

REPUBLICQUE DU CAMEROUN

\*\*\*\*\*

Paix-Travail-Patrie

\*\*\*\*\*

MINISTERE DE  
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

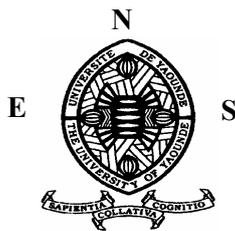
\*\*\*\*\*

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

\*\*\*\*\*

ECOLE NORMALE SUPERIEURE  
DE YAOUNDE I

\*\*\*\*\*



REPUBLIC OF CAMEROON

\*\*\*\*\*

Peace-Work-Fatherland

\*\*\*\*\*

MINISTRY OF HIGHER  
EDUCATION

\*\*\*\*\*

UNIVERSITY OF YAOUNDE I

\*\*\*\*\*

HIGHER TEACHER TRAINING  
COLLEGE OF YAOUNDE I

\*\*\*\*\*

DEPARTEMENT DE PHYSIQUE

*DEPARTMENT OF PHYSICS*

**TECHNIQUE ELECTRONIQUE D'ETUDE  
DES INTERACTIONS DYNAMIQUES DANS  
UN SYSTEME BIOLOGIQUE : CAS DU  
MODELE EXTRA-HOTE DU PALUDISME**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Professeur  
de l'Enseignement Secondaire deuxième grade (DIPES II)

*Par:*

**SIEWE TIENCHEU Carmen**

*Licenciée en physique*

**Matricule: CM04-08sci0665**

*Sous la direction de :*

**Prof.**

**ATANGANA Jacques**

**Prof.**

**OWONO OWONO Luc C.**

**ANNEE ACADÉMIQUE : 2015-2016**

**TECHNIQUES ELECTRONIQUES  
D'ETUDE DES INTERACTIONS  
DYNAMIQUES DANS UN SYSTEME  
BIOLOGIQUE : CAS DU MODELE  
EXTRA-HOTE DU PALUDISME**

Présenté par :

**SIEWE TIENCHEU CARMEN**

licenciée de physique

Sous la Direction de

**OWONO OWONO Luc Calvin**

Professeur

Université de Yaoundé I

2016

---

---

## Dédicace

---

Je dédie ce mémoire à :

- Ma belle-mère maman Françoise TCHINDEM,
- Mon époux et mes enfants,
- Mes Parents.

Leur amour, soutien et patience m'ont permis de réaliser ce travail.

---

## REMERCIEMENTS

---

Ce travail est le fruit des efforts intenses que ma modeste personne ne peut prétendre avoir fourni seule. Qu'il me soit permis d'exprimer toute ma gratitude :

- À **DIEU** le père tout puissant qui m'a accordé la santé, la force et le courage nécessaire pour sa réalisation ;
- Au professeur **OWONO OWONO Luc Calvin** , Directeur des études à l'École Normale Supérieure de Yaoundé qui, malgré ses multiples occupations n'a ménager aucun effort pour l'encadrement ;
- Au professeur **ATANGANA Jacques** , chef du laboratoire d'électronique appliqué à l'École Normale Supérieure de Yaoundé qui, pour ses actions altruistes et sa disponibilité ;
- À Mme **Mireille MBOU**, et Mr **Christian DJITIA** pour leur appui technique et conseils inestimables ;
- À tous les enseignants de l'École Normale Supérieure et en particulier ceux du département de Physique pour leurs enseignements et leurs conseils ;
- À mes frères et sœurs pour leur soutien indéfectible ;
- À tous mes oncles, beau-oncles, tantes et belle-tantes particulièrement maman Colette et maman Caroline qui ne m'ont jamais abandonné ;
- À Mes beau-frères et belle-sœurs pour leurs encouragements ;
- À Maman Dorgéline pour ses encouragements ; ;
- À tous mes amis et particulièrement Carine MAGUIM, Annick DOGNGMO, Stéphanie TCHAHA, Gaëlle et Simplicie KENGNI, Calvin TCHIMTCHOUA, Jérôme AZANKIA

pour leur soutien moral et leurs encouragements ;

- À tous mes camarades de promotion pour leur soutien et l'esprit de solidarité qu'il ont eu à mon égard, même dans les moments les moments difficiles. Je pense à Juliette KAMAHA, Honorine TCHANGOU, Landry SILATCHOM, Cyrille BIANDA, Titus SIEWE, Arnold TAFFOU, Arthur BIYA, Jeress TATSA, Fabrice NIMPA, bernard DEZOUMBE, Etienne SAHA ;
  
- À tous ceux et celles qui ont de près ou de loin contribué à la réalisation de ce travail et dont mention n'a point été faite ici, qu'ils reçoivent ici l'expression de ma profonde gratitude.

---

# Table des matières

---

|   |          |
|---|----------|
| Dédicace  | i        |
| Remerciements   | ii       |
| Table des matières  | v        |
| Table des Figures   | vii      |
| Abréviations  | viii     |
| Resumé  | ix       |
| Abstract  | x        |
| <b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b>  | <b>1</b> |
| <b>1 GENERALITES SUR LE PALUDISME ET LES MODELES EPIDEMIOLOGIQUES</b> | <b>3</b> |
| 1.1 Biologie du paludisme . . . . .                                   | 4        |
| 1.1.1 Agent pathogène du paludisme : le <i>Plasmodium</i> . . . . .   | 4        |
| 1.1.2 Vecteur . . . . .   | 6        |
| 1.1.3 Cycle du parasite . . . . .                                     | 7        |
| 1.1.4 Mode de transmission du paludisme . . . . .                     | 9        |
| 1.1.5 Répartition géographique . . . . .                              | 9        |
| 1.1.6 Paludisme au Cameroun . . . . .                                 | 10       |
| 1.1.7 Différentes espèces de paludisme . . . . .                      | 12       |
| 1.1.8 Diagnostic du paludisme . . . . .                               | 13       |
| 1.1.9 Immunité . . . . .  | 15       |
| 1.1.10 Prévention . . . . .   | 16       |
| 1.2 Modèles épidémiologiques . . . . .                                | 17       |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 1.2.1    | Modèle intra-hôte et extra-hôte du paludisme . . . . .   | 17        |
| 1.2.2    | Différents compartiments . . . . .   | 18        |
| 1.2.3    | Types de modèles épidémiologiques . . . . .  | 19        |
| <b>2</b> | <b>TECHNIQUES D'APPROCHE ELECTRONIQUE DU SYSTEME BIO-LOGIQUE DU MODELE EXTRA-HOTE DU PALUDISME</b> | <b>22</b> |
| 2.1      | Notion de biologie mathématique . . . . .  | 22        |
| 2.1.1    | Objet de la biologie mathématique . . . . .  | 22        |
| 2.1.2    | Utilité de la biologie mathématique . . . . .  | 23        |
| 2.1.3    | Notion de modélisation . . . . .   | 23        |
| 2.2      | Outils mathématiques de description des systèmes dynamiques .                                      | 24        |
| 2.2.1    | Définition d'un système dynamique . . . . .  | 24        |
| 2.2.2    | Stabilité d'un système dynamique . . . . .   | 25        |
| 2.3      | Modélisation mathématique du modèle extra-hôte du paludisme : Modèle de Ronald-Ross . . . . .      | 27        |
| 2.3.1    | Hypothèses simplificatrices [Sallet, 2010] . . . . .   | 27        |
| 2.3.2    | Dynamique des populations . . . . .  | 28        |
| 2.4      | Concepts électroniques et systèmes électroniques équivalents . . . . .                             | 31        |
| 2.4.1    | Analogie électronique dans Matlab Simulink . . . . .   | 31        |
| <b>3</b> | <b>APPLICATION DE LA METHODE POUR L'ETUDE DE LA DYNAMIQUE DU PALUDISME</b>                         | <b>35</b> |
| 3.1      | Modélisation de la dynamique de l'infection à plasmodium . . . . .                                 | 35        |
| 3.1.1    | Formulation des équations dynamiques du système . . . . .  | 35        |
| 3.1.2    | Etude de la stabilité du système . . . . .   | 36        |
| 3.2      | Analyse numérique du système dynamique . . . . .   | 39        |
| 3.2.1    | Conditions de simulation de simulation et estimation des paramètres                                | 39        |
| 3.2.2    | Simulation numérique et interprétation des résultats . . . . .                                     | 40        |
| 3.2.3    | Approche électronique du système . . . . .   | 43        |

---

# Table des figures

---

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1.1 | Évolution de la mortalité liée au paludisme entre 2000-2013 [Sommene, 2015].  | 4  |
| 1.2 | Anophèle femelle se gorgeant [Kohler, 2009]. . . . .  | 6  |
| 1.3 | Cycle de vie d'une anophèle[Kally, 2011]. . . . .   | 7  |
| 1.4 | Cycle de vie du plasmodium [Radiophysique, 2011]. . . . .   | 9  |
| 1.5 | Carte d'endémicité du paludisme au Cameroun en 2013 [MINSANTE, 2013].<br>12   |    |
| 1.6 | Diagramme correspondant au modèle épidémiologique SI. . . . .   | 19 |
| 1.7 | Diagramme correspondant au modèle épidémiologique SIS. . . . .  | 20 |
| 1.8 | Diagramme correspondant au modèle épidémiologique SIR. . . . .  | 20 |
| 2.1 | Le modèle compartimental de Ross. . . . .   | 30 |
| 2.2 | Symbole d'une constante dans Simulink. . . . .  | 31 |
| 2.3 | Symbole du gain dans Simulink. . . . .  | 31 |
| 2.4 | Symbole du produit dans Simulink. . . . .   | 32 |
| 2.5 | Symbole du sommateur dans Simulink. . . . .   | 32 |
| 2.6 | Symbole de l'intégrateur dans Simulink. . . . .   | 32 |
| 2.7 | Schéma bloc de la première équation dans Simulink. . . . .  | 33 |
| 3.1 | Le modèle compartimental de Ross. . . . .   | 36 |
| 3.2 | Résultats de la simulation numérique des équations du système (3.1) avec<br>le logiciel Matlab pour $R_0 < 1$ , ( $R_0 = 0.63$ ). . . . . | 41 |
| 3.3 | Résultats de la simulation numérique des équations du système (3.1) avec<br>le logiciel Matlab pour $R_0 > 1$ , ( $R_0 = 1.29$ ). . . . . | 42 |
| 3.4 | Schéma bloc Simulink du système à l'équilibre sans maladie. . . . .   | 44 |
| 3.5 | Schéma bloc Simulink du système à l'équilibre endémique. . . . .  | 44 |
| 3.6 | Résultat de la simulation numérique sous le logiciel Matlab simulink des<br>équations du système lorsque $R_0 < 1$ . . . . .              | 45 |

---

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 3.7 | Résultat de la simulation numérique sous le logiciel Matlab simulink des équations du système lorsque $R_0 \succ 1$ . . . . .                        | 45 |
| 3.8 | comparaison des courbes obtenues par analyse numérique en rouge et celles obtenues sous Matlab Simulink en jaune à l'équilibre sans maladie. . . . . | 46 |
| 3.9 | comparaison des courbes obtenues par analyse numérique en rouge et celles obtenues sous Matlab Simulink en jaune à l'équilibre endémique. . . . .    | 46 |

---

---

## ABREVIATIONS

---

**OMD** : Objectif du millénaire pour le développement

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**RBM** : Roll back malaria

**MII** : Moustiquaire imprégnée d'insecticide

**CTA** : Combinaison thérapeutique à base d'Artémisine

**PNLP** : Programme national de lutte contre le paludisme

**TDR** : Test de diagnostic rapide

**PID** : Pulvérisation intradomiciliaire

**MILDA** : Moustiquaire imprégnée d'insecticides à longue durée d'action

**GR** : Globule rouge

**GRP** : Globule rouge parasité

---

## RESUMÉ

---

L'atteinte des objectifs du millénaire pour le développement (OMD) fixés par les Nations Unies est conséquente d'une bonne santé des hommes (premières ressources pour tout développement). Parmi les maladies qui déciment la population mondiale, on trouve le VIH/Sida, les hépatites, le paludisme. Le paludisme, avec le partenariat Roll Back Malaria (RBM) doit être éradiqué. Ce travail, dans un premier temps présente le mécanisme d'infection du *plasmodium* (agent pathogène du paludisme), décrit les cellules sanguines en particulier et les moyens de lutte contre cette maladie parasitaire. Dans le but de prédire et mieux expliquer la dynamique de cette infection, nous avons détaillé quelques techniques et propriétés nécessaires à l'étude des systèmes dynamiques. Ce travail présente aussi la modélisation de l'infection à *plasmodium* dans une population. Cette modélisation est possible grâce à la structure compartimentale et la méthode de Ronald Ross. Avec ce modèle établi, nous procédons à l'analyse comparée entre l'analyse mathématique (classique) et l'analyse par l'approche électronique. Cette approche est effectuée par le logiciel MATLAB SIMULINK. Ce dernier programme ressort une franche équivalence entre les paramètres biologiques et les grandeurs électroniques.

Mots clés : *Plasmodium*, Modélisation, Systèmes dynamiques, système électronique.

---

---

## ABSTRACT

---

To reach the objectives of the millennium for the development fixed by the United Nations is consequent of a good health of the men (first resources for all development). Among the illnesses that decimate world's population ; we have AIDS, hepatitises, malaria. Malaria with the partnership Roll Back Malaria (RBM) must be eradicated. This work, in a first time presents the mechanism of infection of the plasmodium (pathogenic agent of the malaria), describes the blood cells in particular the red cells and the means of struggle against this parasitic illness. In the goal to predict and better to explain the dynamics of this infection, we retained some techniques and properties necessary to the survey of the dynamic systems. This work, also present the modelling of the infection then to plasmodium in a population. This modelling is possible thanks to the compartmental structure and the Ronald Ross' method. With this model establishes, we conduct the comparing analysis between the mathematical analysis (classic) and the analysis by the electronic approach. It approaches is done by the MATLAB SIMULINK software. This last program takes out again a straightforward equivalence between the biologic parameters and the electronic sizes.

Key words : *Plasmodium* , Modelling, dynamic System, electronic system.

---

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

---

Depuis 2000, le financement et la couverture des programmes de lutte contre le paludisme ont considérablement augmenté, entraînant un net recul de l'incidence de la maladie et de la mortalité associée. Sur les 106 pays où la transmission était active en 2000, 64 sont en bonne voie pour inverser la tendance de l'incidence du paludisme constituant l'un des objectifs du millénaire pour le Développement(O MD)[ MINSANTE, 2015]. Parmi ces pays, 55 ont en passe d'atteindre la cible fixée par l'Organisation mondiale de la santé et le partenariat Roll Back Malaria (RBM), à savoir réduire de 75% le nombre de cas de paludisme en 2015. Selon les estimations, l'incidence du paludisme et la mortalité associée ont respectivement diminué de 30% et de 47% au niveau mondial entre 2000 et 2013[Yacouba, 2010]. Malgré ces progrès remarquables, il reste beaucoup à faire. En 2013, le financement des programmes antipaludiques ne représentait que 53% des 5,1 milliards nécessaires chaque année pour atteindre les objectifs mondiaux définis sur la voie du contrôle et de l'élimination du paludisme. Des millions de personnes à risque n'ont toujours pas accès aux moustiquaires imprégnées d'insecticide(MII), aux tests de diagnostic et aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine(CTA). En conséquence, 198 millions de cas de paludisme (plage comprise entre 124 et 283 millions) et 584000 décès associés (plage comprise entre 367000 et 755000) sont estimés chaque année. Environ 80% des cas et 90% des décès surviennent en Afrique, les autres se situent essentiellement dans les régions d'Asie du Sud-Est et de la Méditerranée orientale. Car près de la moitié de la population mondiale est exposée aux risques de paludisme. Nous comprenons alors que le paludisme qui est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale et l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans de nombreux pays, doit être éradiqué. Il faudra des moyens et techniques aussi préventifs que curatifs. En Afrique, particulièrement au Cameroun, des campagnes de sensibilisation d'hygiène et de salubrité sont organisées (visant à vivre dans un environnement sain sans moustiques, sans mares d'eau, à dormir sous des moustiquaires imprégnées à longue durée d'action), des médicaments antipaludiques de dernière génération sont administrés aux patients de paludisme simple. Comme cette maladie a des conséquences fatales, elle doit donc bénéficier d'énormes moyens préventifs et de détection. C'est pour apporter des pistes de solution à cette préoccupation que nous avons entrepris ce travail. Cependant, il s'agit de considérer le système biologique comme

un système dynamique capable d'être adapté à un processus associé à une modélisation mathématique des bio-phénomènes compréhensibles dans le domaine de la médecine et capable de fournir des interprétations aidant dans les moyens de lutte contre les maladies et leurs agents causales. Il s'agit d'associer aux moyens d'usage naturellement connus en médecine des techniques analytiques et numériques utilisant les théorèmes mathématiques, les lois de la physique et générant un système électronique capable de fournir des outils utiles pour comprendre la transmission d'une maladie, prédire son comportement et donc proposer une méthode efficace de lutte contre celle-ci. Enfin, il s'agira de proposer un système électronique de contrôle de la maladie dans une population où sévit le paludisme, tant il est vrai que celle-ci fait partie de la classe des pandémies qui ont beaucoup d'échecs thérapeutiques.

