \frac{1}{\mu_{ch} + \rho_h} \left(\frac{\beta_{ah}\Lambda_a}{\mu_a + \theta_a} + \frac{\beta_{bh}\Lambda_b}{\mu_b + \theta_b} \right).$$

Par conséquent, toutes les solutions démarrant dans $\mathcal{D}^{(h)}$ y demeureront pour $t \geq 0$.

Démontrons l'attractivité des solutions du système (3.12). D'après les équations du système (3.12), nous avons $\frac{d(S + I_h)}{dt} \leq \Lambda - \mu(S + I_h)$. D'où,

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} (S + I_h)(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}.$$

Similarly,

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} M_h(t) &\leq \frac{\Lambda\omega}{\mu\mu_{mh}}, \\ \limsup_{t \rightarrow \infty} (S_a + I_{sah})(t) &\leq \frac{\Lambda_a}{\mu_a + \theta_a}, \\ \limsup_{t \rightarrow \infty} (S_b + I_{sbh})(t) &\leq \frac{\Lambda_b}{\mu_b + \theta_b} \end{aligned}$$

and

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} C_h(t) \leq \frac{1}{\mu_{ch} + \rho_h} \left(\frac{\beta_{ah}\Lambda_a}{\mu_a + \theta_a} + \frac{\beta_{bh}\Lambda_b}{\mu_b + \theta_b} \right).$$

Donc, $\mathcal{D}^{(h)}$ est attractif. Ainsi, toute solution du système (3.12) entrera dans $\mathcal{D}^{(h)}$. Ceci achève la preuve.

3.2.6 Analyse de la stabilité de l'équilibre sans maladie

Le modèle (3.12) admet un équilibre sans maladie donné par

$$E_0^h = (S^*, S_a^*, S_b^*, I_h^*, M_h^*, I_{sah}^*, I_{sbh}^*, C_h^*) = (S^0, S_a^0, S_b^0, 0, 0, 0, 0, 0),$$

où $S^0 = \frac{\Lambda}{\mu}$, $S_a^0 = \frac{\Lambda_a}{\mu_a + \theta_a}$ et $S_b^0 = \frac{\Lambda_b}{\mu_b + \theta_b}$. En vue de l'utilisation de la méthode de Van den Driessche et Watmough [206], posons $x = (I_h, M_h, I_{sah}, I_{sbh}, C_h)$, le compartiment des infectieux, et $y = (S, S_a, S_b)$, celui des non infectés. Le système s'écrit alors

$$\dot{x} = \mathcal{F}_h(x, y) - \mathcal{V}_h(x, y),$$

$$\text{où } \mathcal{F}_h(x, y) = \begin{pmatrix} \gamma_h C_h S \\ \omega_h I_h \\ p\lambda_h M_h S_a \\ (1-p)\lambda_h M_h S_b \\ \beta_{ah} I_{sah} + \beta_{bh} I_{sbh} \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}_h(x, y) = \begin{pmatrix} (\gamma_a C_a + \mu_{(1h)}) I_h \\ \mu_{(2h)} M_h \\ \mu_{(3ah)} I_{sah} \\ \mu_{(3bh)} I_{sbh} \\ \mu_{(4h)} C_h \end{pmatrix}.$$

En gardant les notations de Van den Driessche et Watmough [206],

$$F_h V_h^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\gamma_h S^0}{\mu_{(4h)}} \\ \frac{\omega_h}{\mu_{(1h)}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{p\lambda_h S_a^0}{\mu_{(2h)}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{(1-p)\lambda_h S_b^0}{\mu_{(2h)}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\beta_{ah}}{\mu_{(3ah)}} & \frac{\beta_{bh}}{\mu_{(3bh)}} & 0 \end{pmatrix}.$$

Le taux de reproduction de base est $\mathcal{R}_0^{(h)}$, obtenu en calculant le rayon spectral de la matrice de la prochaine génération $F_h V_h^{-1}$ du système (3.12). Nous obtenons

$$(\mathcal{R}_0^{(h)})^4 = p \frac{\gamma_h \omega_h \lambda_h \beta_{ah} S^0 S_a^0}{\mu_{(1h)} \mu_{(2h)} \mu_{(3ah)} \mu_{(4h)}} + (1-p) \frac{\gamma_h \omega_h \lambda_h \beta_{bh} S^0 S_b^0}{\mu_{(1h)} \mu_{(2h)} \mu_{(3bh)} \mu_{(4h)}}. \quad (3.13)$$

D'après le résultat de Van Den Driessche et Watmough [206], nous avons le résultat suivant.

Théorème 13 : *Considérons le système (3.12). L'équilibre sans maladie $E_0^{(h)}$ est localement asymptotiquement stable si $\mathcal{R}_0^{(h)} < 1$ et instable si $\mathcal{R}_0^{(h)} > 1$.*

Démontrons à présent que l'équilibre sans maladie $E_0^{(h)}$ est globalement asymptotiquement stable dans $\mathcal{D}^{(h)}$ si $\mathcal{R}_0^{(h)} < 1$ et instable pour $\mathcal{R}_0^{(h)} > 1$.

Théorème 14 : *Considérons le système (3.12).*

1. Si $\mathcal{R}_0^{(h)} < 1$, alors l'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable dans $\mathcal{D}^{(h)}$.
2. Si $\mathcal{R}_0^{(h)} > 1$, alors l'équilibre sans maladie est instable.

Proof 4 Utilisons le résultat [?, Théorème 2.1, Théorème 2.2]. Rassurons nous que le système vérifie les hypothèses du théorème. L'ensemble $\mathcal{D}^{(h)}$ est un compact de \mathbb{R}_+^8 , positivement invariant par les solutions du système (3.12). De plus, le compartiment des malades x et celui des non infectés y vérifient :

$$\dot{x} = \mathcal{F}_k(x, y) - \mathcal{V}_k(x, y),$$

et

$$\dot{y} = g(x, y),$$

où la fonction g est définie par

$$g(x, y) = \begin{pmatrix} \Lambda - \mu S - \gamma_h C_h S + \alpha_h I_h \\ \Lambda_a - p\lambda_h M_h S_a - (\mu_a + \theta_a) S_a \\ \Lambda_b - (1-p)\lambda_h M_h S_b - (\mu_b + \theta_b) S_b \end{pmatrix}.$$

Le système sans maladie $\dot{y} = g(0, y)$ a un unique équilibre $y_0 = (\frac{\Lambda}{\mu}, \frac{\Lambda_a}{\mu_a + \theta_a}, \frac{\Lambda_b}{\mu_b + \theta_b})$ qui est globalement stable dans \mathbb{R}_+^3 .

Soit $f(x, y) = (F_h - V_h)x - \mathcal{F}_h(x, y) + \mathcal{V}_h(x, y)$. Nous obtenons

$$f(x, y) = \begin{pmatrix} \gamma_h C_h (S^0 - S) \\ 0 \\ p\lambda_h M_h (S_a^0 - S_a) \\ (1-p)\lambda_h M_h (S_b^0 - S_b) \\ 0 \end{pmatrix} \geq 0 \text{ in } \mathbb{R}_+^5 \text{ et } f(x, y_0) = 0 \text{ in } \mathcal{D}^{(h)}. \text{ De plus, } F_h \geq 0, V_h \geq 0$$

$$\text{and } V_h^{-1} F_h = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\gamma_h S}{\mu_{(1h)}} \\ \frac{\omega_h}{\mu_{(2h)}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{p\lambda_h S_a}{\mu_{(3h)}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{(1-p)\lambda_h S_b}{\mu_{(3bh)}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\beta_{ah}}{\mu_{(4h)}} & \frac{\beta_{bh}}{\mu_{(4h)}} & 0 \end{pmatrix} \text{ est irréductible.}$$

Ainsi, toutes les hypothèses de [?, Théorème 2.2] sont satisfaites. D'où le résultat.

3.2.7 Existence et stabilité de l'équilibre endémique

Les équilibres endémiques du système (3.12) sont obtenus en résolvant le système :

$$\left\{ \begin{array}{l} S = \frac{\mu_{(1h)}\Lambda}{\mu\mu_{(1h)} + (\mu + \eta_h)\gamma_h C_h} \\ I_h = \frac{\gamma_h\Lambda}{\mu\mu_{(1h)} + (\mu + \eta_h)\gamma_h C_h} C_h \\ M_h = \frac{\omega_h\gamma_h\Lambda}{\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)} + (\mu + \eta_h)\mu_{(2h)}\gamma_h C_h} C_h \\ S_a = \frac{\Lambda_a\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)} + (\mu + \eta_h)\mu_{(2h)}\gamma_h\Lambda_a C_h}{(\mu_a + \theta_a)\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)} + ((\mu_a + \theta_a)(\mu + \eta_h)\mu_{(2h)}\gamma_h + p\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda)C_h} \\ S_b = \frac{\Lambda_b\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)} + (\mu + \eta_h)\mu_{(2h)}\gamma_h\Lambda_b C_h}{(\mu_b + \theta_b)\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)} + ((\mu_b + \theta_b)(\mu + \eta_h)\mu_{(2h)}\gamma_h + (1-p)\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda)C_h} \\ I_{sah} = \frac{p\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda\Lambda_a C_h}{(\mu_a + \theta_a)\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}\mu_{(3ah)} + \mu_{(3ah)}((\mu_a + \theta_a)(\mu + \eta_h)\mu_{(2h)}\gamma_h + p\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda)C_h} \\ I_{sbh} = \frac{(1-p)\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda\Lambda_b C_h}{(\mu_b + \theta_b)\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}\mu_{(3bh)} + \mu_{(3bh)}((\mu_b + \theta_b)(\mu + \eta_h)\mu_{(2h)}\gamma_h + (1-p)\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda)C_h} \\ C_h = \frac{p\beta_{ah}\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda\Lambda_a C_h}{(\mu_a + \theta_a)\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}\mu_{(3ah)}\mu_{(4h)} + \mu_{(3ah)}\mu_{(4h)}((\mu_a + \theta_a)(\mu + \eta_h)\mu_{(2h)}\gamma_h + p\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda)C_h} \\ + \frac{(1-p)\beta_{bh}\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda\Lambda_b C_h}{(\mu_b + \theta_b)\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}\mu_{(3bh)}\mu_{(4h)} + \mu_{(3bh)}\mu_{(4h)}((\mu_b + \theta_b)(\mu + \eta_h)\mu_{(2h)}\gamma_h + (1-p)\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda)C_h} \end{array} \right. \quad (3.14)$$

La dernière équation du système (3.14) nous donne

$$\begin{aligned} C_h &= \frac{p\beta_{ah}\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda\Lambda_a C_h}{(\mu_a + \theta_a)\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}\mu_{(3ah)}\mu_{(4h)} + \mu_{(3ah)}\mu_{(4h)}((\mu_a + \theta_a)(\mu + \eta_h)\mu_{(2h)}\gamma_h + p\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda)C_h} \\ &+ \frac{(1-p)\beta_{bh}\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda\Lambda_b C_h}{(\mu_b + \theta_b)\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}\mu_{(3bh)}\mu_{(4h)} + \mu_{(3bh)}\mu_{(4h)}((\mu_b + \theta_b)(\mu + \eta_h)\mu_{(2h)}\gamma_h + (1-p)\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda)C_h}. \end{aligned} \quad (3.15)$$

Ceci équivaut à

$$C_h^* \left(d_{32} C_h^{*2} + (d_{22} - d_{21}) C_h^* + d_{12} - d_{11} \right) = 0, \quad (3.16)$$

où $d_{11} = \mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}\mu_{(4h)}\lambda_b\omega_h\gamma_h\Lambda (p\beta_{ah}\Lambda_a(\mu_a + \theta_a)\mu_{(3bh)} + (1-p)\beta_{bh}\Lambda_b(\mu_b + \theta_b)\mu_{(3ah)})$,

$$d_{12} = (\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}\mu_{(4h)})^2\mu_{(3ah)}\mu_{(3bh)}(\mu_a + \theta_a)(\mu_b + \theta_b)$$

$$\begin{aligned} d_{21} &= (\mu + \eta_h)\mu_{(2h)}\lambda_h\omega_h(\gamma_h)^2\Lambda(p\beta_{ah}\Lambda_a(\mu_b + \theta_b)\mu_{(3bh)} + (1-p)\beta_{bh}\Lambda_b(\mu_a + \theta_a)\mu_{(3ah)}) \\ &+ p(1-p)(\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda)^2(p\beta_{ah}\Lambda_a\mu_{(3bh)} + (1-p)\beta_{bh}\Lambda_b\mu_{(3ah)}), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} d_{22} &= 2\mu\mu_{(1h)}(\mu_{(2h)}\mu_{(4h)})^2\mu_{(3ah)}\mu_{(3bh)}(\mu_a + \theta_a)(\mu_b + \theta_b)(\mu + \eta_h)\gamma_h \\ &+ \mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}\mu_{(3ah)}\mu_{(3bh)}\mu_{(4h)}\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda(p(\mu_b + \theta_a) + (1-p)(\mu_a + \theta_b)) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} d_{32} &= \mu_{(2h)}^2(\mu_a + \theta_a)\mu_{(3ah)}(\mu_b + \theta_b)\mu_{(3bh)}\mu_{(4h)}(\mu + \eta_h)^2\gamma_h^2 \\ &+ \mu_{(2h)}\mu_{(3ah)}\mu_{(3bh)}\mu_{(4h)}(\mu + \eta_h)\lambda_h\omega_h\gamma_h^2\Lambda_a(p(\mu_a + \theta_a) + (1-p)(\mu_b + \theta_b)) \\ &+ p(1-p)\mu_{(3ah)}\mu_{(3bh)}\mu_{(4h)}(\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda)^2. \end{aligned}$$

Toutes ces constantes sont positives. L'équation (3.16) implique

$$C_h^* = 0 \quad \text{or} \quad d_{32}C_h^{*2} + (d_{22} - d_{21})C_h^* + d_{12} - d_{11} = 0.$$

Remarquons que $C_h^* = 0$ conduit à l'équilibre sans maladie $E_0^{(h)}$. Pour obtenir l'équilibre endémique, on résout l'équation

$$d_{32}C_h^{*2} + (d_{22} - d_{21})C_h^* + d_{12} - d_{11} = 0.$$

Ceci nous donne $d_{12} - d_{11} = K_h(1 - (R_0^{(h)})^4)$, où $K_h = (\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}\mu_{(4h)})^2\mu_{(3ah)}\mu_{(3bh)}(\mu_a + \theta_a)(\mu_b + \theta_b)$.

$$\begin{aligned} d_{22} - d_{21} &= K_{2h} \left(1 - p \frac{\beta_{ah}\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda\Lambda_a}{\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}\mu_{(3ah)}\mu_{(4h)}(\mu_a + \theta_a)} \right) \left(\frac{(1-p)\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda}{(\mu_b + \theta_b)} + \mu_{(2h)}(\mu + \eta_h)\gamma_h \right) \\ &\quad + K_{2h} \left(1 - (1-p) \frac{\beta_{bh}\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda\Lambda_b}{\mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}\mu_{(3bh)}\mu_{(4h)}(\mu_b + \theta_b)} \right) \left(\frac{p\lambda_h\omega_h\gamma_h\Lambda}{(\mu_a + \theta_a)} + \mu_{(2h)}(\mu + \eta_h)\gamma_h \right), \end{aligned}$$

avec $K_{2h} = \mu\mu_{(1h)}\mu_{(2h)}(\mu_{(4h)})^2\mu_{(3ah)}\mu_{(3bh)}(\mu_a + \theta_a)(\mu_b + \theta_b)$.

— Si $\mathcal{R}_0^{(h)} > 1$, $d_{12} - d_{11} < 0$, alors d'après la règle de Descartes, le polynôme admet au moins une racine positive

$$C_h^* = \frac{-(d_{22} - d_{21}) + \sqrt{\Delta_3}}{2d_{32}} > 0,$$

où $\Delta_3 = (d_{22} - d_{21})^2 - 4K_h d_{32}(1 - (R_0^{(h)})^4)$.

— Si $\mathcal{R}_0^{(h)} \leq 1$, $d_{12} - d_{11} \geq 0$ et $d_{22} - d_{21} > 0$, alors d'après la règle de Descartes, le polynôme n'admet pas de racine positive.

Par conséquent, le système (3.12) admet un unique équilibre endémique E_h si et seulement si $\mathcal{R}_0^{(h)} > 1$.

Pour ce qui est de la stabilité de l'équilibre endémique, nous avons le résultat suivant :

Théorème 15 : *Considérons le système (3.12).*

1. Si $\mathcal{R}_0^{(h)} > 1$, l'équilibre endémique E_h , est localement asymptotiquement stable.
2. Si $\alpha_h = 0$ et $\mathcal{R}_0^{(h)} > 1$, l'équilibre endémique E_h est globalement asymptotiquement stable dans $\mathcal{D}^{(h)}$.

Proof 5 Soit $h(Z) = Z - Z^* - Z^* \ln\left(\frac{Z}{Z^*}\right)$, we have $h'(Z) = \left(\frac{Z-Z^*}{Z}\right) Z'$.

Soit la fonction

$$V_{(h)}(t) = D_1 + D_2 + D_3 + D_4 + D_5, \tag{3.17}$$

où

$$\begin{cases} D_1 = \frac{1}{\gamma_h C_h^* S^*} (h(S) + h(I_h)), \\ D_2 = \frac{1}{\omega_h I_h^*} h(M_h), \\ D_3 = \frac{\beta_{ah}}{\mu_{(3ah)} \mu_{(4h)} C_h^*} (h(S_a) + h(I_{sah})), \\ D_4 = \frac{\beta_{bh}}{\mu_{(3bh)} \mu_{(4h)} C_h^*} (h(S_b) + h(I_{sbh})), \\ D_5 = \frac{1}{\mu_{(4h)} C_h^*} h(C_h) \end{cases}$$

La dérivée de l'équation (3.17) le long des trajectoires du système (3.12) donne

$$\begin{aligned} \dot{V}_{(h)} &= \frac{1}{\gamma_h C_h^* S^*} \left(\left(\frac{S-S^*}{S} \right) \dot{S} + \left(\frac{I_h-I_h^*}{I_h} \right) \dot{I}_h \right) + \frac{1}{\omega_h I_h^*} \left(\frac{M_h-M_h^*}{M_h} \right) \dot{M}_h \\ &+ \frac{\beta_{ah}}{\mu_{(3ah)} \mu_{(4h)} C_h^*} \left(\left(\frac{S_a-S_a^*}{S_a} \right) \dot{S}_a + \left(\frac{I_{sah}-I_{sah}^*}{I_{sah}} \right) \dot{I}_{sah} \right) \\ &+ \frac{\beta_{bh}}{\mu_{(3bh)} \mu_{(4h)} C_h^*} \left(\left(\frac{S_b-S_b^*}{S_b} \right) \dot{S}_b + \left(\frac{I_{sbh}-I_{sbh}^*}{I_{sbh}} \right) \dot{I}_{sbh} \right) + \frac{1}{\mu_{(4h)} C_h^*} \left(\frac{C_h-C_h^*}{C_h} \right) \dot{C}_h. \end{aligned} \quad (3.18)$$

En substituant les équations du système (3.12) et les relations à l'équilibre (??) dans (3.18), nous

$$\begin{aligned} \dot{D}_1 &= -\frac{\mu}{\gamma_h C_h^* S^*} \frac{(S-S^*)^2}{S} - \frac{S^*}{S} + \frac{C_h}{C_h^*} - \frac{\alpha_h}{\mu_{(1h)}} \left(1 - \frac{I_h}{I_h^*} \right) \left(1 - \frac{S^*}{S} \right) - \frac{C_h S I_h^*}{C_h^* S^* I_h} - \frac{I_h}{I_h^*} + 2 \\ \dot{D}_2 &= \frac{I_h}{I_h^*} - \frac{M_h^* I_h}{M_h I_h^*} - \frac{M_h}{M_h^*} + 1 \\ D_3 &= -\frac{\beta_{ah}(\mu_a + \theta_a)}{\mu_{(3ah)} \mu_{(4h)} C_h^*} \frac{(S_a - S_a^*)^2}{S_a} + \frac{\beta_{ah}}{\mu_{(4h)} C_h^*} I_{sah}^* \left(\frac{M_h}{M_h^*} - \frac{S_a}{S_a^*} - \frac{M_h S_k I_{sah}^*}{M_h^* S_a^* I_{sah}^*} - \frac{I_{sah}}{I_{sah}^*} + 2 \right) \\ D_4 &= -\frac{\beta_{bh}(\mu_b + \theta_b)}{\mu_{(3bh)} \mu_{(4h)} C_h^*} \frac{(S_b - S_b^*)^2}{S_b} + \frac{\beta_{bh}}{\mu_{(4h)} C_h^*} I_{sbh}^* \left(\frac{M_h}{M_h^*} - \frac{S_b}{S_b^*} - \frac{M_h S_k I_{sbh}^*}{M_h^* S_b^* I_{sbh}^*} - \frac{I_{sbh}}{I_{sbh}^*} + 2 \right) \\ \dot{D}_5 &= \frac{\beta_{ah}}{\mu_{(4h)} C_h^*} I_{sah}^* \left(\frac{I_{sah}}{I_{sah}^*} - \frac{C_h I_{sah}}{C_h^* I_{sah}^*} - \frac{C_h}{C_h^*} + 1 \right) + \frac{\beta_{bh}}{\mu_{(4h)} C_h^*} I_{sbh}^* \left(\frac{I_{sbh}}{I_{sbh}^*} - \frac{C_h I_{sbh}}{C_h^* I_{sbh}^*} - \frac{C_h}{C_h^*} + 1 \right) \end{aligned}$$

On sait que $\beta_{ah} I_{sah}^* + \beta_{bh} I_{sbh}^* = \mu_{(4h)} C_h^*$, so $\frac{\beta_{ah}}{\mu_{(4h)} C_h^*} I_{sah}^* + \frac{\beta_{bh}}{\mu_{(4h)} C_h^*} I_{sbh}^* = 1$. D'où

$$\begin{aligned} \dot{V}_{(h)} &= -\frac{\mu}{\gamma_h C_h^* S^*} \frac{(S-S^*)^2}{S} - \frac{\beta_{ah}(\mu_a + \theta_a)}{\mu_{(3ah)} \mu_{(4h)} C_h^*} \frac{(S_a - S_a^*)^2}{S_a} - \frac{\beta_{bh}(\mu_b + \theta_b)}{\mu_{(3bh)} \mu_{(4h)} C_h^*} \frac{(S_b - S_b^*)^2}{S_b} \\ &- \frac{\alpha_h}{\mu_{(1h)}} \left(1 - \frac{I_h}{I_h^*} \right) \left(1 - \frac{S^*}{S} \right) \\ &+ \frac{\beta_{ah}}{\mu_{(4h)} C_h^*} I_{sah}^* \left(6 - \frac{S^*}{S} - \frac{C_h S I_h^*}{C_h^* S^* I_h} - \frac{M_h^* I_h}{M_h I_h^*} - \frac{S_a}{S_a^*} - \frac{M_h S_a I_{sah}^*}{M_h^* S_a^* I_{sah}^*} - \frac{C_h I_{sah}}{C_h^* I_{sah}^*} \right) \\ &+ \frac{\beta_{bh}}{\mu_{(4h)} C_h^*} I_{sbh}^* \left(6 - \frac{S^*}{S} - \frac{C_h S I_h^*}{C_h^* S^* I_h} - \frac{M_h^* I_h}{M_h I_h^*} - \frac{S_b}{S_b^*} - \frac{M_h S_b I_{sbh}^*}{M_h^* S_b^* I_{sbh}^*} - \frac{C_h I_{sbh}}{C_h^* I_{sbh}^*} \right) \end{aligned} \quad (3.19)$$

L'utilisation de l'inégalité $\frac{a_1+a_2+\dots+a_n}{n} \leq \sqrt[n]{a_1 a_2 \dots a_n}$ pour $a_i \geq 0, i = 1, \dots, n$ donne

$$\left(6 - \frac{S^*}{S} - \frac{C_h S I_h^*}{C_h^* S^* I_h} - \frac{M_h^* I_h}{M_h I_h^*} - \frac{S_a}{S_a^*} - \frac{M_h S_a I_{sah}^*}{M_h^* S_a^* I_{sah}^*} - \frac{C_h I_{sah}}{C_h^* I_{sah}^*} \right) \leq 0,$$

et

$$\left(6 - \frac{S^*}{S} - \frac{C_h S I_h^*}{C_h^* S^* I_h} - \frac{M_h^* I_h}{M_h I_h^*} - \frac{S_b}{S_b^*} - \frac{M_h S_b I_{sbh}^*}{M_h^* S_b^* I_{sbh}^*} - \frac{C_h I_{sbh}}{C_h^* I_{sbh}^*} \right) \leq 0.$$

Par conséquent,

$$\begin{aligned} \dot{V}_{(h)} &\leq -\frac{\mu}{\gamma_h C_h^* S^*} \frac{(S-S^*)^2}{S} - \frac{\beta_{ah}(\mu_a + \theta_a)}{\mu_{(3ah)} \mu_{(4h)} C_h^*} \frac{(S_a - S_a^*)^2}{S_a} - \frac{\beta_{bh}(\mu_b + \theta_b)}{\mu_{(3bh)} \mu_{(4h)} C_h^*} \frac{(S_b - S_b^*)^2}{S_b} \\ &- \frac{\alpha_h}{\mu_{(1h)}} \left(1 - \frac{I_h}{I_h^*} \right) \left(1 - \frac{S^*}{S} \right). \end{aligned}$$

Posons $\tilde{\mathcal{D}}^{(h)} = \{Z \in \mathcal{D}^{(h)} : (S - S^*)(I_h^* - I_h) \geq 0\}$. Alors, $\dot{V}_{(h)} = 0$ si et seulement si $S = S^*$, $S_a = S_a^*$, $S_b = S_b^*$. Ceci est équivalent à $I_h = I_h^*$, $I_{sah} = I_{sah}^*$, $M_h = M_h^*$, $I_{sbh} = I_{sbh}^*$ et $C_h = C_h^*$. Le plus

grand ensemble invariant contenu dans $\tilde{\mathcal{D}}^{(h)}$ tel que $\dot{V}_{(h)} = 0$ est le singleton $\{E^{(h)}\}$. D'après le principe d'invariance de LaSalle, $\{E^{(h)}\}$ est globalement asymptotiquement stable dans $\tilde{\mathcal{D}}^{(h)}$. Ainsi, $\{E^{(h)}\}$ est localement asymptotiquement stable.

Si $\alpha_h = 0$, alors

$$\dot{V}_{(h)} \leq -\frac{\mu}{\gamma_h C_h^* S^*} \frac{(S - S^*)^2}{S} - \frac{\beta_{ah}(\mu_a + \theta_a)}{\mu_{(3ah)}\mu_{(4h)}C_h^*} \frac{(S_a - S_a^*)^2}{S_a} - \frac{\beta_{bh}(\mu_b + \theta_b)}{\mu_{(3bh)}\mu_{(4h)}C_h^*} \frac{(S_b - S_b^*)^2}{S_b}. \quad (3.20)$$

Nous obtenons $\dot{V}_{(h)} \leq 0$ à l'intérieur de $\mathcal{D}^{(h)}$. D'autre part, $\dot{V}_{(h)} = 0$ si et seulement si $S = S^*$, $S_a = S_a^*$, $S_b = S_b^*$, ce qui équivaut à $I_h = I_h^*$, $I_{sah} = I_{sah}^*$, $I_{sbh} = I_{sbh}^*$, $M_h = M_h^*$ et $C_h = C_h^*$.

Donc le plus grand ensemble invariant contenu dans $\mathcal{D}^{(h)}$ tel que $\dot{V}_{(h)} = 0$ est le singleton $\{E^{(h)}\}$. D'après le principe d'invariance de LaSalle, $\{E^{(h)}\}$ est globalement asymptotiquement stable dans $\mathcal{D}^{(h)}$.

Remarque 12 Dans cette section, une analyse mathématique est effectuée pour la schistosomiase modèle avec uniquement la souche hybride. La dynamique globale du modèle est complètement déterminée par un nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 . Plus précisément, nous avons prouvé que si $\mathcal{R}_0 < 1$, alors l'équilibre sans maladie $E_0^{(h)}$ est asymptotiquement stable et toutes les solutions dans la région des possibles convergent vers $E_0^{(h)}$. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors E_h devient instable, et un équilibre endémique unique E_h existe et est asymptotiquement stable. Dans ce cas, toutes les solutions à l'intérieur de la région des possibles convergent vers E_h . Les preuves de convergence globale utilisent la méthode des fonctions de Lyapunov.

3.2.8 Analyse du taux de reproduction de base $R_0^{(h)}$

Le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0^{(h)}$ est une fonction de p . D'autre part, la dérivée de $\mathcal{R}_0^{(h)}$ par rapport à p donne

$$\frac{\partial \mathcal{R}_0^{(h)}}{\partial p} = \frac{1}{4} \frac{\gamma_h w_h \lambda_h S^0 (\beta_{ah} S_a^0 - \beta_{bh} S_b^0)}{\mu_{(1h)} \mu_{(2h)} \mu_{(3ah)} \mu_{(4h)} \left(R_0^{(h)}\right)^{\frac{3}{4}}}$$

Ainsi, $\mathcal{R}_0^{(h)}$ est une fonction croissante de p si $\beta_{ah} S_a^0 > \beta_{bh} S_b^0$.

3.2.9 Le sous modèle avec deux souches parentales mais sans hybridation

Considérons à présent le sous modèle avec deux souches parentales et sans hybridation (obtenu en posant $I_h = I_{ah} = I_{bh} = I_{abh} = M_h = I_{sah} = I_{sbh} = C_h = 0$ in (4)), donné par

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \Lambda - \mu S - (\gamma_a C_a + \gamma_b C_b) S + \alpha_a I_a + \alpha_b I_b + \alpha_{ab} I_{ab}, \\ \dot{I}_a = \gamma_a C_a S - \gamma_b C_b I_a - (\mu + \eta_a + \alpha_a) I_a, \\ \dot{I}_b = \gamma_b C_b S - \gamma_a C_a I_b - (\mu + \eta_b + \alpha_b) I_b, \\ \dot{I}_{ab} = \gamma_b C_b I_a + \gamma_a C_a I_b - (\mu + \eta_{ab} + \alpha_{ab}) I_{ab}, \\ \dot{M}_a = \omega_a I_a + p_a \omega_{ab} I_{ab} - \mu_{ma} M_a, \\ \dot{M}_b = \omega_b I_b + p_b \omega_{ab} I_{ab} - \mu_{mb} M_b, \\ \dot{S}_a = \Lambda_a - \lambda_a M_a S_a - (\mu_a + \theta_a) S_a, \\ \dot{I}_{sa} = \lambda_a M_a S_a - (\mu_a + \theta_a + \delta_{sa}) I_{sa}, \\ \dot{S}_b = \Lambda_b - \lambda_b M_b S_b - (\mu_b + \theta_b) S_b, \\ \dot{I}_{sb} = \lambda_b M_b S_b - (\mu_b + \theta_b + \delta_{sb}) I_{sb}, \\ \dot{C}_a = \beta_a I_{sa} - (\mu_{ca} + \rho_a) C_a, \\ \dot{C}_b = \beta_b I_{sb} - (\mu_{cb} + \rho_b) C_b, \end{array} \right. \quad (3.21)$$

Nous faisons l'hypothèse additionnelle suivante :

Hypothèse 1 $p_a + p_b = 1$.

En fait, un individu simultanément infecté par deux souches a et b ne produira que soit les miracidies de la souche a , soit ceux de la souche b . Soit le domaine suivant :

$$\mathcal{D}^{(a,b)} = \left\{ \begin{array}{l} (S, S_a, S_b, I_a, M_a, I_{sa}, C_a, I_b, M_b, I_{sb}, C_b) \in \mathbb{R}_+^{11} : S + I_a + I_b + I_{ab} \leq \frac{\Lambda}{\mu}, \\ M_a + M_b \leq \frac{\Lambda \omega}{\mu_m \mu}, \quad S_a + I_{sa} \leq \frac{\Lambda_a}{\mu_a + \theta_a}, \quad S_b + I_b \leq \frac{\Lambda_b}{\mu_b + \theta_b}, \\ C_a + C_b \leq \frac{\beta}{\mu_c} \left(\frac{\Lambda_a}{\mu_a + \theta_a} + \frac{\Lambda_b}{\mu_b + \theta_b} \right). \end{array} \right\}$$

Il est aisé de vérifier que le domaine $\mathcal{D}^{(a,b)}$ est positivement invariant (il est suffisant d'étudier la dynamique du système (3.21) dans $\mathcal{D}^{(a,b)}$).