Notre mémoire s'articule autour de trois chapitres. Dans le chapitre 1, nous présenterons la biologie du paludisme où nous parlerons de la manifestation de la maladie. Nous énumérerons quelques exemples de modèles épidémiologiques, mettrons (à ce niveau) un accent particulier sur les méthodes permettant d'analyser les systèmes biologiques liés à l'évolution de la maladie. Dans le chapitre 2, nous partons des méthodes et des outils de développement présentés au chapitre 1 pour étudier l'évolution de l'infection à plasmodium. Le chapitre trois est destiné aux résultats obtenus et discussions de l'étude numérique de la dynamique de l'infection à *Plasmodium falciparum*. Nous ferions une étude comparée sur l'évolution dynamique obtenue par la simulation numérique du système biologique de l'infection à *Plasmodium* et les différentes équivalences en systèmes électroniques. Nous allons clore ce travail par une conclusion qui comportera les remarques, et les perspectives.

GENERALITES SUR LE PALUDISME ET LES MODELES  
EPIDEMIOLOGIQUES

---

## Introduction

Le paludisme ou malaria est la première endémie parasitaire mondiale . On estime que près de la moitié de la population mondiale vit en zone d'endémie [Cuzin, 2015]. Cette parasitose reste aussi extrêmement fréquente, touchant les deux tiers de la population humaine et toutes les zones intertropicales continentales. Il s'agit de la principale maladie parasitaire dans la mesure où selon les estimations de l'O.M.S, un à trois millions de personnes meurent de paludisme chaque année, soit environ une personne toutes les 30 secondes, dont particulièrement les femmes enceintes et les enfants. Environ 60% des cas dans le monde, quelques 75% des cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* et plus de 80 % des décès par paludisme se produisent en Afrique subsaharienne. L'enjeu immédiat est d'élargir l'accès des populations vivant dans les zones endémiques à des traitements efficaces et aux moyens de prévention existants[MINSANTE, 2015].

L'objectif de ce chapitre est de situer le paludisme dans son contexte biologique. De ce fait, il s'intéressera à l'origine et à l'épidémiologie du paludisme et décrira les modèles qui en découlent et leurs historiques.

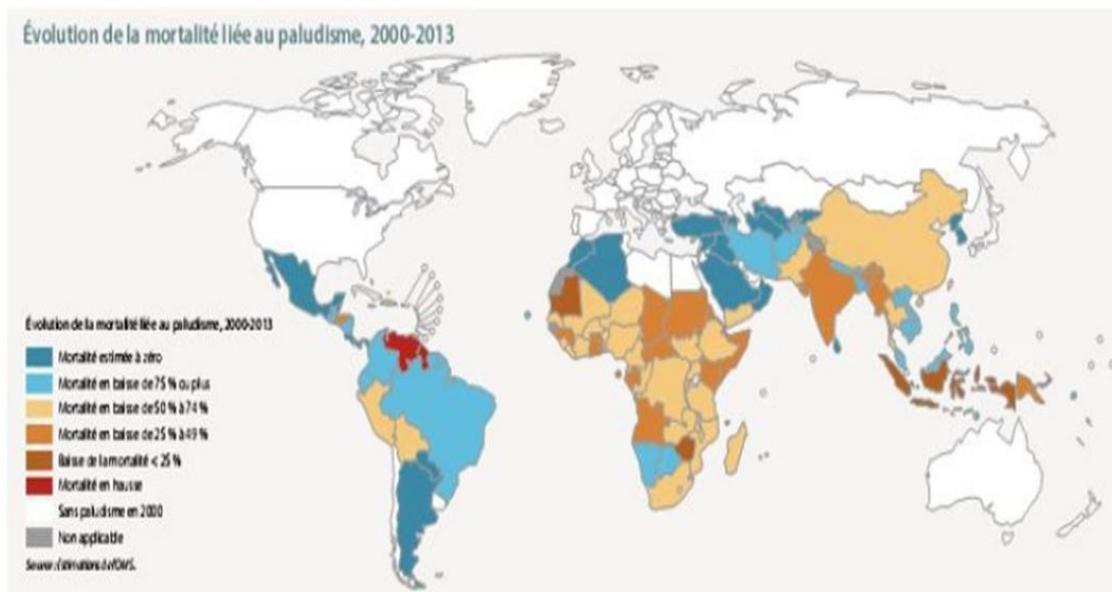


FIGURE 1.1 – Évolution de la mortalité liée au paludisme entre 2000-2013 [Sommene, 2015].

## 1.1 Biologie du paludisme

En 1880, le français Alphonse Leveran qui découvre la cause réelle du paludisme, le parasite *Plasmodium*. Vingt ans après, Sir Ronald Ross découvrait que ce sont les moustiques du type anophèle qui sont responsables de la transmission du paludisme. L'épidémiologie est l'étude de l'état de santé des populations, de leurs variations et de leurs causes. Le paludisme est dû à un protozoaire parasite de genre *Plasmodium*, principalement transmis d'Hommes à Hommes par le biais d'une piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle. Au niveau mondial, la mortalité associée à cette maladie ne se compare qu'à celle associée à la tuberculose ou au sida [MINSANTE, 2015]. Le terme paludisme vient du latin paludis qui signifie "marais". Ce mot traduit bien les rapports de la maladie avec l'écologie de son vecteur, un moustique. Dans les pays anglophones, le terme de malaria qui vient de l'italien malaria "mauvais air", a été maintenu et s'est répandu dans de nombreux pays étrangers, malgré son évocation pathogénique inappropriée [Stefani, 2011]. Les protozoaires du genre *Plasmodium* appartiennent au phylum des *Apicomplexa* (*Sporozoa*), à la classe des *Haemosporidea* et à l'ordre des *Haemosporida* [Stefani, 2011].

### 1.1.1 Agent pathogène du paludisme : le *Plasmodium*

Il existe plus de 100 différents types d'espèces de *Plasmodium*. Ils transmettent le paludisme à plusieurs types d'animaux, d'oiseaux et bien sûr aux humains. Seules quatre espèces de *Plasmodium* infectent les humains. Chacune des quatre espèces est différente sous microscope et chacune produit des symptômes différents [Derdei, 2015]. A ce jour, il a été identifié quatre espèces plasmodiales spécifiquement humaines : *Plasmodium falciparum*,

*parum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*[Yacouba, 2010]. Au cours de ces dernières années, des cas humains de paludisme à *Plasmodium knowlesi*, Sud-Est, ont été enregistrés [Stefani, 2011]. Parmi ces cinq espèces, le *Plasmodium falciparum* est le plus répandu, le plus redoutable puis qu'il est responsable de l'accès pernicieux potentiellement mortel[Yacouba, 2010]. Elles se différencient par la zone géographique où elles sévissent et par le profil de symptômes auxquels ils exposent[MINSANTE, 2015].

✘ Le *Plasmodium falciparum* est le parasite qui provoque le plus de cas graves et la majorité des décès liés au paludisme. On le trouve dans les zones tropicales et subtropicales du monde entier[MINSANTE, 2015]. Dans les régions équatoriales, il est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions sub-tropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. Cela explique aussi que, quelle que soit la latitude, le paludisme n'est plus transmis en altitude (au dessus de 1500 mètres en Afrique et 2500 mètres en Amérique et en Asie). L'évolution se fait d'un seul tenant après une incubation de 7 à 12 jours [Kohler, 2009].

✘ Le *Plasmodium vivax* sévit surtout en Asie et en Amérique latine, ainsi que dans certaines régions d'Afrique[MINSANTE, 2015]. Il est très répandu dans le monde, n'existe pas en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest[Stefani, 2011]. Très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique. Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif (observé chez la majorité des sujets originaires d'Afrique de l'ouest) ne possèdent pas le récepteur membranaire nécessaire à l'infection par le *plasmodium vivax*. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours, mais on peut observer des rechutes (accès de reviviscence) pendant 3 à 4 ans. L'affection par le *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne mais en zone d'endémie il peut avoir des répercussions graves sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez l'enfant [Kohler, 2009]. Il est nettement moins virulent que *P. falciparum*, mais le nombre de décès liés au *P. vivax* semble augmenter ces dernières années[MINSANTE, 2015].

✘ Le **plasmodium ovale** sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest (et dans certaines régions du Pacifique) et provoque une fièvre tierce bénigne, comme le *P. vivax* dont il est très proche. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut-être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans [Kohler, 2009]. Les symptômes qu'il provoque sont généralement modérés. Il est biologiquement et morphologiquement très semblable au *P. vivax*. Cependant, contrairement à ce dernier, le *Plasmodium ovale* peut infester des individus dont le groupe sanguin est Duffy-négatif. Ce qui explique la plus grande prévalence du *P. ovale* (par rapport au *P. vivax*) en Afrique de l'ouest [Sommene, 2015].

Le *Plasmodium vivax* et le *Plasmodium ovale*, contrairement au *Plasmodium falciparum*, peuvent persister dans le foie sous forme dormante. La maladie peut donc ré-émerger régulièrement au cours de la vie d'un individu infecté, provoquant chaque fois l'apparition

des symptômes typiques du paludisme [MINSANTE, 2015].

✘ Le *Plasmodium malariae*, moins fréquemment rencontré, est répandu dans le monde entier. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), par une périodicité différente de la fièvre (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte) et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie) [Kohler, 2009]. Il provoque une infection chronique persistante qui peut durer toute la vie. Un petit nombre de malades développent des complications graves, comme le syndrome néphrotique [Sommene, 2015].

Le *Plasmodium ovale*, le *Plasmodium vivax* et le *Plasmodium malariae* peuvent parfois se manifester des mois voir des années après la contamination [Siala, 2005].

✘ le *Plasmodium de knowlesi* touchait initialement le singe, mais il est reconnu responsable de nombreux cas humains recensés en Asie du Sud Est depuis quelques années [MINSANTE, 2015]. Au microscope, le *P. knowlesi* ressemble au conventionnel *P. malariae*, mais le confondre pourrait être gravissime car, contrairement à ce dernier, il peut être létal pour l'homme. Seul point positif, il est à ce jour, sensible à la simple chloroquine (qui constitue le traitement habituel de l'accès à *P. malariae*) [Kohler, 2009].

### 1.1.2 Vecteur



FIGURE 1.2 – Anophèle femelle se gorgeant [Kohler, 2009].

Le paludisme est transmis à l'homme par la pique d'un moustique culicidé du genre Anophèles au moment de son repas sanguin. Sur près de 300 espèces d'anophèles, seules environ 60 peuvent transmettre le paludisme. L'infection est provoquée par la piqûre d'une anophèle femelle, dont le développement des œufs nécessite plusieurs repas sanguins [Dimi, 2006]. Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie. Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23 heures et 6 heures. Sa durée de vie dépend des conditions et ne s'accouple qu'une seule fois [Zongo, 2009]. Elle pond en moyenne 90 œufs une fois tous les deux à trois jours. Dans le cycle biologique des

moustiques, il y a quatre stades : œuf, larve, pulpe (nymph) et adulte. Le temps pris par chaque stade pour se développer dépend de la température de l'eau et d'autres facteurs, mais plus la température est élevée, plus ce temps est court. Les œufs sont pondus dans l'eau stagnante ou mouvante (une petite flaque peut suffire) selon les espèces et sont éclos au bout de 24 à 48 heures selon la température. Chaque œuf donne naissance à une larve sans siphon respiratoire. Le stade nymphal dure en général moins de 48 heures et aboutit à l'émergence à un moustique adulte. La nature des sols, le régime des pluies, la température et donc l'altitude, la végétation naturelle ou l'agriculture, rendent les collections d'eau plus ou moins propices au développement des espèces vectrices. Certaines espèces ont ainsi pu s'adapter à des milieux particuliers comme le milieu urbain. Le développement et la longévité des anophèles dépendent de la température avec un optimum entre 20 et 30°C pour une durée de vie de l'ordre de 30 jours [Association, 2014]. Même si Alphonse LAVERAN soupçonnait les moustiques d'être les vecteurs du paludisme, on doit à Sir Ronald Ross la compréhension du mécanisme de transmission du parasite du moustique à l'humain [Dimi, 2006].



FIGURE 1.3 – Cycle de vie d'une anophèle[Kally, 2011].

### 1.1.3 Cycle du parasite

Le cycle se déroule successivement chez l'homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'anophèle (phase sexuée chez l'hôte définitif) [Association, 2014].

#### ✱ Cycle du parasite chez l'homme où la schizogonie

Chez l'homme le cycle est lui-même divisé en 2 phases : l'un dans le foie dit exo-érythrocytaire et l'autre dans le sang dit érythrocytaire ou endo-érythrocytaire.

- Le cycle **exo-érythrocytaire** : correspond à la phase d'incubation et est cliniquement asymptomatique. Lors de sa pique, l'anophèle femelle injecte dans le tissu sous-cutané ou parfois directement dans la circulation sanguine des parasites appelés sporozoïtes provenant de ses glandes salivaires [Dimi, 2006]. Les sporozoïtes transitent dans la circulation

générale en une trentaine de minutes. Beaucoup sont détruits par le système immunitaire (les macrophages) mais certains parviennent à gagner les hépatocytes (cellules du foie). C'est là que commence le cycle exo-érythrocytaire. Dans le foie commence alors un cycle de reproduction asexuée des sporozoïtes où ils mûrissent et deviennent des schizontes pré-érythrocytaires ou " corps bleus " [Kohler, 2009]. Après 7 à 15 jours de maturation, ces schizontes éclatent les hépatocytes et libèrent des milliers de mérozoïtes (10 000 à 30 000 mérozoïtes en fonction des espèces) dans le sang. Ces mérozoïtes libérés vont cibler les globules rouges sains de l'hôte ou érythrocytes. C'est le début du cycle érythrocytaire [Derdei, 2013].

- Le cycle **érythrocytaire** : correspond à la phase clinique du paludisme. les mérozoïtes envahissent et pénètrent les globules rouges sains ou érythrocytes en quelques secondes [Derdei, 2013]. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte et sa maturation en trophozoïtes puis en schizonte prend 24, 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication [Kohler, 2009]. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique : la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme (on dit qu'il deviennent synchrones), tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (pour *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). En pratique on observe que la fièvre de tierce due à *P. falciparum* est rarement synchrone [Kohler, 2009].

### ✱ Cycle du parasite chez l'anophèle ou la sporogonie

Certains parasites intra érythrocytaires (sporozoïtes) prennent les formes sexuées, les gamétocytes, qui sont nécessaires pour le cycle reproductif sexué qui s'opère dans les vecteurs [Sommene, 2015]. Au cours du repas de sang sur un individu infecté, le moustique va ingérer les gamétocytes qui vont se transformer en gamètes mâles et femelles dans son estomac. L'apparition des gamétocytes a lieu généralement à la deuxième semaine qui suit l'infection et ces formes peuvent persister plusieurs semaines après guérison. La fécondation du gamète mâle et du gamète femelle engendre un œuf libre, mobile appelé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique où ils seront injectés lors d'une piqûre, pour ré-initier un nouveau cycle biologique. Chez le moustique, ce développement dure 8 à 16 jours, selon l'espèce plasmodiale et la température [Sommene, 2015].

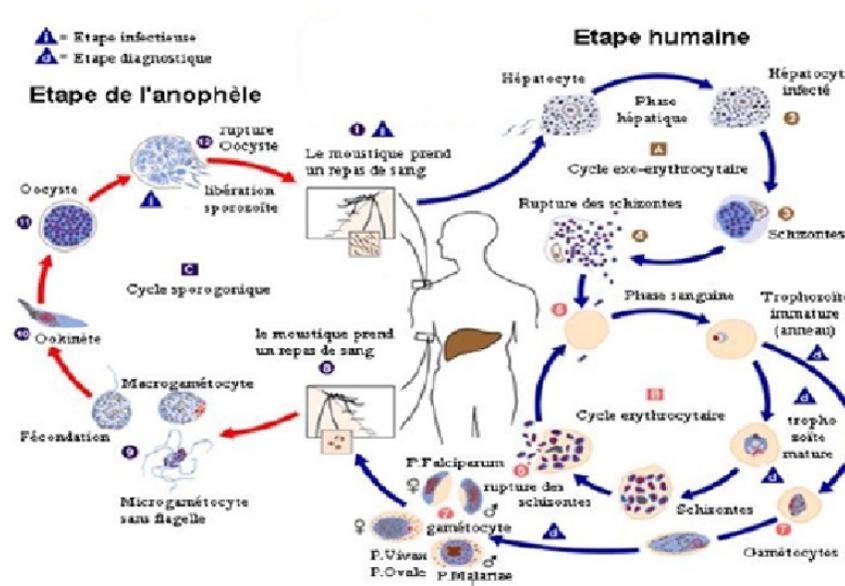


FIGURE 1.4 – Cycle de vie du plasmodium [Radiophysique, 2011].