Lemme 4 *Les résultats suivants sont vrais pour le système (3.21).*

1. *Un unique équilibre sans maladie existe toujours sans condition.*
2. *Un équilibre frontalier existe avec la présence de l'unique souche a si et seulement si $\mathcal{R}_0^{(a)} > 1$.*

3. Un équilibre frontalière existe avec la présence de l'unique souche b si et seulement si $\mathcal{R}_0^{(b)} > 1$.

Proof 6 Les équilibres du système (3.21) sont obtenu en résolvant le système suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} I_a = \frac{\gamma_a C_a S}{(\mu + \eta_a + \alpha_a) + \gamma_b C_b} \\ I_b = \frac{\gamma_b C_b S}{(\mu + \eta_b + \alpha_b) + \gamma_a C_a} \\ I_{ab} = \frac{\gamma_a \gamma_b C_a C_b S}{\mu + \eta_{ab} + \alpha_{ab}} \left(\frac{1}{(\mu + \eta_a + \alpha_a) + \gamma_b C_b} + \frac{1}{(\mu + \eta_b + \alpha_b) + \gamma_a C_a} \right) \\ M_a = \frac{C_a S}{\mu_{ma}} \left(\frac{\omega_a \gamma_a}{(\mu + \eta_a + \alpha_a) + \gamma_b C_b} + \frac{p_a \omega_{ab} C_b}{\mu + \eta_{ab} + \alpha_{ab}} f(C_a, C_b) \right) \\ M_b = \frac{C_b S}{\mu_{mb}} \left(\frac{\omega_b \gamma_b}{(\mu + \eta_b + \alpha_b) + \gamma_a C_a} + \frac{p_b \omega_{ab} C_a}{\mu + \eta_{ab} + \alpha_{ab}} f(C_a, C_b) \right) \\ I_{sa} = \frac{\lambda_a M_a S_a}{\mu_a + \theta_a + \delta_{sa}} \\ C_a = \frac{\beta_a \lambda_a M_a S_a}{(\mu_a + \theta_a + \delta_{sa})(\mu_{ca} + \rho_a)} \\ I_{sb} = \frac{\lambda_b M_b S_b}{\mu_b + \theta_b + \delta_{sb}} \\ C_b = \frac{\beta_b \lambda_b M_b S_b}{(\mu_b + \theta_b + \delta_{sb})(\mu_{cb} + \rho_b)} \\ \Lambda - \mu S - (\gamma_a C_a + \gamma_b C_b) S + \alpha_a I_a + \alpha_b I_b + \alpha_{ab} I_{ab} = 0, \\ \Lambda_a - \lambda_a M_a S_a - (\mu_a + \theta_a) S_a = 0, \\ \Lambda_b - \lambda_b M_b S_b - (\mu_b + \theta_b) S_b = 0, \end{array} \right. \quad (3.22)$$

où

$$f(C_a, C_b) = \frac{1}{(\mu + \eta_a + \alpha_a) + \gamma_b C_b} + \frac{1}{(\mu + \eta_b + \alpha_b) + \gamma_a C_a}.$$

Ainsi,

$$\left\{ \begin{array}{l} C_a = \frac{\beta_a \lambda_a S S_a}{\mu_{ma}(\mu_a + \theta_a + \delta_{sa})(\mu_{ca} + \rho_a)} \left(\frac{\omega_a \gamma_a}{(\mu + \eta_a + \alpha_a) + \gamma_b C_b} + \frac{p_a \omega_{ab} C_b}{\mu + \eta_{ab} + \alpha_{ab}} f(C_a, C_b) \right) C_a \\ C_b = \frac{\beta_b \lambda_b S S_b}{\mu_{mb}(\mu_b + \theta_b + \delta_{sb})(\mu_{cb} + \rho_b)} \left(\frac{\omega_b \gamma_b}{(\mu + \eta_b + \alpha_b) + \gamma_a C_a} + \frac{p_b \omega_{ab} C_a}{\mu + \eta_{ab} + \alpha_{ab}} f(C_a, C_b) \right) C_b. \end{array} \right. \quad (3.23)$$

Soit E^* un équilibre du système (3.21). Posons

$$R_{kl}(E^*) = \frac{\beta_k \lambda_k S^* S_k^*}{\mu_{mk}(\mu_k + \theta_k + \delta_{sk})(\mu_{ck} + \rho_k)} \left(\frac{\omega_k \gamma_k}{(\mu + \eta_k + \alpha_k) + \gamma_l C_l^*} + \frac{p_k \omega_{ab} C_l^*}{\mu + \eta_{ab} + \alpha_{ab}} f(C_l^*, C_k^*) \right). \quad (3.24)$$

Les équations (3.23) conduisent à 4 cas de figure :

$$\left\{ \begin{array}{l} C_a^* = 0 \\ C_b^* = 0 \end{array} \right. \quad \text{or} \quad \left\{ \begin{array}{l} R_{ab}(E^*) = 1 \\ C_b^* = 0 \end{array} \right. \quad \text{or} \quad \left\{ \begin{array}{l} C_a^* = 0 \\ R_{ba}(E^*) = 1 \end{array} \right. \quad \text{or} \quad \left\{ \begin{array}{l} R_{ab}(E^*) = 1 \\ R_{ba}(E^*) = 1 \end{array} \right.$$

Les second et troisième cas sont symétriques et nous font penser au cas de l'équilibre endémique pour le modèle d'une seule souche parentale (3.5). Ainsi, les 3 premiers cas nous font voir que le système (3.21)

admet un équilibre sans maladie $E_{(a,b)}^0$, un unique équilibre endémique frontalier $E_{(a,b)}^a$ avec uniquement la souche a si et seulement si $\mathcal{R}_0^{(a)} > 1$, et un unique équilibre endémique frontalier $E_{(a,b)}^b$ avec la souche b si et seulement si $\mathcal{R}_0^{(b)} > 1$.

3.2.10 Stabilité des équilibres frontaliers

Etudions dans cette partie la stabilité des équilibres frontaliers. En utilisant la méthode de Van Den Driessche et Watmough (voir [206]), le taux de reproduction de base du système (3.21) est donnée par

$$\mathcal{R}_0^{(a,b)} = \max(\mathcal{R}_0^{(a)}, \mathcal{R}_0^{(b)}) \quad (3.25)$$

où $\mathcal{R}_0^{(k)}$, $k \in \{a, b\}$ est donné par (3.6).

Remarque 13 : Remarquons que $\mathcal{R}_{ab}(E_{(a,b)}^0) = \mathcal{R}_0^{(a)}$, $\mathcal{R}_{ba}(E_{(a,b)}^0) = \mathcal{R}_0^{(b)}$. De plus, d'après le théorème [?, Theorem 2], l'équilibre sans maladie du système (3.21), $E_{(a,b)}^0$ est localement asymptotiquement stable si $\mathcal{R}_0^{(a,b)} < 1$ et instable si $\mathcal{R}_0^{(a,b)} > 1$.

Théorème 16 Soient $(k, l) \in \{a, b\}$, $k \neq l$. L'équilibre frontalier $E_{(a,b)}^k = (S^{k*}, S_a^{k*}, S_b^{k*}, I_k^{k*}, M_k^{k*}, I_{sk}^{k*}, C_k^{k*}, 0, 0, 0, 0)$ est localement asymptotiquement stable dans $\mathcal{D}^{(a,b)}$ si et seulement si

$$R_k^{(l)} < \frac{1}{1 + \left(\frac{1}{\mu_*^{(1k)}} + \frac{1}{\mu_*^{(1l)}} \right) \frac{p_l \lambda_l \mu_*^{(1l)} \omega_{ab} \gamma_k C_k^{k*}}{\omega_l \mu^{(5ab)}}},$$

$$\text{où } R_k^{(l)} = \frac{\lambda_l \beta_l \omega_l \gamma_l S^{k*} S_l^{k*}}{\mu_*^{(1l)} \mu_*^{(2l)} \mu^{(3l)} \mu_*^{(4l)}}.$$

Proof 7 Posons $X = (S_b, S, S_a, I_a, M_a, I_{sa}, C_a, I_{ab}, I_b, M_b, I_{sb}, C_b)$.

Nous avons $E_{(a,b)}^k = (S_l^{k*}, S^{k*}, S_k^{k*}, I_k^{k*}, M_k^{k*}, I_{sk}^{k*}, C_k^{k*}, 0, 0, 0, 0, 0) = (S_l^{k*}, E^{(k)*}, 0, 0, 0, 0, 0)$.

Soit $\mathcal{J}_{(a,b)}^{(k)}$ la matrice jacobienne du système à l'équilibre endémique $E_{(a,b)}^k$. $\mathcal{J}_{(a,b)}^{(k)} = \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} \\ 0 & A_{22} \end{pmatrix}$,

$$A_{11} = \begin{pmatrix} -\mu^{(3)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_*^{(1)} & 0 & \alpha_k & 0 & 0 & -\gamma_k S^* \\ 0 & 0 & -\mu_*^{(2)} & 0 & -\lambda_k S_k^* & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_k C_k^* & 0 & -\mu^{(1k)} & 0 & 0 & \gamma_k S^* \\ 0 & 0 & 0 & \omega_k & -\mu^{(2k)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_k M_k^* & 0 & \lambda_k S_k^* & -\mu^{(3k)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_k & -\mu_*^{(4k)} \end{pmatrix} = \mathcal{J}_{(k)}^*,$$

où $-\mu^{(3)}$ est une valeur propre négative de A_{11} . La stabilité de A_{11} est donc réduite à celle de la matrice

$$A'_{11} = \begin{pmatrix} -\mu_*^{(1)} & 0 & \alpha_k & 0 & 0 & -\gamma_k S^* \\ -\mu_*^{(2)} & 0 & -\lambda_k S_k^* & 0 & 0 & 0 \\ \gamma_k C_k^* & 0 & -\mu^{(1k)} & 0 & 0 & \gamma_k S^* \\ 0 & 0 & \omega_k & -\mu^{(2k)} & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_k M_k^* & 0 & \lambda_k S_k^* & -\mu^{(3k)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_k & -\mu_*^{(4k)} \end{pmatrix}.$$

La matrice A'_{11} est la jacobienne du système (3.5) au point $E^{(k)}$ et elle est localement asymptotiquement stable si $\mathcal{R}_0^{(k)} > 1$. Ainsi, lorsque $\mathcal{R}_0^{(k)} > 1$, $\mathcal{J}_{(k)}^*$ est stable.

$$A_{22} = \begin{pmatrix} -\mu^{(5ab)} & \gamma_k C_k^{k*} & 0 & 0 & \gamma_l I_k^{k*} \\ 0 & -\mu_*^{(1l)} & 0 & 0 & \gamma_l I S^{k*} \\ p_l \omega_{ab} & \omega_l & -\mu^{(2l)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_l S_l^{k*} & -\mu^{(3l)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_l & -\mu^{(4l)} \end{pmatrix}, \text{ où } \mu^{(1l)} = \mu + \eta_l + \alpha_l + \gamma_k C_k^{k*}, \mu^{(5ab)} = \mu + \eta_{ab} + \alpha_{ab}, \mu^{(2l)} = \mu_{ml}, \mu^{(3l)} = \mu_l + \theta_l + \delta_{sl}, \mu^{(4l)} = \mu_{cl} + \rho_l.$$

La matrice A_{22} est de Metzler et peut se mettre sous la forme bloc suivante $A_{22} = \begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix}$.

$$\text{Remarquons que } D - CA^{-1}B = \begin{pmatrix} -\mu_*^{(2l)} & 0 & \Gamma \\ \lambda_l S_l^{k*} & -\mu^{(3l)} & 0 \\ 0 & \beta_l & -\mu_*^{(4l)} \end{pmatrix}, \text{ avec}$$

$$\Gamma = \frac{\omega_l \gamma_l S^{k*}}{\mu_*^{(1l)}} + \frac{p_l \omega_{ab} \gamma_l \gamma_k C_k^{k*} S^{k*}}{\mu^{(5ab)} \mu_*^{(1l)}} + \frac{p_l \omega_{ab} \gamma_k I_k^{k*}}{\mu^{(5ab)}}.$$

Le polynôme caractéristique est

$$\tilde{P}_l(\lambda) = -\left((\lambda + \mu_*^{(2l)})(\lambda + \mu^{(3l)})(\lambda + \mu^{(4l)}) - \Gamma \lambda_l \beta_l S_l^{k*}\right),$$

qui se met sous la forme

$$\tilde{P}_l(\lambda) = -(D_3 \lambda^3 + D_2 \lambda^2 + D_1 \lambda + D_0), \quad (3.26)$$

où

$$\begin{aligned} D_3 &= 1 \\ D_2 &= \mu_*^{(2l)} + \mu^{(3l)} + \mu_*^{(4l)} \\ D_1 &= \mu_*^{(2l)} \mu^{(3l)} + \mu_*^{(2l)} \mu_*^{(4l)} + \mu^{(3l)} \mu_*^{(4l)} \\ D_0 &= \mu_*^{(2l)} \mu^{(3l)} \mu_*^{(4l)} - \lambda_l \beta_l \Gamma S_l^{k*} \end{aligned} \quad (3.27)$$

D'après le critère de Routh Hurwitz, l'équilibre frontalier $E_{(a,b)}^k$ est localement asymptotiquement stable si et seulement si $D_0 > 0$, $D_2 > 0$ et $D_2 D_1 > D_0 D_3$. Les conditions $D_2 > 0$, $D_2 D_1 > D_0 D_3$ et $D_0 > 0$ conduisent à $\frac{\lambda_l \beta_l \Gamma S_l^{k*}}{\mu_*^{(2l)} \mu^{(3l)} \mu_*^{(4l)}} < 1$, qui est équivalent à

$$\frac{\lambda_l \beta_l \omega_l \gamma_l S^{k*} S_l^{k*}}{\mu_*^{(1l)} \mu_*^{(2l)} \mu^{(3l)} \mu_*^{(4l)}} + \frac{p_l \lambda_l \beta_l \omega_{ab} \gamma_l \gamma_k C_k^{k*} S^{k*} S_l^{k*}}{\mu_*^{(1l)} \mu_*^{(2l)} \mu^{(3l)} \mu_*^{(4l)} \mu^{(5ab)}} + \frac{p_l \lambda_l \beta_l \omega_{ab} \gamma_k I_k^{k*} S_l^{k*}}{\mu_*^{(2l)} \mu^{(3l)} \mu_*^{(4l)} \mu^{(5ab)}} < 1.$$

$$\text{Posons } \mathcal{R}_k^{(l)} = \frac{\lambda_l \beta_l \omega_l \gamma_l S^{k*} S_l^{k*}}{\mu_*^{(1l)} \mu_*^{(2l)} \mu^{(3l)} \mu_*^{(4l)}}.$$

$$\text{Ainsi, } \mathcal{J}_{(a,b)}^{(k)} \text{ est stable si et seulement si } \mathcal{R}_k^{(l)} < \frac{1}{1 + \left(\frac{1}{\mu^{(1k)}} + \frac{1}{\mu^{(1l)}}\right) \frac{p_l \lambda_l \mu^{(1l)} \omega_{ab} \gamma_k C_k^{k*}}{\omega_l \mu^{(5ab)}}}.$$

3.2.11 Stabilité globale de l'équilibre sans maladie

Le but de cette partie est de démontrer le résultat de stabilité globale asymptotique pour les systèmes différentielles autonomes [?, ?].

$$\text{Posons } X = (S, S_k, S_l, I_k, M_k, I_{sk}, C_k) \text{ et } Y = (I_{ab}, I_l, M_l, I_{sl}, C_l)$$

Le système (3.21) peut se mettre sous la forme

$$\begin{cases} \dot{X} = A_1(X, Y)X + A_{12}(X, Y)Y \\ \dot{Y} = A_2(X, Y)Y \end{cases} \quad (3.28)$$

où $A_2 = \begin{pmatrix} -\mu^{(5ab)} & \gamma_k C_k & 0 & 0 & \gamma_l I_k \\ 0 & -\mu^{(1l)} & 0 & 0 & \gamma_l S \\ p_l \omega_{ab} & \omega_l & -\mu^{(2l)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_l S_l & -\mu^{(3l)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_l & -\mu^{(4l)} \end{pmatrix}$, and $\mu^{(5ab)} = \mu + \eta_{ab} + \alpha_{ab}$, $\mu^{(1l)} = \mu + \eta_l + \alpha_l + \gamma_k C_k$, $\mu^{(2l)} = \mu_{ml}$, $\mu^{(3l)} = \mu_l + \theta_l + \delta_{sl}$, $\mu^{(4l)} = \mu_{cl} + \rho_l$.

Proposition 4 *Le système (3.21) est asymptotiquement autonome avec pour système limite (3.5) uniquement avec la souche k si et seulement si $\mathcal{R}_*^{(l)} < \frac{1}{1 + \frac{p_l \omega_{ab} \gamma_k C_0}{\mu^{(5ab)}} + \frac{p_l \omega_{ab} \mu_0^{(1l)}}{\mu^{(5ab)} \omega_l}}$.*

Proof 8 : Soit la matrice M donnée par : $M = \begin{pmatrix} -\mu^{(5ab)} & \gamma_k C_0 & 0 & 0 & \gamma_l S^{(0)} \\ 0 & -\mu_0^{(1b)} & 0 & 0 & \gamma_l b S^{(0)} \\ p_l \omega_{ab} & \omega_l & -\mu_0^{(2l)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_l S_l^{(0)} & -\mu^{(3l)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_l & -\mu_0^{(4l)} \end{pmatrix}$, où $\mu_0^{(1l)} = \mu + \eta_b + \alpha_b$, $\mu_0^{(2l)} = \mu_{mb}$, $\mu_0^{(4l)} = \mu_{cb} + \rho_b$.

La matrice M est telle que $\dot{Y} < MY$. M est une matrice de Metzler de forme bloc $M = \begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix}$.

De même, $D - CA^{-1}B = \begin{pmatrix} -\mu_0^{(2l)} & 0 & \Gamma \\ \lambda_l S_l^{(0)} & -\mu^{(3l)} & 0 \\ 0 & \beta_l & -\mu_0^{(4l)} \end{pmatrix}$.

Soit $\Gamma = \frac{\omega_l \gamma_l S^{(0)}}{\mu_0^{(1l)}} + \frac{p_l \omega_{ab} \gamma_k \gamma_l S^{(0)} C_0}{\mu_0^{(1l)} \mu^{(5ab)}} + \frac{p_l \omega_{ab} \gamma_l S^{(0)}}{\mu^{(5ab)}}$.

Le polynôme caractéristique de cette matrice est donné par :

$$P(\lambda) = - \left((\lambda + \mu_0^{(2l)})(\lambda + \mu^{(3l)})(\lambda + \mu_0^{(4l)}) - \lambda_l \beta_b \Gamma S_l^{(0)} \right), \text{ ou encore}$$

$$P_h(\lambda) = -(D_3 \lambda^4 + D_2 \lambda^3 + D_1 \lambda^2 + D_0), \quad (3.29)$$

avec

$$\begin{aligned} D_3 &= 1 \\ D_2 &= \mu_0^{(2l)} + \mu^{(3l)} + \mu_0^{(4l)} \\ D_1 &= \mu_0^{(2l)} \mu^{(3l)} + \mu_0^{(2l)} \mu_0^{(4l)} + \mu^{(3l)} \mu_0^{(4l)} \\ D_0 &= \mu_0^{(2l)} \mu^{(3l)} \mu_0^{(4l)} - \lambda_l \beta_l \Gamma S_l^{(0)}. \end{aligned} \quad (3.30)$$

Puisque $D_0 > 0$, $D_2 > 0$ et $D_2 D_1 > D_0 D_3$, nous pouvons conclure par le critère de Routh Hurwitz que les racines du polynôme $((D_3 \lambda^4 + D_2 \lambda^3 + D_1 \lambda^2 + D_0))$ sont toutes à partie réelle négative.

Les conditions $D_2 > 0$, $D_2 D_1 > D_0 D_3$ et $D_0 > 0$ impliquent

$$\frac{\omega_l \gamma_l \lambda_l \beta_l S_l^{(0)} S^{(0)}}{\mu_0^{(1l)} \mu_0^{(2l)} \mu^{(3l)} \mu_0^{(4l)}} + \frac{p_l \omega_{ab} \gamma_k \gamma_l \lambda_l \beta_l S_l^{(0)} S^{(0)} C_0}{\mu_0^{(1l)} \mu_0^{(2l)} \mu^{(3l)} \mu_0^{(4l)} \mu^{(5ab)}} + \frac{p_l \omega_{ab} \gamma_l \lambda_l \beta_l S_l^{(0)} S^{(0)}}{\mu_0^{(2l)} \mu^{(3l)} \mu_0^{(4l)} \mu^{(5ab)}} < 1 \quad (3.31)$$

Posons

$$\mathcal{R}_*^{(l)} = \frac{\omega_l \gamma_l \lambda_l \beta_l S_l^0 S^{(0)}}{\mu_0^{(1l)} \mu_0^{(2l)} \mu^{(3l)} \mu_0^{(4l)}} \quad (3.32)$$

L'équation (3.31) est équivalente à $\mathcal{R}_*^{(l)} < \frac{1}{1 + \frac{p_l \omega_{ab} \gamma_b C_0}{\mu^{(5ab)}} + \frac{p_l \omega_{ab} \mu_0^{(1l)}}{\mu^{(5ab)} \omega_l}}$.

Ainsi, $Y(t) \rightarrow 0$ lorsque $t \rightarrow \infty$. D'où

$$\begin{cases} \dot{X} = A_1(X, 0)X, \\ \dot{Y} = 0, \end{cases} \quad (3.33)$$

est le système limite lorsque $t \rightarrow \infty$ du système (3.28). Le système (3.33) provient de (3.5) où on a rajouté l'équation $\dot{Y} = 0$.

Les solutions du système (3.21) approchent l'équilibre asymptotiquement stable du système (3.5) avec uniquement la souche k , de sorte que les solutions convergent vers $(E_k^0, 0, 0, 0, 0) = E_{(a,b)}^0$ si $\mathcal{R}_0^{(k)} < 1$ et vers $(E^k, 0, 0, 0, 0) = E_{(a,b)}^k$ if $\mathcal{R}_0^{(k)} > 1$.

Théorème 17 *L'équilibre sans maladie est asymptotiquement stable dans $\mathcal{D}^{(a,b)}$,*

1. si $\mathcal{R}_0^{(a)} < 1$ et $\mathcal{R}_*^{(b)} < \frac{1}{1 + \frac{p_b \omega_{ab} \gamma_a C_0}{\mu^{(5ab)}} + \frac{p_b \omega_{ab} \mu_0^{(1b)}}{\mu^{(5ab)} \omega_b}}$,
2. si $\mathcal{R}_0^{(b)} < 1$ et $\mathcal{R}_*^{(a)} < \frac{1}{1 + \frac{p_a \omega_{ab} \gamma_b C_0}{\mu^{(5ab)}} + \frac{p_a \omega_{ab} \mu_0^{(1a)}}{\mu^{(5ab)} \omega_a}}$.

De plus, l'équilibre frontalier $E_{(a,b)}^a$ est localement asymptotiquement stable dans $\mathcal{D}^{(a,b)}$ si $\mathcal{R}_0^{(a)} > 1$ et $\mathcal{R}_*^{(b)} < \frac{1}{1 + \frac{p_b \omega_{ab} \gamma_a C_0}{\mu^{(5ab)}} + \frac{p_b \omega_{ab} \mu_0^{(1b)}}{\mu^{(5ab)} \omega_b}}$.

L'équilibre frontalier $E_{(a,b)}^b$ est localement asymptotiquement stable dans $\mathcal{D}^{(a,b)}$ si $\mathcal{R}_0^{(b)} > 1$ et $\mathcal{R}_*^{(a)} < \frac{1}{1 + \frac{p_a \omega_{ab} \gamma_b C_0}{\mu^{(5ab)}} + \frac{p_a \omega_{ab} \mu_0^{(1a)}}{\mu^{(5ab)} \omega_a}}$.

Remarque 14 *L'équilibre de coexistence $\bar{E}_{ab} = (\bar{S}, \bar{I}_a, \bar{I}_b, \bar{I}_{ab}, \bar{M}_a, \bar{M}_b, \bar{S}_a, \bar{I}_{sa}, \bar{S}_b, \bar{I}_{sb}, \bar{C}_a, \bar{C}_b)$ du système (3.21) est obtenu lorsque*

$$\begin{cases} \mathcal{R}_{ab}(E^*) = 1, \\ \mathcal{R}_{ba}(E^*) = 1. \end{cases}$$

Ce résultat sera présenté numériquement.

3.2.12 Le sous modèle avec une souche parental et la souche hybride

Soit $(k, l) \in \{a, b\}, k \neq l$. Le sous modèle avec la souche parentale k et la souche hybride est donné par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \Lambda - \mu S - (\gamma_k C_k + \gamma_h C_h) S + \alpha_k I_k + \alpha_h I_h + \alpha_{kh} I_{kh}, \\ \dot{I}_k = \gamma_k C_k S - \gamma_h C_h I_k - (\mu + \eta_k + \alpha_k) I_k, \\ \dot{I}_h = \gamma_h C_h S - \gamma_k C_k I_h - (\mu + \eta_h + \alpha_h) I_h, \\ \dot{I}_{kh} = \gamma_h C_h I_k + \gamma_k C_k I_h - (\mu + \eta_{kh} + \alpha_{kh}) I_{kh}, \\ \dot{M}_k = \omega_k I_k + q_k \omega_{kh} I_{kh} - \mu_{mk} M_k, \\ \dot{M}_h = \omega_h I_h + q_h \omega_{kh} I_{kh} - \mu_{mh} M_h, \\ \dot{S}_k = \Lambda_k - \lambda_k M_k S_k - p \lambda_h M_h S_k - (\mu_k + \theta_k) S_k, \\ \dot{I}_{sk} = \lambda_k M_k S_k - (\mu_k + \theta_k + \delta_{sk}) I_{sk}, \\ \dot{I}_{skh} = p \lambda_h M_h S_k - (\mu_k + \theta_k + \delta_{skh}) I_{skh}, \\ \dot{S}_l = \Lambda_l - (1-p) \lambda_h M_h S_l - (\mu_l + \theta_l) S_l, \\ \dot{I}_{slh} = (1-p) \lambda_h M_h S_l - (\mu_l + \theta_l + \delta_{slh}) I_{slh}, \\ \dot{C}_k = \beta_k I_{sk} - (\mu_{ck} + \rho_k) C_k, \\ \dot{C}_h = \beta_k I_{skh} + \beta_l I_{slh} - (\mu_{ch} + \rho_h) C_h. \end{array} \right. \quad (3.34)$$

Faisons l'hypothèse additionnelle suivante : $q_k + q_h = 1$.

Il est possible de prouver que le domaine

$$\mathcal{D}^{(k,h)} = \left\{ \begin{array}{l} V \in \mathbb{R}_+^{13} : S + I_k + I_h + I_{kh} \leq \frac{\Lambda}{\mu}, M_k + M_h \leq \frac{\Lambda \omega}{\mu_m \mu}, S_k + I_{sk} + I_{skh} \leq \frac{\Lambda_k}{\mu_k + \theta_k}, \\ S_l + I_{slh} \leq \frac{\Lambda_l}{\mu_l + \theta_l}, C_k + C_h \leq \frac{\beta}{\mu_c} \left(\frac{\Lambda_a}{\mu_a + \theta_a} + \frac{\Lambda_b}{\mu_b + \theta_b} \right) \end{array} \right\}$$

est le domaine d'étude du système (3.34) et est positivement invariant.

L'analyse du système (3.34) est similaire à celle de (3.21). Par conséquent, les résultats de cette partie, ainsi que les démonstrations sont également similaires et peuvent être déduits aisément.

Posons $E^* = (S^*, S_a^*, S_b^*, I_k^*, I_h^*, I_{kh}^*, M_k^*, M_h^*, I_{sk}^*, I_{skh}^*, I_{slh}^*, C_k^*, C_h^*)$ un équilibre de (3.34). Soit

$$\mathcal{R}_{kh}(E^*) = \frac{\beta_k \lambda_k S^* S_k^*}{\mu_{(3k)} \mu_{(2k)}^* \mu_{(4k)}^*} \left(\frac{\omega_k \gamma_k}{\mu_{(1k)}^*} + \frac{q_k \omega_{kh} C_h^*}{\mu_{(5kh)}} f(C_k^*, C_h^*) \right) \quad (3.35)$$

et

$$\mathcal{R}_{hk}(E^*) = \frac{\lambda_h S^*}{\mu_{(4h)}^* \mu_{(2h)}^*} \left(\frac{p \beta_{ah} S_a^*}{\mu_{(3ah)}} + \frac{(1-p) \beta_{bh} S_b^*}{\mu_{(3bh)}} \right) \left(\frac{\omega_h \gamma_h}{\mu_{(1h)}^*} + \frac{q_h \omega_{kh} C_k^*}{\mu_{(5kh)}} f(C_k^*, C_h^*) \right), \quad (3.36)$$

où $\mu_{(1k)}^* = \mu + \eta_k + \alpha_k + \gamma_h C_h^*$, $\mu_{(5kh)} = \mu + \eta_{kh} + \alpha_{kh}$, $\mu_{(2k)} = \mu_{mk}$, $\mu_{(3k)} = \mu_k + \theta_k + \delta_{sk}$, $\mu_{(4k)} = \mu_{ck} + \rho_k$,

$$\begin{aligned}\mu_{(1h)}^* &= \mu + \eta_h + \alpha_h + \gamma_k C_k^{k*}, \quad \mu_{(2h)} = \mu_{mh}, \quad \mu_{(3ah)} = \mu_a + \theta_a + \delta_{sah}, \\ \mu_{(3bh)} &= \mu_b + \theta_b + \delta_{sbh}, \quad \mu_{(4h)} = \mu_{ch} + \rho_h.\end{aligned}$$

Ainsi, E^* est solution du système

$$\begin{cases} C_k^* = \mathcal{R}_{kh}(E^*)C_k^*, \\ C_h^* = \mathcal{R}_{hk}(E^*)C_h^*. \end{cases} \quad (3.37)$$

Lemme 5 *Considérons le système (3.34).*

- L'équilibre sans maladie existe toujours et est donné par $E_{(k,h)}^0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, \frac{\Lambda_k}{\mu_k + \theta_k}, \frac{\Lambda}{\mu_l + \theta_l}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right)$.
- Il existe un unique équilibre $E_{(k,h)}^h = (E^h, 0, 0, 0, 0)$ avec uniquement la souche hybride h si $\mathcal{R}_0^{(h)} > 1$.
- Il existe un unique équilibre $E_{(k,h)}^k = (E^k, 0, 0, 0, 0, 0)$ avec uniquement la souche parentale k si $\mathcal{R}_0^{(k)} > 1$.

Le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_0^{(k,h)}$ de (3.34) est donné par

$$\mathcal{R}_0^{(k,h)} = \max \left(\mathcal{R}_0^{(k)}, \mathcal{R}_0^{(h)} \right).$$

Le théorème qui suit traite de la stabilité des équilibres.