#### 1.1.4 Mode de transmission du paludisme

La connaissance du cycle du paludisme permet de comprendre les modalités de transmission de la maladie. Le paludisme est transmis, pendant la nuit, par la pique d'un moustique, l'anophèle femelle. Le principal mode de transmission du paludisme est la pique d'une anophèle femelle infectée. Pour les femmes enceintes, le paludisme est néfaste pour le développement de la grossesse à partir du deuxième trimestre. Les primipares sont plus susceptibles que les multipares. Si la grossesse arrive à terme, on constate souvent des bébés avec de petits poids à la naissance (environ 2.5 kg en moyenne à la naissance). En pratique ces transmissions sont tout à fait exceptionnelles et n'influencent pas l'épidémiologie [Sommene, 2015].

#### 1.1.5 Répartition géographique

On distingue trois principales zones de transmission du paludisme : une zone à paludisme stable caractérisée par une transmission intense et permanente (la quasi totalité des zones équatoriales et des zones tropicales), une zone à paludisme instable caractérisée par une transmission faible et épisodique (les zones sahéliennes et les savanes sèches) et une zone de stabilité intermédiaire caractérisée par une transmission saisonnière [Baudon, 1996]. En revanche il est important de comprendre qu'en raison des facteurs évoqués précédemment et influençant l'épidémiologie (distribution des anophèles, capacité vectorielle, caractéristiques biologiques des différentes espèces de Plasmodium) la répartition géographique varie d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre, mais aussi d'une région à une autre, d'un village à un autre et même parfois au sein d'un même village.

## En Afrique

Le paludisme est très largement répandu dans toute l'Afrique sub-saharienne ou coexistent le *P.falciparum* (nettement prédominant), le *P. ovale* et de manière plus sporadique le *P. malariae*. Le *P. vivax* peut être retrouvé en Afrique de l'est. Il existe une transmission, faible, en Afrique du Nord (Algérie) [Association, 2014]. Le paludisme a été éliminé en Tunisie en 1979 [Chedli, 1986].

## En Europe

Officiellement, le paludisme a été éradiqué en Europe, y compris aux Açores, aux Canaries, à Chypre, dans les États de l'Europe de l'est et dans la partie européenne de la Turquie. En revanche, la Fédération de Russie (dont la partie européenne comprenant la région de Moscou) est à surveiller car il y persisterait une transmission de paludisme du au *P. vivax* espèce capable de se réimplanter temporairement dans tout le sud de l'Europe (par exemple en Italie, Corse, etc). Ainsi en 2011 le *P. vivax* est réapparu en Grèce (cas autochtones). A noter que l'on décrit parfois des cas de paludisme d'aéroport en lien avec l'importation de moustiques infestés dans les bagages ou les cabines des avions venant des zones d'endémies [Association, 2014].

## En Amérique

Le paludisme a été éradiqué en Amérique du Nord. La transmission se poursuit en Amérique centrale (*P. vivax* essentiellement) mais les Caraïbes sont indemnes à l'exception d'Haïti et d'une partie de la République Dominicaine. Il faut donc noter qu'il n'y a pas de paludisme dans les 2 départements d'Outre-mer français que sont la Martinique et la Guadeloupe [Association, 2014].

## En Asie

Toute l'Asie du Sud-est (Myanmar, Chine du Sud, Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Laos, Malaisie, Indonésie, Philippines) est touchée par une transmission due au *P. falciparum* (avec présence, dans certaines régions de souches multi résistantes) au *P. vivax* et au *P. knowlesi*. Les autres régions et la péninsule indienne sont atteintes par *P. vivax* et *P. falciparum* mais ne sont pas concernées par le phénomène de multi résistance [Association, 2014].

### 1.1.6 Paludisme au Cameroun

Le paludisme est endémique au Cameroun avec trois zones épidémiologiques reconnues déterminées par le niveau de transmission à savoir (MARA, 2000) :

- La zone forestière du Sud (au faciès équatorial) avec une végétation de forêt dense, un climat chaud et humide, à transmission continue (7-12 mois) où les taux d'inoculation sont de l'ordre d'une centaine de piqûres infectantes par homme par mois,
- La zone médiane du pays (Plateaux de l'ouest et Adamaoua) au faciès tropical/soudanien avec savanes arbustives, forêts galeries et steppes avec une transmission saisonnière longue

(4-6 mois). La transmission est intense pendant la période de pluies et peut atteindre une vingtaine de piqûres infectantes par homme par mois,

- La zone du Nord au faciès soudano-sahélien au climat tropical chaud et sec avec une transmission saisonnière courte (1-3 mois) où les taux d'inoculation sont en moyenne de dix piqûres infectantes par homme par mois.

Au Cameroun, d'après le rapport 2010 du Programme National de lutte contre le paludisme (PNLP), le paludisme, principale cause de morbidité et d'absentéisme chez les enfants et les enseignants, affecte le taux de fréquentation scolaire et la capacité apprentissage. Il peut entraîner des lésions neurologiques et des altérations cognitives irréversibles chez l'enfant [Sommene, 2015]. Le *Plasmodium falciparum* est l'espèce plasmodiale la plus fréquente ( 99% ), suivie de *Plasmodium malariae*, et de *Plasmodium ovale*. Quarante-huit espèces d'Anophèles sont présentes au Cameroun dont 13 sont vecteurs du paludisme. Les cinq vecteurs majeurs sont : *Anophèles Gambiae*, *Anophèles Arabiensis*, *Anophèles Funestus*, *Anophèles Nili* et *Anophèles Moucheti* (Profil Entomologique du Cameroun, 2010) [Siala, 2005]. Le taux de mortalité dû au paludisme reste élevé au Cameroun, avec en moyenne 4 000 décès enregistrés en 2014, d'après des statistiques du ministère de la Santé publique. Selon le Secrétariat Permanent du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), les régions de l'Extrême-Nord et de Nord restent les plus touchées avec 40% de décès. Le nombre de décès est une indication des efforts qui restent à faire pour réduire le taux de mortalité dû à cette maladie. Un million six cent cinquante mille moustiquaires ont été distribuées dans les foyers à l'extrême- Nord en 2011. Des mesures gouvernementales ont été prises pour que les enfants de 0 à 5 ans et les femmes enceintes souffrant du paludisme puissent bénéficier des soins gratuits. La distribution des moustiquaires imprégnées a ouvert des nouvelles perspective dans la lutte contre le paludisme en 2011. Des études ont montré qu'en 2012, le taux d'utilisation se situait autour de 13%. Il est passé ensuite à 39% et a contribué à ramener le taux de morbidité de 38% en 2010 à 30% en 2014.

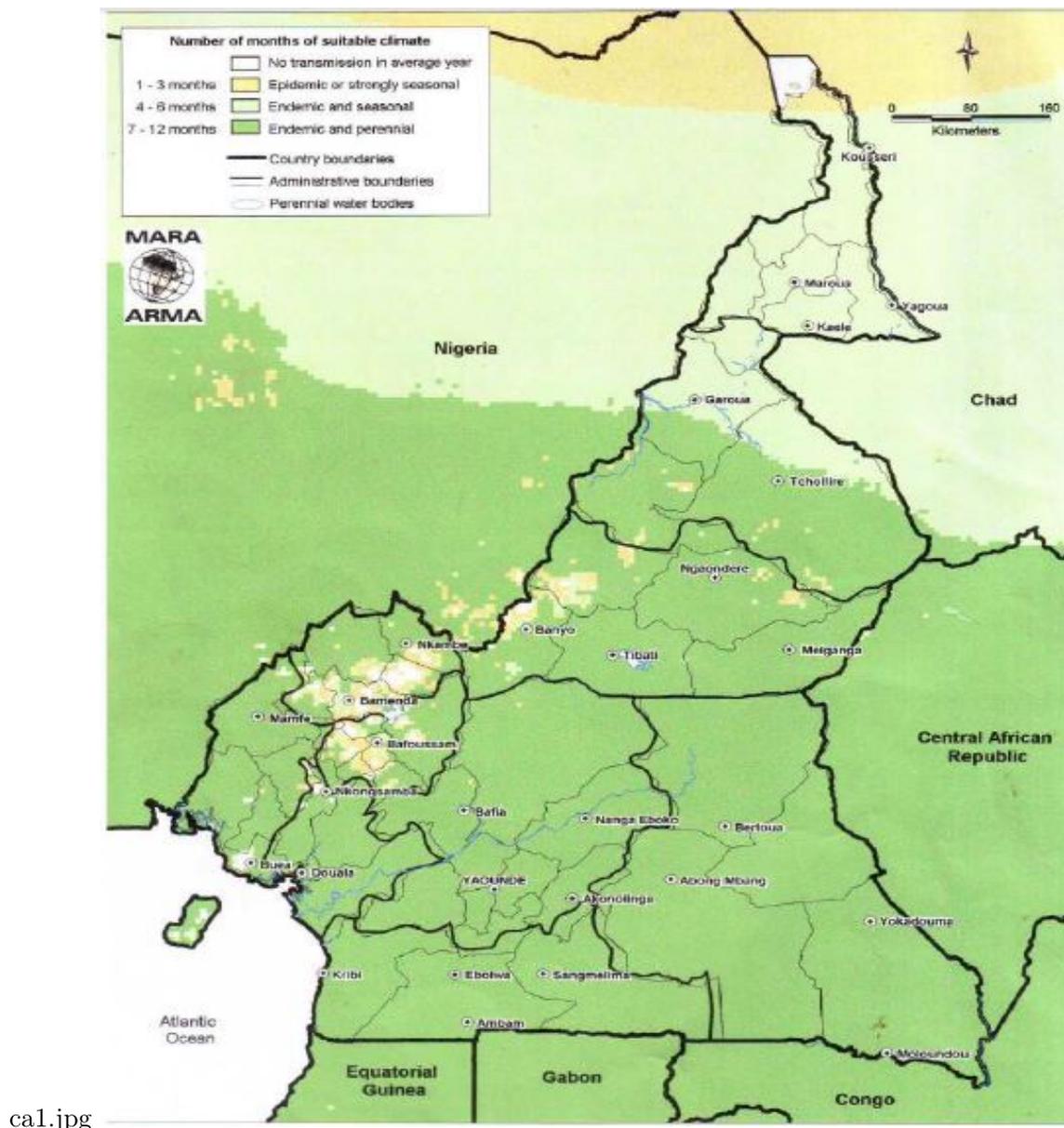


FIGURE 1.5 – Carte d'endémicité du paludisme au Cameroun en 2013 [MINSANTE, 2013].

### 1.1.7 Différentes espèces de paludisme

Les espèces de parasites du paludisme diffèrent également les unes des autres en termes de nombre de mérozoïtes qu'elles produisent dans les phases exoérythrocytaire et érythrocytaire et de types de globules rouges qu'elles envahissent. Bref, en termes cliniques, le paludisme existe sous deux formes principales que sont : Le paludisme simple et le paludisme grave.

#### 1.1.7.1 Le paludisme simple

Il s'agit d'un paludisme symptomatique associé à une parasitémie sans signes de gravité ou de dysfonctionnement d'un organe vital. Sous les tropiques, la plupart des cas de paludisme chez les enfants sont de ce type. Les principales manifestations du paludisme simple

sont la fièvre, les frissons, la sueur, les céphalées et des douleurs corporelles. On peut aussi observer des malaises, des nausées, des vomissements et des faiblesses dans les articulations. L'examen physique peut révéler une pâleur et une hépato splénomégalie [Sommene, 2015].

### 1.1.7.2 Le paludisme grave

Il s'agit du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* associé à des signes de gravité ou des signes de dysfonctionnement d'un organe vital. On considère qu'un patient est atteint de paludisme à *falciparum* grave si on décèle la présence de formes asexuées de *Plasmodium falciparum* dans un frottis sanguin et que l'une des manifestations cliniques ou biologiques suivantes :

#### Manifestations cliniques du paludisme grave

- Troubles de la conscience ou coma are actif
- Prostration
- Convulsions multiples
- Respiration profonde, détresse respiratoire
- Collapsus cardiovasculaire ou état de choc
- Ictère clinique
- Saignements spontanés anormaux
- œdème pulmonaire (radiologique).

#### Manifestations biologiques du paludisme grave

- Hypoglycémie
- Acidose métabolique
- Anémie normocytaire sévère
- Hémoglobinurie
- Hyperparasitemie
- Hyperlactatemie
- Insuffisance rénale [Sommene, 2015]

## 1.1.8 Diagnostic du paludisme

### 1.1.8.1 Paludisme simple à *Plasmodium falciparum*

#### a). Diagnostic

Ce diagnostic passe de l'examen clinique au diagnostic parasitologique. En ce qui concerne ce dernier, il dispose de deux principales méthodes : l'examen au microscope optique et les tests de diagnostic rapide (TDR). Les tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme permettent de déceler les antigènes spécifiques issus des stades sanguins des parasites du paludisme. La présence de l'antigène est indiquée par une ligne de résultat sur une bande

de nitrocellulose. Les TDR se présentent sous différentes formes : bandelettes, cartes et cassettes, les dernières étant les plus utilisées en raison de leur facilité d'emploi. Il existe différents types de TDR du paludisme, mais les principes sont globalement identiques pour tous. Pour les tests, on utilise du sang total, généralement prélevé par ponction digitale. Les TDR sont des épreuves de détection d'antigène immunochromatographiques à flux latéral, reposant sur la capture d'anticorps marqués avec un colorant afin de produire une bande visible sur un film de nitrocellulose. Dans le cas des TDR du paludisme, l'anticorps marqué se lie à l'antigène du parasite et le complexe résultant est capturé sur un film par une bande d'anticorps liés qui formera une ligne visible par précipitation. Une ligne de contrôle donne des informations sur l'intégrité du conjugué d'anticorps marqués par un colorant, mais ne confirme pas que le TDR puisse détecter l'antigène parasitaire. Certains TDR ne mettent en évidence qu'une seule espèce, *Plasmodium falciparum*. D'autres détectent cette espèce en combinaison avec une ou plusieurs des trois autres espèces qui parasitent l'homme (*Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*), d'autres encore détectent toutes ces espèces.

#### **TDR spécifique au *Plasmodium falciparum***

Il s'agit d'un test de capture d'antigènes à l'aide d'un anticorps monoclonal contre la HRP2 du *Plasmodium falciparum*. Il sert à confirmer le paludisme à falciparum et aussi à l'exclure en cas de fièvre inexplicée, indiquant ainsi la nécessité de rechercher d'autres causes possibles. Ce test présente un inconvénient potentiel : l'antigène en circulation peut être décelable pendant 2 à 3 semaines après l'élimination des parasites viables [Sommene, 2015].

#### **b). Traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum***

L'objectif du traitement du paludisme simple est de guérir l'infection, c'est-à-dire éliminer de l'organisme les parasites qui ont provoqué la maladie. Cela permet de prévenir la progression vers une forme grave de la maladie et d'éviter un surcroît de morbidité résultante d'un échec thérapeutique. Ces traitements améliorés sont quittés des monothérapies aux combinaisons thérapeutiques consistent à administrer simultanément au moins deux schizontocides sanguins ayant des mécanismes d'action différents, c'est-à-dire agissant sur des cibles indépendantes dans le parasite. Ces combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) peuvent être : Artéméter + luméfantine ; Artésunate + amodiaquine ; Artésunate + méfloquine ; Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine ; Dihydroartémisinine + pipéraquine.

### **1.1.8.2 Paludisme grave à *plasmodium falciparum***

#### **Diagnostic**

Un diagnostic correct doit se fonder sur des antécédents complets, sur un examen physique et sur des analyses en laboratoire. Il convient de procéder à un frottis mince et à l'examen d'une goutte épaisse, ou de chercher à détecter des antigènes du paludisme par un TDR, afin de mettre en évidence la présence de parasites asexués de *Plasmodium falciparum*.

*Plasmodium vivax* et, depuis peu, *Plasmodium knowlesi*, sont deux causes reconnues du paludisme grave, respectivement (essentiellement) en Asie et dans certaines régions boisées d'Asie du Sud-Est. Le paludisme grave à *Plasmodium vivax* peut donner lieu à des pathologies analogues à celles du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* et peut être fatal. On observe une anémie sévère, une détresse respiratoire, l'insuffisance de multiples organes et une altération de la conscience (neuropaludisme) dans toutes les tranches d'âge, mais ce sont les jeunes enfants et les femmes enceintes qui courent le plus grand risque.