Théorème 18 *Considérons le modèle (3.34).*

- L'équilibre sans maladie $E_{(k,h)}^0$ est localement asymptotiquement stable si $\mathcal{R}_0^{(k,h)} < 1$ et instable si $\mathcal{R}_0^{(k,h)} > 1$.
- L'équilibre frontalier $E_{(k,h)}^k$ est localement asymptotiquement stable dans $\mathcal{D}^{(k,h)}$ si $\mathcal{R}_k^{(h)} < 1$, et instable si $\mathcal{R}_k^{(h)} > 1$, où

$$\mathcal{R}_k^{(h)} = \mathcal{R}_{kh}(E_{(k,h)}^k).$$

- L'équilibre frontalier $E_{(k,h)}^h$ est localement asymptotiquement stable dans $\mathcal{D}^{(k,h)}$ si et seulement si $\mathcal{R}_h^{(k)} < 1$ et instable si $\mathcal{R}_h^{(k)} > 1$, avec

$$\mathcal{R}_h^{(k)} = \mathcal{R}_{hk}(E_{(k,h)}^h).$$

3.3 Analyse du modèle complet

Dans cette partie, nous analyserons le système complet (4.1)-(3.4). Posons $z = (C_a, C_b, C_h)$; alors

$$h_a(z) = \frac{1}{\mu^{(1a)} + \gamma_b C_b + \gamma_h C_h}, \quad h_b(z) = \frac{1}{\mu^{(1b)} + \gamma_a C_a + \gamma_h C_h}, \quad h_h(z) = \frac{1}{\mu^{(1h)} + \gamma_b C_b + \gamma_a C_a},$$

$$h_{ab}(z) = \frac{1}{\mu^{(5ab)} + \gamma_h C_h} (h_a(z) + h_b(z)), \quad h_{ah}(z) = \frac{1}{\mu^{(5ah)} + \gamma_b C_b} (h_a(z) + h_h(z)),$$

$$h_{bh}(z) = \frac{1}{\mu^{(5bh)} + \gamma_a C_a} (h_b(z) + h_h(z)), \quad h_{abh}(z) = \frac{1}{\mu^{(5abh)}} \begin{pmatrix} \left(\frac{1}{\mu^{(5ab)} + \gamma_h C_h} + \frac{1}{\mu^{(5ah)} + \gamma_b C_b} \right) h_a(z) \\ + \left(\frac{1}{\mu^{(5ab)} + \gamma_h C_h} + \frac{1}{\mu^{(5bh)} + \gamma_a C_a} \right) h_b(z) \\ + \left(\frac{1}{\mu^{(5ah)} + \gamma_b C_b} + \frac{1}{\mu^{(5bh)} + \gamma_a C_a} \right) h_h(z) \end{pmatrix}$$

et

$$f_a(z) = \frac{\beta_a \lambda_a \gamma_a S S_a}{\mu_{ma}(\mu_a + \theta_a + \delta_{sa})(\mu_{ca} + \rho_a)} L_a(z), \quad (3.38)$$

et

$$L_a(z) = \omega_a h_a(z) + p_a \gamma_b \omega_{ab} C_b h_{ab}(z) + q_a \gamma_h \omega_{ah} C_h h_{ah}(z) + r_a \gamma_b \gamma_h \omega_{abh} C_b C_h h_{abh}(z).$$

De même,

$$f_b(z) = \frac{\beta_b \lambda_b \gamma_b S S_b}{\mu_{mb}(\mu_b + \theta_b + \delta_{sb})(\mu_{cb} + \rho_b)} L_b(z), \quad (3.39)$$

où

$$L_b(u) = \omega_b h_b(z) + p_b \gamma_a \omega_{ab} C_a h_{ab}(z) + q_b \gamma_h \omega_{bh} C_h h_{bh}(z) + r_b \gamma_a \gamma_h \omega_{abh} C_a C_h h_{abh}(z),$$

$$f_h(z) = \frac{\lambda_h C_h S}{\mu_{mh}(\mu_{ch} + \rho_h)} \left(\frac{p \beta_{ah} S_a}{(\mu_a + \theta_a + \delta_{sah})} + \frac{(1-p) \beta_{bh} S_b}{(\mu_b + \theta_b + \delta_{sbh})} \right) L_h(z), \quad (3.40)$$

$$L_h(z) = \gamma_h \omega_h h(z) + (1 - q_a) \gamma_a \gamma_h \omega_{ah} C_a h_{ah}(z) + (1 - q_b) \gamma_b \gamma_h \omega_{bh} C_b h_{bh}(z)$$

$$+ (1 - r_a - r_b) \gamma_a \gamma_b \gamma_h \omega_{abh} C_a C_b C_h h_{abh}(z)$$

$$+ (1 - p_a - p_b) \gamma_a \gamma_b \omega_{ab} C_a C_b h_{ab}(z).$$

Soit $E = (S, I_a, I_b, I_h, I_{ab}, I_{ah}, I_{bh}, I_{abh}, M_a, M_b, M_h, S_a, I_{sa}, I_{sah}, S_b, I_{sb}, I_{sbh}, C_a, C_b, C_h)$ un équilibre du système (4.1)-(3.4). Alors E est solution du système

$$\begin{cases} (1 - f_a(z)) C_a = 0 \\ (1 - f_b(z)) C_b = 0 \\ (1 - f_h(z)) C_h = \frac{(1 - p_a - p_b) \lambda_h \gamma_a \gamma_b \omega_{ab} C_a C_b h_{ab}(z) S}{\mu_{mh}(\mu_{ch} + \rho_h)} \left(\frac{p \beta_{ah} S_a}{(\mu_a + \theta_a + \delta_{sah})} + \frac{(1 - p) \beta_{bh} S_b}{(\mu_b + \theta_b + \delta_{sbh})} \right) \end{cases} \quad (3.41)$$

Nous avons le lemme suivant.

Lemme 6 *Il existe un équilibre sans maladie pour le modèle complet (4.1)-(3.4) donné par $E_{(a,b,h)}^0 = (S^0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, S_a^0, 0, 0, S_b^0, 0, 0, 0, 0, 0)$.*

Nous pouvons tel que dans la partie précédente, démontrer les résultats suivants.

— Le polynôme caractéristique de la matrice de prochaine génération est donné par

$$\chi_{abh}(\lambda) = \chi_a(\lambda) \chi_b(\lambda) \chi_h(\lambda).$$

Ainsi, le taux de reproduction de base du modèle (4.1)-(3.4) est :

$$\mathcal{R}_0^{(a,b,h)} = \max \left(\mathcal{R}_0^{(a)}, \mathcal{R}_0^{(b)}, \mathcal{R}_0^{(h)} \right) \quad (3.42)$$

— Le polynôme caractéristique de la matrice jacobienne, évaluée à l'équilibre sans maladie est donné par :

$$P_{0,abh}(\lambda) = (\mu_{(1)} + \lambda)(\mu_{(2)} + \lambda)(\mu_{(3)} + \lambda)(\mu_{(5ab)} + \lambda)(\mu_{(5ah)} + \lambda)(\mu_{(5bh)} + \lambda)(\mu_{(5abh)} + \lambda) \times P_{0,a}(\lambda)P_{0,b}(\lambda)P_{0,h}(\lambda).$$

D'où le lemme suivant.

Lemme 7 *L'équilibre sans maladie est localement asymptotiquement stable si $\mathcal{R}_0^{(a,b,h)} < 1$ et instable si $\mathcal{R}_0^{(a,b,h)} > 1$.*

Nous avons le théorème suivant.

Théorème 19 : *considérons le système (4.1)-(3.4).*

- Si $\mathcal{R}_*^{(a)} < \frac{1}{1 + \frac{\mu^{(1a)}}{\omega_a} (K_{1a}(a, b, h) + C_0 K_{2a}(a, b, h))}$, le système est asymptotiquement autonome avec comme système limite (3.34) de souche parentale b , ainsi que la souche hybride.
- Si $\mathcal{R}_*^{(b)} < \frac{1}{1 + \frac{\mu^{(1b)}}{\omega_b} (K_{1b}(a, b, h) + C_0 K_{2b}(a, b, h))}$, le système est asymptotiquement autonome avec comme système limite (3.34) de souche parentale a , ainsi que la souche hybride.
- Si $\mathcal{R}_*^{(h)} < \frac{1}{1 + \frac{\mu^{(1h)}}{\omega_h} (K_{1h}(a, b, h) + C_0 K_{2h}(a, b, h))}$ et $p_a + p_b = 1$, le système est asymptotiquement autonome avec comme système limite (3.21) et deux souches parentales.

Proof 9 : Soient $Y_a = (I_a, I_{ab}, I_{ah}, I_{abh}, M_a, I_{sa}, C_a)$ et $X = (S, I_b, I_h, I_{bh}, M_b, M_h, S_a, I_{sah}, S_b, I_{sb}, I_{sbh}, C_b, C_h)$.

Le système (4.1)-(3.4) peut se mettre sous la forme :

$$\begin{cases} \dot{X} = A_1(X, Y_a)X + A_{12}(X, Y_a)Y_a, \\ \dot{Y}_a = A_2(X, Y_a)Y_a, \end{cases} \quad (3.43)$$

$$\text{où } A_2 = \begin{pmatrix} -\mu^{(1a)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma_a S \\ \gamma_b C_b & -\mu^{(5ab)} & 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma_a I_b \\ \gamma_h C_h & 0 & -\mu^{(5ah)} & 0 & 0 & 0 & \gamma_a I_h \\ 0 & \gamma_h C_h & \gamma_b C_b & -\mu^{(5abh)} & 0 & 0 & \gamma_a I_{bh} \\ \omega_a & p_a \omega_{ab} & q_a \omega_{ah} & r_a \omega_{abh} & -\mu^{(2a)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda_a S_a & -\mu^{(3a)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_a & -\mu^{(4a)} \end{pmatrix}, \text{ et } \mu^{(5ab)} = \mu + \eta_{ab} + \alpha_{ab},$$

$$\mu^{(1a)} = \mu + \eta_l + \alpha_l + \gamma_b C_b + \gamma_h C_h, \mu^{(2a)} = \mu_{ma}, \mu^{(3a)} = \mu_a + \theta_a + \delta_{sa}, \mu^{(4a)} = \mu_{ca} + \rho_a.$$

A_2 est une matrice de Metzler. Considérons la matrice M donnée par $M = \begin{pmatrix} -\mu_{(1a)}^0 & 0 & 0 & 0 \\ \gamma_b C_0 & -\mu^{(5ab)} & 0 & 0 \\ \gamma_h C_0 & 0 & -\mu^{(5ah)} & 0 \\ 0 & \gamma_h C_0 & \gamma_b C_0 & -\mu^{(5abh)} \\ \omega_a & p_a \omega_{ab} & q_a \omega_{ah} & r_a \omega_{abh} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$

où $\mu_{(1a)}^0 = \mu + \eta_b + \alpha_b$, $\mu_{(2a)}^0 = \mu_{mb}$, $\mu_{(4a)}^0 = \mu_{cb} + \rho_b$, et

$$C_0 = \frac{\beta}{\mu_c} \left(\frac{\Lambda_a}{\mu_a + \theta_a} + \frac{\Lambda_b}{\mu_b + \theta_b} \right).$$

La matrice M est de Metzler telle que $\dot{Y}_a < MY_a$. D'après [?], la matrice M est stable si et seulement si $\mathcal{R}_{(a,b,h)}^{(a)} < 1$. On obtient

$$\mathcal{R}_{(a,b,h)}^{(a)} = R_*^{(a)} \left(1 + \frac{\mu^{(1a)}}{\omega_a} (K_{1a}(a, b, h) + C_0 K_{2a}(a, b, h)) \right),$$

où

$$K_{1a}(a, b, h) = \left(\frac{p_a \omega_{ab}}{\mu^{(5ab)}} + \frac{q_a \omega_{ah}}{\mu^{(5ah)}} + \frac{r_a \omega_{abh}}{\mu^{(5abh)}} \right),$$

$$K_{2a}(a, b, h) = \left(\frac{p_a \gamma_b \omega_{ab}}{\mu^{(1a)} \mu^{(5ab)}} + \frac{q_a \gamma_h \omega_{ah}}{\mu^{(1a)} \mu^{(5ah)}} + \frac{r_a \gamma_b \omega_{abh}}{\mu^{(5ah)} \mu^{(5abh)}} + \frac{r_a \gamma_h \omega_{abh}}{\mu^{(5ab)} \mu^{(5abh)}} \right),$$

et $\mathcal{R}_*^{(a)}$ défini par (3.32).

Ainsi, $Y_a(t) \rightarrow 0$ lorsque $t \rightarrow \infty$. D'où

$$\begin{cases} \dot{X} = A_1(X, 0)X, \\ \dot{Y}_a = 0, \end{cases} \quad (3.44)$$

est le système limite lorsque $t \rightarrow \infty$ du système (3.43).

Le système (3.44) provient du système (3.34) avec prise en compte de la souche parentale b et de la souche hybride.

La condition $\mathcal{R}_{(a,b,h)}^{(a)} < 1$ est équivalente à $\mathcal{R}_*^{(a)} < \frac{1}{1 + \frac{\mu^{(1a)}}{\omega_a} (K_{1a}(a, b, h) + C_0 K_{2a}(a, b, h))} \leq 1$.

Nous pouvons montrer que

— Le système (3.34) avec la souche parentale a et la souche hybride est le système limite de (4.1-3.2-3.3-3.4) si et seulement si

$$\mathcal{R}_*^{(b)} < \frac{1}{1 + \frac{\mu^{(1b)}}{\omega_b} (K_{1b}(a, b, h) + C_0 K_{2b}(a, b, h))},$$

avec

$$K_{1b}(a, b, h) = \left(\frac{p_b \omega_{ab}}{\mu^{(5ab)}} + \frac{q_b \omega_{bh}}{\mu^{(5bh)}} + \frac{r_b \omega_{abh}}{\mu^{(5abh)}} \right),$$

et

$$K_{2b}(a, b, h) = \left(\frac{p_b \gamma_a \omega_{ab}}{\mu^{(1b)} \mu^{(5ab)}} + \frac{q_b \gamma_h \omega_{bh}}{\mu^{(1b)} \mu^{(5ah)}} + \frac{r_b \gamma_a \omega_{abh}}{\mu^{(5bh)} \mu^{(5abh)}} + \frac{r_b \gamma_h \omega_{abh}}{\mu^{(5ab)} \mu^{(5abh)}} \right).$$

— Le système (3.21) avec deux souches parentales est le système limite de (4.1)-(3.4) si et seulement

si $\mathcal{R}_*^{(h)} < \frac{1}{1 + \frac{\mu^{(1h)}}{\omega_h} (K_{1h}(a, b, h) + C_0 K_{2h}(a, b, h))}$ et $p_a + p_b = 1$, avec

$$K_{1h} = \left(\frac{(1 - q_a) \gamma_a \omega_{ah}}{\mu^{(5ah)}} + \frac{(1 - q_b) \omega_{bh}}{\mu^{(5bh)}} + \frac{(1 - r_a - r_b) \omega_{abh}}{\mu^{(5abh)}} \right),$$

et

$$K_{2h} = \left(\frac{(1 - q_a)\omega_{ah}}{\mu_h\mu^{(5ah)}} + \frac{(1 - q_b)\gamma_b\omega_{bh}}{\mu_h\mu^{(5bh)}} + \frac{(1 - r_a - r_b)\gamma_a\omega_{abh}}{\mu^{(ah)}\mu^{(5abh)}} + \frac{(1 - r_a - r_b)\gamma_a\omega_{abh}}{\mu^{(ah)}\mu^{(5abh)}} \right).$$

Les systèmes (4.1)-(3.4) sont respectivement asymptotiques aux systèmes limites (3.34), (3.21) si

$$\mathcal{R}_*^{(a)} < \frac{1}{1 + \frac{\mu^{(1a)}}{\omega_a} (K_{1a}(a, b, h) + C_0 K_{2a}(a, b, h))},$$

ou

$$\mathcal{R}_*^{(b)} < \frac{1}{1 + \frac{\mu^{(1b)}}{\omega_b} (K_{1b}(a, b, h) + C_0 K_{2b}(a, b, h))},$$

et

$$\mathcal{R}_*^{(h)} < \frac{1}{1 + \frac{\mu^{(1h)}}{\omega_h} (K_{1h}(a, b, h) + C_0 K_{2h}(a, b, h))}.$$

Le système (4.1)-(3.4) est qualitativement équivalent, en terme de dynamique, au système (3.34), (3.21).

Remarque 15 : Soit $(k, l) \in \{a, b, h\}$, $k \neq l$. On a les inégalités suivantes : $\mathcal{R}_0^{(k)} \leq \mathcal{R}_*^{(k)}$ et $\mathcal{R}_l^{(k)} \leq \mathcal{R}_*^{(k)}$.

Théorème 20 L'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable si les conditions suivantes sont satisfaites

$$\begin{aligned} - \mathcal{R}_0^{(a,b)} < 1 \text{ et } \mathcal{R}_*^{(h)} &< \frac{1}{1 + \frac{\mu^{(1h)}}{\omega_h} (K_{1h}(a, b, h) + C_0 K_{2h}(a, b, h))}; \\ - \mathcal{R}_0^{(a,h)} < 1 \text{ et } \mathcal{R}_*^{(b)} &< \frac{1}{1 + \frac{\mu^{(1b)}}{\omega_b} (K_{1b}(a, b, h) + C_0 K_{2b}(a, b, h))}; \\ - \mathcal{R}_0^{(b,h)} < 1 \text{ et } \mathcal{R}_*^{(a)} &< \frac{1}{1 + \frac{\mu^{(1a)}}{\omega_a} (K_{1a}(a, b, h) + C_0 K_{2a}(a, b, h))}. \end{aligned}$$

Lemme 8 Il existe trois équilibres frontaliers lorsque $\mathcal{R}_0^{(a,b,h)} > 1$:

- Si $\mathcal{R}_0^{(a)} > 1$, il existe un équilibre E_a avec uniquement la souche parentale a .
- Si $\mathcal{R}_0^{(b)} > 1$, il existe un équilibre E_b avec uniquement la souche parentale b .
- Si $\mathcal{R}_0^{(h)} > 1$, il existe un équilibre E_h avec uniquement la souche hybride h .

La stabilité de ces équilibre est donnée dans le théorème suivant.

Théorème 21 — Si $\mathcal{R}_0^{(a)} > 1$, $\mathcal{R}_a^{(b)} < 1$ and $\mathcal{R}_a^{(h)} < 1$, E_a est localement asymptotiquement stable.

- Si $\mathcal{R}_0^{(b)} > 1$, $\mathcal{R}_b^{(a)} < 1$ et $\mathcal{R}_b^{(h)} < 1$, E_b est localement asymptotiquement stable.
- Si $\mathcal{R}_0^{(h)} > 1$, $\mathcal{R}_h^{(a)} < 1$ et $\mathcal{R}_h^{(b)} < 1$, E_h est localement asymptotiquement stable.

3.4 Simulations numériques

Afin d'illustrer les résultats de l'analyse précédente, des simulations numériques des sous-modèles et du modèle complet ont été réalisées. Les valeurs des paramètres utilisés pour les simulations sont présentées dans le tableau 1.

Table 1 : Valeurs des paramètres utilisés dans les simulations numériques de la schistosomiase modèle (et leurs sources correspondantes).

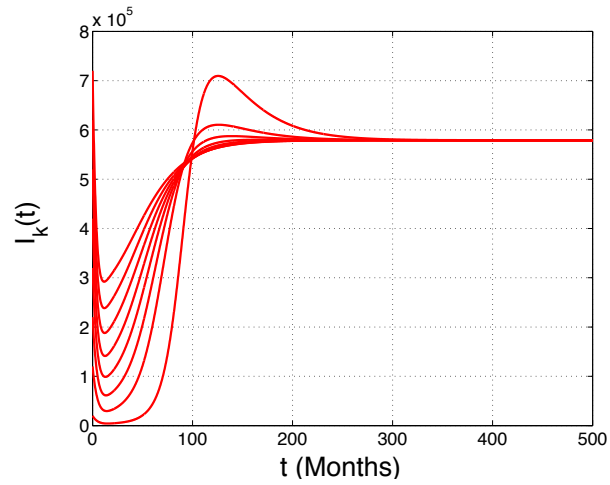
Symboles	valeur	référence	Symboles	Valeur	reference
Λ	2.431×10^4	[246]	μ_k	0.012	[213]
μ	1.126×10^{-3}	[246]	Λ_k	5.66×10^5	[251]
γ_k	1.2×10^{-7}	Supposé	θ_k	0.21	supposé
α_k	0.131	[239]	δ_{sk}	0.004012	Supposé
η_k	0.039	Supposé	β_k	78	[213]
w_k	209	[247], [248],	μ_{ck}	0.12	[249]
μ_{mk}	27	[249], [250]	ρ_k	0.005	Supposé
λ_k	6.15×10^{-8}	Supposé			

Dans la figure 3.1, en utilisant différentes conditions initiales, nous avons fixé tous les paramètres sauf γ_k . Les autres valeurs de paramètre sont comme indiqué dans le tableau 1. Le premier graphique (a) est produit en utilisant $\gamma_k = 1,2 \times 10^{-7}$ résultant en $\mathcal{R}_0 = 2,6688 > 1$; ainsi, la maladie ne conduit pas à l'extinction, comme l'indique clairement le graphique (a). Mais, quand $\gamma_k = 2,2 \times 10^{-9}$ nous avons $\mathcal{R}_0 = 0,9820 < 1$. Ceci, bien sûr, conduit à l'extinction de la maladie (voir Fig. 3.1 (b)).

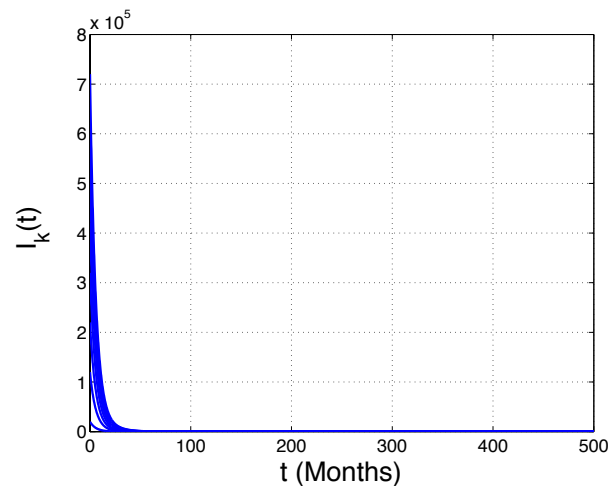
La figure 3.2 montre la sensibilité de \mathcal{R}_0 aux changements de paramètres λ_k et γ_k . Nous pouvons observer que la réduction du taux de contact entre l'homme et les cercaires est bénéfique pour éradiquer la maladie. Ainsi, une mesure consisterait à organiser des campagnes de sensibilisation. Pour que les humains ne pénètrent plus dans les étangs d'eau sale. Une autre mesure consiste à tuer les escargots dans l'eau. Cette méthode réduira le taux de contact entre l'escargot et les miracidies. Cette deuxième mesure réduira le nombre de reproduction de base et conduira à l'extinction de la maladie.

Le graphe de Fig 3.3 est produit en utilisant différentes conditions initiales et $\gamma_h = 1,3 \times 10^{-8}$, $\eta_h = 0,2$, $\lambda_h = 3 \times 10^{-7}$, $\mu_a = 1,2 \times 10^{-4}$, $\mu_b = 1,5 \times 10^{-4}$, $\theta_a = \theta_b = 0,3$, $\rho_h = 1,23 \times 10^{-3}$ résultant en $\mathcal{R}_0 = 0,9584 < 1$. Ceci, bien sûr, conduit à l'extinction de la maladie, comme l'indique clairement le graphique.

Le graphe de la Fig. 3.4 est obtenu lorsque $\gamma_h = 1,3 \times 10^{-6}$ dans le système de modèle (3.12). Les autres paramètres sont les mêmes que sur la Fig. 3.4. Dans ce cas, on a $\mathcal{R}_0 = 3.0308 > 1$ et l'équilibre endémique est stable. Dans la Fig. 3.5, nous avons $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 = -7.6719 \times 10^6 < 0$. Dans ce cas, le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 est une fonction décroissante de p (voir Fig. 3.5 (a)). On observe également que lorsque p augmente, les escargots infectés I_{sah} augmentent (voir Fig. 3.5 (b)) tandis que les



(a)



(b)

FIGURE 3.1 – Tendence des cas de schistosomiase humaine du système modèle (3.5) avec des \mathcal{R}_0 différents sous l'équilibre à l'équilibre sans source parentale. (a) : $\gamma_k = 1,2 \text{ fois } 10^{-7}$ et $\mathcal{R}_0 = 2,6688$. (b) : $\gamma_k = 2,2 \times 10^{-9}$ et $\mathcal{R}_0 = 0,820$. Les autres valeurs de paramètres sont celles du tableau 3.

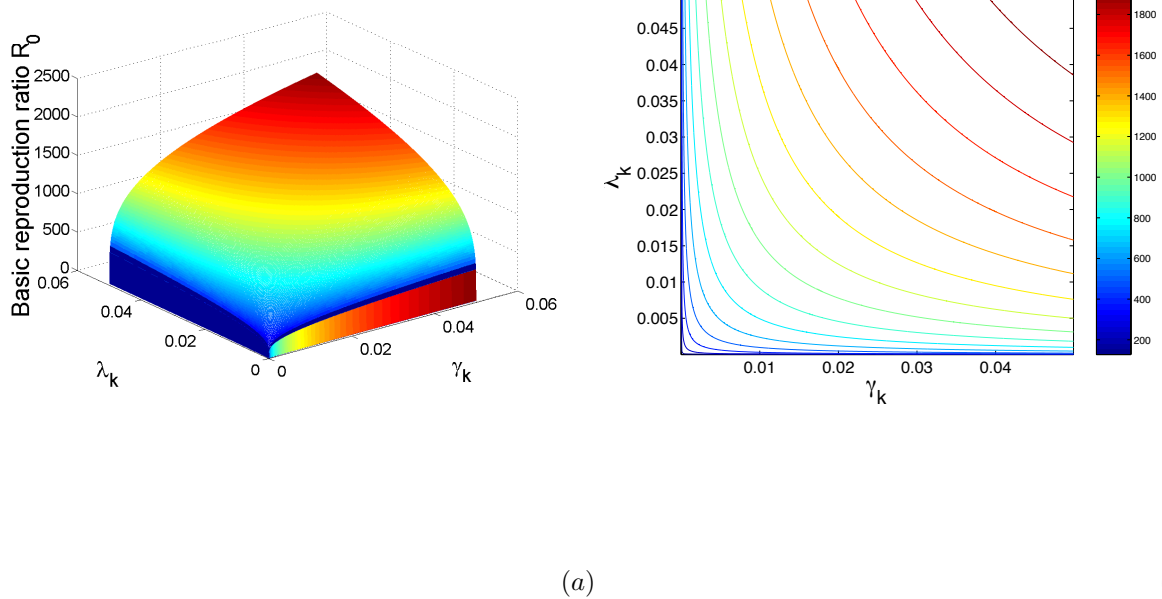
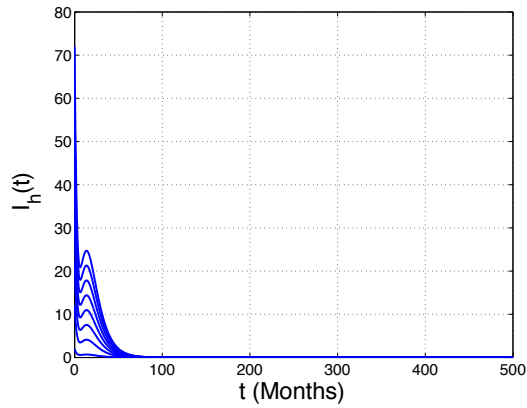
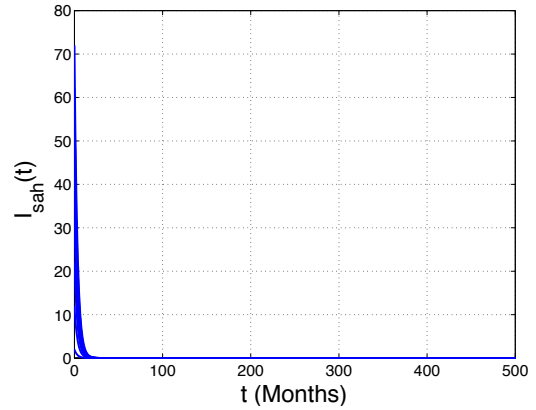


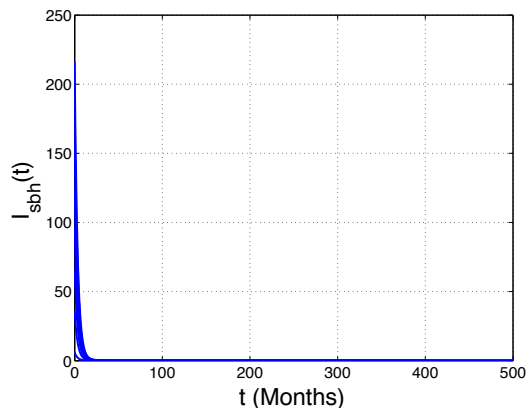
FIGURE 3.2 – Lorsqu’il n’y a qu’une seule souche parentale, les graphiques montrent la sensibilité du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 aux changements des paramètres γ_k et λ_k , tandis que les autres paramètres sont fixes. Le graphique de gauche est un tracé de \mathcal{R}_0 par rapport à γ_k et λ_k . Cela montre que \mathcal{R}_0 est une fonction croissante de γ_k et λ_k . Le graphique de droite est un tracé de contour montrant les régions dans le plan (γ_k, λ_k) pour lesquelles \mathcal{R}_0 tombe à différents intervalles



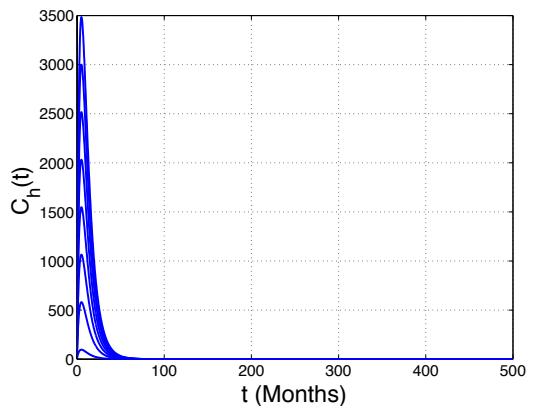
(a)



(b)

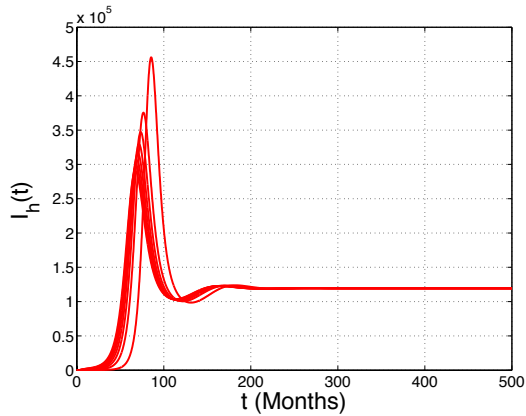


(c)

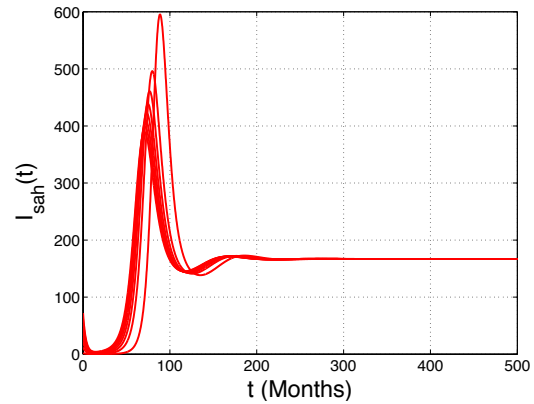


(d)

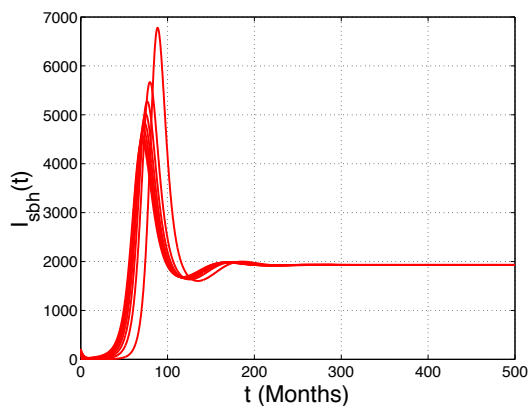
FIGURE 3.3 – Graphiques de solutions numériques de (3.12) montrant la tendance des cas de schistosomiase humaine, escargots infectés et cercaires lorsqu'il n'y a que souche hybride. $\mathcal{R}_0 = 0,9584 < 1$ et l'équilibre sans maladie est stable.