#### a). Traitement du paludisme grave à *Plasmodium falciparum*

Le principal objectif du traitement est d'éviter le décès du patient ; les objectifs secondaires sont la prévention d'une recrudescence, de la transmission ou de l'émergence d'une résistance, ainsi que la prévention des séquelles neurologiques. Il convient d'accorder une attention particulière au paludisme grave à *Plasmodium falciparum*, car cette maladie est une cause fréquente de décès qui pourraient être évités et parce qu'un traitement adapté administré rapidement et accompagné de soins attentifs peut considérablement améliorer l'issue pour le patient. Plusieurs mesures particulières sont indiquées :

- les médicaments antipaludiques doivent être administrés si possible par voie parentérale, et sous une supervision étroite ;
- le traitement doit être entrepris à l'hôpital, si possible ;
- les médicaments qui sont inefficaces et potentiellement dangereux ne doivent pas être utilisés. Dans des conditions idéales, le patient gravement malade, en particulier s'il est comateux, doit être pris en charge dans une unité de soins intensifs.

Au Cameroun les mesures sont prises pour traiter ce paludisme grave à fond :

- la prise en charge de la femme enceinte pendant les visites prénatales ;
- le traitement gratuit chez les enfants de moins de cinq ans.

#### 1.1.9 Immunité

C'est l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient et de rejeter ce qui lui est étranger. Il existe principalement deux sortes d'immunité : l'immunité innée et l'immunité acquise [Zongo, 2009].

##### Immunité naturelle [Kohler, 2009]

Bien que imparfaitement connus, il existe très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle, au moins partielle. On évoque des facteurs érythrocytaires : trait drépanocytaire (sujet hétérozygote AS), groupe sanguin *Duffy* négatif, et des facteurs non érythrocytaires : groupe HLA, polymorphisme de la réponse immune, facteurs ethniques etc.

## Immunité acquise

Elle joue incontestablement un rôle essentiel dans le paludisme. Cette immunité s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue. Cette immunité n'est pas stérilisante (elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé) et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite. En revanche elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. Les êtres humains vivant dans les zones endémiques développent une immunité contre le paludisme. Il s'agit d'un état de protection contre la maladie, mais non contre le parasite. Les hommes sont régulièrement infectés et finissent par être naturellement immunisés : on parlera alors d'immunité acquise [Zongo, 2009]. Cette immunité reste précaire, puisqu'elle disparaît après un ou deux ans passés hors de la zone d'endémie [Kinyanjui, 2003]. En effet, les enfants âgés de plus de cinq ans et les adultes sont résistants au paludisme grave et à la mortalité, tout en demeurant sensibles à l'infection.

L'immunité anti palustre se développe dans tous les stades du cycle parasitaire et notamment aux stades pré-érythrocytaire et érythrocytaire.

L'immunité au stade pré-érythrocytaire du parasite est assurée par les anticorps et pourrait être dirigée contre le sporozoïte libre, du site de son injection dans la peau à son entrée dans l'hépatocyte, ou sous sa forme de schizonte intra-hépatique. Bien que les humains vivant dans les zones endémiques soient exposés aux sporozoïtes à intervalles réguliers, il est peu probable que l'immunité pré-érythrocytaire y soit acquise naturellement. Chez l'homme et dans les modèles expérimentaux d'infection, Il a été montré que l'injection de sporozoïtes atténués par irradiation entraîne une résistance complète contre l'infection pendant une durée variable.

Le stade érythrocytaire du parasite est marqué par l'invasion des globules rouges. C'est une étape clé dans l'établissement de l'infection palustre. Les lymphocytes T du type CD4+ jouent un rôle essentiel dans la protection immunitaire contre les stades érythrocytiques. La preuve la plus directe que les anticorps sont des médiateurs importants de l'immunité palustre provient d'études de transfert passif d'anticorps dans lesquels les sérums d'adultes immuns ont été utilisés avec succès pour traiter les patients atteints de paludisme grave. Les anticorps pourraient empêcher l'invasion des érythrocytes par les mérozoïtes par différents mécanismes : opsonisation favorisant leur phagocytose par les macrophages, destruction par le complément, inhibition du processing des protéines d'invasion ou blocage de leurs sites de liaison sur les érythrocytes [Bisseye, 2011].

### 1.1.10 Prévention

Actuellement, la lutte contre le paludisme repose sur 2 aspects majeurs : la lutte contre le parasite par des mesures préventives et celle contre le vecteur visant à diminuer les densités des populations de moustiques et le contact Homme-Vecteur.

**Vaccin** [Makhtar, 2010]

Un vaccin serait un puissant outil préventif et donc de lutte contre le parasite. A cet effet, divers types de vaccins ou candidats vaccins ont été développés durant cette dernière décennie. Ils dérivent d'une vingtaine d'antigènes. Plus d'une dizaine de vaccins sont actuellement en essais cliniques. Ils ont tous pour cibles les divers antigènes issus des différents stades du cycle parasitaire.

### **La lutte contre les anophèles**

Elle peut se faire par :

- L'aménagement de l'environnement : assainissement autour des habitations (protection individuelle et familiale) ou irrigations intermittentes.
- Une lutte chimique : traitement larvicide des eaux de surface. Certaines méthodes visent principalement à réduire la production de moustiques ou à augmenter la mortalité des adultes tandis que d'autres visent à réduire le contact Homme-Vecteur.
- L'utilisation d'insecticides à effet rémanent lors des programmes d'aspersions intradomiciliaires (AID).
- Les pulvérisations spatiales de pyréthrinoïdes ou d'organophosphorés.

### **Réduction du contact homme-vecteur**

- L'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide.

## **1.2 Modèles épidémiologiques**

La modélisation épidémiologique a pour but essentiel de comprendre et contrôler, dans la mesure du possible, la propagation d'une maladie infectieuse transmissible. Elle consiste en gros à construire un modèle mathématique qui permet de rendre compte de la dynamique de la maladie en question à l'échelle macroscopique [Adamou, 2009] parler de compartiments. Cependant, les fondations de l'épidémiologie mathématiques basées sur les modèles compartimentaux sont l'œuvre de Sir Ronald Ross. En 1911, Sir Ronald Ross dans [Ross, 1911] donna le tout premier modèle mathématique de la transmission du paludisme.

### **1.2.1 Modèle intra-hôte et extra-hôte du paludisme**

#### **a). Modèle intra-hôte**

Les modèles intra hôtes décrivent la dynamique des différentes étapes des parasites et leur interaction avec les cellules hôtes, en particulier les globules rouges et les effecteurs d'immunité. Le premier modèle intra-hôte est celui d'Anderson May et Gupta sur le paludisme. Durant cette dernière décennie, il y a eu un travail considérable sur la modélisation mathématique de l'infection à *Plasmodium falciparum* et aussi à d'autres maladies parasitaires. Il concernait le cycle érythrocytique de *Plasmodium falciparum* qui est le parasite du paludisme le plus virulent. Il permet de se rendre compte de l'état des globules rouges infectés ou non et celui des mérozoïtes ainsi que de la réaction immunitaire [Dimi, 2006].

Dans les années 1989, Perelson a publié un des modèles qui a eu le plus de succès (Perelson (1989) et Perelson - Nelson) [Alan, 1999]. On considère ici des parasites qui ont des cellules cibles dans l'organisme. Par exemple Plasmodium falciparum a pour cellule cible les globules rouges sains. Le parasite utilise la cellule cible pour se développer et se multiplier. Ce modèle se traduit par :

$$\begin{cases} \dot{x} = \Lambda - \mu_x x - \beta x m \\ \dot{y} = \beta x m - \mu_y y \\ \dot{m} = r \mu_y y - \mu_m m - \beta x m \end{cases} \quad (1.1)$$

Où  $x$  est la concentration érythrocytes sains (RBC : red blood cells) dans le sang,  $y$  la concentration érythrocytes infectés par le Plasmodium falciparum, et  $m$  la concentration mérozoites libre dans le sang. Les paramètres  $\mu_x$ ,  $\mu_y$  et  $\mu_m$  sont les taux de mortalités des érythrocytes sains, des érythrocytes infectés (PRBCs : parasited red blood cells) et des merozoites libre respectivement. Le paramètre  $\beta$  est le taux de contact entre les RBCs et les merozoites. Les RBCs sont produits à un taux constant  $\Lambda$  de la moelle épinière et ont une espérance de vie naturelle de  $1/\mu_x \times \text{jours}$ . La mortalité, au dernier stade, d'un érythrocyte infecté aboutit à la libération de  $r$  mérozoites. Les mérozoites libres meurent ou envahissent à nouveau les érythrocytes sains [Derdei, 2013].

### b). Modèle extra-hôte

Sir Ronald Ross propose en 1911 un modèle qui prend en compte les populations anophélienne et humaine. Ce modèle est certainement le point de départ des modèles vecteur-hôte. Ross divise les hôtes (humains) et les vecteurs (anophèles) en deux classes de susceptibles et infectés respectivement. Soit  $S_h$  la population des humains susceptibles et  $I_v$  la population des humains infectés. Ross suppose qu'il n'y a pas une période de latence et donc un infecté est automatiquement un infectieux. De même soit  $I_m$  la population des anophèles susceptibles et  $I_m$  la population des anophèles infectées. Dans son modèle, Ross suppose que la population des humains ainsi que celle des anophèles est constante et qu'un moustique pique  $a$  humains par unité de temps où  $a$  est constante [Derdei, 2013]. Mathématiquement ce modèle se traduit par :

$$\begin{cases} \frac{dI_h}{dt} = ab_1 \frac{S_h}{H} I_m - (\mu_h + \gamma_h) I_m \\ \frac{dI_m}{dt} = ab_2 S_m \frac{I_h}{H} - (\mu_m + \gamma_m) I_m \end{cases} \quad (1.2)$$

L'approche compartimentale est très souvent utilisée dans la construction des modèles épidémiologiques. Elle consiste à partitionner la population en compartiments disjoints dont la taille varie en fonction du temps.

## 1.2.2 Différents compartiments

Un compartiment est un réservoir conceptuel dont le contenu (énergie, population, ...) est quantifiable. Chaque compartiment regroupe les individus qui se trouvent dans le même état vis-à-vis de la

maladie. On peut citer entre autres :

- S : compartiment des Susceptibles
- E : compartiment des Exposés
- I : compartiment des Infectés
- D : compartiment des Décédés
- R : compartiment des guéris ou "Removed/Recovered"
- Q : compartiment en Quarantaine
- M : compartiment des individus disposant d'une immunité à la naissance.
- C : compartiments des individus portant la maladie mais n'expriment pas leur maladie.

Ces compartiments nous permettent de construire plusieurs modèles épidémiologiques dont nous allons énumérer quelques uns dans le prochain paragraphe.

### 1.2.3 Types de modèles épidémiologiques

#### ✂ Modèle SI

C'est le tout premier modèle. On nomme modèle SI ce genre de modèle très simple où le seul "évènement" pouvant survenir est l'infection d'un individu susceptible. On appelle susceptible la fraction de population qui est saine mais pouvant potentiellement devenir infectée par la maladie et on note S le compartiment contenant ces individus. En un instant  $t$ , le compartiment S comporte  $S(t)$  individus. De la même façon, on qualifie d'infectés les individus affligés par la maladie. Le compartiment contenant cette fraction de la population sera noté I et contient  $I(t)$  individus au temps  $t$ .

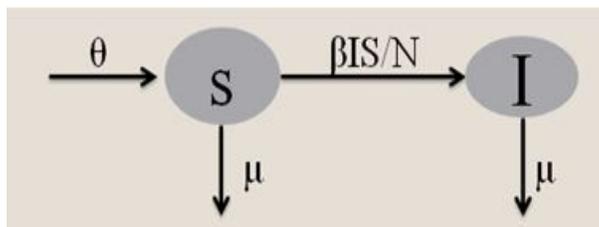


FIGURE 1.6 – Diagramme correspondant au modèle épidémiologique SI.

Une quantité fixe  $\theta$  de nouveaux individus sains est introduite dans le système à chaque instant, et les individus meurent naturellement à taux  $\mu$ . Les infections ont lieu par contact entre individus sains et infectés. Le taux de transmission de la maladie à chaque contact étant  $\beta$ , ceci donne le terme  $\beta SI$  du système (1).  $N$  représente le nombre d'individu présent dans le système à l'instant initial.

#### ✂ Modèle SIS

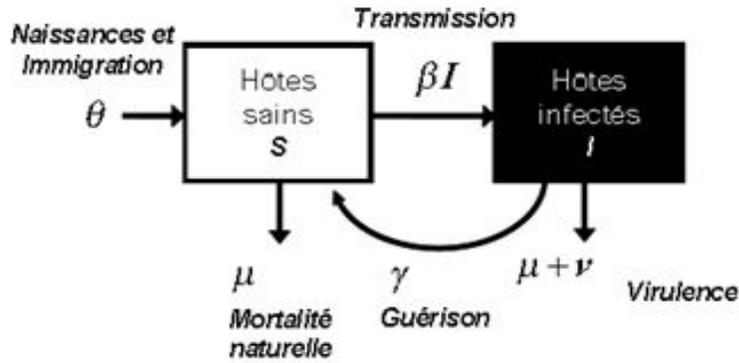


FIGURE 1.7 – Diagramme correspondant au modèle épidémiologique SIS.

Le modèle de base SIS est le plus simple modèle de maladie infectieuse qui ne confère pas d'immunité. Ainsi les susceptibles peuvent être infectés et redevenir susceptibles après rétablissement. C'est un modèle endémique parce qu'il peut arriver que la maladie peut persister. Les paramètres  $S, I, \beta, \mu, \theta$  ont été définis dans le modèle précédent. Si à chaque unité de temps un individu infecté a une probabilité  $\gamma$  de guérir de la maladie et de redevenir susceptible, on a en moyenne  $\gamma I$  individus guérissant chaque jour. Les individus infectés guérissent à taux  $\gamma$  et meurent du fait de l'infection à taux  $\nu$ .

✂ Modèles SIR et SIRS [Derdei, 2013]

Nous considérons une population  $N$  divisée en classes des individus susceptibles, infectieux et guéris (ou retirés), avec  $S(t), I(t)$  et  $R(t)$  leurs nombres au temps  $t$ , c'est-à-dire  $N = S(t)+I(t)+R(t)$ . Nous supposons qu'il n'y a pas de transmission verticale, donc tous les nouveaux nés sont susceptibles. Nous supposons aussi que la natalité  $\Lambda$  compense les mortalités. Donc  $\Lambda = \mu_1 S + \mu_2 I + \mu_3 R$  Le paramètre  $\gamma$  est le taux de guérison. Notons que, dans ce modèle, la maladie confère une immunité permanente. Nous modélisons le contact par la loi d'action de masse. Nous avons le graphe suivant :

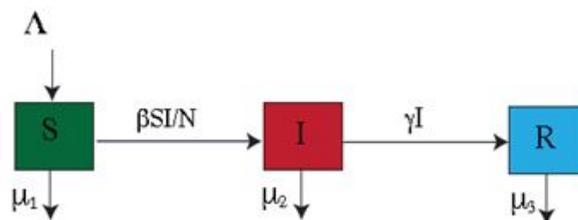


FIGURE 1.8 – Diagramme correspondant au modèle épidémiologique SIR.

✂ Modèles SEI, SEIS, SEIR, SEIRS

Lorsqu'un individu susceptible est infecté par la maladie, un certain temps est normalement nécessaire avant que des symptômes apparaissent et/ou que l'individu devienne contagieux. Une façon de tenir compte de ces effets est d'introduire un nouveau compartiment d'individus exposés E dans lequel on place tous les individus qui deviendront éventuellement infectés à un taux  $k$ .

Ce système d'équations différentielles porte le nom de modèle SEI. On peut également ajouter un tel compartiment d'individus exposés aux autres modèles venant d'être introduits pour obtenir des

modèles SEIS, SEIR ou même SEIRS. Une façon de tenir compte de ces effets est d'introduire un nouveau compartiment d'individus exposés E dans lequel on place tous les individus qui deviendront éventuellement infectés à un taux  $k$ . Ce système d'équations différentielles porte le nom de modèle SEI. On peut également ajouter un tel compartiment d'individus exposés aux autres modèles venant d'être introduits pour obtenir des modèles SEIS.

Depuis lors, la modélisation mathématique est devenue un outil incontournable dans l'analyse de la dynamique des maladies infectieuses. En effet, Ross utilisera le modèle SIS pour montrer que pour éradiquer le paludisme, il suffit de ramener la quantité de moustique infectieuse en dessous d'un certain seuil appelé taux de reproduction de base qu'on note  $R_0$  en dessous de laquelle le parasite du paludisme disparaîtrait.

### Taux de reproduction de base

Encore appelé "nombre de reproduction de base"  $R_0$  correspond au nombre moyen de cas secondaires produit par un individu infectieux typique au cours de sa période d'infectivité dans une population totalement constituée de susceptibles [Mbang, 2009]. Le nombre de reproduction de base est une quantité sans dimension qui, sous certaines conditions permet d'établir la stabilité des points d'équilibres d'un système dynamique. Le nombre de reproduction de base a été défini par Diekmann et al. par l'utilisation de la décomposition régulière de la matrice de Metzler associée aux individus "Infectieux". Mais la notation  $R_0$  sera introduite par Lokta (1913) [Hisakado, 1997]. Plusieurs techniques de calcul de  $R_0$  sont proposées dans la littérature :

- La technique utilisant la fonction de survie élaborée par Heesterbeek et Dietz ;
- La méthode dite " de la prochaine génération " de Van Den Driessche et Watmough, [Derdei, 2013] ;
- La technique élaborée par Sallet et Kamgang [Sallet, 2010].