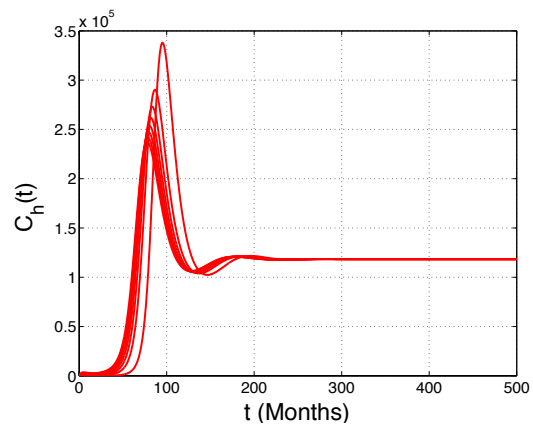
(a)



(b)

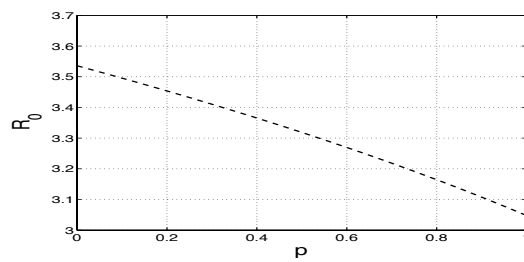


(c)

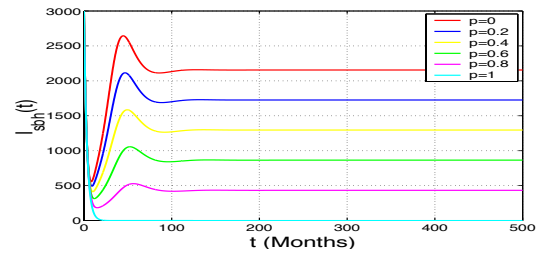


(d)

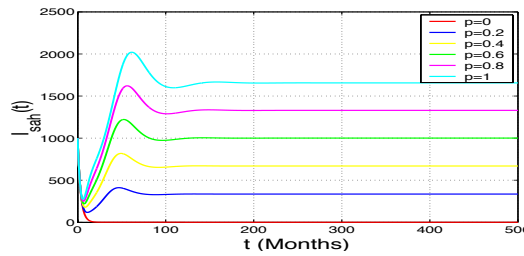
FIGURE 3.4 – Graphiques de solutions numériques de (3.12) montrant la tendance des cas de schistosomiase humaine, escargots infectés et cercaires lorsqu'il n'y a qu'une souche hybride. $\gamma_h = 1,3 \times 10^{-6}$ et $\mathcal{R}_0 = 3,0308$. L'équilibre sans maladie est instable.



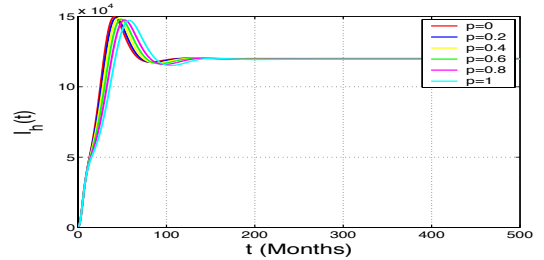
(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURE 3.5 – Dans (a), nous avons la relation entre le seuil \mathcal{R}_0 et le paramètre p quand $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 = -7,6719 \times 10^6 < 0$. Dans ce même cas, (b), (c) et (d) sont des séries temporelles de solutions pour le système (3.12) avec plusieurs valeurs de paramètre p .

escargots infectés pour la souche b diminuent I_{sbh} . Le même phénomène est observé lorsque \mathcal{R}_0 est une fonction croissante de p ie $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 = 7.7344 \times 10^6 > 0$ (voir Fig. 3.6). Aussi, notez que sur la Fig. 3.5, lorsque p augmente, le nombre d'humains infectés est stabilisé à l'équilibre de coexistence tandis que lorsque $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 = 7.7344 \times 10^6 > 0$, on observe quelques oscillations.

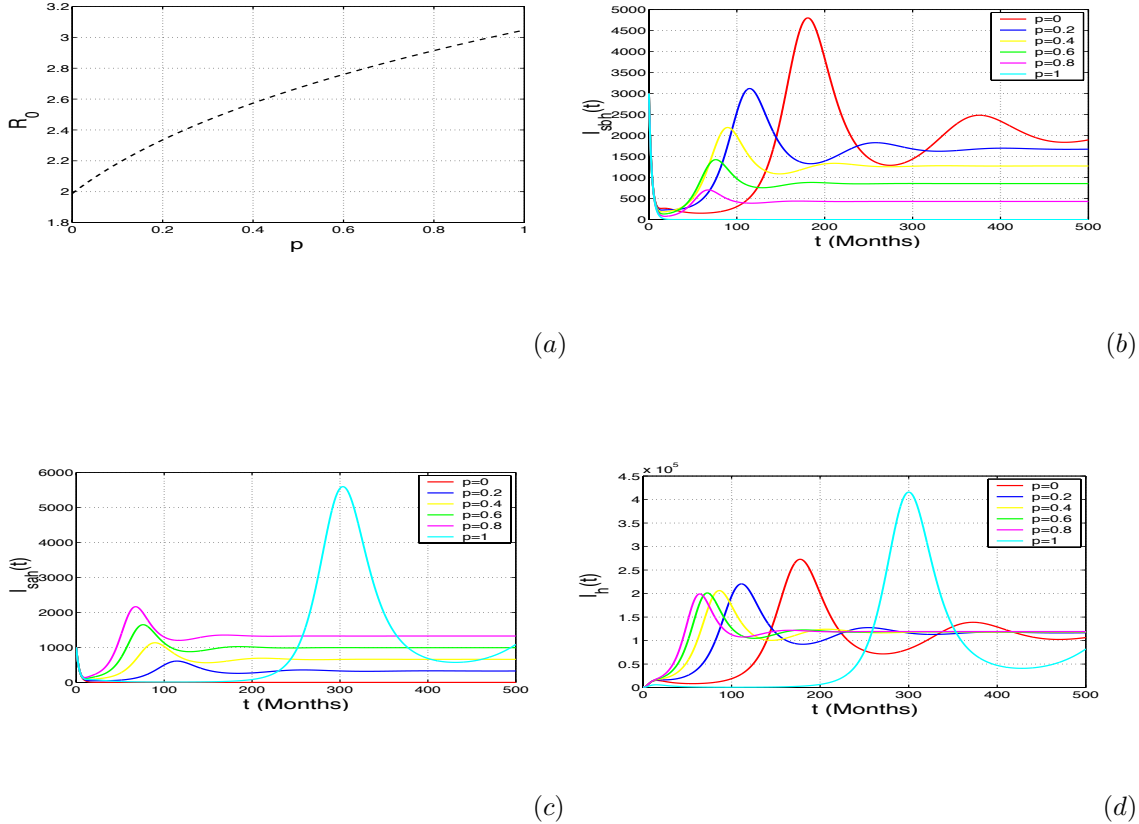
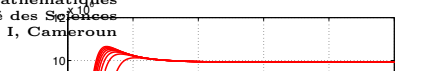
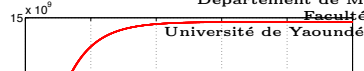
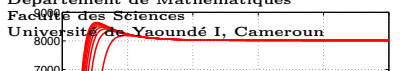
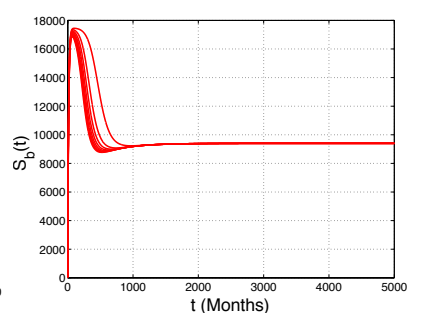
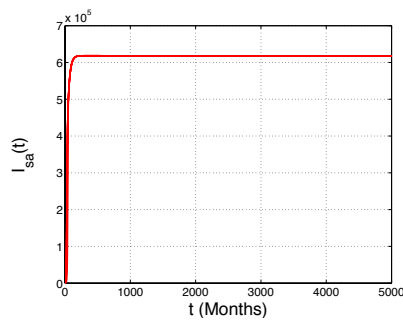
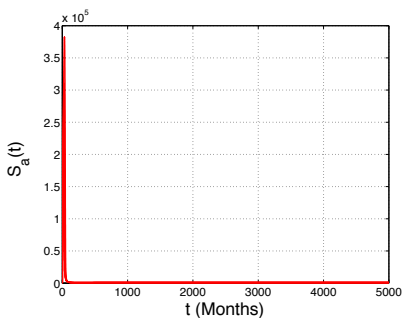
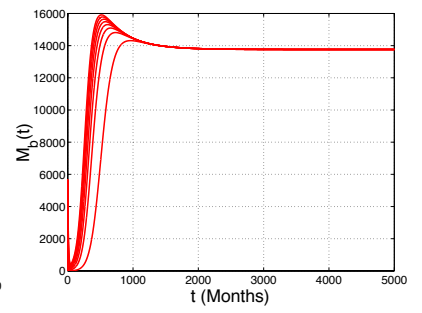
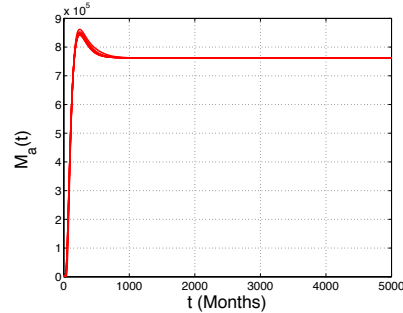
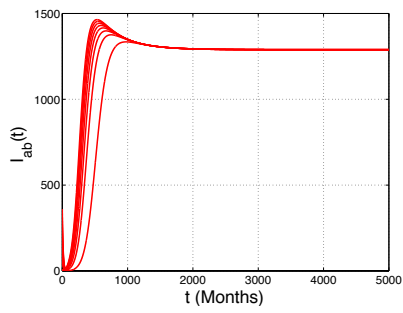
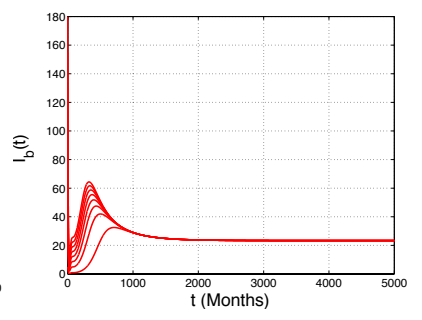
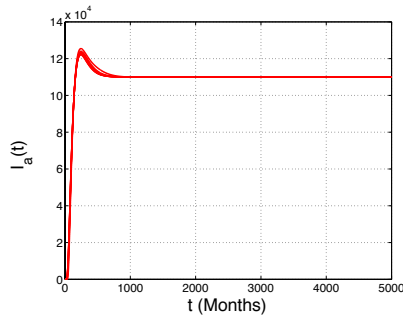
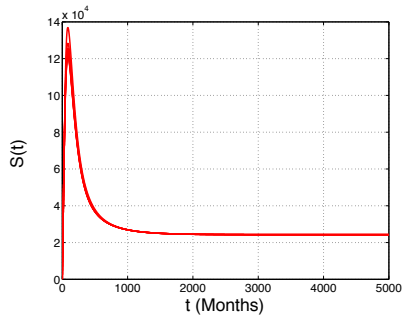


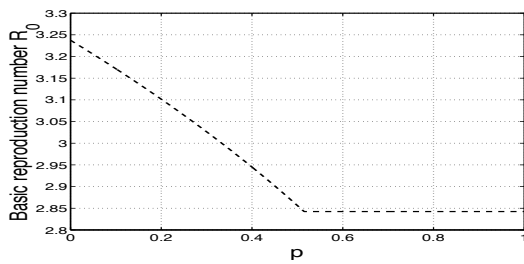
FIGURE 3.6 – Dans (a), nous avons la relation entre le seuil \mathcal{R}_0 et le paramètre p quand $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 = 7,7344 \times 10^6 > 0$. Dans ce même cas, la Fig. (B) et la Fig. (C) sont des séries chronologiques de solutions pour le système (3.12) avec plusieurs paramètres p quand $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 > 0$.

La figure 3.7 présente l'évolution temporelle du système de modèle (3.21) lorsque $\Lambda = 2431$, $\gamma_a = 4,352 \times 10^{-11}$, $\gamma_b = 7,62 \times 10^{-11}$, $\alpha_a = 0,12$, $\alpha_b = 0,013$, $w_a = 103$, $w_b = 250$, $\mu_{ma} = 15$, $\lambda_a = 0,00003$, $p_b = 0,6$, $\mu_{mb} = 12$, $\Lambda_a = 20000$, $\mu_a = 2 \times 10^{-6}$, $\beta_a = 58$ et $\beta_b = 26$ (de sorte que $\mathcal{R}_0 > 1$). Toutes les autres valeurs de paramètres sont comme dans le tableau 1. Dans ce cas, l'équilibre de coexistence est $\bar{E}_{ab} = (3.66 \times 10^4, 1.11 \times 10^5, 50.98, 1.46 \times 10^3, 7,76 \times 10^5, 1,58 \times 10^4, 6,18 \times 10^5, 857, 8.63 \times 10^3, 8.77 \times 10^3, 9.93 \times 10^3, 1.04 \times 10^7)$. La figure est présentée avec plusieurs conditions initiales.

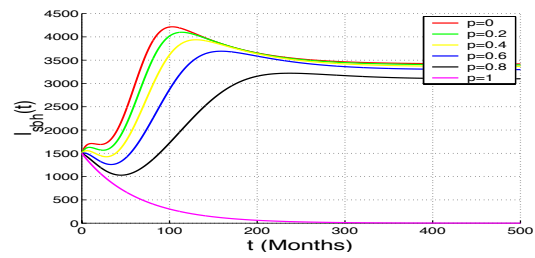
Les figures (3.8) - (3.13) présentent différents cas de relation possible entre le seuil \mathcal{R}_0 et le paramètre p . Dans la figure 3.8, lorsque $p < 0,5$, nous avons $\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_0^{(h)}$ et $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 < 0$. Donc \mathcal{R}_0 est une

3.4. SIMULATIONS NUMÉRIQUES

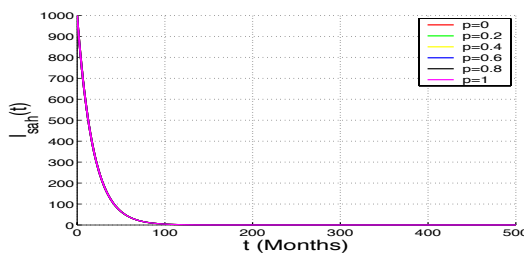




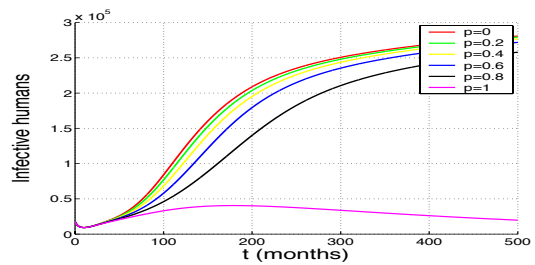
(a)



(b)

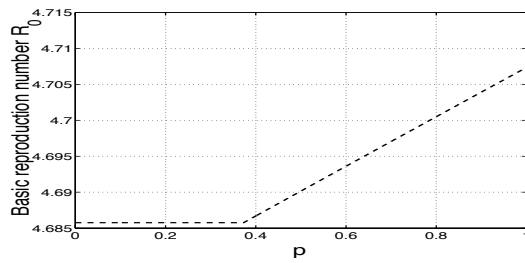


(c)

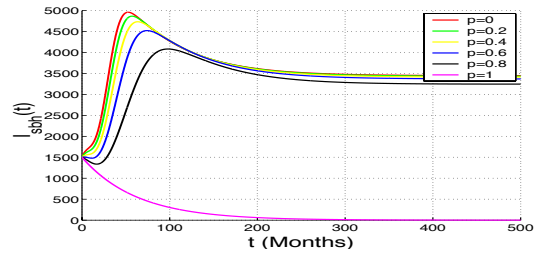


(d)

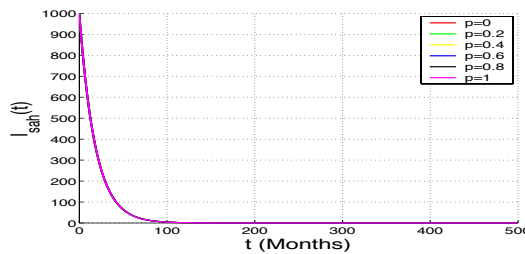
FIGURE 3.8 – Dans (a), nous avons la relation entre le seuil \mathcal{R}_0 et le paramètre p quand $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 = -2,75 \times 10^6 < 0$. Dans ce même cas, Fig. (B), (c) et Fig. (D) sont des séries chronologiques de solutions pour le système de modèle complet (4.1) - (3.4) avec plusieurs valeurs de paramètre de p lorsque $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 < 0$.



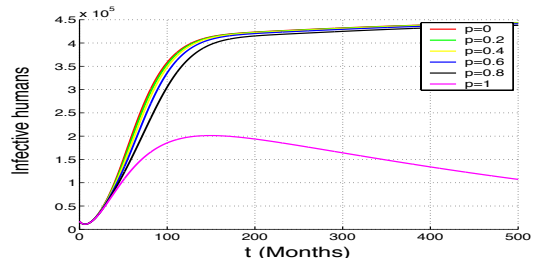
(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURE 3.9 – Dans (a), nous avons la relation entre le seuil \mathcal{R}_0 et le paramètre p quand $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 = 3,27 \times 10^5 > 0$. Dans ce même cas, Fig. (B), (c) et Fig. (D) sont des séries chronologiques de solutions pour le système de modèle complet (4.1) - (3.4) avec plusieurs valeurs de paramètre de p lorsque $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 > 0$.

fonction décroissante de p sur $[0; 0,5]$ et le nombre de reproduction de base du modèle complet est le nombre de reproduction de base de la souche hybride lorsque $p \in [0; 0,5]$. Par conséquent, la déformation hybride influence l'évolution temporelle des solutions du système complet.

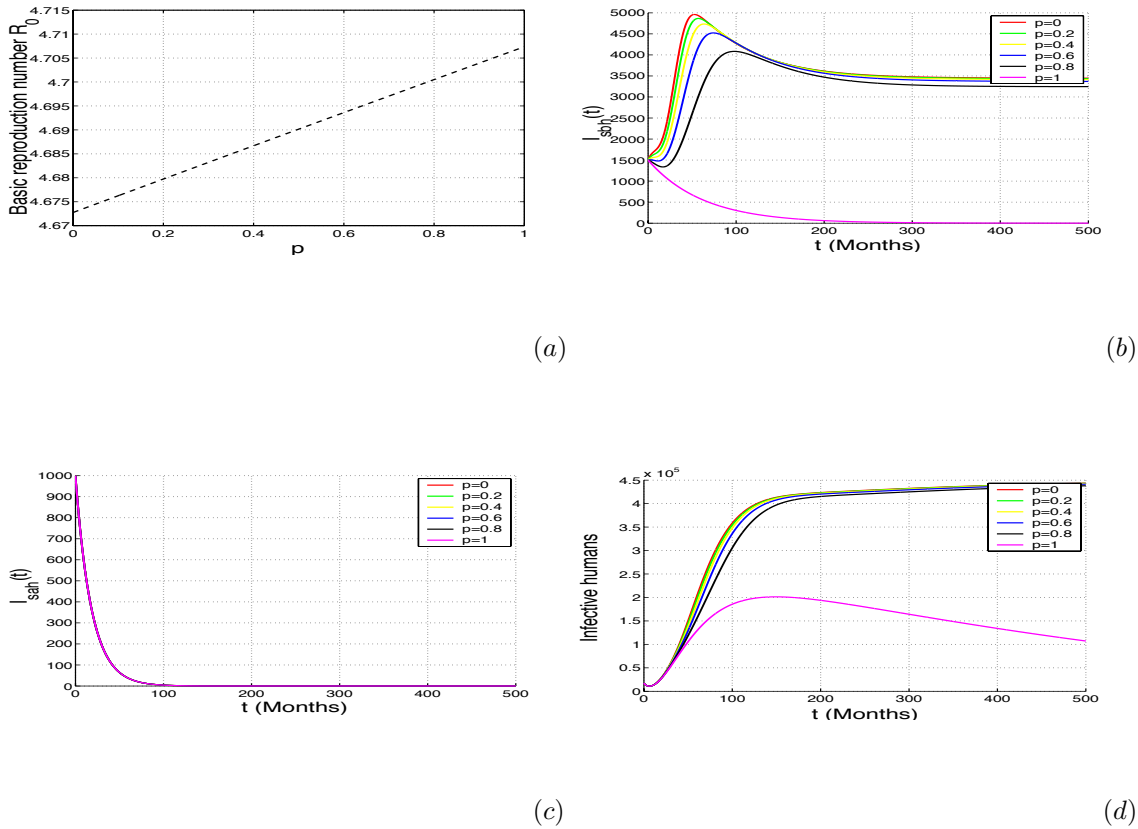
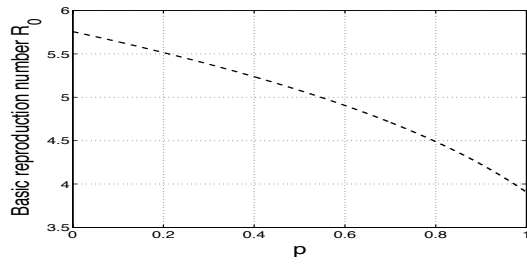
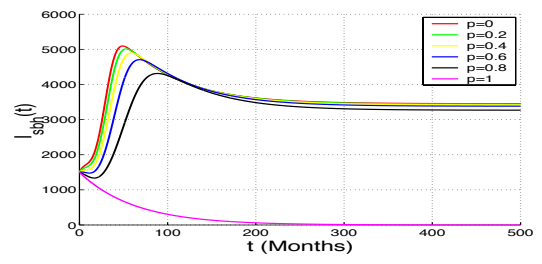


FIGURE 3.10 – Dans (a), nous avons la relation entre le seuil \mathcal{R}_0 et le paramètre p quand $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 = 3,27 \times 10^5 > 0$ et $\mathcal{R}_0^{(a,b,h)} = \mathcal{R}_0^{(h)}$. Dans ce même cas, la Fig. (B) et la Fig. (C) sont des séries chronologiques de solutions pour le système (4.1) - (3.4) avec plusieurs paramètres p quand $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 > 0$.

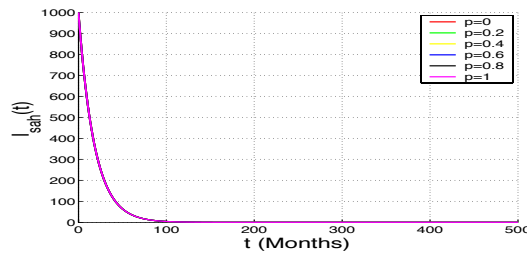
Dans les figures 3.9, 3.10 et 3.11, on observe également que les souches hybrides influencent le nombre de reproduction de base lorsque le paramètre p augmente. Nous pouvons voir l'effet sur la population totale d'humains infectés. Lorsque p augmente, le nombre d'humains infectés diminue. On peut également observer que le paramètre p n'a pas d'effet sur les escargots de souche a infectés par hybride. Cela est dû au fait que les escargots de la souche a et de la souche b n'ont pas les mêmes propriétés. Par exemple, le taux de contact entre escargot de souche (a) et miracidies est inférieur au taux de contact entre escargot de souche (b). De plus, la durée de vie de l'escargot de la souche a est inférieure à celle de la souche b . Par conséquent, si l'escargot de la souche a est moins virulent que la souche b , l'effet de l'hybride sera



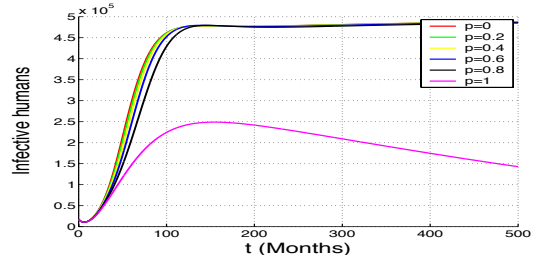
(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURE 3.11 – Dans (a), nous avons la relation entre le seuil \mathcal{R}_0 et le paramètre p quand $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 = -8.0796 \times 10^5 > 0$ et $\mathcal{R}_0^{(a,b,h)} = \mathcal{R}_0^{(h)}$. Dans ce même cas, la Fig. (B) et la Fig. (C) sont des séries chronologiques de solutions pour le système (4.1) - (3.4) avec plusieurs paramètres p quand $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 > 0$.

observé sur les escargots de la souche b .

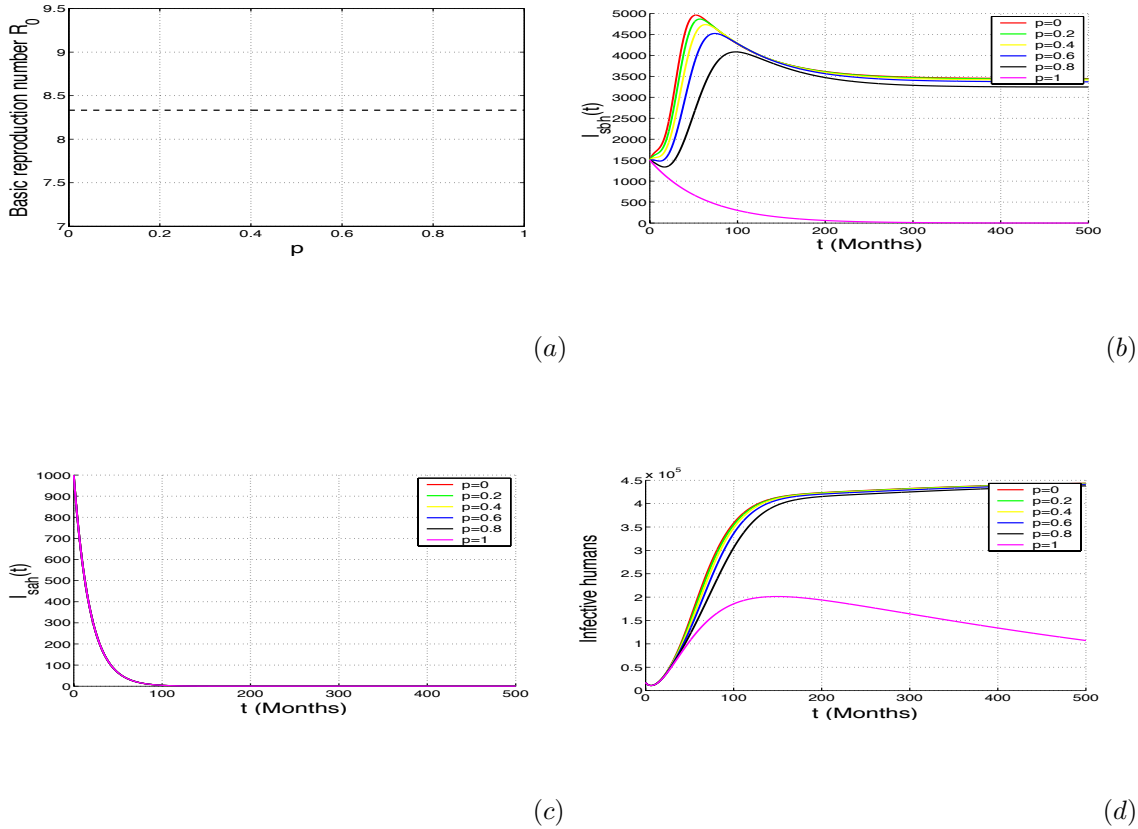
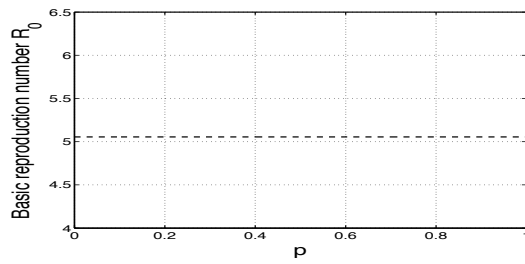
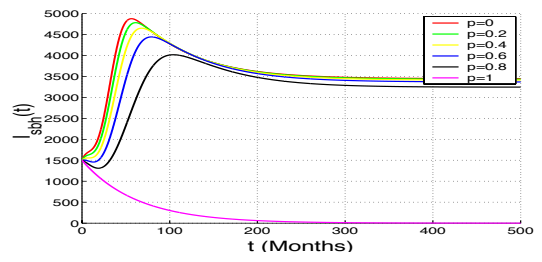


FIGURE 3.12 – Dans (a), nous avons la relation entre le seuil \mathcal{R}_0 et le paramètre p quand $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 = 3,272 \times 10^5 > 0$. Dans ce même cas, Fig. (B), (c) et Fig. (D) sont des séries chronologiques de solutions pour le système de modèle complet (4.1) - (3.4) avec plusieurs valeurs de paramètre de p lorsque $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 > 0$.

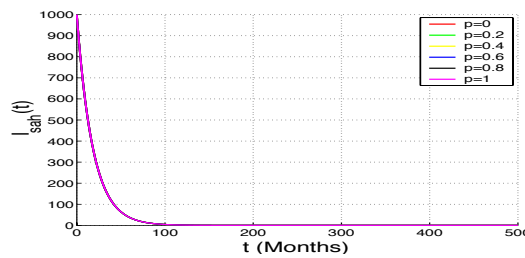
La figure 3.14 montre la sensibilité de \mathcal{R}_0 aux changements de paramètres γ_h et λ_h . Nous pouvons observer que \mathcal{R}_0 est une fonction croissante de γ_h et λ_h . Ainsi, si nous réduisons le taux de contact entre l'hybride et les escargots, nous réduisons également le nombre de reproduction de base. Une méthode consiste à éliminer les escargots dans l'eau. Cela implique que l'abattage des escargots est le moyen efficace de contrôler la transmission de la schistosomiase. Une autre méthode consiste à réduire le taux de contact entre l'homme et les cercaires. Par conséquent, une méthode consiste à organiser des campagnes de sensibilisation afin que les humains ne pénètrent plus dans l'eau stagnante, en augmentant les connaissances des résidents sur la schistosomiase, y compris les méfaits de la maladie, la transmission par les matières fécales des personnes infectées et du bétail, comment les gens contractent la maladie (voie de l'infection), les escargots comme hôte intermédiaire, etc.



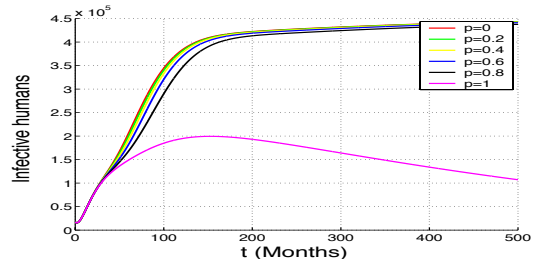
(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURE 3.13 – Dans (a), nous avons la relation entre le seuil R_0 et le paramètre p quand $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 = 3,272 \times 10^5 > 0$. Dans ce même cas, Fig. (B), (c) et Fig. (D) sont des séries chronologiques de solutions pour le système de modèle complet (4.1) - (3.4) avec plusieurs valeurs de paramètre de p lorsque $\beta_{ah}S_a^0 - \beta_{bh}S_b^0 > 0$.

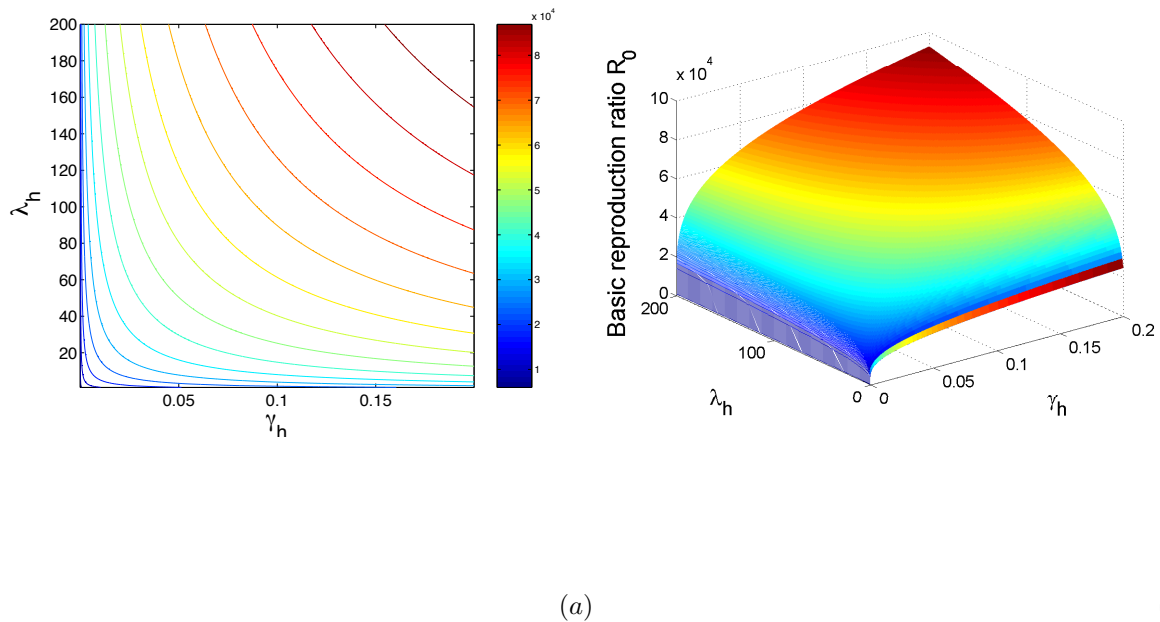


FIGURE 3.14 – Dans le modèle complet, les graphiques montrent la sensibilité du nombre de reproduction de base R_0 aux changements des paramètres γ_h et λ_h , tandis que les autres paramètres sont fixes. Le graphique de gauche est un tracé de R_0 par rapport à γ_h et λ_h . Cela montre que R_0 est une fonction croissante de γ_h et λ_h . Le graphe de droite est un tracé de contour montrant les régions du plan (γ_h, λ_h) pour lesquelles R_0 tombe à différents intervalles

3.5 Conclusion

Dans cette partie, nous avons étudié l'analyse dynamique d'un modèle de schistosomiase qui prend en compte la présence de deux souches parentales et leur souche hybride. L'objectif principal de cet article est d'étudier les effets de la souche hybride sur la dynamique du modèle mathématique.

Nous avons étudié la dynamique des sous-modèles du modèle complet : le modèle avec une seule souche parentale, avec seulement la souche hybride, avec deux souches parentales sans souche hybride et le sous-modèle avec une seule souche parentale et souche hybride. L'analyse mathématique des sous-modèles et du modèle complet indique que le nombre de reproduction de base de chaque modèle joue un rôle important dans l'élimination de la maladie. Plus précisément, des simulations numériques montrent qu'en présence de deux types d'escargots, la souche hybride a plus d'impact sur les escargots infectés plus virulents par hybride. De plus, organiser des campagnes de sensibilisation pour la connaissance de la schistosomiase et la mise à mort des escargots d'eau sont le moyen efficace de contrôler la transmission de la schistosomiase.

À l'avenir, nous devons considérer le cas de plus d'un type d'hybride pour la transmission de la maladie et évaluer son impact sur la transmission de la maladie.

Chapitre 4

Prise en compte du retard dans le modèle de la schistosomiase

Dans ce chapitre, nous formulons un modèle mathématique pour décrire la dynamique de transmission de la schistosomiase. Notamment, nous prenons en compte les temps de développement (ou périodes prépatentes) des différents stades du schistosome, et considérons que les effectifs des hôtes définitifs (c'est-à-dire humains) et des escargots intermédiaires ne sont pas des constantes dans une communauté. Le cycle de vie du schistosome comprend plusieurs étapes : schistosomulum (stade larvaire), schistosome adulte, œuf, miracidium nageant librement, sporocyste et cercaire. Le schistosomulum et le schistosome adulte dépendent des hôtes définitifs, et le sporocyste ne peut pas se transformer en miracidium sans son seul et unique hôte intermédiaire, les escargots. Le schistosomulum de l'hôte définitif et le schistosome adulte peuvent être des humains ou des animaux comme la vache, le bœuf, etc. Dans le reste de l'article, nous considérons le cas où les humains sont l'hôte définitif. Nous divisons la population humaine et la population intermédiaire d'escargots en deux classes épidémiologiques disjointes : susceptibles (S, S_s) et infectées (I, I_s), respectivement. Supposons que tous les nouveau-nés de l'hôte définitif (avec le taux Λ) ou l'escargot intermédiaire (avec le taux Λ_s) soient susceptibles.

Pour la transmission de l'agent pathogène, on suppose qu'un hôte susceptible ne peut recevoir l'infection qu'en entrant en contact avec de l'eau dans laquelle il existe des cercaires (C) d'escargots infectés. Ainsi, γ désigne le taux de transmission par contact des cercaires à l'homme susceptible tandis que β est le taux de production de cercaires à partir d'escargots infectés. Un escargot susceptible ne peut être infecté que par des miracidies (M) qui éclosent d'œufs de parasites dans les excréments d'hôtes infectés. λ représente le taux de transmission de miracidies à l'escargot susceptible par contact, tandis que ω est le taux de production de miracidies à partir des excréments d'hôtes infectés. μ, μ_m, μ_s et μ_c désignent respectivement le taux de mortalité naturelle des humains, miracidies, escargots et cercaires. η et δ représentent respectivement le taux de mortalité due à l'infection chez l'homme et chez les escargots. α est le taux de

traitement des humains infectés. Nous supposons que la récupération basée sur le traitement ne confère aucune immunité. Par conséquent, un humain traité redevient susceptible. Nous considérons qu'il existe un traitement de l'eau pour tuer les escargots et les cercaires. Nous supposons que θ est le taux de mortalité des escargots induit par le traitement de l'eau et le paramètre ρ est le taux de mortalité des cercaires induit par le traitement de l'eau. Un hôte susceptible devient infectieux pendant un certain temps, puis excrète des matières fécales avec des œufs de parasites, et un escargot susceptible devient infecté pendant un certain temps, puis libère des cercaires. Précisément, une fois qu'un schistosomule pénètre avec succès dans le corps de l'homme, il grandit du schistosomule au schistosome adulte avec une maturité sexuelle en environ deux mois [256, 257]. Nous utilisons τ_1 pour représenter la période d'incubation du schistosome entre l'invasion d'un humain sensible et l'excrétion de selles avec des œufs de parasites. De ces humains après τ_1 unités de temps, il ne reste plus que $S(t - \tau_1)e^{-\mu\tau_1}$ à l'instant présent t . Chez l'homme, les larves se transforment en schistosomes adultes. Les femelles adultes libèrent des œufs de schistosomes. Certains des œufs sont évacués du corps dans les matières fécales ou l'urine. Ils éclosent en larves nageant librement (miracidia) en 2 à 24 heures à une température ambiante favorable. On note τ_2 le temps écoulé entre l'œuf adulte femelle schistosome et les miracidies, tandis que τ_3 représente le temps moyen (deux à trois jours) nécessaire au miracidium pour trouver et envahir un escargot sous l'eau. Ensuite, le miracidium se transforme en cercaires par sporocyste en un ou deux mois après avoir pénétré dans les escargots hôtes. Supposons que la période prépatente chez l'escargot a une durée τ_4 . Il est possible que les escargots meurent de mort naturelle pendant cette période d'incubation. Ainsi, de ces escargots après τ_4 unité fois, il ne reste plus que $S_s(t - \tau_4)e^{-\mu_s\tau_4}$ à l'instant présent t . Après cela, les cercaires matures laissent des escargots [256, 257]. Les cercaires, produites par les escargots, se transforment en larves de schistosomes, puis pénètrent la peau des humains sous l'eau en environ cinq jours. Nous utilisons τ_5 pour désigner le retard de maturation des cercaires se développant en schistosomule.

Le modèle qui résulte de tout ceci est le systèmes d'équations différentielles suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \Lambda - \mu S - \gamma C(t - \tau_5)S(t - \tau_1)e^{-\mu\tau_1} + \alpha I, \\ \dot{I} = \gamma C(t - \tau_5)S(t - \tau_1)e^{-\mu\tau_1} - (\mu + \eta + \alpha)I, \\ \dot{M} = \omega I(t - \tau_2) - \mu_m M - u\lambda M(t - \tau_3)S_s(t - \tau_4)e^{-\mu_s\tau_4}, \\ \dot{S}_s = \Lambda_s - \lambda M(t - \tau_3)S_s(t - \tau_4)e^{-\mu_s\tau_4} - (\mu_s + \theta)S_s, \\ \dot{I}_s = \lambda M(t - \tau_3)S_s(t - \tau_4)e^{-\mu_s\tau_4} - (\mu_s + \theta + \delta)I_s, \\ \dot{C} = \beta I_s - (\mu_c + \rho)C - v\gamma C(t - \tau_5)S(t - \tau_1)e^{-\mu\tau_1}. \end{array} \right. \quad (4.1)$$

Nous considérons le système (4.1) avec les conditions initiales suivantes :

$$(S(\theta), I(\theta), M(\theta), S_s(\theta), I_s(\theta), C(\theta))' = (\phi_i(\theta))_{i=1,\dots,6} \geq 0_{\mathbb{R}^6}, \quad \theta \in [-\tau, 0],$$

où $\tau = \max\{\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5\}$, $\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4, \phi_5, \phi_6 \in \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbb{R}_+)$, l'espace de Banach des fonctions continues sur l'intervalle $[-\tau, 0]$ et à valeurs dans \mathbb{R}_+ .

Posons $\mathcal{D} = \mathbb{R}_+^6 = \{x \in \mathbb{R}^6 : x \geq 0_{\mathbb{R}^6}\}$. Soit $f : \mathbb{R}^6 \rightarrow \mathbb{R}^6$ la partie droite du système (4.1). Le champ vectoriel défini par f est soit tangentiel, soit dirigé vers l'intérieur sur $\partial\mathcal{D}$. Par conséquent, pour toute condition initiale dans \mathcal{D} la solution de (4.1) reste dans \mathcal{D} pour son intervalle maximal d'existence [262, Théorème III.10.XVI]. Par conséquent, le modèle (4.1) est biologiquement bien défini.

Du point de vue de la modélisation, il y a un débat qui s'articule autour de la modélisation des miracidies ou des cercaires qui infectent les escargots ou les humains susceptibles. Certains auteurs ont supposé que le taux de suppression des particules (c'est-à-dire des miracidies ou des cercaires) par les humains ou les escargots avait un impact négligeable sur la dynamique des particules. Par conséquent, dans la dynamique du modèle, la suppression des particules par les humains ou les escargots n'est pas prise en compte. Dans le système (4.1), cela correspond à supposer $u = v = 0$, voir par exemple [263, 264] et les références dans le document. Cependant, il existe également une ligne de pensée qui considère que l'appauvrissement peut avoir un impact sur la dynamique des particules et, ensuite, l'a pris en compte dans la dynamique des particules, voir par ex. [254, 258, 259, 256, 257]. Notre modèle est basé sur [256, 257] où une fonction de déplétion linéaire des particules, qui n'implique que des miracidies ou des cercaires, a été considérée. Cette dernière hypothèse de modélisation semble irréaliste. En effet, considérer un terme linéaire pour l'appauvrissement des particules signifie que l'appauvrissement se produira toujours même en l'absence d'hôtes, ce qui est incorrect. De plus, [256, 257] n'a pas pris en compte les taux de mortalité induite par la maladie ni chez l'homme ni chez les escargots. Cette hypothèse est également discutable et non pertinente pour au moins deux raisons : (i) il n'est pas nécessaire de faire un effort (mathématique) pour étudier une maladie qui ne nuit pas à leurs hôtes ; (ii) plusieurs rapports soutiennent le fait que la schistosomiase est responsable de plusieurs décès dans les pays en développement. Par conséquent, par rapport aux travaux existants du même niveau de complexité ou même moins, les nouveautés du modèle (4.1) sont triples. Premièrement, contrairement à [256, 257], les fonctions non linéaires sont prises en compte pour l'épuisement des miracidies et des cercaires par les humains et les escargots. Deuxièmement, notre modèle revendique la généralité puisqu'il combine l'absence de termes d'épuisement dans la dynamique des particules (ie $u = v = 0$) et la présence de termes d'épuisement dans la dynamique des particules (ie $u = v = 1$). Troisièmement, contrairement à [256, 257], notre modèle prend en compte les décès dus à la maladie tant chez l'homme que chez les escargots.

Soit Ω défini par

$$\Omega = \left\{ (S, I, M, S_s, I_s, C)' \in \mathbb{R}_+^6 : S + I \leq \frac{\Lambda}{\mu}, M \leq \frac{\Lambda\omega}{\mu_m\mu}, S_s + I_s \leq \frac{\Lambda_s}{\mu_s + \theta}, C \leq \frac{\beta\Lambda_s}{(\mu_c + \rho)(\mu_s + \theta)} \right\}.$$

Toutes les solutions du système (4.1) commençant dans Ω y restent pour $t \geq 0$. Ainsi, Ω est un ensemble positivement invariant. Il est donc suffisant de considérer la dynamique du modèle (4.1) dans Ω .

4.1 Les résultats du modèle sans retard

Nous calculons dans ce paragraphe les équilibres du système (4.1) et nous analysons leurs propriétés de stabilité lorsque $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = \tau_4 = \tau_5 = 0$. Un équilibre $(S, I, M, S_s, I_s, C)'$ du système (4.1) est tel que

$$\begin{cases} I = \frac{\gamma CS}{\mu + \eta + \alpha}, \\ M = \frac{CS}{(\mu_m + u\lambda S_s)} \left(\frac{\omega\gamma}{(\mu + \eta + \alpha)} \right), \\ I_s = \frac{\lambda MS_s}{\mu_s + \theta + \delta}, \\ C = \frac{\beta\lambda MS_s}{(\mu_s + \theta + \delta)(\mu_c + \rho + v\gamma S)}, \\ \Lambda - \mu S - \gamma CS + \alpha I = 0, \\ \Lambda_s - \lambda MS_s - (\mu_s + \theta)S_s = 0. \end{cases} \quad (4.2)$$

Nous obtenons

$$\begin{cases} M = \frac{\omega\gamma S}{(\mu_m + u\lambda S_s)(\mu + \eta + \alpha)} C, \\ C = \frac{\beta\lambda S_s}{(\mu_s + \theta + \delta)(\mu_c + \rho + v\gamma S)} M. \end{cases} \quad (4.3)$$

D'où,

$$C = \frac{\beta\lambda S_s}{(\mu_s + \theta + \delta)(\mu_c + \rho + v\gamma S)} \frac{\omega\gamma S}{(\mu_m + u\lambda S_s)(\mu + \eta + \alpha)} C,$$

ce qui implique

$$C = 0 \quad (4.4)$$

ou

$$\frac{\beta\lambda\omega\gamma S S_s}{(\mu_s + \theta + \delta)(\mu + \eta + \alpha)(\mu_c + \rho + v\gamma S)(\mu_m + u\lambda S_s)} = 1. \quad (4.5)$$

Le cas (4.4) implique que le système (4.1) admet un équilibre sans maladie donné par

$$E^0 = (S^0, 0, 0, S_s^0, 0, 0) = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, \frac{\Lambda_s}{\mu_s + \theta}, 0, 0 \right).$$

4.1.1 Taux de reproduction de base du système (4.1) et stabilité locale de l'équilibre sans maladie

La stabilité de E^0 , sans retard, peut être établie en utilisant l'opérateur de la prochaine génération (voir [255, ?]), pour le système (4.1). Les vecteurs \mathcal{F} et \mathcal{V} désignant les nouvelles infections et les transferts sont tels que pour $x = (I, M, I_s, C)'$, l'état compartimental du système, nous avons

$$\dot{x} = \mathcal{F}(x) - \mathcal{V}(x),$$

où

$$\begin{aligned} \mathcal{F}(x) &= \begin{pmatrix} \gamma CS \\ \omega I \\ \lambda MS_s \\ \beta I_s \end{pmatrix}, \\ \mathcal{V}(x) &= \begin{pmatrix} (\mu + \eta + \alpha)I \\ (\mu_m + u\lambda S_s)M \\ (\mu_s + \theta + \delta)I_s \\ (\mu_c + \rho + v\gamma S)C \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (4.6)$$

Les matrices jacobiennes évaluées en E^0 nous donnent

$$\begin{aligned} F &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \gamma S^0 \\ \omega & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda S_s^0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta & 0 \end{pmatrix}, \\ V &= \begin{pmatrix} \mu + \eta + \alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu_m + u\lambda S_s^0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu_s + \theta + \delta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mu_c + \rho + v\gamma S^0 \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (4.7)$$

Ainsi, le taux de reproduction de base $\mathcal{R}_{u,v}$, du modèle (4.1) sans retard, d'après la méthode dans [255, ?], est défini comme le rayon spectral de la matrice de la prochaine génération, FW^{-1} , ce qui donne

$$(\mathcal{R}_{u,v})^4 = \frac{\beta\gamma\omega\lambda S^0 S_s^0}{(\mu + \eta + \alpha)(\mu_m + u\lambda S_s^0)(\mu_s + \theta + \delta)(\mu_c + \rho + v\gamma S^0)}. \quad (4.8)$$

Nous désignons par $\mathcal{R}_{u,v}$ mesurant le nombre moyen de nouvelles infections causées par un malade, durant toute sa maladie, dans une population totalement saine. D'après le théorème [?, Theorem 2], nous avons le résultat suivant.

Lemme 9 [?, Theorem 2]. *L'équilibre sans maladie (DFE), E^0 du modèle (4.1) est localement asymptotiquement stable (LAS) si $\mathcal{R}_{u,v} < 1$ et instable si $\mathcal{R}_{u,v} > 1$.*

4.2 Analyse de la bifurcation $\mathcal{R}_{u,v} = 1$ et existence d'au moins un équilibre endémique

Nous étudions dans cette partie la dynamique du système 4.1 dans un voisinage de $\mathcal{R}_{u,v} = 1$ afin de compléter le lemme 9. Ceci nous permettra de comprendre la dynamique du système 4.1, au moins localement.

Théorème 22 : Supposons $(u, v)' = (0, 0)'$ ou $(u, v)' = (1, 1)'$. Le système (4.1) admet une bifurcation pour les temps positifs lorsque $\mathcal{R}_{u,v} = 1$.

Proof 10 Posons

$$\beta_c := \frac{(\mu + \eta + \alpha)(\mu_m + u\lambda S_s^0)(\mu_s + \theta + \delta)(\mu_c + \rho + v\gamma S^0)}{\gamma\omega\lambda S^0 S_s^0}.$$

Ainsi, $\mathcal{R}_{u,v} = 1$ si et seulement si $\beta = \beta_c$. Posons également

$$\begin{aligned} a_1 &= -\mu - \eta - \alpha, \\ a_2 &= \frac{\gamma\Lambda}{\mu}, \\ a_3 &= \omega, \\ a_4 &= -\mu_m - \frac{u\lambda\Lambda_s}{\mu_s + \theta}, \\ a_5 &= \frac{\lambda\Lambda_s}{\mu_s + \theta}, \\ a_6 &= -\mu_s - \theta - \delta, \\ a_7 &= \beta_c, \\ a_8 &= -\mu_c - \rho - \frac{v\gamma\Lambda}{\mu}. \end{aligned} \tag{4.9}$$

Lorsque $\beta = \beta_c$, la matrice jacobienne $J(E^0)$ du système (4.1) à l'équilibre sans maladie E^0 est

$$J(E^0) = \begin{pmatrix} -\mu & \alpha & 0 & 0 & 0 & -\frac{\gamma\Lambda}{\mu} \\ 0 & -\mu - \eta - \alpha & 0 & 0 & 0 & \frac{\gamma\Lambda}{\mu} \\ 0 & \omega & -\mu_m - \frac{u\lambda\Lambda_s}{\mu_s + \theta} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\lambda\Lambda_s}{\mu_s + \theta} & -\mu_s - \theta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\lambda\Lambda_s}{\mu_s + \theta} & 0 & -\mu_s - \theta - \delta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_c & -\mu_c - \rho - \frac{v\gamma\Lambda}{\mu} \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres sont : 0 , $-\mu$ et $-(\mu_s + \theta)$. Ce sont les racines du polynome de second ordre

$$p(X) = X^3 - A_2X^2 + A_1X - A_0,$$

où

$$\begin{aligned} A_2 &= a_1 + a_4 + a_6 + a_8 < 0, \\ A_1 &= a_1a_4 + a_1a_6 + a_1a_8 + a_4a_6 + a_4a_8 + a_6a_8, \\ A_0 &= a_1a_4a_6 + a_1a_4a_8 + a_1a_6a_8 + a_4a_6a_8 < 0. \end{aligned} \tag{4.10}$$

Les calculs nous montrent que $A_1 - A_0/A_2 > 0$. D'après le critère de Routh-Hurwitz, nous déduisons que toutes les racines du polynome p sont à partie réelle négative.

Le vecteur propre à droite de $J(E^0)$ correspondant à la valeur propre nulle est $w = (w_i)_{i=1,\dots,7}$, où

$$\begin{aligned} w_5 &= 1, \\ w_6 &= \frac{\beta_c}{\mu_c + \rho + \frac{v\gamma\Lambda}{\mu}}, \\ w_3 &= \frac{(\mu_s + \theta)(\mu_s + \theta + \delta)}{\lambda\Lambda_s}, \\ w_4 &= -\frac{\lambda\Lambda_s}{(\mu_s + \theta)} w_3, \\ w_2 &= \frac{\mu_m + \frac{u\lambda\Lambda_s}{(\mu_s + \theta)}}{(\mu_s + \theta)} w_3, \\ w_1 &= \frac{\alpha}{\mu} w_2 - \frac{\omega}{\mu^2} w_6. \end{aligned}$$

Le vecteur propre à gauche de $J(E^0)$ correspondant à la valeur propre nulle est $k = (k_i)_{i=1,\dots,6}$, où $k_1 = k_4 = 0$ et

$$\begin{aligned} k_3 &= 1, \\ k_2 &= \frac{\omega}{\mu + \eta + \alpha}, \\ k_5 &= \frac{(\mu_s + \theta) \left(\mu_m + \frac{u\lambda\Lambda_s}{(\mu_s + \theta)} \right)}{\lambda\Lambda_s}, \\ k_6 &= \frac{\gamma\Lambda}{\mu \left(\mu_c + \rho + \frac{v\gamma\Lambda}{\mu} \right)} k_2. \end{aligned}$$

En procédant tel que dans [253], les termes non linéaires à considérer sont ceux correspondant à k_2 , k_3 , k_5 et k_6 . D'après le système (4.1), on déduit que

$$\begin{aligned} a &= 2k_2w_1w_6\gamma + 2k_5w_3w_4\lambda - 2uk_3w_3w_4\lambda - 2vk_6w_1w_6\gamma, \\ b &= k_6w_5 > 0. \end{aligned}$$

Lorsque $(u, v) = (0, 0)$,

$$a = -\frac{(\mu\mu_m\mu_s + \mu_m\mu_s\eta + \mu\mu_m\theta + \mu_m\theta\eta + \omega\lambda\Lambda)\mu_m(\mu_s + \theta)(\mu_s + \theta + \delta)^2}{\Lambda\Lambda_s^2\lambda^2\omega} < 0.$$

Lorsque $(u, v) = (1, 1)$,

$$a = -2\frac{A_1}{\Lambda(\mu_c\mu + \rho\mu + \gamma\Lambda)\Lambda_s^2\lambda^2\omega} < 0,$$

avec

$$\begin{aligned} A_1 &= 2(2\mu_m\theta\lambda\Lambda_s\rho\mu\eta + 2\mu_m\theta\lambda\Lambda_s\mu_c\mu\eta + 2\mu_m\mu_s\lambda\Lambda_s\rho\mu\eta + 2\mu_m\mu_s\lambda\Lambda_s\mu_c\mu\eta \\ &+ \omega\lambda\Lambda\mu_m\mu_s\rho\mu + \omega\lambda\Lambda\mu_m\mu_s\mu_c\mu + \omega\lambda\Lambda\mu_m\theta\mu_c\mu + \omega\lambda\Lambda\mu_m\theta\rho\mu + \lambda^2\Lambda_s^2\rho\mu^2 \\ &+ \lambda^2\Lambda_s^2\mu_c\mu^2 + \mu_m^2\theta^2\rho\mu^2 + \mu_m^2\theta^2\mu_c\mu^2 + \mu_m^2\mu_s^2\rho\mu^2 + \mu_m^2\mu_s^2\mu_c\mu^2 + \mu_m^2\mu_s^2\mu_c\mu\eta \\ &+ \mu_m^2\mu_s^2\rho\mu\eta + 2\mu_m^2\mu_s\theta\rho\mu\eta + 2\mu_m^2\mu_s\theta\mu_c\mu\eta + 2\mu_m\theta\lambda\Lambda_s\rho\mu^2 + 2\mu_m\theta\lambda\Lambda_s\mu_c\mu^2 \\ &+ 2\mu_m\mu_s\lambda\Lambda_s\rho\mu^2 + 2\mu_m\mu_s\lambda\Lambda_s\mu_c\mu^2 + \omega\lambda\Lambda^2\mu_m\mu_s\gamma + \omega\lambda\Lambda^2\mu_m\theta\gamma + 2\mu_m^2\mu_s\theta\mu_c\mu^2 \\ &+ 2\mu_m^2\mu_s\theta\rho\mu^2 + \mu_m^2\theta^2\mu_c\mu\eta + \mu_m^2\theta^2\rho\mu\eta + \lambda^2\Lambda_s^2\mu_c\mu\eta + \lambda^2\Lambda_s^2\rho\mu\eta)(\mu_s + \theta + \delta)^2 > 0. \end{aligned}$$

D'après [253, Theorem 4.1], nous pouvons dire que dans certains cas (i.e. $(u, v)' = (0, 0)'$ et $(u, v)' = (1, 1)'$), le système (4.1) subit une bifurcation lorsque $\mathbb{R}_{u,v} = 1$.

Remarque 16 : L'utilisation du résultat [253, Theorem 4.1] pour démontrer le théorème 22, établit également l'existence et la stabilité asymptotique locale d'un équilibre endémique E^* , lorsque le taux de reproduction de base est tel que $\mathbb{R}_{u,v} > 1$.

4.3 Stabilité globale de l'équilibre sans maladie

Nous avons le résultat suivant.

Théorème 23 : Supposons $(u, v)' = (0, 0)'$.

Si $\mathcal{R}_{0,0} < 1$, alors l'équilibre sans maladie E^0 est globalement asymptotiquement stable dans Ω .

Proof 11 Soit $f(x, y) = (F - V)x - \mathcal{F}(x, y) + \mathcal{V}(x, y)$, où $y = (S, S_s)'$, tel que

$$\dot{x} = (F - V)x - f(x, y).$$

Nous savons que $F \geq 0_{Mat(4,4)}$, $V^{-1} \geq 0_{Mat(4,4)}$ et que la matrice $V^{-1}F$, définie par

$$V^{-1}F = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{\gamma S^0}{\mu + \eta + \alpha} \\ \frac{\omega}{\mu_m} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\lambda S_s^0}{\mu_s + \theta + \delta} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\beta}{\mu_c + \rho} & 0 \end{pmatrix}$$

est irréductible. Nous avons également

$$f(x, y) = \begin{pmatrix} \gamma C(S^0 - S) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \geq 0_{\mathbb{R}_6} \quad \text{in } \Omega.$$

Le système $\dot{y} = g(0, y)$ admet un unique équilibre $y_0 = (S^0, S_s^0)'$ qui est globalement asymptotiquement stable dans \mathbb{R}_+^2 avec

$$g(0, y) = \begin{pmatrix} \Lambda - \mu S \\ \Lambda_s - (\mu_s + \theta)S_s \end{pmatrix}.$$

les conclusions de ce théorème découlent du résultat [260, Theorem 2.1, Theorem 2.2].

4.3.1 Existence of endemic equilibrium

Supposons qu'un point $(S, S_s)'$ vérifiant (4.5) existe. Alors nous avons

$$\frac{\beta_a \lambda_a \omega_a \gamma_a S S_a}{(\mu_a + \theta_a + \delta_{sa})(\mu_{ca} + \rho_a + v \gamma_a S)(\mu_{ma} + u \lambda_a S_a)(\mu + \eta_a + \alpha_a)} = 1$$

$$\frac{\beta_a \lambda_a \omega_a \gamma_a S^* S_a^*}{(\mu_a + \theta_a + \delta_{sa})(\mu_{ca} + \rho_a + v\gamma_a S^*)(\mu_{ma} + u\lambda_a S_a^*)(\mu + \eta_a + \alpha_a)} = \mathcal{R}_a^4$$

let

$$\Gamma = \frac{\beta_a \lambda_a \omega_a \gamma_a}{(\mu_a + \theta_a + \delta_{sa})(\mu + \eta_a + \alpha_a)}.$$

Ainsi,

$$1 - \mathcal{R}_0^4 = \Gamma ((\mu_{ca} + \rho_a)\mu_{ma} + uv\lambda_a\gamma_a)(SS_a - S^*S_a^*) + u\lambda_a(\mu_{ca} + \rho_a)(S_a - S_a^*) + v\gamma_a\mu_{ma}(S - S^*),$$

$S < S^*$ et $S_a < S_a^*$, ce qui implique $\mathcal{R}_0^4 > 1$.

Un équilibre endémique vérifie les équations suivantes :

$$\Lambda - \mu S - \gamma_a C_a S + \alpha_a I_a = 0, \quad (4.11)$$

$$\Lambda_a - \lambda_a M_a S_a - (\mu_a + \theta_a) S_a = 0, \quad (4.12)$$

$$\frac{\Gamma S S_a}{(\mu_{ca} + \rho_a + v\gamma_a S)(\mu_{ma} + u\lambda_a S_a)} = 1. \quad (4.13)$$

L'équation (4.11) implique

$$\gamma_a C_a S = \frac{\mu(\mu + \eta_a + \alpha_a)}{\mu + \eta_a} (S^* - S).$$

D'où

$$S_a^* > S_a.$$

L'équation (4.12) implique

$$S_a = \frac{\Gamma_0 + \Gamma_1 S}{S - N_1} = f(S),$$

$$\lambda_a M_a S_a = (\mu_a + \theta_a)(S_a^* - f(S)),$$

$$\gamma_a C_a S = \frac{\gamma_a \beta_a (\lambda_a M_a S_a) S}{(\mu_a + \theta_a + \delta_{sa})(\mu_{ca} + \rho_a + v\gamma_a S)},$$

$$\frac{\gamma_a \beta_a (\mu_a + \theta_a)}{(\mu_a + \theta_a + \delta_{sa})(\mu_{ca} + \rho_a + v\gamma_a S)} S (S_a^* - S_a) = \frac{\mu(\mu + \eta_a + \alpha_a)}{\mu + \eta_a} (S^* - S),$$

$$\Gamma_2 S (S_a^* - S_a) = (S^* - S)(\mu_{ca} + \rho_a + v\gamma_a S),$$

avec

$$\Gamma_2 = \frac{\gamma_a \beta_a (\mu_a + \theta_a) (\mu + \eta_a)}{(\mu_a + \theta_a + \delta_{sa}) \mu (\mu + \eta_a + \alpha_a)},$$

$$\Gamma_2 S (S_a^* - \frac{\Gamma_0 + \Gamma_1 S}{S - N_1}) = (\mu_{ca} + \rho_a) S^* + v \gamma_a S^* S - (\mu_{ca} + \rho_a) S - v \gamma_a S^2,$$

$$-v \gamma_a S^2 (S - N_1) + (v \gamma_a S^* - \Gamma_2 S_a^* - (\mu_{ca} + \rho_a)) S (S - N_1) + (\mu_{ca} - \rho_a) S^* (S - N_1) + \Gamma_2 \Gamma_1 S + \Gamma_2 \Gamma_0 = 0,$$

$$f(S) = A_3 S^3 + A_2 S^2 + A_1 S + A_0 = 0.$$

Lorsque $A_3 < 0$ et $A_0 < 0$, la suite des coefficients de f admet un ou deux changements de signes. D'après le critère de Descartes, soit f n'admet aucune racine, soit admet deux racines positives. Remarquons que

$$f(N_1) = \Gamma_2 \Gamma_1 N_1 + \Gamma_2 \Gamma_0 > 0,$$

$$f(0) = \Gamma_2 \Gamma_0 - (\mu_{ca} - \rho_a) N_1 S^* < 0,$$

et

$$\lim f = -\infty.$$

Ainsi, f admet deux racines positives $S^{*,a} \in [0, N_1]$ et $S^{*,a} \in [N_1, +\infty]$.