Nous utiliserons beaucoup plus celle de Sallet et Kamgang a cause de son habilité de déterminer le nombre de reproduction de base et de conclure sur la stabilité du point d'équilibre sans tenir compte de caractéristiques liées à la maladie. Cette technique utilise les matrices de Metzler et les théorèmes y afférents.

### Théorème 1

- Lorsque  $R_0 < 1$  , il n'ya pas d'épidémie.
- lorsque  $R_0 > 1$  , l'épidémie se propage.

## Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté d'une manière concise l'épidémiologie du paludisme et les mécanismes biologiques de la réponse immunitaire intervenant dans la dynamique de l'infection de cette maladie dans une population. L'évolution du paludisme est de plus en plus accentuée et entraîne la mort de certaines personnes. Dans le chapitre suivant, il sera question pour nous de présenter les méthodes de détermination des systèmes d'équations modélisant la dynamique des populations, les outils mathématiques nécessaires pour l'étude analytique et numérique des systèmes obtenus et les concepts électroniques associés.

---

# TECHNIQUES D'APPROCHE ELECTRONIQUE DU SYSTEME BIOLOGIQUE DU MODELE EXTRA-HOTE DU PALUDISME

---

## Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté la biologie du paludisme et sa dynamique à travers la réponse immunitaire. Cette dynamique peut être formulée en termes d'équations mathématiques à travers une modélisation basée sur un certain nombre de principe. Les systèmes dynamiques ainsi obtenus requièrent des outils théoriques pour leur analyse. Dans ce chapitre, nous allons introduire les méthodes et les outils théoriques indispensables dans la détermination et l'analyse des caractéristiques des systèmes dynamiques liés aux maladies. Ces méthodes et outils sont organisés en trois grands ensembles :

- les principes de modélisation intervenant dans la description et la détermination des systèmes dynamiques ;
- Les outils mathématiques utiles pour l'analyse des systèmes dynamiques et la compréhension des mécanismes biologiques prenant naissance ;
- Les concepts électroniques et lois physiques associées.

Nous présenterons enfin les logiciels que nous utiliserons pour les calculs et l'analyse numérique.

## 2.1 Notion de biologie mathématique

La biologie mathématique est l'étude des phénomènes biologiques par la modélisation mathématique. Elle est nécessaire dans la compréhension de nombreuses disciplines telles que l'écologie, la dynamique des populations, la génétique, l'épidémiologie, la médecine, etc. Elle intervient dès lors que la complexité numérique d'un phénomène biologique observé ne permet plus à l'intuition de comprendre le fonctionnement ni prévoir l'évolution. (Ceci est d'ailleurs le cas de beaucoup de phénomènes observés dans la nature). On doit dans ce cas avoir recours à un modèle mathématique.

### 2.1.1 Objet de la biologie mathématique

L'objet de la biologie mathématique est la représentation (modélisation) le plus souvent par des équations d'évolution, des phénomènes naturels du vivants. Ces équations peuvent être à temps discret (de la forme  $x_{n+1} = f(x_n)$ ) ou plus souvent à temps continu, équations différentielles ordinaires (EDO), ou à retard (EDR), ou équations aux dérivés partielles (EDP). Mais un autre cadre est possible, discret

et probabiliste dans lequel le système passe d'un état donné à l'instant  $n$  à plusieurs états possibles à l'instant  $n+1$ , avec une loi décrite par les probabilités de transition.

### 2.1.2 Utilité de la biologie mathématique

On peut donner au moins trois arguments d'utilité pour la biologie mathématique :

✓ modélisation : Comprendre les phénomènes du vivant et prédire leur évolution. On partira d'un modèle dans un but particulier, en confrontant ses sorties à des mesures expérimentales de variables observables et en négligeant (i.e en considérant comme constantes) les variables d'état qui n'interviennent que très peu dans l'évolution observée d'un système biologique.

✓ Contrôler ces phénomènes capables de faire changer le cours d'une évolution. C'est le cas de la médecine ou interviennent des gènes (génomique), des molécules (pharmacologie), des populations de cellules ou des organes (physiologie intégrative), ou encore des populations d'individus (épidémiologie) en interaction pour ramener le système à la normale (santé).

✓ Elle vise à proposer de nouveaux aspects d'origine biologique qui, correctement formalisés, font donner des solutions.

### 2.1.3 Notion de modélisation

Dans notre contexte modéliser c'est convertir un problème concret, issu du monde réel, en un problème de nature mathématique, physique ou plus spécifiquement électronique. Un modèle mathématique est un ensemble équations mathématiques qui mettent en relation :

\* Un ensemble de variables qui sont les états du système étudié.

\* Un ensemble de paramètres qui sont des constantes spécifiques liées au système.

Nous pourrions distinguer entre autre la masse corporelle, la durée de vie du virus dans le système, la couleur des yeux, etc. On remarquera cependant, que cette notion de constance d'un paramètre n'est exacte en général surtout pour des systèmes biologiques. Les paramètres du système sont en fait des variables (parce qu'ils peuvent aussi évoluer) à dynamique lente. La masse d'un individu et la durée de vie d'une cellule peuvent évoluer en fonction des contraintes de l'organisme. Dans cette logique on désignera par paramètre, toute variable à dynamique lente ou assez lente considérée afin que ses fluctuations soient considérées comme négligeables sur la durée de l'étude.

Les systèmes intervenant dans notre étude seront à modèles déterministes. Son principe de modélisation commence par la description du problème à étudier, suivit de sa mise en équation différentielle sous différentes hypothèses. Son étude est réalisé par des techniques mathématiques et des méthodes numériques de simulation afin de parvenir à une interprétation du comportement du système par rapport aux paramètres identifiés et estimés [Benhammadi, 2007].

## 2.2 Outils mathématiques de description des systèmes dynamiques

Les systèmes dynamiques sont en général représentés par des systèmes d'équations différentiels, discrets ou à dérivées partielles. Ces systèmes sont en général non linéaires. Leurs études imposent la maîtrise des outils mathématiques relevant de l'analyse des systèmes d'équations différentiels non linéaires. Parmi les résultats classiques déjà démontrés, les notions suivantes sont essentielles.

### 2.2.1 Définition d'un système dynamique

En mathématique, en physique théorique en biologie et en ingénierie un système dynamique est un système classique qui évolue au cours du temps de façon :

- causale, c'est-à-dire que son avenir ne dépend que de phénomènes du passé ou du présent ;
- déterministe, c'est-à-dire qu'à une condition initiale donnée à l'instant présent, va correspondre à chaque instant ultérieur un et un seul état futur possible.

On exclut donc ici conventionnellement les systèmes bruités intrinsèquement stochastiques, qui relèvent de la théorie des probabilités.

L'évolution déterministe du système dynamique peut alors se modéliser de deux façons distinctes :

- une évolution continue dans le temps, représentée par une équation différentielle ordinaire.

C'est a priori la plus naturelle physiquement, puisque le paramètre temps nous semble continu.

- une évolution discontinue dans le temps. Ce second cas est souvent le plus simple à décrire mathématiquement, même s'il peut sembler a priori moins réaliste physiquement.

Cependant, l'étude théorique de ses modèles discrets est fondamentale, car elle permet de mettre en évidence des résultats importants, qui se généralisent souvent aux évolutions dynamiques continues [Arino, 2013, Noel, 2007].

On appelle système dynamique, un système (physique) représenté par un ensemble de  $n$  équations différentielles munies de conditions initiales et structuré de la manière suivante :

$$\begin{cases} \dot{x} = F(X, \alpha, t) \\ X(0) = X_0 \end{cases} \quad (2.1)$$

$X$  est un vecteur de variables de dimension  $n$ ,  $F$  un vecteur de fonctions scalaires de variables  $X$  de dimension  $n$ ,  $\alpha$  un vecteur de paramètres de dimension  $p$ , et  $t$  la variable libre du problème.  $t$  est souvent le temps.  $X_0$  est le vecteur des conditions initiales (valeurs de  $X$  à  $t=0$ )

Dans cette structuration, on distingue :

#### a). Systèmes dynamiques linéaires à coefficients constants

Ils sont caractérisés par l'équation différentielle suivante :

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = AX \\ X(0) = X_0 \end{cases} \quad (2.2)$$

Où  $A$  est une matrice carré réelle à coefficients constants,  $X_0$  la condition initiale.

#### b). Systèmes dynamiques non linéaires

La non-linéarité renvoie d'une manière générale à une rupture de la proportionnalité des causes et

des conséquences [Noel, 2007] c'est dire qu'un système est non linéaire dès que les équations qui le gouvernent ne sont plus des fonctions linéaires de  $x(t)$ . Rappelons que les systèmes non linéaires sont en général représentés par une équation à dérivée ordinaire (EDO) de la forme :

$$\begin{cases} \frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1 \dots x_i \dots x_n)_{1 \leq i \leq n} \\ X(0) = X_0 \end{cases} \quad (2.3)$$

## 2.2.2 Stabilité d'un système dynamique

La stabilité d'un système dynamique d'équations différentielles non linéaires s'étudie autour des points fixes. Si un point fixe est stable, alors le système dynamique est stable autour de ce point.

### 2.2.2.1 Recherche des points fixes

D'une façon générale si nous considérons un système dynamique autonome à temps continu comme décrit ainsi qu'il suit :

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = F_1(x_1, x_2, \dots, x_n, c_1) \\ \frac{dx_2}{dt} = F_2(x_1, x_2, \dots, x_n, c_2) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = F_n(x_1, x_2, \dots, x_n, c_n) \end{cases} \quad (2.4)$$

Dans cette équation :

- \*  $x_1, x_2, \dots, x_n$  représentent les variables d'état du système,
- \*  $\frac{dx_n}{dt}$  représentent les variations temporelles des variables du système,
- \*  $F_1, F_2, \dots, F_n$  représentent les fonctions des variables d'état,
- \*  $C_1, C_2, \dots, C_n$  sont des constantes.

On appelle points d'équilibre ou encore points fixes, l'ensemble des points  $(x_1; x_2; \dots; x_n)$  pour lesquels le système n'évolue plus dans le temps. En d'autres termes, les solutions sont stationnaires. Cet état est déterminé en supposant que toutes les dérivées temporelles sont nulles [Zdravkovic, 2006], c'est-à-dire :

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{dx_2}{dt} = \dots = \frac{dx_n}{dt} \quad (2.5)$$

### 2.2.2.2 Stabilité des points fixes et théorèmes associés

Les systèmes non linéaires présentent des comportements périodiques ; pseudo périodiques où chaotique que l'on peut chercher à estimer. La méthode de linéarisation permet d'approximer une périodicité de l'évolution de la trajectoire. Le principe de cette méthode repose comme son nom l'indique sur la linéarisation du système non linéaire décrit autour du point d'équilibre. Pour cela, on décompose le système selon la formule de Taylor autour de chaque point d'équilibre.

Soit  $\vec{X}_e(x_{1e}, x_{2e}, \dots, x_{ne})$  un point d'équilibre. Si on perturbe légèrement la stabilité de l'état d'équilibre, ce point d'équilibre dans le système perturbé s'écrira :

$$\vec{X}(t) = \vec{X}_e + \vec{u} \quad (2.6)$$

où  $\vec{u}$  est la perturbation. Si on rapporte cette perturbation dans le système décrit en (2.2), nous obtenons :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{u}_1 = F_1(\vec{X}_e) + \frac{\partial F_1}{\partial x_1} |_{x_1=x_{1e}} u_1 + \frac{\partial F_1}{\partial x_2} |_{x_2=x_{2e}} u_2 + \dots u_n + \frac{\partial F_1}{\partial x_n} |_{x_n=x_{ne}} \\ \dot{u}_2 = F_2(\vec{X}_e) + \frac{\partial F_2}{\partial x_1} |_{x_1=x_{1e}} u_1 + \frac{\partial F_2}{\partial x_2} |_{x_2=x_{2e}} u_2 + \dots u_n + \frac{\partial F_2}{\partial x_n} |_{x_n=x_{ne}} \\ \vdots \\ \dot{u}_n = F_n(\vec{X}_e) + \frac{\partial F_n}{\partial x_1} |_{x_1=x_{1e}} u_1 + \frac{\partial F_n}{\partial x_2} |_{x_2=x_{2e}} u_2 + \dots u_n + \frac{\partial F_n}{\partial x_n} |_{x_n=x_{ne}} \end{array} \right. \quad (2.7)$$

Le développement (2.5) se réduit à la forme suivante :

$$\vec{\dot{u}} = \vec{F}'(\vec{X}_e) + A\vec{u} \quad (2.8)$$

La forme matricielle de la matrice jacobienne A calculée au point d'équilibre  $\vec{X} = \vec{X}_e$  s'écrit alors :

$$A = \left[ \begin{array}{cccc} \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \frac{\partial F_1}{\partial x_2} & \cdot & \cdot & \cdot & \frac{\partial F_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial F_2}{\partial x_1} & \frac{\partial F_2}{\partial x_2} & \cdot & \cdot & \cdot & \frac{\partial F_2}{\partial x_n} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \frac{\partial F_n}{\partial x_1} & \frac{\partial F_n}{\partial x_2} & \cdot & \cdot & \cdot & \frac{\partial F_n}{\partial x_n} \end{array} \right]_{\vec{X}=\vec{X}_e} \quad (2.9)$$

$\vec{u}$  est la nouvelle variable locale qui va permettre de décrire la dynamique du système au voisinage du point d'équilibre. La stabilité du nouveau système linéaire obtenue est étudiée en recherchant les valeurs propres de la matrice A [Mbang, 2009]. Les théorèmes mathématiques associés sont les suivantes :

**Théorème 1 Poincaré-Lyapunov**

- a).  $\vec{X}_e$  est un point d'équilibre stable si toutes les valeurs propres de la matrice A sont à partie réelle strictement négative.
- b).  $\vec{X}_e$  est un point d'équilibre instable si au moins une des valeurs propre de la matrice A est à partie réelle strictement positive.

**Théorème 2 Critère de Routh-Hurwitz** [Coppel, 1965]

Chacune des conditions suivantes est nécessaire et suffisante pour que toutes les racines du polynôme réel  $f(\lambda) = a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0(a_0 \succ 0)$  soient à partie réelle négative :

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

où  $H_k$  désigne le mineur principal d'ordre k de la matrice d'ordre n donnée par :

$$H_k = \begin{bmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \cdot & \cdot & \cdot & a_{2n-1} \\ a_0 & a_2 & a_4 & \cdot & \cdot & \cdot & a_{2n-2} \\ 0 & a_1 & a_3 & \cdot & \cdot & \cdot & a_{2n-3} \\ 0 & a_0 & a_2 & \cdot & \cdot & \cdot & a_{2n-4} \\ 0 & \cdot & a_1 & \cdot & \cdot & \cdot & a_{2n-5} \\ 0 & \cdot & a_0 & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \cdot & \cdot & \cdot & a_n \end{bmatrix}$$

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

× Polynôme de degré 2 ,  $f(\lambda) = a_0\lambda^2 + a_1\lambda + a_2$

Conditions :  $a_2 \succ 0, a_1 \succ 0$

× Polynôme de degré 3 ,  $f(\lambda) = a_0\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3$

Conditions :  $a_3 \succ 0, a_1 \succ 0$  et  $a_1a_2 \succ a_0a_3$

× Polynôme de degré 4 ,  $f(\lambda) = a_0\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4$

Conditions :  $a_4 \succ 0, a_2 \succ 0, a_1 \succ 0$  et  $a_3(a_1a_2 - a_0a_3) \succ a_1^2a_4$

## 2.3 Modélisation mathématique du modèle extra-hôte du paludisme :

### Modèle de Ronald-Ross

Dans cette partie, nous construisons et analysons mathématiquement un modèle de propagation temporelle des maladies épidémiques à transmission vectorielle appliqué au paludisme. Les mouvements des humains sont un facteur essentiel dans la transmission de plusieurs maladies infectieuses à transmission vectorielle puisqu'ils influencent l'exposition aux vecteurs et par conséquent aux agents pathogènes responsables de ces maladies. Comprendre le mouvement facilitera l'identification des individus et des zones clés dans la transmission de ces maladies et pourra orienter des mesures d'intervention, de surveillance et améliorer la prévention. Nous développons ainsi un modèle mathématique pour évaluer l'influence des mouvements des humains sur la transmission du paludisme, le plus déterministe est celui de Ronald-Ross. L'étude de ce modèle a été possible grâce à certaines hypothèses que nous allons énumérer dans le paragraphe suivant.

#### 2.3.1 Hypothèses simplificatrices [Sallet, 2010]

Pour construire son modèle, Ross a fait les hypothèses simplificatrices suivantes :

- La population totale des humains H est constante. Même hypothèse pour la population totale des moustiques.