Le cas $u = v = 0$ implique $A_3 = A_0 = 0$, $A_1 > 0$, $A_2 < 0$ et $N_1 = 0$. f est un polynôme de second degré

$$f(S) = A_2 S^2 + A_1 S.$$

Donc le modèle (3.5) admet un unique équilibre endémique lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$.

4.3.2 Stabilité globale de l'équilibre endémique

Dans ce paragraphe, nous démontrons dans le théorème 24, la stabilité globale de l'équilibre endémique E^* . Nous étendons le résultat obtenu dans Remark 16, page 90.

Théorème 24 *Supposons $\alpha = 0$. Si $\mathbb{R}_{u,v} > 1$, alors l'équilibre endémique E^* est globalement asymptotiquement stable dans Ω .*

Proof 12 *Posons $h(Z) = Z - Z^* - Z^* \ln \left(\frac{Z}{Z^*} \right)$. Soit l'équilibre endémique $E^* = (S^*, I^*, M^*, S_s^*, I_s^*, C^*)'$.*

Considérons la fonction

$$V(t) = D_1 + D_2 + D_3 + D_4, \tag{4.14}$$

où $D_1 = \frac{1}{\gamma C^* S^*} (h(S) + h(I))$, $D_2 = \frac{1}{\omega I^*} h(M)$, $D_3 = \frac{1}{\lambda M^* S_s^*} (h(S_s) + h(I_s))$, $D_4 = \frac{1}{\beta I_s^*} h(C)$.

En substituant les équations du système (4.1) et en tenant compte des relations à l'équilibre (4.2),

$$\begin{aligned} \text{nous avons } \dot{D}_1 &= -\frac{\mu}{\gamma C^* S^*} \frac{(S - S^*)^2}{S} - \frac{S^*}{S} + \frac{C}{C^*} - \frac{C S I^*}{C^* S^* I} - \frac{I}{I^*} + 2, \\ \dot{D}_2 &= \frac{I}{I^*} - \frac{M^* I}{M I^*} - \frac{M}{M^*} + 1, \\ \dot{D}_3 &= -\frac{(\mu_s + \theta) (S_s - S_s^*)^2}{\lambda M^* S_s^*} - \frac{S_s^*}{S_s} + \frac{M}{M^*} - \frac{M S_s I_s^*}{M^* S_s^* I_s} - \frac{I_s}{I_s^*} + 2, \\ \dot{D}_4 &= \frac{I_s}{I_s^*} - \frac{C^* I_s}{C I_s^*} - \frac{C}{C^*} + 1. \end{aligned}$$

La dérivée de l'équation (4.14) le long des trajectoires de (4.1) nous donne

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \frac{1}{\gamma C^* S^*} \left(\left(\frac{S - S^*}{S} \right) \dot{S} + \left(\frac{I - I^*}{I} \right) \dot{I} \right) + \frac{1}{\omega I^*} \left(\frac{M - M^*}{M} \right) \dot{M} \\ &+ \frac{1}{\lambda M^* S_s^*} \left(\left(\frac{S_s - S_s^*}{S_s} \right) \dot{S}_s + \left(\frac{I_s - I_s^*}{I_s} \right) \dot{I}_s \right) + \frac{1}{\beta I_s^*} \left(\frac{C - C^*}{C} \right) \dot{C} \end{aligned} \quad (4.15)$$

Par conséquent,

$$\begin{aligned} \dot{V} &= -\frac{\mu}{\gamma C^* S^*} \frac{(S - S^*)^2}{S} - \frac{(\mu_s + \theta) (S_s - S_s^*)^2}{\lambda M^* S_s^*} \frac{S_s}{S_s} \\ &+ \left(6 - \frac{S^*}{S} - \frac{C S I^*}{C^* S^* I} - \frac{M^* I}{M I^*} - \frac{S_s^*}{S_s} - \frac{M S_s I_s^*}{M^* S_s^* I_s} - \frac{C^* I_s}{C I_s^*} \right). \end{aligned} \quad (4.16)$$

Puisque la moyenne arithmétique est supérieure ou égale à la moyenne géométrique, on a

$$\left(6 - \frac{S^*}{S} - \frac{C S I^*}{C^* S^* I} - \frac{M^* I}{M I^*} - \frac{S_s^*}{S_s} - \frac{M S_s I_s^*}{M^* S_s^* I_s} - \frac{C^* I_s}{C I_s^*} \right) \leq 0.$$

Par conséquent,

$$\dot{V} \leq -\frac{\mu}{\gamma C^* S^*} \frac{(S - S^*)^2}{S} - \frac{(\mu_s + \theta) (S_s - S_s^*)^2}{\lambda M^* S_s^*} \frac{S_s}{S_s}.$$

D'où $\dot{V} \leq 0$ dans Ω , avec $\dot{V} = 0$ si et seulement si $S = S^*$, $S_s = S_s^*$. Soit l'ensemble

$$\mathcal{N} = \{(S, I, M, S_s, I_s, C)' \in \Omega : \dot{V} = 0\}.$$

Soit \mathcal{B} un compact invariant contenu dans \mathcal{N} . Soit $S(t)$, $I(t)$, $M(t)$, $S_s(t)$, $I_s(t)$, $C(t)$ la solution du système 4.1 avec comme condition initiale le point $B \in \mathcal{N}$. Puisque $\mathcal{B} \subset \mathcal{N}$ est invariant, on a $(S, I, M, S_s, I_s, C)'(t) \in \mathcal{N}$; ceci implique $S(t) = S^*$ et $S_s(t) = S_s^*$ pour tout $t \geq 0$. En substituant dans le modèle 4.1, on remarque que $(S, I, M, S_s, I_s, C)'(t) \in \{E^*\}$. Ainsi, par exemple, le système à 4 équations 4.1 devient

$$\Lambda_s - \lambda M(t) S_s^* - (\mu_s + \theta) S_s^* = 0.$$

En utilisant le fait que

$$\Lambda_s = \lambda M^* S_s^* + (\mu_s + \theta) S_s^*,$$

on en déduit

$$M(t) = M^*, \quad \forall t \geq 0.$$

Puisque B et \mathcal{B} sont pris arbitrairement, nous avons montré que le plus grand compact invariant contenu dans \mathcal{N} est réduit à $\{E^*\}$. D'après le Principe d'Invariance de LaSalle [?], toute solution du système (4.1), de condition initiale dans Ω , converge vers $\{E^*\}$ lorsque $t \rightarrow +\infty$. D'où E^* est localement asymptotiquement stable lorsque $\mathcal{R}_{u,v} > 1$. Donc E^* est globalement asymptotiquement stable sous cette condition.

Nous soulignons que notre objectif est de contrôler la maladie car elle est préjudiciable aux humains. Nous avons vu dans le lemme 9, les théorèmes 22 - 23 que, sans délais, une condition pour obtenir une stabilité asymptotique de l'équilibre sans maladie, E^0 , est que le taux de reproduction de base soit tel que $\mathcal{R}_{u,v} < 1$. Par conséquent, en ignorant les délais, alors, au moins localement, la condition $\mathcal{R}_{u,v} < 1$ conduit à l'élimination de la maladie de schistosome chez les humains et les escargots.

4.4 Analyse mathématique du modèle avec les retards

L'objectif principal de cette section est de caractériser l'impact des retards sur la stabilité de l'équilibre sans maladie E^0 . Par conséquent, dans la suite, nous supposons toujours que la condition $\mathcal{R}_{u,v} < 1$ est vérifiée. Autrement dit, sans délais, l'équilibre sans maladie est asymptotiquement stable.

Rappelons que $E^0 = (S^0, 0, 0, S_s^0, 0, 0)$, où $S^0 = \frac{\Lambda}{\mu}$ and $S_s^0 = \frac{\Lambda_s}{\theta + \mu_s}$. Soient $x_1(t) = S(t) - S_0$, $x_2(t) = I(t)$, $x_3(t) = M(t)$, $x_4(t) = S_s(t) - S_s^0$, $x_5(t) = I_s(t)$ et $x_6(t) = C(t)$. Alors le linéarisé du système (4.1) sous forme matriciel au point E^0 est donné par

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \\ x_5(t) \\ x_6(t) \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \\ x_5(t) \\ x_6(t) \end{pmatrix} + A_1 \begin{pmatrix} x_1(t - \tau_1) \\ x_2(t - \tau_1) \\ x_3(t - \tau_1) \\ x_4(t - \tau_1) \\ x_5(t - \tau_1) \\ x_6(t - \tau_1) \end{pmatrix} + A_2 \begin{pmatrix} x_1(t - \tau_2) \\ x_2(t - \tau_2) \\ x_3(t - \tau_2) \\ x_4(t - \tau_2) \\ x_5(t - \tau_2) \\ x_6(t - \tau_2) \end{pmatrix} + A_3 \begin{pmatrix} x_1(t - \tau_3) \\ x_2(t - \tau_3) \\ x_3(t - \tau_3) \\ x_4(t - \tau_3) \\ x_5(t - \tau_3) \\ x_6(t - \tau_3) \end{pmatrix} + A_4 \begin{pmatrix} x_1(t - \tau_4) \\ x_2(t - \tau_4) \\ x_3(t - \tau_4) \\ x_4(t - \tau_4) \\ x_5(t - \tau_4) \\ x_6(t - \tau_4) \end{pmatrix} + A_5 \begin{pmatrix} x_1(t - \tau_5) \\ x_2(t - \tau_5) \\ x_3(t - \tau_5) \\ x_4(t - \tau_5) \\ x_5(t - \tau_5) \\ x_6(t - \tau_5) \end{pmatrix},$$

où

$$A = \begin{pmatrix} -\mu & \alpha & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(\mu + \eta + \alpha) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_m & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -(\mu_s + \theta) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -(\mu_s + \theta + \delta) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta & -(\mu_c + \rho) \end{pmatrix},$$

$$\begin{aligned}
 A_1 &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \\
 A_2 &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \omega & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \\
 A_3 &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -u\lambda S_s^0 e^{-\mu_s \tau_4} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda S_s^0 e^{-\mu_s \tau_4} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda S_s^0 e^{-\mu_s \tau_4} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \\
 A_4 &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \\
 A_5 &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma S^0 e^{-\mu \tau_1} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma S^0 e^{-\mu \tau_1} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -v\gamma S^0 e^{-\mu \tau_1} \end{pmatrix}.
 \end{aligned}$$

L'équation caractéristique du système linéarisé à l'équilibre E^0 est donné par

$$\Delta(\xi, \tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5) = |\xi I - A - A_1 e^{-\xi \tau_1} - A_2 e^{-\xi \tau_2} - A_3 e^{-\xi \tau_3} - A_4 e^{-\xi \tau_4} - A_5 e^{-\xi \tau_5}| = 0.$$

De façon équivalente,

$$(\xi + a_1)(\xi + a_2)(\xi + \mu_m + u\lambda S_s^0 e^{-\mu_s \tau_4} e^{-\xi \tau_3})(\xi + \mu_c + \rho + v\gamma S^0 e^{-\mu \tau_1} e^{-\xi \tau_5}) + b(\tau_1; \tau_4) e^{-\xi \tau_2} e^{-\xi \tau_3} e^{-\xi \tau_5} = 0, \quad (4.17)$$

ou, $a_1 = \mu + \eta + \alpha$, $a_2 = \mu_s + \theta + \delta$ and $b(\tau_1; \tau_4) = -\gamma\omega\lambda\beta S^0 S_s^0 e^{-\mu_s \tau_4} e^{-\mu \tau_1}$.

4.4.1 $\tau_1 > 0, \tau_2 = \tau_3 = \tau_4 = \tau_5 = 0$

Lorsque $\tau_1 > 0, \tau_2 = \tau_3 = \tau_4 = \tau_5 = 0$, la matrice du système linéarisé au point E^0 est donné par

$$J(E^0, \tau_1) = \begin{pmatrix} -a_1 & 0 & 0 & \gamma S^0 e^{-\mu \tau_1} \\ \omega & -\mu_m - u\lambda S_s^0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda S_s^0 & -a_2 & 0 \\ 0 & 0 & \beta & -(\mu_c + \rho + v\gamma S^0 e^{-\mu \tau_1}), \end{pmatrix}$$

et l'équation caractéristique en E^0 est donnée par :

$$(\xi + a_1)(\xi + a_2)(\xi + a_3)(\xi + a_4) + b(\tau_1; 0) = 0, \quad (4.18)$$

où, $a_3 = \mu_m + u\lambda S_s^0$, $a_4 = \mu_c + \rho + v\gamma S^0 e^{-\mu\tau_1}$. ces calculs nous montrent que l'équilibre E^0 est localement asymptotiquement stable sans condition.

$$(\mathcal{R}_{u,v,\tau_1})^4 = \frac{\beta\gamma\omega\lambda S^0 S_s^0 e^{-\mu\tau_1}}{(\mu + \eta + \alpha)(\mu_m + u\lambda S_s^0)(\mu_s + \theta + \delta)(\mu_c + \rho + v\gamma S^0 e^{-\mu\tau_1})} < 1. \quad (4.19)$$

Puisque

$$\mathcal{R}_{u,v,\tau_1} < \mathcal{R}_{u,v,0} = \mathcal{R}_{u,v}$$

et

$$\mathcal{R}_{u,v} < 1,$$

nous déduisons que l'équilibre sans maladie E^0 est localement asymptotiquement stable pour $\tau_1 > 0$ lorsque $\mathcal{R}_{u,v} < 1$.

4.4.2 $\tau_2 > 0$, $\tau_1 = \tau_3 = \tau_4 = \tau_5 = 0$

Lorsque $\tau_2 > 0$, $\tau_1 = \tau_3 = \tau_4 = \tau_5 = 0$, l'équation caractéristique à l'équilibre E^0 est donnée par :

$$(\xi + a_1)(\xi + a_2)(\xi + a_3)(\xi + a'_4) + b(0; 0)e^{-\xi\tau_2} = 0, \quad (4.20)$$

où, $a'_4 = \mu_c + \rho + v\gamma S^0$ and $b(0; 0) = -\gamma\omega\lambda\beta S^0 S_s^0$.

En substituant $\xi = i\omega$ dans l'équation caractéristique (4.20) et en éliminant τ_2 , nous avons

$$\omega^8 + (C_3^2 - 2C_2)\omega^6 + (A_2^2 + 2A_0 - 2C_1C_3)\omega^4 + (C_1^2 - 2C_0C_2)\omega^2 + C_0^2 + b(0; 0) = 0, \quad (4.21)$$

où, $C_3 = a_1 + a_2 + a_3 + a'_4$, $C_2 = a_1a_2 + a_3a'_4 + a_1a_3 + a_1a'_4 + a_2a_3 + a_3a'_4 + a_1a_3 + a_1a'_4 + a_2a_3 + a_2a'_4$,
 $C_1 = a_1a_2a_3 + a_1a_2a'_4 + a_1a'_4a_3 + a'_4a_2a_3$, $C_0 = a_1a_2a_3a'_4$.

En substituant $\omega^2 = \eta$ dans l'équation précédente, nous avons

$$\eta^4 + (C_3^2 - 2C_2)\eta^3 + (A_2^2 + 2A_0 - 2C_1C_3)\eta^2 + (C_1^2 - 2C_0C_2)\eta + A_0^2 + b(0; 0) = 0. \quad (4.22)$$

Nous établissons le résultat suivant.

Théorème 25 — Si $C_3^2 - 2C_2 > 0$, $A_2^2 + 2A_0 - 2C_1C_3 > 0$ and $C_1^2 - 2C_0C_2 > 0$, alors l'équation (4.22) n'a pas de solution positive. Ainsi, l'équation (4.22) n'a pas de racine imaginaire pure et donc pas de changement de stabilité. Par conséquent, l'équilibre sans maladie E^0 est localement asymptotiquement stable pour $\tau_2 > 0$ lorsque $\mathcal{R}_{u,v} < 1$.

- Si $C_3^2 - 2C_2 < 0$ or $A_2^2 + 2A_0 - 2C_1C_3 < 0$ or $C_1^2 - 2C_0C_2 < 0$, par le théorème des valeurs intermédiaires, l'équation (4.30) a au moins une racine positive. Il existe une valeur critique τ_2^* régulant les changements de stabilité à l'équilibre E^0 .

Théorème 26 Puisque $b(0; 0) < 0$, d'après le théorème des valeurs intermédiaires l'équation (4.30) a au moins une racine positive. Ensuite, il existe une valeur critique τ_2^* à partir de laquelle la stabilité à E^0 change. Précisément, la stabilité de E^0 passe de stable à instable lorsque τ_2 croise la valeur critique τ_2^* .

4.4.3 $\tau_3 > 0, \tau_1 = \tau_2 = \tau_4 = \tau_5 = 0$

Lorsque $\tau_3 > 0, \tau_1 = \tau_2 = \tau_4 = \tau_5 = 0$, l'équation caractéristique à l'équilibre E^0 est donnée par :

$$(\xi + a_1)(\xi + a_2)(\xi + a'_3)(\xi + a'_4) + (a'_5(\xi + a_1)(\xi + a_2)(\xi + a_3) + b)e^{-\xi\tau_3} = 0, \quad (4.23)$$

où, $a'_3 = \mu_m$ and $a'_5 = u\lambda S_s^*$.

En substituant $\xi = i\omega$ dans (4.23), puisque $|e^{-i\omega\tau_3}| = 1$, nous avons

$$\omega^8 + (P_3^2 - 2P_2 - a_6^2)\omega^6 + (P_2^2 + 2P_0 + 2a_6Q_1 - 2P_1P_2 - Q_2^2)\omega^4 + (P_1^2 + 2Q_0Q_2 - 2P_0P_2 - Q_1^2)\omega^2 + P_0^2 - Q_0^2 = 0, \quad (4.24)$$

ce qui est équivalent à

$$\omega^8 + G_3\omega^6 + G_2\omega^4 + G_1\omega^2 + G_0 = 0, \quad (4.25)$$

où, $P_3 = a_1 + a_2 + a'_3 + a_4, P_2 = a_1a_2 + a_1a'_3 + a_1a_4 + a'_3a_2 + a_4a_2 + a'_3a_4, P_1 = a_1a_2a'_3 + a_1a_2a_4 + a_1a'_3a_4 + a'_3a_2a_4, P_0 = a_1a_2a'_3a_4 - b, Q_2 = a'_3a'_5 + a_1a_5 - a_2b, Q_1 = a_1a'_3a'_5 + a_2a'_3a'_5 + a_1a_2a'_5, Q_0 = a_1a'_3a'_5a_2$.

En substituant $\omega^2 = \eta$ dans l'équation précédente, nous avons l'équation suivante :

$$\eta^4 + G_3\eta^3 + G_2\eta^2 + G_1\eta + G_0 = 0. \quad (4.26)$$

Nous avons le résultat suivant.

Théorème 27 — Si $G_3 > 0, G_2 > 0, G_1 > 0$ et $G_0 > 0$, alors l'équation (4.26) n'a pas de solution positive. Ainsi, l'équation (4.26) n'admet pas de racine imaginaire pure, i.e., τ_3^* n'existe pas ; ce qui nous conduit à dire qu'il n'y a pas de changement de stabilité lorsque τ_3 change. E^0 est localement asymptotiquement stable pour $\tau_3 > 0$ lorsque $\mathbb{R}_0 < 1$.

- Si $G_3 > 0$ or $G_2 > 0$ or $G_1 > 0$ ou $G_0 > 0$, alors par le théorème de la valeur intermédiaire, l'équation (4.26) admet au moins une racine positive. Ainsi, il existe une valeur critique τ_3^* pour les changements de stabilité à l'équilibre E^0 .

4.4.4 $\tau_4 > 0, \tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = \tau_5 = 0$

Lorsque $\tau_4 > 0$ et $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = \tau_5 = 0$, l'équation caractéristique à l'équilibre E^0 est donnée par :

$$(\xi + a_1)(\xi + a_2)(\xi + b_1)(\xi + b_2) + b = 0,$$

où, $b_1 = \mu_m + \mu\lambda S_s^* e^{-\mu_s \tau_4}$, $b_2 = \mu_s + \rho + v\gamma S^*$.

Dans ce cas, l'équation caractéristique à l'équilibre E^0 est indépendante du retard τ_4 . Ainsi, l'équilibre E^0 garde la même stabilité que dans le cas du modèle sans retard i.e. E^0 est localement asymptotiquement stable pour $\tau_4 > 0$ lorsque $\mathcal{R}_{u,v} < 1$.

4.4.5 $\tau_5 > 0, \tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = \tau_4 = 0$

Lorsque $\tau_5 > 0$ et $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = \tau_4 = 0$, l'équation caractéristique à l'équilibre E^0 est donnée par :

$$\xi^4 + D_3\xi^3 + D_2\xi^2 + D_1\xi + D_0 + (a_6\xi^3 + E_2\xi^2 + E_1\xi + E_0)e^{-\xi\tau_5} = 0, \quad (4.27)$$

où $D_3 = a_1 + a_2 + a_3 + a'_4$, $D_2 = a_1a_2 + a_1a_3 + a_1a'_4 + a_3a_2 + a'_4a_2 + a_3a'_4$, $D_1 = a_1a_2a_3 + a_1a_2a'_4 + a_1a_3a'_4 + a_3a_2a'_4$, $D_0 = a_1a_2a_3a'_4 - b$, $E_2 = a_3b_1 + a_1b_1 + a_2b_1$, $E_1 = a_1a_3b_1 + a_2a_3b_1 + a_1a_2b_1$, $E_0 = a_1a_3b_1a_2$ with $a_3 = \mu_m + \mu\lambda S_s^*$, $a'_4 = \mu_s + \rho$, and $b_1 = v\gamma S^*$.

En substituant $\xi = i\omega$ dans (4.27), et puisque $|e^{-i\omega\tau_5}| = 1$,

$$\omega^8 + (D_3^2 - 2D_2 - a_6^2)\omega^6 + (D_2^2 + 2D_0 + 2a_6E_1 - 2D_1D_2 - E_2^2)\omega^4 + (D_1^2 + 2E_0E_2 - 2D_0D_2 - E_1^2)\omega^2 + D_0^2 - E_0^2 = 0, \quad (4.28)$$

ce qui est équivalent à

$$\omega^8 + H_3\omega^6 + H_2\omega^4 + H_1\omega^2 + H_0 = 0. \quad (4.29)$$

En substituant $\omega^2 = \eta$ dans l'équation précédente, nous obtenons

$$\eta^4 + H_3\eta^3 + H_2\eta^2 + H_1\eta + H_0 = 0. \quad (4.30)$$

Le résultat suivant est obtenu.

Théorème 28 — Si $H_3 > 0, H_2 > 0, H_1 > 0$ et $H_0 > 0$, alors l'équation (4.30) n'admet aucune solution positive. Ainsi, l'équation (4.30) n'admet aucune racine imaginaire pure, i.e., τ_5^* n'existe pas. ceci nous conduit à dire qu'il n'existe pas de changement de stabilité lorsque τ_5 change. Donc l'équilibre E^0 est localement asymptotiquement stable pour $\tau_5 > 0$ lorsque $\mathbb{R}_0 < 1$.

— Si $H_3 > 0$ ou $H_2 > 0$ ou $H_1 > 0$ ou $H_0 > 0$, d'après le théorème de la valeur intermédiaire, l'équation (4.30) admet au moins une racine positive. Donc il existe une valeur critique τ_5^* pour les changements de stabilité à l'équilibre E^0 .

Conclusion générale

Tout au long de cette thèse, nous avons commencé par formuler un modèle mathématique sans retard pour décrire la dynamique de transmission de la schistosomiase. Notamment, en prenant en compte les temps de développement des différents stades du schistosome, et en considérant que la population humaine et celle des escargots intermédiaires ne sont pas de tailles constantes. Le cycle de vie du schistosome comprend plusieurs stades qui sont : schistosomule (stade larvaire), schistosome adulte, œuf, miracidium libre, sporocyste et cercaire. Le schistosomulum et le schistosome adulte dépendent des hôtes définitifs, et le sporocyste ne peut pas se transformer en miracidium sans son seul et unique hôte intermédiaire, l'escargot. Le schistosomulum de l'hôte définitif et le schistosome adulte peuvent être des humains ou des animaux comme la vache et le bœuf. La population humaine, ainsi que la population intermédiaire d'escargots ont été divisées en deux classes épidémiologiques disjointes : les susceptibles (S, S_s) et les infectés (I, I_s), respectivement. Nous avons supposé que tous les nouveau-nés de l'hôte définitif ou de l'escargot (hôte intermédiaire) sont susceptibles.

Il existe dans la littérature une ligne de pensée qui considère que l'appauvrissement peut avoir un impact sur la dynamique des particules. ceci est pris en compte dans la dynamique des particules par certains auteurs [254, 258, 259, 256, 257]. Le modèle que nous avons proposé, et qui est original, et se démarque de la ligne de pensée de certains auteurs [256, 257], qui considèrent une fonction de déplétion linéaire des particules, d'où la prise en compte des miracidies ou des cercaires. Cette dernière hypothèse de modélisation semble irréaliste. En effet, nous pensons que, considérer un terme linéaire pour l'appauvrissement des particules signifie que l'appauvrissement se produira toujours même en l'absence d'hôtes, ce qui n'est pas biologiquement réaliste. De plus, ces auteurs dans leurs travaux [256, 257] ne prennent pas en compte les taux de mortalité liée la maladie, ni chez l'homme ni chez les escargots. Cette hypothèse est également discutable et non pertinente pour au moins deux raisons :

1. Il n'est pas nécessaire de faire un effort (mathématique) pour étudier une maladie qui ne nuit pas à leurs hôtes ;
2. Plusieurs rapports soutiennent le fait que la schistosomiase est responsable de plusieurs décès dans les pays en développement.

Par conséquent, par rapport aux travaux existants du même niveau de complexité ou même moins, les nouveautés du modèle (4.1) que nous proposons sont triples.

1. Contrairement aux travaux dans [256, 257], les fonctions non linéaires sont prises en compte pour l'épuisement des miracidies et des cercaires par les humains et les escargots.
2. Notre modèle dans cette thèse revendique la généricité puisqu'il combine l'absence de termes d'épuisement dans la dynamique des particules (ie $u = v = 0$) et la présence de termes d'épuisement dans la dynamique des particules (ie $u = v = 1$).
3. Contrairement aux travaux dans [256, 257], notre modèle prend en compte les décès dus à la maladie tant chez l'homme que chez les escargots.

Notre analyse dans la première partie de la thèse a révélé que le nombre de reproduction de base du modèle joue effectivement un rôle important dans le contrôle de la maladie. L'objectif principal était d'étudier les effets de la souche hybride sur la dynamique du modèle mathématique. En vue d'atteindre notre but, nous avons étudié la dynamique de nombreux sous-modèles du modèle complet.

Le sous-modèle avec une seule souche parentale et la souche hybride ; le sous-modèle avec deux souches parentales sans souche hybride et le sous-modèle avec une seule souche parentale et souche hybride. L'analyse mathématique de ces sous-modèles et du modèle complet indique que le nombre de reproduction de base de chaque modèle joue un rôle important dans l'élimination de la maladie. Plus précisément, on peut observer qu'en présence de deux types d'escargots, la souche hybride a plus d'impact sur les escargots infectés plus virulents par hybride. De plus, l'organisation des campagnes de sensibilisation pour la connaissance de la schistosomiase et de l'abattage des escargots dans l'eau sont le moyen efficace de contrôler la transmission de la schistosomiase.

Nous avons également formulé un modèle mathématique retardé pour décrire la dynamique de transmission de la schistosomiase. Notamment, nous avons pris en compte les temps de développement des différents stades du schistosome, et considéré que les effectifs des populations d'hôtes humains et d'escargots (hôtes intermédiaires) ne sont pas des constantes. Il est à signaler qu'un traitement de l'eau est nécessaire afin soit de tuer, soit d'extraire les escargots et les cercaires.

Après avoir calculé le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 , nous avons établi l'existence des équilibres du modèle. Ainsi, l'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, l'équilibre sans maladie devient instable, il existe un unique équilibre endémique qui est globalement asymptotiquement stable.

L'impact des retards sur la dynamique du modèle est également étudié. La stabilité de l'équilibre sans maladie et de l'équilibre endémique peut être déstabilisée. Il apparaît une bifurcation de Hopf dégénérée car sans apparition de cycle limite.

4.4. ANALYSE MATHÉMATIQUE DU MODÈLE AVEC LES RETARDS

Les simulations numériques soutiennent nos résultats analytiques, et en particulier la conclusion de débarrasser l'eau des escargots et des cercaires est efficace pour contrôler la transmission de la schistosomiase.

Il serait souhaitable dans la suite des travaux d'étendre le modèle à retard qui est proposé dans cette thèse, afin de prendre en compte plus de phénomènes biologiques. Ce serait intéressant de voir si les trajectoires cycliques persistent dans ce cas.