- On admet une hypothèse d'homogénéité : à savoir que les humains et les moustiques sont également répartis. Autrement dit un moustique a une égale probabilité de piquer un humain déterminé.
- Le temps de guérison du moustique est négligé par rapport à son espérance de vie. En effet, puisque la durée de vie du moustique est très courte (entre 10 et 20 jours), il est supposé dans toute la littérature entomologique qu'un moustique infecté demeure infecté toute sa vie.
- on néglige le temps d'incubation, on fait également l'hypothèse implicite qu'il n'y a pas surinfection.
- La mortalité est négligeable devant le temps de guérison chez les humains.
- De même la durée de guérison du moustique est supposé négligeable devant l'espérance de vie du moustique. Il est admis par tous les entomologistes qu'un moustique infectieux le reste toute sa vie.

Nous rappelons pour cette construction, les définitions suivantes :

- \*  $H$  est le nombre total des humains dans la population.
- \*  $V$  est le nombre total des moustiques dans la population.
- \*  $S_h$  est le nombre des humains sains ou susceptibles.
- \*  $I_h$  est le nombre des humains malades ou infectieux.
- \*  $S_v$  est le nombre des moustiques sains ou susceptibles.
- \*  $I_v$  est le nombre des moustiques malades ou infectieux.
- \*  $a$  est le taux de repas sanguin des moustiques sur l'humain.
- \*  $b_1$  est la proportion des piqûres infectantes sur l'humain qui conduisent à une infection effective.
- \*  $b_2$  est la proportion des piqûres par des moustiques non malades (susceptibles) sur des personnes infectées qui conduisent à une infection effective.
- \*  $\mu$  est le taux de mortalité par unité de temps.
- \* le taux de guérison par unité de temps.

### 2.3.2 Dynamique des populations

La population des humains est divisée en deux compartiments fictifs : les moustiques sains, on dira susceptibles, et les humains infectieux. On fait de même pour la population des moustiques.

Sur l'épisode dans lequel on étudie la transmission, on peut admettre que les populations sont approximativement constantes. De la même façon quand on écrit les équations du pendule on néglige les frottements et la résistance de l'air.

On note  $S_h(t)$  et  $I_h(t)$  les populations respectives des humains dans le compartiment des susceptibles et des infectieux. On va écrire le bilan des transferts entre chaque compartiments. On considère un intervalle de temps  $\Delta t$ , supposé petit. Dans cet intervalle de temps on va écrire les mouvements de population entre chaque compartiment. Il y a ici quelques hypothèses cachées : on néglige le temps d'incubation, on fait également l'hypothèse implicite qu'il n'y a pas surinfection.

On suppose qu'il y a  $I_h(t)$  humains infectés à un instant  $t$ ,

Évaluons maintenant le nombre d'infectés à un instant  $t + \Delta t$  c'est-à-dire  $I_h(t + \Delta t)$

- Pour devenir infectieux il faut avoir été piqué soi-même par un moustique infectieux.
- Un moustique pique  $a$  humains par unité de temps.
- On suppose que la probabilité de devenir infectieux après une piqûre infectante est  $b_1$
- Il y a  $I_v(t)$  moustiques infectieux, ils vont induire  $ab_1 I_v \Delta t$  piqûres infectantes.

- Dans toutes ces piqûres, seules celles faites sur un humain susceptible produiront un nouvel infectieux. La proportion en est  $\frac{S_h}{H} = \frac{H-I_h}{H}$  où H est la population humaine constante.
- Par conséquent le nombre de nouveaux infectieux est  $b_1 a I_v \frac{H-I_h}{H}$
- Après les infectieux guérissent et regagnent le compartiment des susceptibles. On fait donc l'hypothèse qu'il n'y a pas d'immunité.
- On suppose que la vitesse moyenne pour un individu de guérison est de  $\gamma_H$  par unité de temps. La mortalité est supposée égale à  $\mu_H$ ; C'est le nombre de mort par individu par unité de temps. Par conséquent il disparaît  $(\gamma_H + \mu_H)I_h \Delta t$  infectieux soit par guérison, soit par décès.

Finalement :

$$I_h(t + \Delta t) = I_h(t) + b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} \Delta t - (\gamma_H + \mu_H) I_h \Delta t \quad (2.10)$$

$$\frac{I_h(t + \Delta t) - I_h(t)}{\Delta t} = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h \quad (2.11)$$

En faisant tendre  $\Delta t$  vers zéro, on a :

$$\frac{dI_h}{dt} = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h \quad (2.12)$$

L'équation de ce qui sort du compartiment  $I_h$  est :

$$\dot{I}_h = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h \quad (2.13)$$

Le nombre de personnes saines est donné par :  $S_h(t) = H - I_h(t)$

En intégrant :  $\dot{S}_h(t) = -\dot{I}_h(t)$

D'où

$$\dot{S}_h(t) = -b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} + (\gamma_H + \mu_H) I_h \quad (2.14)$$

Établissons l'équation qui ressort du compartiment  $I_v$

On va évaluer  $I_v(t + dt)$

En suivant le même processus :

- Pour devenir infectieux il faut avoir piqué un humain infectieux.
- Un moustique pique a humains par unité de temps.
- On suppose que la probabilité de devenir infectieux, après une piqûre sur un infecté, est  $b_2$
- . Il y a  $S_v = V - I_v(t)$  moustiques infectieux, ils vont induire  $ab_2(V - I_v)\Delta t$  piqûres potentiellement infectante pour eux.
- Dans toutes ces piqûres, seules celles faites sur un humain infectieux produiront un nouveau moustique infectieux. La proportion en est  $\frac{I_h}{H}$ .
- Le nombre de nouveaux moustiques infectieux est :  $ab_2(V - I_v) \frac{I_h}{H} \Delta t$
- D'autres moustiques meurent soit naturellement soit infectieusement. La mortalité est  $\mu_v$ .

Il est admis par tous les entomologistes qu'un moustique infectieux le reste toute sa vie.

Par conséquent il disparaît  $\mu_v I_v \Delta t$ .

Finalement :

$$I_v(t + dt) = I_v(t) + ab_2(V - I_v) \frac{I_h}{H} \Delta t - \mu_v I_v \Delta t \quad (2.15)$$

Soit

$$\frac{I_v(t + dt) - I_v(t)}{\Delta t} = ab_2(V - I_v)\frac{I_h}{H} - \mu_v I_v \quad (2.16)$$

Ce qui donne l'équation différentielle :

$$\dot{I}_v = ab_2V(1 - \frac{I_v}{V})\frac{I_h}{H} - \mu_v I_v \quad (2.17)$$

Le nombre de moustiques sains est donné par :  $S_v(t) = V - I_v(t)$

En intégrant :  $\dot{S}_v(t) = -\dot{I}_v(t)$

D'où

$$\dot{S}_v(t) = -ab_2V(1 - \frac{I_v}{V})\frac{I_h}{H} + \mu_v I_v \quad (2.18)$$

Le schéma de Ross correspondant à cette description est :

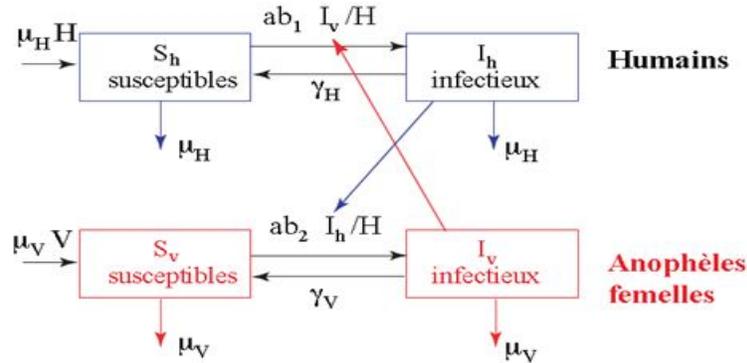


FIGURE 2.1 – Le modèle compartimental de Ross.

Finalement on a les équations qui décrivent l'évolution du système :

$$\begin{cases} \dot{S}_h = -b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} + (\gamma_h + \mu_h) I_h \\ \dot{I}_h = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_h + \mu_h) I_h \\ \dot{S}_v = -ab_2 V (1 - \frac{I_v}{V}) \frac{I_h}{H} + \mu_v I_v \\ \dot{I}_v = ab_2 V (1 - \frac{I_v}{V}) \frac{I_h}{H} - \mu_v I_v \end{cases} \quad (2.19)$$

Après simplification, on obtient :

$$\begin{cases} \dot{S}_h = -b_1 a \frac{S_v}{H} I_v + \gamma_h I_h \\ \dot{I}_h = b_1 a \frac{S_h}{H} I_v - \gamma_h I_h \\ \dot{S}_v = -ab_2 \frac{I_h}{H} S_v + \mu_v I_v \\ \dot{I}_v = ab_2 \frac{I_h}{H} S_v - \mu_v I_v \end{cases} \quad (2.20)$$

En épidémiologie ce sont les pourcentages, autrement les prévalences qui sont importantes. Comme la population est constante on va introduire le pourcentage d'individus infectieux .

$$\begin{cases} \dot{I}_h = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_h + \mu_h) I_h \\ \dot{I}_v = ab_2 V (1 - \frac{I_v}{V}) \frac{I_h}{H} - \mu_v I_v \end{cases} \quad (2.21)$$

On appelle prévalence d'une maladie la proportion d'infectés :

$x = \frac{I_h}{H}$ , pour les humains et

$y = \frac{I_v}{V}$  , pour les moustiques.

$$\frac{\dot{I}_h}{H} = b_1 a I_v \frac{1}{H} \left( \frac{H - I_h}{H} \right) - (\gamma_h + \mu_H) \frac{I_h}{H}$$

D'où

$$\dot{x} = b_1 a y (1 - x) \frac{V}{H} - (\gamma_h + \mu_h) x \quad (2.22)$$

De même

$$\dot{y} = b_2 a (1 - y) x - (\gamma_v + \mu_v) y \quad (2.23)$$

On pose  $m = \frac{V}{H}$  qui est la densité vectorielle

Ce qui donne enfin :

$$\begin{cases} \dot{x} = m a b_1 y (1 - x) - \gamma x \\ \dot{y} = a b_2 (1 - y) x - \mu y \end{cases} \quad (2.24)$$

Dans cette logique, Nous approcherons ces systèmes à des systèmes électroniques équivalents.

## 2.4 Concepts électroniques et systèmes électroniques équivalents

### 2.4.1 Analogie électronique dans Matlab Simulink

L'intégration des systèmes d'équations différentielles peut être effectué en utilisant des opérateurs électroniques simples tels que : l'additionneur, le soustracteur, le multiplieur, le sommateur, l'intégrateur, le dérivateur,... Ces opérateurs sont représentés par des symboles dans plusieurs logiciels parmi lesquels Matlab Simulink dont nous allons nous en servir. Cet opérateur est assemblé en blocs pour constituer entièrement la dynamique d'un système sous forme de bloc électronique.

Matlab Simulink est un logiciel qui utilise des symboles pour assembler qu'on voudrait étudier. Certains de ces symboles sont les suivants :

#### ✦ La Constante

Elle sera utilisée pour représenter les constantes dans une équation. Son symbole est le suivant :



FIGURE 2.2 – Symbole d'une constante dans Simulink.

#### ✦ Le Gain

Il sera utilisé pour représenter une constante multipliant une variable dans une équation. Son symbole est le suivant :



FIGURE 2.3 – Symbole du gain dans Simulink.

### ✦ Le produit

Il sera utilisé pour multiplier deux variables. Son symbole est le suivant :

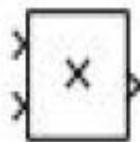


FIGURE 2.4 – Symbole du produit dans Simulink.

### ✦ Le sommateur

Il sera utilisé pour additionner plusieurs expressions. Son symbole est le suivant :



FIGURE 2.5 – Symbole du sommateur dans Simulink.

### ✦ L'intégrateur

Il sera utilisé pour intégrer une variable. Son symbole est le suivant :

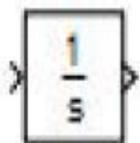


FIGURE 2.6 – Symbole de l'intégrateur dans Simulink.

#### 2.4.1.1 Principe de conversion des systèmes dynamique en système électronique

Les systèmes dynamiques de puissance sont généralement représentés par des systèmes d'équations différentielles, lesquels pouvant avoir un modèle électronique équivalent. Pour avoir l'équivalent d'un système dynamique en électronique, on se sert généralement de l'ensemble d'équations qui décrivent la dynamique de ce système. Ces équations étant fonctions de plusieurs variables, on les modélisent individuellement avant de construire le système bloc électronique équivalent au système tout en considérant les différentes relations qui lient les variables du système. Dans les différents logiciels utilisés pour obtenir l'équivalent électronique d'un système d'équation, les constantes ainsi que les variables du système ont leurs équivalents dans les dits logiciels ce qui permet d'obtenir l'équivalent électronique de chaque équation du système dynamique.

#### 2.4.1.2 Principe de câblage dans Matlab Simulink

SIMULINK est l'extension graphique de MATLAB. Elle permet de représenter les fonctions mathématiques et les systèmes sous forme de schéma bloc. Pour ainsi câbler une équation dans Simulink, il faut

avoir la forme de l'équation et identifié les constantes et les différents vecteurs d'état (variables).

Ceci dit, pour une équation de la forme :  $\dot{S}_h = AS_hI_v + BI_h$

Le câblage dans MATLAB SIMULINK s'effectue comme suit :

1. Identifier les différents vecteurs d'états (variables) à savoir :  $S_h, I_h, I_v$ ,
2. Les constantes A et B étant liés aux vecteurs d'états alors ils représentent des gains,
3. La constante ne figure pas dans notre équation, donc elle ne sera pas représentée.

De ce fait, après intégration du vecteur d'état  $\dot{S}_h$  à l'aide du symbole de l'intégrateur on obtient  $S_h$  qui est ensuite utilisé pour sommer les différents termes de notre équation.

### 2.4.1.3 Exemple de câblage dans Matlab Simulink

Soit à câbler une équation dans Matlab Simulink donnée par :

$$\dot{S}_h = -\frac{ab_1}{H}S_hI_v + \gamma_h I_h \quad (2.25)$$

On pose  $A = -\frac{ab_1}{H}$  et  $B = \gamma_h$  L'équation revient à :

$$\dot{S}_h = AS_hI_v + BI_h \quad (2.26)$$

Le schéma bloc équivalent est le suivant :

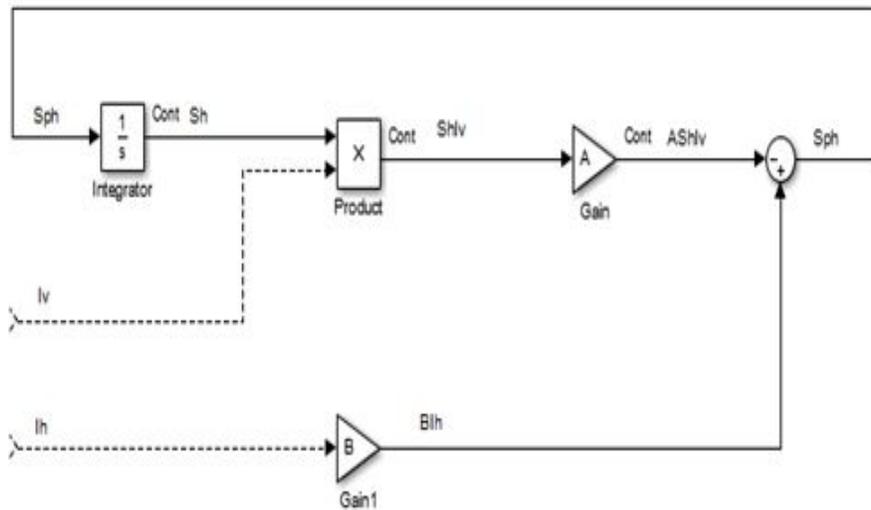


FIGURE 2.7 – Schéma bloc de la première équation dans Simulink.

Dans ce schéma bloc, les constantes A et B multipliant les variables de l'équation sont considérées comme des gains et sont remplacées également par le symbole équivalent du gain. Le symbole du sommateur est utilisé pour sommer les différents termes de l'équation, qui représentent en fait  $AS_hI_v$  et  $BI_h$  qui est ensuite intégré à l'aide du symbole intégrateur afin d'obtenir  $S_h$ .

## Conclusion

Ce chapitre nous a permis de présenter de façon exhaustive, un modèle épidémiologique dit de ROSS qui nous permettra de contrôler pour enfin éradiquer le paludisme. La modélisation de la dynamique

du paludisme nous a conduit à un système dynamique dont nous avons étudié la stabilité. Pour ce faire, nous avons utilisé les techniques d'approche de résolution des systèmes dynamiques linéaires et non linéaires en dégagant les outils et théorèmes mathématiques nécessaires. L'étude de la stabilité du système obtenu nous a permis de trouver deux points d'équilibre. Les résultats ne pourront mieux s'apercevoir qu'en faisant des simulations dans des logiciels tels que Matlab et Matlab Simulink qui feront l'objet de notre étude dans le prochain chapitre.