Bibliographie

- [1] Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 16;390 : 1151-1210
- [2] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis> consulté le 18 juillet 2020
- [3] Thèse de Doctorat : Julien Kincaid Smith. Modification des traits d'histoire de vie au cours de l'hybridation et analyse des mécanismes moléculaires sous-jacents chez les parasites plathelminthes du genre *Schistosoma*. Parasitologie. Université de Perpignan, 2018. Français. NNT : 2018PERP0028. HAL Id : tel-01957582; <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01957582>
- [4] Morand S., Southgate V.R., Jourdane J. ; A model to explain the replacement of *Schistosoma intercalatum* by *Schistosoma haematobium* and the hybrid *S. intercalatum* x *S. haematobium* in areas of sympatry ; *Parasitology*. 2002 Apr;124(Pt 4) :401-8.
- [5] Elsa Leger and Joanne P. Webster ; Hybridizations within the Genus *Schistosoma* : implications for evolution, epidemiology and control ; Volume 144, Special Issue 1, January 2017 , pp. 65-80 DOI : <https://doi.org/10.1017/S0031182016001190>
- [6] Webster B.L., Tchuem Tchuente L.A., Jourdane J., Southgate V.R. ; The interaction of *Schistosoma haematobium* and *S. guineensis* in Cameroon ; *J Helminthol*. 2005 Sep;79(3) :193-7.
- [7] Anna H. Weyher, Jane E. Phillips-Conroy, Kerstin Fischer, Gary J. Weil, Wilbroad Chansa and Peter U. Fischer ; Molecular identification of *Schistosoma Mattheei* from feces of kindia (*Papio cynocephalus kindae*) and grayfoot baboons (*Papio ursinus griseipes*) in Zambia ; *The Journal of Parasitology*, Vol. 96, No. 1 (February 2010), pp. 184-190.
- [8] Tchuem Tchuente L-A, Kamwa Ngassam RI, Sumo L, Ngassam P, Dongmo Noumedem C, Nzu DDL, et al. (2012) Mapping of Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminthiasis in the Regions of Centre, East and West Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis* 6(3) : e1553. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001553>
- [9] Jatsa HB, Feussom NG, Femoe UM, Kenfack MC, Nkondo ET, Kadji Fassi JB, Simo ND, Moaboulou C, Dongmo CN, Tsague CD, Dongo E, Kamtchouing P, Tchuem Tchuente LA. (2019). Evaluation of

- the schistosomicidal, antioxidant and anti-inflammatory activities of the ethyl acetate fraction from *Ozoroa pulcherrima* Schweinf. Roots on *Schistosoma mansoni*-induced liver pathology in. *Journal of Ethnopharmacology*. 238 (111883), p.
- [10] Cumberlidge, N., Rollinson, D., Vercruyse, J., Tchuem Tchuente, L., Webster, B., Clark, P. (2018). *Paragonimus* and paragonimiasis in West and Central Africa : Unresolved questions. *Parasitology*, 145(13), 1748-1757. doi :10.1017/S0031182018001439
- [11] Tchuem Tchuente, L., Ombede, D., Noumedem, C., Chuinteu, G., Nono, B., Lemegne, A., . . . Stothard, J. (2018). Prospects for the elimination of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis : Exploring disease trends through time at the Barombi crater lakes, South-West Cameroon. *Parasitology*, 145(13), 1700-1714. doi :10.1017/S0031182018001531
- [12] Jatsa H.B, Femoe U.M, Njiaza J, Tombe Tombe D.S, Mbolang L.N, Nkondo E.T, Tchuem Tchuente L.A, Dimo T, Kamtchouing P. (2018). Efficacy of *Sida pilosa* Retz aqueous extract against *Schistosoma mansoni* - induced granulomatous inflammation in the liver and the intestine of mice : histomorphometry and gastrointestinal motility eva. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 18 (1)
- [13] Jatsa HB, Cannet C, Femoe UM, Feussom NG, Dzeufiet PDD, Kamtchouing P And Tchuem Tchente LA. Histological Analysis of liver of *Schistosoma mansoni* infected mice treated with ethyl acetate fraction from *Ozoroapulcherrimamethanolic* extract. *Revue Française d'histopathologie*. 2018, 30(1) :31-49.
- [14] Le Clec'h W, Chevalier F.D, McDew-White M, Allan F, Webster B.L, Gouvras A.N, Kinunghi S, Tchuem Tchuente L.A, Garba A, Mohammed K.A, Ame S.M, Webster J.P, Rollinson D, Emery A.M, Anderson T.J.C.. (2018). Whole genome amplification and exome sequencing of archived schistosome miracidia. *Parasitology*. 145 (13), p1739-1747.
- [15] Tchuem Tchuente L-A, Stothard JR, Rollinson D, Reinhard-Rupp J (2018) Precision mapping : An innovative tool and way forward to shrink the map, better target interventions, and accelerate toward the elimination of schistosomiasis (link is external). *PLoS Negl Trop Dis* 12(8) : e0006563
- [16] Grace Macklin, G., Stanton, M.C., Tchuem-Tchuente, L.A. and Stothard, J. R. (2018) A pilot study using wearable global positioning system data loggers to compare water contact levels : *Schistosoma haematobium* infection in pre-school-age children (PSAC) and their mothers at Barombi Kotto, Cameroon (link is external)*Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 00 :1-5

- [17] Jatsa H.B, Kadji Fassi J.B, Kenfack M.C, Feussom N.G, Kameni M.P, Simo N.D, Nkondo E.T, Dongmo A.B, Tchuem Tchuente L.A. (2018). Acute and sub-chronic oral toxicity studies of the leaves aqueous extract of *Clerodendrum umbellatum* Poir. on mice. *American Journal of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. 7 (2), p75-85.
- [18] French M.D, Evans D, Fleming F.M, Secor W.E, Biritwum N.K, Brooker S.J, Bustinduy A, Gouvras A, Kabatereine N, King C.H, Rebollo Polo M, Reinhard-Rupp J, Rollinson D, Tchuem Tchuente L.A. (2018). Schistosomiasis in Africa : Improving strategies for long-term and sustainable morbidity control. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 12 (6)
- [19] Ngoay-Kossy J.C., Zebaze Togouet S.H., Bolevane Ouantinam S.F., Makatia Wango S.P., Tchuem Tchuente L.A.. (2018). Influence Steeping of the Cassava Tubers on the Physico-Chemical Quality of Water and the Population of the Benthic Macroinvertebrates of River Pala in Central African Republic (CAR). *International Journal of Science and Research*. 7 (1), p2077-2088.
- [20] Eno A.A., Makemgue L.S., Tonye III D.S., Boye C.S.B., Seck A., Bercion R., Vauloup Fellous C., Tchuem Tchuente L.A.. (2018). Seroprevalence of rubella-specific IgM and IgG antibodies among pregnant women in a Catholic Hospital in Yaoundé, Cameroon. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 12 (3), p1123-1130.
- [21] Woode M. E., Khan J.A.M., Thomson R., Niessen L.W., COUNTDOWN Consortium (2018) Equity and efficiency in the scaled-up implementation of integrated neglected tropical disease control : the health economics protocol of the COUNTDOWN multicountry observational study in Ghana, Cameroon and Liberia (link is external) *British Medical Journal Open* 8 (6).
- [22] Savioli L, Albonico M, Daumerie D, Lo NC, Stothard JR, Asaolu S, et al. (2018) Review of the 2017 WHO Guideline : Preventive chemotherapy to control soil-transmitted helminth infections in at-risk population groups. An opportunity lost in translation. *PLoS Negl Trop Dis* 12(4) : e0006296. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006296>
- [23] Stothard, J., Campbell, S., Osei-Atweneboana, M., Durant, T., Stanton, M., Biritwum, N., Rollinson, D., Ombede, D. and Tchuem-Tchuente, L. (2017). Towards interruption of schistosomiasis transmission in sub-Saharan Africa : developing an appropriate environmental surveillance framework to guide and to support ‘end game’ interventions (link is external). *Infectious Diseases of Poverty*, 6(1).
- [24] Tchuem Tchuente, L., Rollinson, D., Stothard, J. and Molyneux, D. (2017). Moving from control to elimination of schistosomiasis in sub-Saharan Africa : time to change and adapt strategies (link is external). *Infectious Diseases of Poverty*, 6(1).

- [25] Tchuem Tchuente L.A., Zoure H.G.M., Wanji S., Yameogo L., Traore S., Ndongo Asumu P., Sima A., Amazigo U. Mapping of Neglected Tropical Diseases in Equatorial Guinea : Recommendations for Integrated Control. PLoS Negl Trop Dis (in Press).
- [26] Jing Xu, Qing Yu, Louis-Albert Tchuem Tchuente, Robert Bergquist, Moussa Sacko, Jürg Utzinger, Dan-Dan Lin, Kun Yang, Li-Juan Zhang, Qiang Wang, Shi-Zhu Li, Jia-Gang Guo, Xiao-Nong Zhou. 2016. Enhancing collaboration between China and African countries for schistosomiasis control. *Lancet Infect Dis*, Published online February 3, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00360-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00360-6).
- [27] Jatsa H.B., Russo R.C., Pereira C.A.J., Aguilar E.C., Garcia C.C., Araujo E.S., Oliveira J.R., Rodrigues V.F., Oliveira V.G., Alvarez-Leite J.I., Braga F.C., Tchuem Tchuente L.A., Kamtchouing P., Negrao-Correa D.A. , Teixeira M.M. 2016. Improvement of the liver pathology by the aqueous extract and the n-butanol fraction of *Sida pilosa* Retz in *Schistosoma mansoni*-infected mice. *Journal of Ethnopharmacology* 180, 114-123
- [28] Luogbou Nzu D.O., Netongo Masumbe P., Bayemi Pougue H., Mbacham F.W., Tchuem Tchuente L.A. Detection of hybrid *Schistosoma haematobium* group species in Cameroon by PCR-RFLP of the second internal transcribed spacer (ITS-2). *World Journal of Pharmaceutical Research*, Vol. 4 (6), 1961-1980.
- [29] Lai Y.S., Biedermann P., Ekpo U.F., Garba A., Mathieu E., Midzi N., Mwinzi P., N’Goran E.K., Raso G., Assaré R.K., Sacko M., Schur N., Talla I., Tchuem Tchuente L.A., Touré S., Winkler M.S., Utzinger J., Vounatsou P. 2015. Spatial distribution of schistosomiasis and treatment needs in sub-Saharan Africa : a systematic review and geostatistical analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015, Vol. 15 (8), 927-940.
- [30] Karagiannis-Voules D.A., Biedermann P. Ekpo U.F., Garba A., Langer E., Mathieu E., Midzi N., Mwinzi P., Polderman A.M., Raso G., Sacko M., Talla I., Tchuem Tchuente L.A., Touré S., Winkler M.S., Utzinger J., Vounatsou P. 2015. Spatial and temporal distribution of soil-transmitted helminth infection in sub-Saharan Africa : a systematic review and geostatistical meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jan ;15(1) :74-84. doi : 10.1016/S1473-3099(14)71004-7.
- [31] Jatsa H.B., Kenfack C.M., Simo D.N., Feussom N.G., Tienga Nkondo E., TCHUEM TCHUENTE L.A., Dongmo Tsague C., Dongo E., Kamtchouing P. 2015. Schistosomicidal, hepatoprotective and antioxidant activities of the methanolic fraction from *Clerodendrum umbellatum* Poir leaves aqueous extract in *Schistosoma mansoni* infection in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2015) 15 :248.

- [32] Nana Dankoni E., Tchuem Tchuente L.A. 2014. Epidemiology of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in the sub-division of Kékem (West-Cameroon). *International Journal of Innovation and Applied Studies*, Vol. 8 (4), 1782-1790.
- [33] Tchuem Tchuente L.A., Momo S.C., Stothard J.R., Rollinson D. Efficacy of praziquantel and reinfection patterns in single and mixed infection foci for intestinal and urogenital schistosomiasis in Cameroon. *Acta Tropica*, 128, 275-283
- [34] Kamwa Ngassam R.I., Kouninki H., Monglo B., Djekine E., Liang S., Tchuem Tchuente L.A. 2014. Identification and mapping of some potential transmission foci of schistosomiasis in Maroua, Far North Region, Cameroon. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, vol. 7, no. 1, pp. 65-77
- [35] Levecke B., Montresor A., Albonico M., Ame S.M., Behnke J.M., Bethony J.M., Noumedem C.D., Engels D., Guillard B., Kotze A.C., Krolewiecki A.J., McCarthy J.S., Mekonnen Z., Periago M.V., Sopheak H., Tchuem Tchuente L.A., Duong T.T., Huong N.T., Zeynudin A., Vercruysse J. 2014. Assessment of Anthelmintic Efficacy of Mebendazole in School Children in Six Countries Where Soil-Transmitted Helminths Are Endemic. *PLoS Negl Trop Dis* 8(10) : e3204. doi :10.1371/journal.pntd.0003204.
- [36] Rollinson D., Knopp S., Levitz S., Stothard J.R., Tchuem Tchuente L.A., Garba A., Mohammed K.A., Schur N., Person B., Colley D.G., Utzinger J. Time to set the agenda for schistosomiasis elimination. *Acta Tropica*, 128, 423-440.
- [37] Stensgaard A.S., Utzinger J., Vounatsou P., Hurlimann E., Schur N., Saarnak C.F.L., Simoonga C., Mubita P., Kabatereine N.B., Tchuem Tchuente L.A., Rahbek C., Kristensen T.K. 2013. Large-scale determinants of intestinal schistosomiasis and intermediate host snail distribution across Africa : does climate matter ? *Acta Tropica*, 128, 378-390.
- [38] Gower C.M., Gouvras A.N., Lamberton P.H.L., Deol A., Shrivastava J., Mutombo P.N., Mbuh J.V., Norton A.J., Webster B.L., Stothard J.R., Garba A., Lamine M.S., Kariuki C., Lange C.N., Mkoji G.M., Kabatereine N.B., Gabrielli A.F., Rudge J.W., Fenwick A., Sacko M., Demebele R., Lwambo N.J.S., Tchuem Tchuente L.A., Rollinson D., Webster J.P. Population genetic structure of *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium* from across six sub-Saharan African countries : implications for epidemiology, evolution and control. *Acta Tropica*, 128, 261-274.
- [39] Webster B.L., Webster J.P., Gouvras A.N., Garba A., Lamine M.S., Diaw O.T., Seye M.M., Tchuem Tchuente L.A., Simoonga C., Mubila L., Mwanga J., Lwanbo N.J.S., Kabatereine N.B., Lange C.N., Kariuki C., Mkoji G., Rollinson D., Stothard J.R. 2013. DNA 'barcoding' of *Schistosoma mansoni*

- across sub-Saharan Africa supports substantial within locality diversity and geographical separation of genotypes. *Acta Tropica*, 128, 250-260.
- [40] Colley D.G., Binder S., Campbell C., King C.H., Tchuem Tchuente L.A., N'goran E.K., Erko B., Karanja D.M.S., Kabatereine N.B., Van Lieshout L., Rathbun S. A Five-Country Evaluation of a Point-of-Care Circulating Cathodic Antigen Urine Assay for the Prevalence of *Schistosoma mansoni*. *J. Trop. Med. Hyg.*, 88(3), 2013, pp. 426-432.
- [41] Tchuem Tchuente L.A., Dongmo Noumedem C., Ngassam P., Kenfanck C.M., Feussom Gipwe N., Dankoni Nana E., Tarini A., Zhang Y. Mapping of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in the regions of Littoral, North-West, South and South-West Cameroon and recommendations for treatment. *BMC Infectious Diseases*, 13 :602.
- [42] Tchuem Tchuente L.A., Kuete Fouodo C.J., Kamwa Ngassam R.I., Sumo L., Dongmo Noumedem C., Kenfanck C.M., Feussom Gipwe N., Dankoni Nana E., Stothard R., Rollinson D. Evaluation of Circulating Cathodic Antigen (CCA) Urine-Tests for Diagnosis of *Schistosoma mansoni* Infection in Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis* 6(7) : e1758. doi :10.1371/journal.pntd.0001758
- [43] Tchuem Tchuente L.A., Kamwa Ngassam R.I., Sumo L., Ngassam P., Dongmo Noumedem C., Luogbou Nzu D.O., Dankoni E., Kenfanck C.M., Feussom Gipwe N., Akame J., Tarini A., Zhang Y., Angwafo Iii F.F. Mapping of Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminthiasis in the Regions of Centre, East and West Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis* 6(3) : e1553. doi :10.1371/journal.pntd.0001553
- [44] Tchuem Tchuente L.A. Control of Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminthiasis in Sub-Saharan Africa : Challenges and Prospects. In *Current Topics in Tropical Medicine*, Edited by Alfonso J. Rodriguez-Morales, ISBN 978-953-51-0274-8, pp 359-376.
- [45] Tchuem Tchuente L.A. 2011. Control of soil-transmitted helminths in sub-Saharan Africa : Diagnosis, drug efficacy concerns and challenges. *Acta Tropica*, 120S, S4-S11.
- [46] Schur N., Hurlimann E., Garba A., Traore M.S., Ndir O., Ratard R.C., TCHUEM TCHUENTE L.A., Kristensen T.K., Utzinger J., Vounatsou P. 2011. Geostatistical Model-Based Estimates of Schistosomiasis Prevalence among Individuals Aged ≤ 20 Years in West Africa. *PLoS Negl Trop Dis* 5(6) : e1194. doi :10.1371/journal.pntd.0001194.
- [47] Vercruyse J., Behnke J.M., Albonico M., Makame Ame S., Angebault C., Bethony J.M., Engels D., Guillard B., Thi Viet Hoa N., Kang G., Kattula D., Kotze A.C., Mccarthy J.S., Mekonnen Z., Montresor A., Periago M.V., Sumo L., Tchuem Tchuente L.A., Cam Thach D.T., Zeynudin A., Levecke B. 2011. Assessment of the Anthelmintic Efficacy of Albendazole in School Children in

- Seven Countries Where Soil-Transmitted Helminths Are Endemic. PLoS Negl Trop Dis 5(3) : e948.
doi :10.1371/journal.pntd.0000948
- [48] Massenet D., Kamwa Ngassam R.I., Djao R., Portal J.L., Tchuem Tchuente L.A. Changes in the distribution of human schistosomiasis in Far North province, Cameroon, since 1986. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 105 (4), 325-328.
- [49] Doenhoff M.J., Hagan P., Cioli D., Southgate V.R., Pica-Mattoccia L., Botros S., Coles G., Tchuem Tchuente L.A., Mbaye A., Engels D. 2009. Praziquantel : its use in control of schistosomiasis in sub-Saharan Africa and current research needs. *Parasitology*, 136, 1825-1835.
- [50] Massenet D., Inrombe J., Dawaye O., Abdoulaye Y., Portal J.L., Boisier P., Tchuem Tchuente L.A. Schistosomiasis in the North region of Cameroon : unexplained decrease in prevalence among schoolchildren between 1986 and 2008-2009. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 103 (8), 745-750.
- [51] Jatsa H.B., Ngo Sock E.T., Tchuem Tchuente L.A., Kamtchouing P. 2009. Evaluation of the in vivo activity of different concentrations of *Clerodendrum umbellatum* Poir against *Schistosoma mansoni* infection in mice. *J. Tradit. Complement Altern. Med.* 6, no 3, 216-221.
- [52] Jatsa H.B., Endougou A.M.E., Kemeta D.R.A., Kenfack C.M., Tchuem Tchuente L.A., Kamtchouing P. 2009. In vivo antischistosomal and toxicological evaluation of *Sida pilosa* Retz on mice balb/c. *Pharmacologyonline*, 3, 531-538.
- [53] Tchuem Tchuente L.A., N'goran E.K., 2009. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis control in Cameroon and Côte d'Ivoire : implementing control on a limited budget. *Parasitology*, 136, 1739-1745.
- [54] Webster B.L., Tchuem Tchuente L.A. , Southgate V.R. 2007. A single-strand conformation polymorphism (SSCP) approach for investigating genetic interactions of *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma guineensis* in Loum, Cameroon. *Parasitology Research*, 100, 739-745.
- [55] Tchuem Tchuente L.A. 2006. Lutte contre la schistosomose : défi et perspectives pour le XXI^e siècle. , *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 99, 372-376.
- [56] Tchuem Tchuente L.A. 2006. Mating behaviour in schistosomes. 11th International Congress of Parasitology, ICOPA XI, Medimond International Proceedings, 627-630.
- [57] Pointier J.P., Dejong R.J., Tchuem Tchuente L.A., Kristensen T.K. , Loker E.S. 2005. A neotropical snail host of *Schistosoma mansoni* introduced into Africa and consequences for the schistosomiasis transmission : *Biomphalaria tenagophila* in Kinshasa (Democratic Republic of Congo). *Acta Tropica*, 93, 191-199.

- [58] Gow J., Noble L.R., Rollinson D., Tchuem Tchuente L.A. , Jones C.S. 2005. High levels of selfing are revealed by a parent-offspring analysis of the medically important freshwater snail, *Bulinus forskalii* (Gastropoda : Pulmonata). *Journal of Molluscan Studies*, 71, 175-180.
- [59] Jess A.T. Morgan, Randall J. Dejong, Grace O. Adeoye, Ebenezer D.O. Ansa, Constanca S. Barbosa, Philippe Bremond, Italo M. Cesari, Nathalie Charbonnel, Lygia R. Correa, Godefroy Coulibaly, Paulo Sergio D'andrea, Cecilia Pereira De Souza, Michael J. Doenhoff, Sharon File, Mohamed A. Idris, Nino Incani, Philippe Jarne, Diana M.S. Karanja, Francis Kazibwe, John Kpikpi, Nicholas J.S. Lwambo, Amadou Mbaye, Luiz A. Magalhaes, Asanteli Makundi, Helene Mone, Gabriel Mouahid, Gerald M. Muchemi, Ben N. Mungai, Mariama Sene, Vaughan Southgate, Louis Albert Tchuem Tchuente, Andre Theron, Fouad Yousif, Eliana M. Zanotti-Magalhaes, Gerald M. Mkoji , Eric S. Loker 2005. Origin and diversification of the human parasite *Schistosoma mansoni*. *Molecular Ecology*, 14, 3889-3902.
- [60] Southgate V.R., Rollinson D., Tchuem Tchuente L.A. , Hagan P. 2005. Towards control of schistosomiasis in sub-Saharan Africa. *Journal of Helminthology*, 79, 181-185.
- [61] Webster B.L., Tchuem Tchuente L.A., Jourdane J. , Southgate V.R. 2005. The interaction of *Schistosoma haematobium* and *S. guineensis* in Cameroon. *Journal of Helminthology*, 79, 193-197.
- [62] Hagan P., Appleton C.C., Coles G.C., Kusel J.R. , Tchuem Tchuente L.A. 2004. Schistosomiasis control : keep taking the tablets. *Trends in Parasitology*, 20, 92-97.
- [63] Cioli D., Botros S.S., Wheatcroft-Francklow K., Mbaye A., Southgate V., Tchuem Tchuente L.A., Pica-Mattoccia L., Troiana A.R., Seif El-Din S.H., Sabra A.N.A., Albin J., Engels D. , Doenhoff M.J. 2004. Determination of ED50 values for praziquantel in praziquantel-resistant and -susceptible *Schistosoma mansoni* isolates. *International Journal for Parasitology*, 34, 979-987.
- [64] Tchuem Tchuente L.A., Shaw D.J., Polla L., Cioli D. , Vercruyse J. 2004. Efficacy of praziquantel against *Schistosoma haematobium* infection in children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 71, 778-782.
- [65] Njiokou F., Onguene Onguene A.R., Tchuem Tchuente L.A. , Kenmogne A. 2004. Schistosomose urbaine au Cameroun : étude longitudinale de la transmission dans un nouveau site d'extension du foyer de schistosomose intestinale de Melen, Yaoundé. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 97 (1), 34-40.
- [66] Webster B.L., Southgate V.R. , Tchuem Tchuente L.A. 2003. Isoenzyme analysis of *Schistosoma haematobium*, *S. intercalatum* and their hybrids and occurrences of natural hybridization in Cameroon. *Journal of Helminthology*, 77, 269-274.

- [67] Pages J.R., Jourdane J., Southgate V.R. , Tchuem Tchuente L.A. 2003. Reconnaissance de deux espèces jumelles au sein du taxon *Schistosoma intercalatum* Fisher, 1934, agent de la schistosomose humaine rectale en Afrique. Description de *Schistosoma guineensis* n. sp. In : Taxonomy, ecology and evolution of metazoan parasites. Tome II. Combes C. , Jourdane J. (eds). Presses Universitaires de Perpignan, 139-146.
- [68] Webster B.L., Southgate V.R. , Tchuem Tchuente L.A. 2003. On *Schistosoma haematobium*, *S. intercalatum* and occurrences of their natural hybridisation in South West Cameroon. In : Taxonomy, ecology and evolution of metazoan parasites. Tome II. Combes C. , Jourdane J. (eds). Presses Universitaires de Perpignan, 319-337.
- [69] Kane R.A., Southgate V.R., Rollinson D., Littlewood D.T.J., Lockyer A.E., Pages J.R., Tchuem Tchuente L.A., Jourdane J. 2003. A phylogeny based on three mitochondrial genes supports the division of *Schistosoma intercalatum* into two separate species. *Parasitology*, 127, 131-137.
- [70] Tchuem Tchuente L.A., Southgate V.R., Jourdane J, Webster B.L. , Vercruyse J. 2003. *Schistosoma intercalatum* : an endangered species in Cameroon? *Trends in Parasitology*, 19, 389-393.
- [71] Tchuem Tchuente L.A., Behnke J.M., Gilbert F., Southgate V.R. , Vercruyse J. 2003. Polyparasitism with *Schistosoma haematobium* and soil-transmitted helminth infections among school children in Loum, Cameroon. *Tropical Medicine and International Health*, 8, 975-986.
- [72] Cunin P., Tchuem Tchuente L.A., Poste B., Djibrilla K. , Martin P.M.V. 2003. Interactions between *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni* in humans in north Cameroon. *Tropical Medicine and International Health*, 8, 1110-1117.
- [73] Brooker S., Hay S.I., Tchuem Tchuente L.A. , Ratard R. 2002. Using NOAA-AVHRR data to model human helminth distributions in planning disease control in Cameroon, West Africa. *Photogrammetric Engineering and Remote Sensing* 68 (2) : 175-179.
- [74] Pages J.R., Southgate V.R., Tchuem Tchuente L.A. , Jourdane J. 2002. Experimental evidence of hybrid breakdown between the two geographical strains of *Schistosoma intercalatum*. *Parasitology* 124 : 169-175.
- [75] Pages J.R., Durand P., Southgate V.R., Tchuem Tchuente L.A. , Jourdane J. 2001. Molecular arguments for splitting *Schistosoma intercalatum* into two distinct species. *Parasitology Research* 87 : 57-62.
- [76] Tchuem Tchuente L.A., Southgate V.R., Mbaye A., Engels D. , Gryseels B. 2001. The efficacy of praziquantel against *Schistosoma mansoni* in Ndombo, Northern Senegal. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 95 : 65-66.

- [77] Tchuem Tchuente L.A., Southgate V.R., Webster B.L. De Bont J. , Vercruyse J. 2001. Impact of installation of a water pump on schistosomiasis transmission in a focus in Cameroon. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 95 : 255-256.
- [78] Tchuem Tchuente L.A., Southgate V.R. , Vercruyse J. 2001. La bilharziose et les géohelminthiases dans l'arrondissement de Makenene, province du Centre, Cameroun. Le Bulletin de Liaison et de Documentation de l'OCEAC 34 : 19-22.
- [79] Jourdane J., Southgate V.R., Pages J.R., Durand P. , Tchuem Tchuente L.A. 2001. Recent studies on *Schistosoma intercalatum* : taxonomic status, puzzling distribution and transmission foci revisited. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 96, Suppl. : 45-48.
- [80] Southgate V.R., Tchuem Tchuente L.A., Sene M., De Clercq D., Théron A., Jourdane J., Webster B.L., Rollinson D., Gryseels B. , Vercruyse J. 2001. Studies on the biology of schistosomiasis with emphasis on the Senegal River Basin. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 96, Suppl. : 75-78.
- [81] Pages J.R., Southgate V.R., Tchuem Tchuente L.A. , Jourdane J. 2001. Lack of prezygotic isolation by assortative mating between the two cryptic species of the polytypic *Schistosoma intercalatum* taxon. Parasitology Research 87 : 888-890.
- [82] Gryseels B., Mbaye A., De Vlas S.J., Stelma F.F., Guisse F., Van Lieshout L., Faye D., Diop M., Ly A., Tchuem Tchuente L.A., Engels D. , Polman K. 2001. Are poor responses to praziquantel for the treatment of *Schistosoma mansoni* infections in Senegal due to resistance? An overview of the evidence. Tropical Medicine and International Health 6 (11) : 864-873.
- [83] Pica-Mattocchia L., Moroni R., Tchuem Tchuente L.A., Southgate V.R. , Cioli D. 2000. Change of mate occur in *Schistosoma mansoni*. Parasitology 120 : 495-500.
- [84] Southgate V.R., Tchuem Tchuente L.A., Theron A., Jourdane J., Ly A., Moncrieff C.B. , Gryseels B. 2000. Compatibility of *Schistosoma mansoni* Cameroon and *Biomphalaria pfeifferi* Senegal. Parasitology 121 : 501-505.
- [85] Tchuem Tchuente L.A., Southgate V.R., Theron A., Jourdane J., Ly A. , Gryseels B. 1999. Compatibility of *Schistosoma mansoni* and *Biomphalaria pfeifferi* in Northern Senegal. Parasitology 118 : 595-603.
- [86] Webster B.L., Southgate V.R. , Tchuem Tchuente L.A. 1999. Mating interactions between *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni*. Journal of Helminthology 73 : 351-356.
- [87] Tchuem Tchuente L.A. 1999. Sexualité chez les schistosomes : compétition et infidélité. Bioscience Proceedings 6 : 366-369.

- [88] Southgate V.R., Jourdane J. , Tchuem Tchuente L.A. 1998. Recent studies on reproductive biology of the schistosomes and their relevance to speciation in the Digenea. *International Journal for Parasitology* 28 : 1159-1172.
- [89] Tchuem Tchuente L.A., Southgate V.R., Jourdane J., Kaukas A. , Vercruyse J. 1997. Hybridisation between the digeneans *Schistosoma haematobium* and *S. mattheei* : viability of hybrids and their development in sheep. *Systematic Parasitology* 36 : 123-131.
- [90] Tchuem Tchuente L.A., Southgate V.R., Vercruyse J., Kaukas A., Kane R., Mulumba M.P., Pages J.R. , Jourdane J. 1997. Epidemiological and genetic observations on human schistosomiasis in Kinshasa, Zaire. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 91 : 263-269.
- [91] Imbert-Establet D., Mone H., Tchuem Tchuente L.A. , Jourdane J. 1997. Permissiveness of two African wild rodents, *Mastomys huberti* and *Arvicanthis niloticus*, to *Schistosoma intercalatum* : epidemiological consequences. *Parasitology Research* 83 : 569-573.
- [92] Tchuem Tchuente L.A., Southgate V.R., Njiokou F., Njine T., Kouemini L. , Jourdane J. 1997. The evolution of schistosomiasis at Loum, Cameroon : replacement of *Schistosoma intercalatum* by *S. haematobium* through introgressive hybridisation. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 91 : 664-665.
- [93] Tchuem Tchuente L.A., Southgate V.R., Combes C. , Jourdane J. 1996. Mating behaviour in schistosomes : are paired worms always faithful? *Parasitology today* 12 : 231-236.
- [94] Tchuem Tchuente L.A., Morand S., Imbert-Establet D., Delay B. , Jourdane J. 1996. Competitive exclusion in human schistosomes : the restricted distribution of *Schistosoma intercalatum*. *Parasitology* 113 : 129-136.
- [95] Tchuem Tchuente L.A., Southgate V.R., Imbert-Establet D. , Jourdane J. 1995. Change of mate and mating competition between males of *Schistosoma intercalatum* and *S. mansoni*. *Parasitology* 110 : 45-52.
- [96] Tchuem Tchuente L.A., Barral V., Imbert-Establet D., Morand S., Mohome N. , Jourdane J. 1995. *Schistosoma mansoni* : lack of prezygotic reproductive isolation between african and south american strains. *Experimental parasitology* 80 : 323-327.
- [97] Jourdane J., Imbert-Establet D. , Tchuem Tchuente L.A. 1995. Parthenogenesis in schistosomatidae. *Parasitology today* 11 : 427-430.
- [98] Southgate V.R., Tchuem Tchuente L.A., Vercruyse J. , Jourdane J. 1995. Mating behaviour in mixed infections of *Schistosoma haematobium* and *S. Mattheei*. *Parasitology research* 81 : 651-656.