APPLICATION DE LA METHODE POUR L'ETUDE DE LA  
DYNAMIQUE DU PALUDISME

---

## Introduction

Dans cette partie, nous construisons et analysons mathématiquement un modèle de propagation temporelle des maladies épidémiques à transmission vectorielle appliqué au paludisme. Les mouvements des humains sont un facteur essentiel dans la transmission de plusieurs maladies infectieuses à transmission vectorielle puisqu'ils influencent l'exposition aux vecteurs et par conséquent aux agents pathogènes responsables de ces maladies. Comprendre ce mouvement facilitera l'identification des individus et des zones clés dans la transmission de ces maladies et pourra orienter des mesures d'intervention, de surveillance et améliorer la prévention. Nous développons ainsi un modèle mathématique pour évaluer l'influence des mouvements des humains sur la transmission du paludisme, le plus déterministe est celui de Ronald-Ross.

Un modèle permet de décrire et de prédire le comportement du système lorsque ce dernier est soumis à des influences externes ; afin de raisonner, calculer et tirer des conclusions à partir du modèle qui s'avèreront vraies pour le système réel. Au chapitre précédent, le modèle épidémiologique de l'infection à plasmodium a été étudié, ce qui nous reste à faire dans ce chapitre est de simuler les équations du système obtenu afin de générer les courbes qui seront par la suite interpréter.

### 3.1 Modélisation de la dynamique de l'infection à plasmodium

#### 3.1.1 Formulation des équations dynamiques du système

Le modèle de Ross se schématise comme suit :

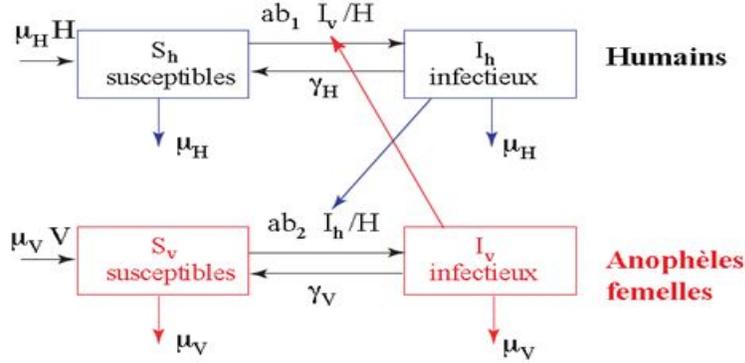


FIGURE 3.1 – Le modèle compartimental de Ross.

On note  $S(t)$  et  $I(t)$  les populations respectives des humains dans le compartiment des susceptibles et des infectieux à un instant  $t$ . A un instant  $t + \Delta t$ , le nombre de sains et d'infectieux devient :

- Dynamique des humains

$$S_h(t + \Delta t) = S_h(t) + \mu_H H \Delta t - \mu_H S_h(t) \Delta t + b_1 a S_h \frac{I_v}{H} \Delta t - \gamma_H S_h \Delta t$$

$$\dot{S}_h = -b_1 a I_v \frac{S_h}{H} + (\gamma_H + \mu_H) I_h$$

De même

$$\dot{I}_h = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h$$

- Dynamique des moustiques

$$\dot{S}_v = -b_2 a \frac{S_v}{H} I_h + (\gamma_v + \mu_v) I_v$$

$$\dot{I}_v = b_2 a \frac{S_v}{H} I_h - (\gamma_v + \mu_v) I_v$$

Pour obtenir le modèle final Ross a utilisé les hypothèses données au chapitre 2.

On néglige  $\mu_H$  et  $\gamma_V$ .

Finalement on a les équations qui décrivent l'évolution du système :

$$\begin{cases} \dot{S}_h = -b_1 a \frac{S_h}{H} I_v + \gamma_H I_h \\ \dot{I}_h = b_1 a I_v \frac{S_h}{H} - \gamma_H I_h \\ \dot{S}_v = -ab_2 S_v \frac{I_h}{H} + \mu_V I_v \\ \dot{I}_v = ab_2 S_v \frac{I_h}{H} - \mu_V I_v \end{cases} \quad (3.1)$$

La population étant constante, on va introduire le pourcentage d'individus infectieux .

$$\begin{cases} \dot{I}_h = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h \\ \dot{I}_v = ab_2 V (1 - \frac{I_v}{V}) \frac{I_h}{H} - (\gamma_V + \mu_V) I_v \end{cases} \quad (3.2)$$

### 3.1.2 Etude de la stabilité du système

Dans cette section on va étudier la stabilité du modèle de Ronald-Ross. Cela va nous permettre de mettre en œuvre les différentes méthodes de stabilité vues au chapitre précédent.

#### 3.1.2.1 Calcul de $R_0$

$R_0 = R_{01} * R_{02}$  On considère le système :

$$\begin{cases} \dot{S}_h = -b_1 a \frac{S_h}{H} I_v + \gamma_H I_h \\ \dot{I}_h = b_1 a I_v \frac{S_h}{H} - \gamma_H I_h \end{cases} \quad (3.3)$$

on calcule  $R_0$  pour  $S = 1, \dot{I} = 0, I \succ 0_h = b_1 a S_h \frac{V-S_v}{H} - \gamma_H I_h$

$\dot{I}_h = b_1 a m S_h - \gamma_H I_h = 0 \Rightarrow I_h = \frac{b_1 a m}{\gamma_H} \succ 0 \Rightarrow R_{01} = \frac{b_1 a m}{\gamma_H}$  (3.4) Pour trouver  $R_{02}$  on utilise l'équation suivante :

$$\begin{cases} \dot{S}_v = -ab_2 S_v \frac{I_h}{H} + \mu_V I_v \\ \dot{I}_v = ab_2 S_v \frac{I_h}{H} - \mu_V I_v \end{cases} \quad (3.5)$$

De même,

$$R_{02} = \frac{ab_2}{\mu_v} \quad (3.6)$$

Alors

$$R_0 = \frac{mab_1 b_2}{\mu_v \gamma_H} \quad (3.7)$$

En conclusion :

- $R_0 \leq 1$ , est équivalent à l'existence d'un unique équilibre qui est l'équilibre sans maladie : la maladie disparaît.
- Il existe un autre équilibre si et seulement si  $R_0 \succ 1$ . On l'appelle l'équilibre endémique.

### 3.1.2.2 Les points d'équilibre

Notre étude se fera sur le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = mab_1 y(1-x) - \gamma x \\ \dot{y} = ab_2(1-y)x - \mu y \end{cases} \quad (3.8)$$

On suppose qu'à l'instant initial il n'y a pas d'infectés c'est-à-dire  $x = 0$  et  $y = 0$ . On aura donc :

$$\dot{x} = 0 \Rightarrow mab_1 y(1-x) - \gamma x = 0 \quad (3.9)$$

$$\dot{y} = 0 \Rightarrow b_2 a(1-y)x - \mu y = 0 \quad (3.10)$$

\* A l'équilibre sans maladie ou encore DFE (Disease free equilibrium), Il n'y a pas d'infectés ie  $x = 0$  et  $y = 0$ .

$$(x, y) = (0, 0) \quad (3.11)$$

\* A un équilibre endémique (EE), on suppose que ce point est  $(\bar{x}, \bar{y})$ , les équations deviennent donc :

$$\begin{cases} mab_1 \bar{y}(1-\bar{x}) = \gamma \bar{x} \\ b_2 a(1-\bar{y})\bar{x} = \mu \bar{y} \end{cases} \quad (3.12)$$

On suppose donc que  $\bar{x} \neq 0$  et  $\bar{y} \neq 0$ .

En multipliant les deux équations entre eux, on a :

$$ma^2 b_1 b_2 \bar{x} \cdot \bar{y} (1-\bar{x})(1-\bar{y}) = \mu \gamma \bar{x} \cdot \bar{y}$$

$$\Rightarrow ma^2 b_1 b_2 (1-\bar{x})(1-\bar{y}) = \mu \gamma$$

On remarque également que  $\bar{x} \neq 1$  et  $\bar{y} \neq 1$

De la première équation, on tire :

$$\bar{y} = \frac{\gamma \bar{x}}{mab_1(1-\bar{x})} \quad (3.13)$$

En introduisant cette formule dans la deuxième équation, on obtient :

$$\bar{x} = \frac{ma^2 b_1 b_2 - \mu \gamma}{b_2 a(mab_1 + \gamma)} \quad (3.14)$$

Après simplification on obtient :

$$\bar{x} = \frac{\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} - 1}{\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} + \frac{b_2a}{\mu}} = \frac{R_0 - 1}{R_0 + \frac{b_2a}{\mu}} \tag{3.15}$$

De la même façon, un calcul similaire donne :

$$\bar{y} = \frac{\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} - 1}{\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} + \frac{mb_1a}{\gamma}} = \frac{R_0 - 1}{R_0 + \frac{mb_1a}{\gamma}} \tag{3.16}$$

### 3.1.2.3 Étude de la stabilité des équilibres

La matrice Jacobienne du système (3.8) est donnée par :

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} -\gamma - mab_1y & mab_1(1 - x) \\ ab_2(1 - y) & -\mu - ab_2x \end{pmatrix} \tag{3.17}$$

#### ✦ Stabilité de l'équilibre sans maladie (DFE)

La matrice Jacobienne au DFE est :

$$J(0, 0) = \begin{pmatrix} -\gamma & mab_1 \\ ab_2 & -\mu \end{pmatrix} \tag{3.18}$$

Déterminons les valeurs propres

$$\det(J_0 - \lambda I) = 0$$

$$\Leftrightarrow \begin{vmatrix} -\gamma - \lambda & mab_1 \\ ab_2 & -\mu - \lambda \end{vmatrix} = 0 \Rightarrow (\gamma + \lambda)(\mu + \lambda) - ma^2b_1b_2 = 0$$

$$\Rightarrow \lambda^2 + (\mu + \gamma)\lambda + \mu\gamma - ma^2b_1b_2 = 0 \tag{3.19}$$

Etant donné que nous sommes en dimension 2 , notre équation caractéristique est sous la forme :

$$\lambda^2 - traceJ_0\lambda + \det J_0 = 0 \tag{3.20}$$

$$traceJ_0 = -(\gamma + \mu) < 0$$

Ses racines auront toutes des parties réelles strictement négatives si et seulement si son déterminant est strictement positif c'est-à-dire  $\det J_0 > 0$

$$\det J_0 = \mu\gamma - ma^2b_1b_2 = (1 - \frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma})\mu\gamma = (1 - R_0)\mu\gamma$$

$$\text{Or } R_0 < 1 \Rightarrow 1 - R_0 > 0$$

$$\text{D'où } \det J_0 > 0$$

Le critère de Routh-Hurtwitz étant vérifié alors la matrice J(DFE) est stable.

En conclusion, le point d'équilibre (0,0) est asymptotiquement stable.

#### ✦ Stabilité de l'équilibre endémique (EE)

L'équilibre endémique existe si et seulement si  $R_0 > 1$  . La Jacobienne en EE vaut :

$$J(\bar{x}, \bar{y}) = \begin{pmatrix} -\gamma - mab_1\bar{y} & mab_1(1 - \bar{x}) \\ ab_2(1 - \bar{y}) & -\mu - ab_2\bar{x} \end{pmatrix} \tag{3.21}$$

Cherchons la trace de  $J(\bar{x}, \bar{y})$

$$trace J(\bar{x}, \bar{y}) = (-\gamma - mab_1\bar{y}) + (-\mu - ab_2\bar{x}) = -\gamma - mab_1\bar{y} - \mu - ab_2\bar{x}$$

Or  $R_0 \succ 1 \Leftrightarrow \bar{x} \succ 0$

De même  $\bar{y} \succ 0$

Il est donc clair que  $trace J(EE) \prec 0$

Calculons le déterminant

En se servant de l'équation (2), on obtient en tenant compte du fait que  $\bar{x} \neq 0$  et  $\bar{y} \neq 0$

$$-\gamma - mab_1\bar{y} = -mab_1\frac{\bar{y}}{\bar{x}} \tag{3.22}$$

et

$$-\mu - ab_2\bar{x} = -ab_2\frac{\bar{x}}{\bar{y}} \tag{3.23}$$

On obtient une matrice plus simple

$$J(\bar{x}, \bar{y}) = \begin{pmatrix} -mab_1\frac{\bar{y}}{\bar{x}} & mab_1(1 - \bar{x}) \\ ab_2(1 - \bar{y}) & -ab_2\frac{\bar{x}}{\bar{y}} \end{pmatrix} \tag{3.24}$$

On en déduit que :

$$\det J(\bar{x}, \bar{y}) = ma^2b_1b_2 - ma^2b_1b_2(1 - \bar{x})(1 - \bar{y})$$

Or

$$ma^2b_1b_2(1 - \bar{x})(1 - \bar{y}) = \mu\gamma \tag{3.25}$$

$$\det J(\bar{x}, \bar{y}) = ma^2b_1b_2 - \mu\gamma = \left(\frac{ma^2b_1b_2}{\mu\gamma} - 1\right)\mu\gamma = (R_0 - 1)\mu\gamma$$

De plus  $R_0 \succ 1 \Leftrightarrow R_0 - 1 \succ 0$ .

D'où  $\det J(\bar{x}, \bar{y}) \succ 0$

En conclusion l'équilibre endémique est asymptotiquement stable.

### 3.2 Analyse numérique du système dynamique

#### 3.2.1 Conditions de simulation de simulation et estimation des paramètres

Le modèle de base de la malaria de Ronald-Ross dépend du nombre de reproduction  $R_0$ . Le nombre de reproduction de base  $R_0$  dépend des paramètres du système (2.1) dont les valeurs sont les suivantes :  $m = 20, a = 0.02, b_1 = 0.5, b_2 = 0.5, \gamma_h = 0.01j\text{r}^{-1}, \mu_v = 0.05j\text{r}^{-1}$ . Nous allons faire varier les valeurs du taux de mortalité des moustiques  $\mu_v$  par unité de temps pour obtenir les différentes valeurs du nombre de reproduction de base.

- Pour  $\mu_v = 0.5j^{-1}$

Le système d'équation (2.20) devient :

$$\begin{cases} \dot{S}_h = -0.2S_hI_v + 0.01I_h \\ \dot{I}_h = 0.2S_hI_v - 0.01I_h \\ \dot{S}_v = -0.01S_vI_h + 0.5I_v \\ \dot{I}_v = 0.01S_vI_h - 0.5I_v \end{cases} \tag{3.26}$$

Le nombre de reproduction de base

$$R_0 = \frac{mab_1b_2}{\mu_v\gamma_H} = 0.63 \tag{3.27}$$

On est à l'équilibre sans maladie.

Les points d'équilibre sont :  $x = 0, y = 0$ .

- Pour  $\mu_v = 0.12j^{-1}$

Le système d'équation (2.20) devient :

$$\begin{cases} \dot{S}_h = -0.2S_hI_v + 0.01I_h \\ \dot{I}_h = 0.2S_hI_v - 0.01I_h \\ \dot{S}_v = -0.01S_vI_h + 0.12I_v \\ \dot{I}_v = 0.01S_vI_h - 0.12I_v \end{cases} \tag{3.28}$$

Le nombre de reproduction de base

$$R_0 = \frac{mab_1b_2}{\mu_v\gamma_H} = 1.29 \tag{3.29}$$

On est à l'équilibre endémique.

Les points d'équilibre sont :  $x = \frac{R_0-1}{R_0+\frac{b_2a}{\mu}} = 0.38$  et  $y = \frac{R_0-1}{R_0+\frac{mb_1a}{\gamma}} = 0.03$ .

### 3.2.2 Simulation numérique et interprétation des résultats

La résolution numérique du système (2.20) a été faite par la méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 et la simulation numérique dans le langage de programmation Matlab nous a permis d'obtenir les courbes traduisant l'évolution des différentes variables du système au cours du temps autour de deux points d'équilibre :

× L'équilibre sans maladie ( $R_0 < 1$ ), qui correspond à une guérison complète au bout d'une certaine durée après l'infection. On s'attendra donc à ce que la densité des vecteurs et des hommes malades s'annulent au bout d'un certain temps après l'infection.

× L'équilibre endémique ( $R_0 > 1$ ), qui correspond à une stabilisation de l'infection après une certaine durée. On s'attendra donc ici à observer une stabilité des densités des hommes et des vecteurs malades au bout d'un certain temps après l'infection.