- [99] Tchuem Tchuente L.A., Imbert-Establet D., Southgate V.R. , Jourdane J. 1994. Interspecific stimulation of parthenogenesis in *Schistosoma intercalatum* and *S. mansoni*. *Journal of Helminthology* 68 : 167-173.
- [100] Tchuem Tchuente L.A., Imbert-Establet D., Delay B. , Jourdane J. 1993. Choice of mate, a reproductive isolating mechanism between *Schistosoma intercalatum* and *S. mansoni* in mixed infections. *International Journal for Parasitology* 23 : 179-185.
- [101] Tchuem Tchuente L.A. , Jourdane J. 1993. Further data on the compatibility between *Schistosoma intercalatum* (Lower Guinea strain) and *Bulinus forskalii* : epidemiological consequences. *Tropical Medicine and Parasitology* 44 : 221-222.
- [102] Hotez PJ, A.M., Basanez MG, Bolliger I, Bourne R, et al. , The Global Burden of Disease Study 2010 : Implications for the neglected tropical diseases. *PLOS Negl Trop Dis* 2014. 8(7) :e2865.
- [103] Hotez PJ, B., J, Parasitic disease vaccines, in *Vaccines* O.W. Plotkin s, Offit O, Editor. 2012, Elsevier : China. p. 1154-1160.
- [104] McManus, D.P. and A. Loukas, Current status of vaccines for schistosomiasis. *Clin Microbiol Rev*, 2008. 21(1) : p. 225-42.
- [105] Coulson, P.S., The radiation-attenuated vaccine against schistosomes in animal models : paradigm for a human vaccine ? *Adv Parasitol*, 1997. 39 : p. 271-336.
- [106] Coulson, P.S. and R.A. Wilson, Recruitment of lymphocytes to the lung through vaccination enhances the immunity of mice exposed to irradiated schistosomes. *Infect Immun*, 1997.65(1) : p. 42-8.
- [107] Kariuki, T.M., et al., Parameters of the attenuated schistosome vaccine evaluated in the olive baboon. *Infect Immun*, 2004. 72(9) : p. 5526-9.
- [108] Mountford, A.P., S. Anderson, and R.A. Wilson, Induction of Th1 cell-mediated protective immunity to *Schistosoma mansoni* by co-administration of larval antigens and IL-12 as an adjuvant. *J Immunol*, 1996. 156(12) : p. 4739-45.
- [109] Wynn, T.A., et al., IL-12 enhances vaccine-induced immunity to *Schistosoma mansoni* in mice and decreases T helper 2 cytokine expression, IgE production, and tissue eosinophilia. *J Immunol*, 1995. 154(9) : p. 4701-9.
- [110] Silveira, A.M., et al., Human schistosomiasis mansoni : intensity of infection differentially affects the production of interleukin-10, interferon-gamma and interleukin-13 by soluble egg antigen or adult worm antigen stimulated cultures. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2004. 98(9) : p. 514-9.
- [111] Beniguel, L., et al., Differential production in vitro of antigen specific IgG1, IgG3 and IgA : a study in *Schistosoma haematobium* infected individuals. *Parasite Immunol*, 2003. 25(1) : p.39-44.

- [112] Riveau, G., et al., Safety and immunogenicity of rSh28GST antigen in humans : phase 1 randomized clinical study of a vaccine candidate against urinary schistosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis*, 2012. 6(7) : p. e1704.
- [113] Tran, M.H., et al., Tetraspanins on the surface of *Schistosoma mansoni* are protective antigens against schistosomiasis. *Nat Med*, 2006. 12(7) : p. 835-40.
- [114] Hotez, P.J., et al., Developing vaccines to combat hookworm infection and intestinal schistosomiasis. *Nat Rev Microbiol*, 2010. 8(11) : p. 814-26.
- [115] Health, N.I.o., *Clinical Trials.gov*, 2014.
- [116] "G-Finder" G-Finder. *Policy Cures*. 11 Dec. 2013.
- [117] P.F. Basch, *Schistosomes, Development, Reproduction, and Host Relations*, Oxford University, Inc., New York, 1991.
- [118] CDC, Schistosomiasis fact sheet, 2004. Available from : http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/schistosomiasis/factsht_schistosomiasis.htm/i.
- [119] P.G. Fallon, L.-F. Tao, M.M. Ismail, J.L. Bennett, Schistosome resistance to praziquantel : fact or artifact ? *Parasitol. Today* 12 (1996) 316 320.
- [120] Z. Feng, J. Curtis, D.J. Minchella, The influence of drug treatment on the maintenance of schistosome genetic diversity, *J. Math. Biol.* 43 (2001) 52.
- [121] Z. Feng, A. Eppert, F.A. Milner, D.J. Minchella, Estimation of parameters governing the transmission dynamics of schistosomes, *Appl. Math. Lett.* 17 (2004) 1105.
- [122] M. Ismail, S. Botros, A. Metwally, S. William, A. Farghally, L. Tao, T.A. Day, J.L. Bennett, Resistance to praziquantel : direct evidence from *Schistosoma mansoni* isolated from Egyptian villagers, *Am. Soc. Trop. Med. Hyg.* 60 (1999) 932.
- [123] Zhou XN, Wang LY, Chen MG, Wu XH, Jiang QW, Chen XY, et al. The public health significance and control of schistosomiasis in China - then and now. *Acta Trop.* 2005;96 :97-105. doi : 10.1016/j.actatropica.2005.07.005. [PubMed] [Cross Ref]
- [124] Zhang Z, Clark AB, Bivand R, Chen Y, Carpenter T, Peng W, et al. Nonparametric spatial analysis to detect high-risk regions for schistosomiasis in Guichi, China. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;103 :1045-1052. doi : 10.1016/j.trstmh.2008.11.012. [PubMed] [Cross Ref]
- [125] Chen X, Wang L, Cai J, Zhou XN, Zheng J, Guo J, et al. Schistosomiasis control in China : the impact of a 10-year World Bank Loan Project (1992–2001) *Bull World Health Organ.* 2005 ;83 :43-48. [PMC free article] [PubMed]

- [126] Report Inter-country meeting on strategies to eliminate schistosomiasis from the Eastern Mediterranean Region. Muscat, Oman. 2007.
- [127] Zhou XN, Guo JG, Wu XH, Jiang QW, Zheng J, Dang H, et al. Epidemiology of schistosomiasis in the People's Republic of China, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2007;13 :1470-1476. doi : 10.3201/eid1310.061423. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- [128] Shrivastava J, Qian BZ, Mcvean G, Webster JP. An insight into the genetic variation of *Schistosoma japonicum* in mainland China using DNA microsatellite markers. *Mol Ecol.* 2005;14 :839-849. doi : 10.1111/j.1365-294X.2005.02443.x. [PubMed] [Cross Ref]
- [129] Engels D, Chitsulo L, Montresor A, Savioli L. The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. *Acta Trop.* 2002;82 :139-146. doi : 10.1016/S0001-706X(02)00045-1. [PubMed] [Cross Ref]
- [130] Bergquist R, Tanner M. Controlling schistosomiasis in Southeast Asia : a tale of two countries. *Adv Parasitol.* 2010;72 :109-144. doi : 10.1016/S0065-308X(10)72005-4. [PubMed] [Cross Ref]
- [131] Zhao QP, Jiang MS, Dong HF, Nie P. Diversification of *Schistosoma japonicum* in mainland China revealed by mitochondrial DNA. *PLoS Neglect Trop Dis.* 2012;6 :e1503. doi : 10.1371/journal.pntd.0001503. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- [132] Seto EYW, Remais JV, Carlton EJ, Wang S, Liang S, Brindley PJ, Qiu D, et al. Toward sustainable and comprehensive control of schistosomiasis in China : lessons from Sichuan. *PLoS Neglect Trop Dis.* 2011;5 :e1372. doi : 10.1371/journal.pntd.0001372. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- [133] Li SZ, Luz A, Wang XH, Xu LL, Wang Q, Qian YJ, et al. Schistosomiasis in China : acute infections during 2005-2008. *Chinese Med J Eng.* 2009;122 :1009-1014. [PubMed]
- [134] Engels D, Wang LY, Palmer KL. Control of schistosomiasis in China. *Acta Trop.* 2005;96 :67-68. doi : 10.1016/j.actatropica.2005.07.004. [PubMed] [Cross Ref]
- [135] Chen MG, Zheng F. Schistosomiasis control in China. *Parasitol Int.* 1999;48 :11-19. doi : 10.1016/S1383-5769(99)00004-5. [PubMed] [Cross Ref]
- [136] Guo JG, Li YS, Gray D, Ning A. A drug-based intervention study on the importance of buffaloes for human *Schistosoma japonicum* infection around Poyang Lake, People's Republic of China. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74 :335-341. [PubMed]
- [137] Yang G, Ross AGP, Lin DD, Williams GM, Chen HG, Li Y, et al. A baseline study on the importance of bovines for human *Schistosoma japonicum* infection around Poyang Lake, China. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65 :272-278. [PubMed]

- [138] Ross AGP, Sleight AC, Li Y, Davis GM, Williams GW, Jiang Z, et al. Schistosomiasis in the People's Republic of China : prospects and challenges for the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 2001 ;14 :270-295. doi : 10.1128/CMR.14.2.270-295.2001. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- [139] He YX, Salafsky B, Ramaswamy K. Host-parasite relationships of *Schistosoma japonicum* in mammalian hosts. *Trends Parasitol.* 2001 ;17 :320-324. doi : 10.1016/S1471-4922(01)01904-3. [PubMed] [Cross Ref]
- [140] Dakui E. Epidemic status of schistosomiasis in China, a nation-wide sampling survey in 1995. Nanjing : Nanjing University Press ; 1998.
- [141] Gray DJ, Williams GM, Li Y, Chen H, Forsyth S, Li RS, et al. A Cluster-randomised intervention trial against *Schistosoma japonicum* in the Peoples' Republic of China : Bovine and human transmission. *PLoS One.* 2009 ;4 :e5900. doi : 10.1371/journal.pone.0005900. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- [142] Webb GF, Browne CJ. A model of the Ebola epidemics in West Africa incorporating age of infection. *J Biol Dynam.* 2016 ;10 :18–30. doi : 10.1080/17513758.2015.1090632. [PubMed] [Cross Ref]
- [143] MacDonald G. The dynamics of helminth infections, with special reference to schistosomes. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1965 ;59 :489-506. doi : 10.1016/0035-9203(65)90152-5. [PubMed] [Cross Ref]
- [144] Williams GM, Sleight AC, Li Y, Feng Z, Davis GM, Chen H, et al. Mathematical modelling of schistosomiasis japonica : comparison of control strategies in the People's Republic of China. *Acta Trop.* 2002 ;82 :253-262. doi : 10.1016/S0001-706X(02)00017-7. [PubMed] [Cross Ref]
- [145] Feng Z, Li CC, Milner FA. Schistosomiasis models with two migrating human groups. *Math Comput Model.* 2005 ;41 :1213-1230. doi : 10.1016/j.mcm.2004.10.023. [Cross Ref]
- [146] Chen ZM, Zou L, Shen DW, Zhang WN, Ruan SG. Mathematical modelling and control of schistosomiasis in Hubei Province, China. *Acta Trop.* 2010 ;115 :119-125. doi : 10.1016/j.actatropica.2010.02.012. [PubMed] [Cross Ref]
- [147] Zhang P, Feng Z, Milner F. A schistosomiasis model with an age-structure in human hosts and its application to treatment strategies. *Math Biosci.* 2007 ;205 :83–107. doi : 10.1016/j.mbs.2006.06.006. [PubMed] [Cross Ref]
- [148] Das P, Mukherjee D, Sarkar AK. A study of schistosome transmission dynamics and its control. *J Biol Syst.* 2006 ;14 :295-302. doi : 10.1142/S0218339006001799. [Cross Ref]
- [149] Gray DJ, Williams GM, Li YS, McManus DP. Transmission dynamics of *Schistosoma japonicum* in the lakes and marshlands of China. *PLoS One.* 2008 ;3 :e4058. doi : 10.1371/journal.pone.0004058. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

- [150] Barbour AD. Modeling the transmission of schistosomiasis : an introductory view. *Am J Trop Med Hyg.* 1996 ;55(Suppl) :135-143. [PubMed]
- [151] Yang Y, Xiao D. A mathematical model with delays for schistosomiasis japonicum transmission. *Chinese Ann Math.* 2010 ;31B :433-446. doi : 10.1007/s11401-010-0596-1. [Cross Ref]
- [152] Gao SJ, He YY, Liu YJ, Yang GJ, Zhou XN. Field transmission intensity of *Schistosoma japonicum* measured by basic reproduction ratio from modified Barbour's model. *Parasit Vectors.* 2013 ;6 :141. doi : 10.1186/1756-3305-6-141. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- [153] Wu KC. Mathematical model and transmission dynamics of schistosomiasis and its application. *Chinese Trop Med.* 2005 ;5 :837-844.
- [154] Zhao J, Ouyang T, Ding G. Numerical evaluation of new control method for schistosomiasis. *Chinese J Biomed Eng.* 2011 ;28 :725-731. [PubMed]
- [155] Chen XQ, Xu MG. Analysis of the infection in cattle schistosomiasis in Hubei. *Hubei J Anim Vet Sci.* 1993 ;1 :23-24.
- [156] Mao SB. *Schistosome biology and control of schistosomiasis.* Beijing : People's Health Publication House ; 1990.
- [157] Bacaër N, Guernaoui S. The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. *J Math Biol.* 2006 ;53 :421-436. doi : 10.1007/s00285-006-0015-0. [PubMed] [Cross Ref]
- [158] Bacaër N. Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bull Math Biol.* 2007 ;69 :1067-1091. doi : 10.1007/s11538-006-9166-9. [PubMed] [Cross Ref]
- [159] Wang WD, Zhao XQ. Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments. *J Dyn Differ Equ.* 2008 ;20 :699-717. doi : 10.1007/s10884-008-9111-8. [Cross Ref]
- [160] Zhou XN, Bergquist R, Leonardo L, Yang GJ, Yang K, Sudomo M, Olveda R. Schistosomiasis japonica control and research needs. *Adv Parasitol.* 2010 ;72 :145-78. [PubMed]
- [161] Liang S, Yang C, Zhong B, Qiu D. Re-emerging schistosomiasis in hilly and mountainous areas of Sichuan, China. *Bull World Health Organ.* 2006 ;84 :139-144. doi : 10.2471/BLT.05.025031. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- [162] Allee W. C., Emerson A. E., Park T., Schmidt K. P., *Principles of Animal Ecology.* Saunders, Philadelphia, (1949).
- [163] Anderson R. M., May R. M., and Gupta S., *Non-linear phenomena in host-parasite interactions,* *Parasitology* 99, S59-S79, (1989).

- [164] Anderson R. M. , May R. M., Infectious Disease of Humans, Dynamics and Control, Oxford University Press, Oxford, (1991).
- [165] Banks HT. Necessary conditions for control problems with variable time lags. SIAM Journal on Control ; 8(1) : 9-47. (1968).
- [166] Bazykin A. D., Nonlinear Dynamics of Interacting Populations, World Scientific Series on Nonlinear Science, Series A, Vol. 11, World Scientific Publishing Co.Pte.Ltd., (1998).
- [167] Birkhoff G., Rota G. C., Ordinary Differential Equations, Ginn Boston, (1982).
- [168] Bodine E. , Gross L. J. and Lenhart S., Optimal control applied to a model of species augmentation. Mathematical Biosciences and Engineering 5(4) : 669-680, (2008).
- [169] Boonstra R., Krebs C. J., and Stenseth N. C., Population cycles in small mammals : The problem of explaining the low phase. Ecology, 79 : 1479-1488, (1998).
- [170] Brauer F. and Castillo-Chavez C., Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology. Texts in Applied Mathematics, Volume 40. Springer, (2001).
- [171] Carlson D. A., Infinite Horizon Optimal Control. Lecture notes in economics and mathematical systems, springer-Verlag, (1987).
- [172] Charles K. Chui , Guanrong Chen, Minimum-Time Optimal Control Problems, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (1989).
- [173] Clarke F. and MdR de Pinho, Optimal control problems with mixed constraints, SIAM J. Control Optim., 48, 4500-4524, (2010) .
- [174] Colonius F., Hinrichsen D., Optimal control of functional differential systems. SIAM Journal on Control and Optimization ; 16(6) : 861-879, (1978).
- [175] Cushing J. M., Integrodifferential Equations and Delay Models in Population Dynamics, Springer-Verlag, Heidelberg, (1977).
- [176] Diekmann O. and Van Gils S. A., The Center Manifold for Delay Equations in the Light of Suns and Stars, Singularity Theory and it's Application, Part II (M. Roberts and I. Stewart, eds) , Lecture Notes, Vol.1463, Springer-Verlag, Berlin, 122-141, (1991).
- [177] Diekmann O., Van Gils S. A., Verduyn Lunel S. M. and Walther H. O. ; Delay Equations : Functional, Complex, and Nonlinear Analysis, Springer-Verlag, New York, (1995).
- [178] Dieudonné J., Foundations of Modern Analysis, Academic Press, New York, (1960).
- [179] Driver R. D., Ordinary and Delay Differential Equations. Springer-Verlag, New York, 285-311, (1977).

- [180] Etoua R. and Rousseau C., Bifurcation Analysis of a Generalized Gause Model with Prey Harvesting and a Generalized Holling Response Function of Type III, *J. Differential Equations*, 2316-2356, (2010).
- [181] Fan G., Maung Min-OO and Wolkowicz Gail s. k., Hopf bifurcation of delay differential equations with delay dependent parameters, *canadian applied mathematics quarterly*, 17, Number 1, Spring (2009).
- [182] Fleming W. H. and R. W. Rishel, *Deterministic and Stochastic Optimal Control*, Springer Verlag, New York, (1975).
- [183] Freedman H. I., *Deterministic Mathematical Models in Population Ecology*, Marcel Dekker, Inc, New-York, (1980).
- [184] Göllmann L., Kern D. and Maurer H., Optimal control problems with delays in state and control variables subject to mixed control-state constraints. *Optimal Control Applications and Methods*, 30 : 341-365, (2008).
- [185] Gao F, Bailes E, Robertson D. L, Chen Y, Rodenburg C. M, Michael S. F, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*; 397 : 436-441, (1999).
- [186] Gopalsamy K., *Stability and Oscillations in Delay Differential Equations of Population Dynamics*, Kluwer Academic, Dordrecht, (1992).
- [187] Gopalsamy K., Harmless delay in model systems, *Bull. Math. Biol.*, 45, 295-309, (1983).
- [188] Gopalsamy K., Delayed responses and stability in two-species systems, *J. Austral. Math. Soc. Ser. B*, 25, 473-500, (1984).
- [189] Graham C. G., MarÌa M. S., Jose A. de D., *Constrained Control and Estimation : An Optimisation Approach*. Springer-Verlag London Limited, (2005).
- [190] Gumel A. B. , Patidar K. C., Spiteri R. J., *Asymptotically consistent nonstandard finite-difference methods for solving mathematical models arising in population biology*, Singapore : Worl Scientific, (2005).
- [191] Halanay A. ; Optimal controls for systems with time lag. *SIAM Journal on Control*; 6 : 215-234, (1968).
- [192] Hale J. K., *Ordinary Differential Equations*, J. Wiley & Sons (1980).
- [193] Hassard B. D., Kazarinoff N. D. and Wan Y. H., *Theory and Applications of Hopf Bifurcation*, Cambridge University, Cambridge, (1981).
- [194] Hestenes M. R., *Calculus of Variations and Optimal Control Theory*, Wiley : New York, (1966).

- [195] V. L. Mehrmann, The Autonomous Linear Quadratic Control Problem. vol. 163 of Lecture Notes in Control and Inform. Sci., (1991).
- [196] Moufo Tchinda P., Tewa J. J., Mewoli B., and Bowong S., Mathematical analysis of a general class of intra-host model of malaria with “allege effect”. *Journal of Nonlinear Systems and Applications*, 36-52, (2013).
- [197] Pielou E. C., Wiley, *Mathematical Ecology*. New York, (1977).
- [198] Pontryagin L. S., Boltyanskii V. G., Gamkrelidze R. V., and Mischenko E. F., *The mathematical Theory of Optimal Process*, Wiley, New York, (1992).
- [199] Pontryagin L. S., Boltyanskii V. G., Gamkrelidze R. V., and Mishchenko E. F., *The Mathematical theory of optimal processes*. Gordon and breach science publishers, (1986).
- [200] Tchinda Moufo P., Tewa J. J., Mewoli B. and Bowong S., Optimal control of a delayed system subject to mixed control-state constraints with application to a within-host model of hepatitis virus B. *Annual Reviews in Control*, 37 : 246-259, (2013).
- [201] Tchinda Moufo P., Djidjou Demasse R., Tewa J. J. and Aziz-Alaoui M. A., Bifurcation Analysis and Optimal Harvesting of a delayed predator-prey model. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol. 25, No. 1, (2015), accepted.
- [202] Tchinda Moufo P., Tewa J. J., Mewoli B. and Bowong S., A theoretical assessment of the effects of distributed delay on the transmission dynamics of hepatitis B. *Journal of Biological System*, (2015), accepted.
- [203] Tewa J. J. , Tchinda Moufo P., Kamla V., Bowong S., Analysis of a predator-prey model with sigmoidal response function and SIS disease, *Dynamical Systems : Theory, Applications and Future Directions*. Editors : Jean Michel Tchuenche (Atlanta, GA, USA), 261-292, (2013).
- [204] Tewa J. J., Djidjou Demasse R., Bowong S., Predator-prey model with prey harvesting, Holling response function of type III and SIS disease, *Biomath*, Vol. 1, pp. 1-7, (2012).
- [205] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek, 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) 365. P. van den Driessche, J. Watmough; *Mathematical Biosciences* 180 (2002) 29-48
- [206] P. van den Driessche, J. Watmough, Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Math. Biosci.* 180 (2002) 29-48.
- [207] Thétiot-Laurent SA, Boissier J, Robert A, Meunier B (July 2013). “Schistosomiasis chemotherapy”. *Angewandte Chemie*. 52 (31) : 7936-7956.

- [208] Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. (GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators) (October 2016). "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. 388 (10053) : 1459-1544.
- [209] "Schistosomiasis Fact sheet N115". World Health Organization. 3 February 2014. Archived from the original on 12 March 2014. Retrieved 15 March 2014.
- [210] "Schistosomiasis A major public health problem". World Health Organization. Archived from the original on 5 April 2014. Retrieved 15 March 2014.
- [211] The Carter Center. "Schistosomiasis Control Program". Archived from the original on 20 July 2008. Retrieved 17 July 2008
- [212] "Neglected Tropical Diseases". *cdc.gov*. 6 June 2011. Archived from the original on 4 December 2014. Retrieved 28 November 2014
- [213] Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L (October 2000). "The global status of schistosomiasis and its control". *Acta Tropica*. 77 (1) : 41-51.
- [214] Schistosomiasis". World Health Organization. Archived from the original on November 19, 2016. Retrieved 11 November 2016.
- [215] Patz, J. A., Graczyk, T. K., Geller, N. and Vittor, A. Y. (2000). Effects of environmental change on emerging parasitic diseases. *International Journal for Parasitology* 30, 1395-1405.
- [216] "CDC - Schistosomiasis - Disease". *www.cdc.gov*. Archived from the original on 3 November 2016. Retrieved 11 November 2016
- [217] "CDC - Schistosomiasis - Disease". *www.cdc.gov*. Archived from the original on 3 November 2016. Retrieved 11 November 2016
- [218] Cook GC, Zumla AL, eds. (2009). *Manson's Tropical Diseases* (22 ed.). Saunders Elsevier. pp. 1431-1459. ISBN 978-1-4160-4470-3
- [219] WHO (2013) *Schistosomiasis : Progress report 2001-2011, strategic plan 2012-2020*. Geneva : World Health Organization.
- [220] Detwiler, J. T. and Criscione, C. D. (2010). An infectious topic in reticulate evolution : introgression and hybridization in animal parasites. *Genes* 1, 102-123.
- [221] "Schistosomiasis - Prevention & Control". Centers for Disease Control and Prevention. 7 November 2012. Archived from the original on 3 August 2017

- [222] Anderson, R.M. and May, R.M. (1985) Helminth Infections of Humans Mathematical Models, Population Dynamics, and Control. *Advances in Parasitology*, 24, 1-101. [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-308X\(08\)60561-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-308X(08)60561-8)
- [223] Barbour, A.D. (1996) Modeling the Transmission of Schistosomiasis : An Introductory View. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 55, 135-143.
- [224] Woolhouse, M.E. (1991) On the Application of Mathematical Models of Schistosome Transmission Dynamics. I. Natural Transmission. *Acta Tropica*, 49, 241-270. [http://dx.doi.org/10.1016/0001-706X\(91\)90077-W](http://dx.doi.org/10.1016/0001-706X(91)90077-W)
- [225] Yang, H.M. (2003) Comparison between Schistosomiasis Transmission Modeling Considering Acquired Immunity and Age-Structured Contact Pattern with Infested Water. *Mathematical Biosciences*, 184, 1-26. [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-5564\(03\)00045-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-5564(03)00045-2)
- [226] Das, P., Mukherjee, D. and Sarkar, A.K. (2006) A Study of Schistosome Transmission Dynamics and Its Control. *Journal of Biological Systems*, 14, 295-302. <http://dx.doi.org/10.1142/S0218339006001799>
- [227] Chiyaka, E.T. and Garira, W. (2009) Mathematical Analysis of the Transmission Dynamics of Schistosomiasis in the Human-Snail Host. *Journal of Biological Systems*, 17, 397-423. <http://dx.doi.org/10.1142/S0218339009002910>
- [228] Qi, L.X. and Cui, J. (2012) Modeling the Schistosomiasis on the Islets in Nanjing. *International Journal of Biomathematics*, 5, 189-205.
- [229] Macdonald, G. (1965) The Dynamics of Helminth Infections, with Special Reference to Schistosomes. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 59, 489-506. [http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(65\)90152-5](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(65)90152-5)
- [230] Barton, N. H. (2001). The role of hybridization in evolution. *Molecular Ecology* 10, 551-568.
- [231] Arnold, M. L. (2004). Natural hybridization and the evolution of domesticated, pest and disease organisms. *Molecular Ecology* 13, 997-1007.
- [232] Baack, E. J. and Rieseberg, L. H. (2007). A genomic view of introgression and hybrid speciation. *Current Opinion in Genetics & Development* 17, 513-518.
- [233] King, K. C., Stelkens, R. B., Webster, J. P., Smith, D. F. and Brockhurst, M. A. (2015). Hybridization in parasites : consequences for adaptive evolution, pathogenesis and public health in a changing world. *PLoS ONE* 11, e1005098.
- [234] Slingenbergh, J., Gilbert, M., De Balogh, K. and Wint, W. (2004). Ecological sources of zoonotic diseases. *Revue Scientifique Et Technique De L Office International Des Epizooties* 23, 467-484.

- [235] Lafferty, K. D. (2009). The ecology of climate change and infectious diseases. *Ecology* 90, 888–900.
- [236] Shuman, E. K. (2010). Global climate change and infectious diseases. *New England Journal of Medicine* 362, 1061–1063.
- [237] Elsa Leger, Joanne P. Webster (2016). Hybridizations within the Genus *Schistosoma* : implications for evolution, epidemiology and control. *Parasitology*, Page 1 of 16. Cambridge University Press 2016
- [238] Alves, W. (1948). Observations on *S. mattheei* and *S. haematobium* – adults from experimental animals and man. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 41, 430–431.
- [239] World Health Organization, Global Health Observatory (GHO) Data : Schistosomiasis. Available from : http://www.who.int/gho/neglected_diseases/schistosomiasis/en/.
- [240] Nichols, G. L., Andersson, Y., Lindgren, E., Devaux, I. and Semenza, J. C. (2014). European monitoring systems and data for assessing environmental and climate impacts on human infectious diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11, 3894–3936.
- [241] Le Roux, P. L. (1954). *Schistosoma* spp. recovered experimentally, through snails and mice and hamsters from a human subject of urinary schistosomiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 48, 281–281.
- [242] Kruger, F. J. (1988). Further observations on the electrophoretic characterization of South African *Schistosoma mattheei* and *S. haematobium*. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 55, 67–68.
- [243] Pitchford, R. J. (1959). Cattle schistosomiasis in man in the Eastern Transvaal. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 53, 285–290.
- [244] Southgate, V. R., Vanwijk, H. B. and Wright, C. A. (1976). Schistosomiasis at Loum, Cameroun – *Schistosoma haematobium*, *S. intercalatum* and their natural hybrid. *Zeitschrift Fur Parasitenkunde-Parasitology Research* 49, 145–159.
- [245] Wright, C. A. (1974). Snail susceptibility or trematode infectivity? *Journal of Natural History* 8, 545–548.
- [246] National Bureau of Statistics of China, China Demographic Yearbook of 2008. Available from : <http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2008/indexch.htm>.
- [247] C. Castillo-Chavez, Z. Feng and D. Xu, A schistosomiasis model with mating structure and time delay, *Math. Biosci.*, 211 (2008), 333-341.
- [248] T. Mangal, S. Paterson and A. Fenton, Predicting the impact of long-term temperature changes on the epidemiology and control of schistosomiasis : a mechanistic model., *PLoSOne.*, 3 (2008), e1438.
- [249] S. Gao, Y. Liu, Y. Luo and D. Xie, Control problems of mathematical model for schistosomiasis transmission dynamics, *Nonlinear Dyn.*, 63 (2011), 503-512.

- [250] R. Spear, A. Hubbard, S. Liang and E. Seto, Disease transmission models for public health decision making : Toward an approach for designing intervention strategies for Schistosomiasis japonica, *Environ. Health Perspect.*, 110 (2002), 907-915.
- [251] Z. Chen, L. Zou, D. Shen, W. Zhang and S. Ruan, Mathematical modelling and control of Schistosomiasis in Hubei Province, China, *Acta Trop.*, 115 (2010), 119-125.
- [252] C. Huang, J. Zou, S. Li and X. Zhou, Survival and reproduction of *Oncomelania hupensis robertsoni* in water network regions in Hubei Province, China, *Chin. J. Schisto. Control.*, 23 (2011), 173-177.
- [253] C. Castillo-Chavez and B. Song. Dynamical models of tuberculosis and their applications. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 1(2) :361-404, 2004. doi : 10.3934/mbe.2004.1.361.
- [254] Edward T. Chiyaka and Winston Garira. Mathematical analysis of the transmission dynamics of schistosomiasis in the human-snail hosts. *Journal of Biological Systems*, 17(03) :397-423, 2009. doi : 10.1142/S0218339009002910. URL <https://doi.org/10.1142/S0218339009002910>.
- [255] O. Diekmann, J. Heesterbeek, and J. Metz. On the definition and computation of the basic reproduction number r_0 in the model of infectious disease in heterogeneous populations. *J. Math. Biol.*, (2) :265-382, 1990.
- [256] Chunxiao Ding, Nana Tao, Yun Sun, and Yuanguo Zhu. The effect of time delays on transmission dynamics of schistosomiasis. *Chaos, Solitons and Fractals*, 91 :360 - 371, 2016.
- [257] Chunxiao Ding, Wenjian Liu, Yun Sun, and Yuanguo Zhu. The effect of time delays on transmission dynamics of schistosomiasis. *Chaos, Solitons and Fractals*, 118 : 18 - 34, 2019.
- [258] Shujing Gao, Yujiang Liu, Youquan Luo, and Dehui Xie. Control problems of a mathematical model for schistosomiasis transmission dynamics. *Nonlinear Dynamics*, 63 : 503-512, 2011.
- [259] E.T. Ngarakana-Gwasira, C.P. Bhunu, M. Masocha, and E. Mashonjowa. Transmission dynamics of schistosomiasis in zimbabwe : A mathematical and gis approach. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 35 : 137 - 147, 2016. ISSN 1007-5704. doi : <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2015.11.005>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1007570415003731>.
- [260] Z. Shuai and P. van den Driessche. Global stability of infectious disease models using lyapunov functions. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 73(4) : 1513-1532, 2013. doi : 10.1137/120876642. URL <https://doi.org/10.1137/120876642>.
- [261] P. van den Driessche and J. Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for the compartmental models of disease transmission. *Math. Biosci.*,(180) : 29-48, 2002.

- [262] W. Walter. Ordinary Differential Equations, Graduate Texts in Mathematics. Springer, 1998.
- [263] Yan-Fang Wu, Ming-Tao Li, and Gui-Quan Sun. Asymptotic analysis of schistosomiasis persistence in models with general functions. *Journal of the Franklin Institute*, 353(17) : 4772 -4784, 2016. ISSN 0016-0032. doi : <https://doi.org/10.1016/j.jfranklin.2016.09.012>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001600321630326X>.
- [264] Hong Zhang, Prince Harvim, and Paul Georgescu. Preventing the spread of schistosomiasis in ghana : Possible outcomes of integrated optimal control strategies. *Journal of Biological Systems*, 25(04) :625-655, 2017. doi : 10.1142/S0218339017400058. URL <https://doi.org/10.1142/S0218339017400058>.