Les conditions initiales ont été choisies comme suit :

Nombre d'hommes sains :  $S_h(0) = 0.8$

Nombre de moustiques sains :  $S_v(0) = 0.8$

Nombre d'hommes infectés :  $I_h(0) = 0.2$

Nombre de moustiques infectés :  $I_v(0) = 0.2$

#### 3.2.2.1 Equilibre sans maladie

Les courbes traduisant les évolutions des populations des différentes variables du système sur une période de 1000 jours lorsque  $R_0 < 1$  sont représentées sur les figures suivantes :

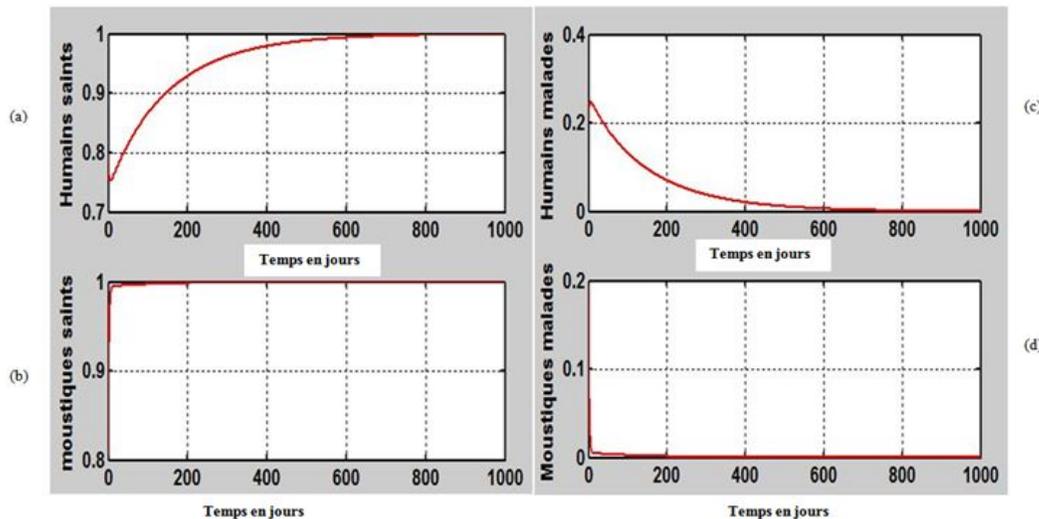


FIGURE 3.2 – Résultats de la simulation numérique des équations du système (3.1) avec le logiciel Matlab pour  $R_0 < 1$ , ( $R_0 = 0.63$ ).

### Interprétation des résultats obtenus

La figure (3.1) nous montre que lorsque  $R_0 < 1$ , le système converge vers le point d'équilibre sans maladie. Ce qui signifie que la maladie disparaît un certain temps après l'infection.

✓ Sur la figure (3.1.a), nous constatons que le nombre d'humains sains croît jusqu'à une valeur stable atteinte au bout de 600 jours après l'infection. Ceci se traduit par le fait que le taux de naissance des humains sains augmente considérablement lorsqu'il n'y a pas d'infection simplement pour la raison que la population utilise la méthode préventive, c'est-à-dire l'utilisation des MII et respecte les règles d'hygiène élémentaires prescrites par l'OMS telles que l'aménagement de l'environnement d'où la densité des humains malades est négligeable par rapport à celle des humains sains.

✓ Sur la figure (3.1.b), nous pouvons observer que la population des moustiques sains que nous avons considéré initialement reste constant dans la plage de temps allant de 0 à 1000 jours. Ceci s'explique à travers le fait que la proportion des moustiques qui naissent ne se développent pas, ils restent à l'état embryonnaire parce qu'ils ont besoin d'un environnement insalubre (eaux stagnantes et souillées) pour se développer.

✓ La figure (3.1.c) nous fait observer que la population d'humains malades diminue exponentiellement jusqu'à s'annuler au bout de 600 jours après l'infection. Ceci se traduit par le fait que les méthodes de lutte (utilisation des MII et des insecticides) contre les vecteurs sont utilisées, et de ce fait la proportion d'humains infectés va diminuer de plus en plus jusqu'à s'annuler, puisque certaines personnes infectées vont mourir parce qu'ils ne suivent pas bien le traitement tandis que d'autres vont guérir l'infection tout en prenant des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).

✓ La population des moustiques infectés de la figure (3.1.d) reste nulle dans notre plage horaire. Ceci est lié au fait que le contact homme-vecteur est contrecarré à travers l'utilisation des MII, d'où les moustiques infectés qui restent meurent plus rapidement après 3 jours environ car leur espérance de vie est plus courte à cause de l'infection.

#### 3.2.2.2 Équilibre endémique

Les courbes traduisant les évolutions des populations des différentes variables du système sur une période de 1000 jours lorsque  $R_0 > 1$  sont représentées sur les figures suivantes :

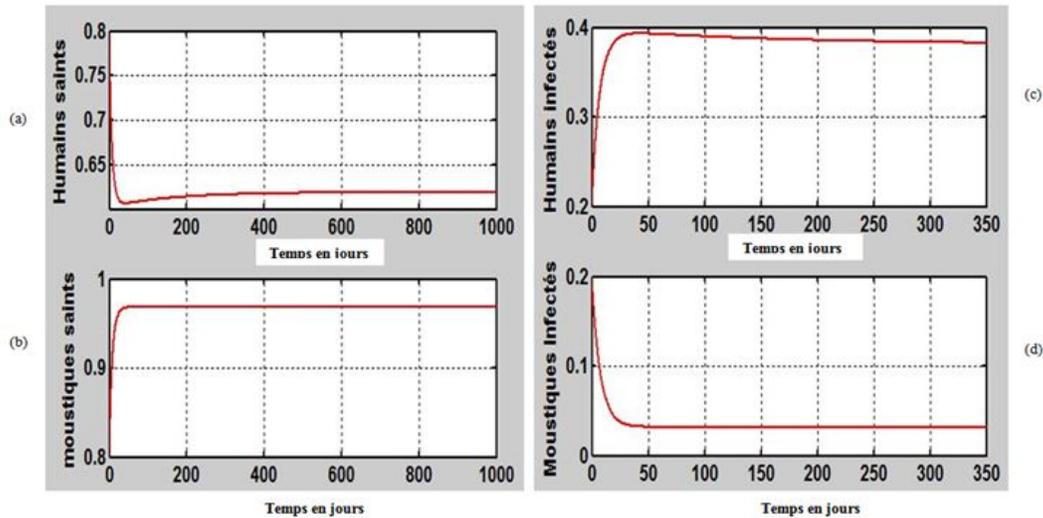


FIGURE 3.3 – Résultats de la simulation numérique des équations du système (3.1) avec le logiciel Matlab pour  $R_0 > 1$ , ( $R_0 = 1.29$ ).

### Interprétation des résultats obtenus

La figure (3.2) nous montre que lorsque  $R_0 > 1$ , le système converge vers le point d'équilibre endémique. Ce qui signifie que la maladie reste stable au bout d'un certain temps.

✓ Sur la figure (3.2.a), la population des humains sains décroît et atteint un pic à 30 jours, puis croît légèrement et se stabilise. Ceci se traduit par le fait que la maladie étant présente, initialement les humains n'utilisent pas des méthodes préventives (utilisation des MII, d'insecticides etc.), les humains sont en contact avec les moustiques, d'où les humains sains s'infectent de plus en plus. Lorsque les humains infectés se rendent compte de la propagation de la maladie, ils commencent à se traiter, et delà la population des humains sains augmente et se stabilise après 400 jours.

✓ La figure (3.2.b) nous montre que les moustiques sains augmentent légèrement et se stabilisent très rapidement après une trentaine de jours. Initialement les humains infectés ne se traitaient pas et le contact hommes-vecteurs étant permanent, les moustiques sains augmentent et se stabilisent dès lors que la population commence le traitement.

✓ Sur la figure (3.2.c), on observe que la population des humains infectés croît jusqu'à atteindre un pic à 30 jours. Ceci s'interprète par le fait que lorsque la maladie se déclare les personnes infectées ne se traitant pas augmentent ; diminue dès que le traitement engagé par l'utilisation des MII et des insecticides est respectée, alors la population d'humains infectés décroît et finie par se stabiliser.

✓ La figure (3.2.d) nous présente l'évolution des moustiques infectés au cours du temps, où nous remarquons que ceux-ci décroissent légèrement et se stabilise au bout 30 jours. Cette courbe se traduit par le fait que lorsque les personnes infectées commencent le traitement, la population des moustiques infectés chute car certains meurent du fait de l'infection.

Quand la maladie est absente, la population des moustiques sains est stable et naturellement le nombre d'humains sains augmente car le contact entre humains et vecteurs n'étant pas infectieux, ceci du à l'application des méthodes de prévention telles que l'utilisation des MII et des insecticides. Parallèlement les humains malades diminuent progressivement en rejoignant le compartiment des sains pendant que d'autres meurent suite aux mauvais traitements. Et les moustiques malades vivront quelques jours et mourront par la suite à cause de leur espérance de vie qui sera réduite par le fait que l'environnement qui est propice à leur développement est détruit.

Lorsque la maladie se déclare, initialement la population des humains sains n'utilisait pas les méthodes de prévention de la maladie citées plus haut, ce qui est à l'origine de l'augmentation des personnes infectées et la diminution des personnes saines ; et delà l'environnement sera propice au développement des moustiques, d'où l'augmentation des moustiques sains. Du moment où le taux de mortalité des humains augmente considérablement, la population des humains prend conscience de la maladie et commence à se traiter en prenant des CTA, les humains malades diminuent progressivement car ceux-ci retrouve la guérison, et nous permet également de comprendre l'augmentation progressive des humains sains. Plus les personnes infectées se soignent et les personnes saines usent des méthodes citées plus haut pour prévenir la maladie, plus les moustiques malades meurent à cause de l'infection.

### 3.2.3 Approche électronique du système

Le système dynamique approché électroniquement permettra d'obtenir le système électronique équivalent, capable de donner le même comportement dynamique. De ce fait, nous nous proposons de réaliser ce travail sous Matlab Simulink.

#### 3.2.3.1 Système électronique équivalent par Matlab Simulink

En utilisant le principe de câblage décrit au chapitre précédent où à chaque équation décrivant du système décrivant la dynamique des populations et en plaçant un oscilloscope à la sortie de chaque intégrateur, on visualise l'évolution temporelle de chaque variable des systèmes (3.26) et (3.27).

Les constantes du système représentent les gains dans le logiciel Matlab Simulink. Ainsi les schémas de montage des systèmes à l'équilibre sans maladie et à l'équilibre endémique représentés par les équations des systèmes (3.26) et (3.27) se présentent comme suit :

✱ A l'équilibre sans maladie (DFE)

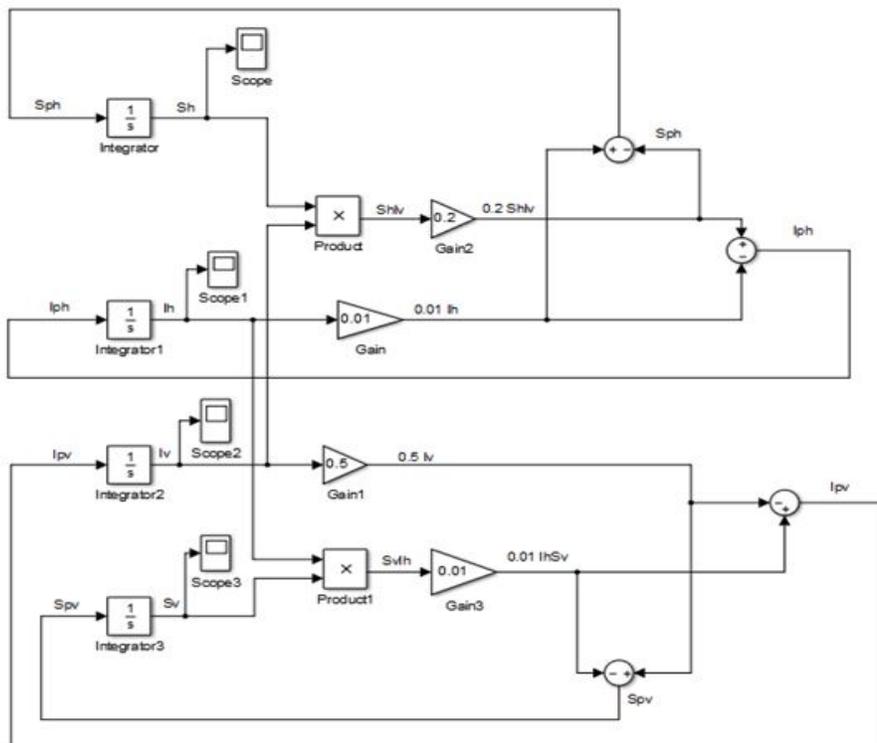


FIGURE 3.4 – Schéma bloc Simulink du système à l'équilibre sans maladie.

✂ A l'équilibre endémique

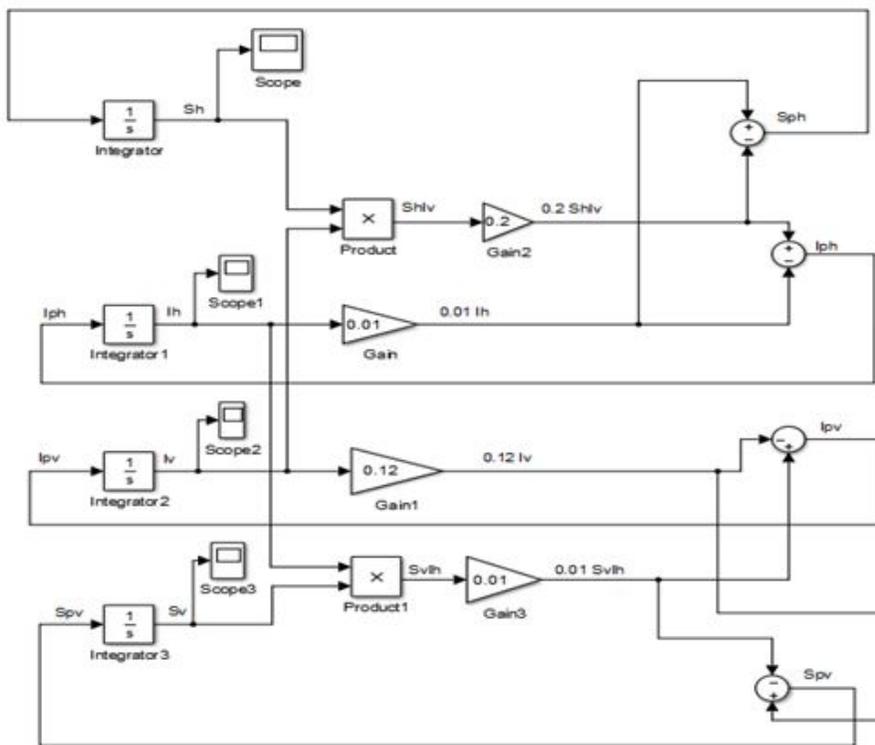


FIGURE 3.5 – Schéma bloc Simulink du système à l'équilibre endémique.

Le système électronique réalisé ci-dessus contient quatre oscilloscopes placés aux sorties des variables  $S_h, S_v, I_h, I_v$ . les résultats de la simulation de ce système électronique dans MATLAB SIMULINK sous une durée de 1000s et un pas d'intégration  $h = 10^{-3}$  permettent de visualiser les courbes ci-dessous :

- A l'équilibre sans maladie

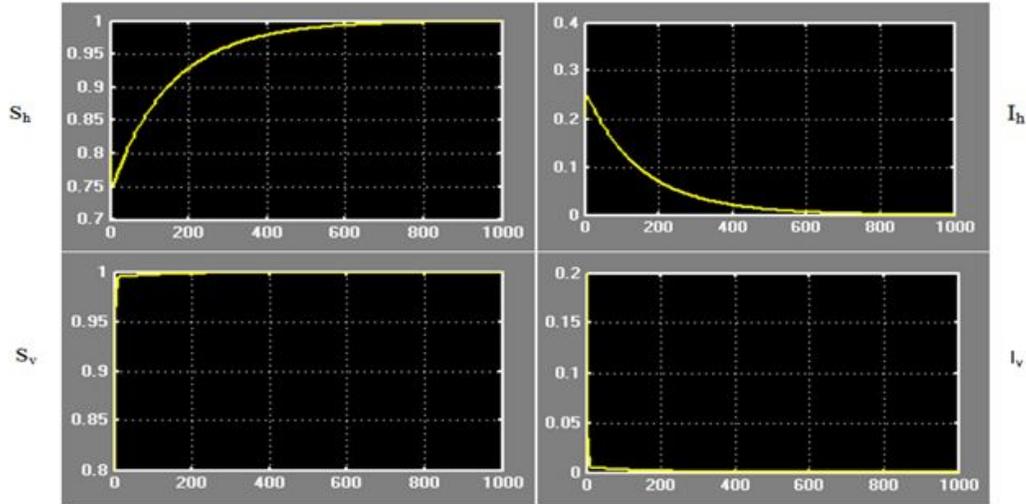


FIGURE 3.6 – Résultat de la simulation numérique sous le logiciel Matlab simulink des équations du système lorsque  $R_0 < 1$ .

- A l'équilibre endémique

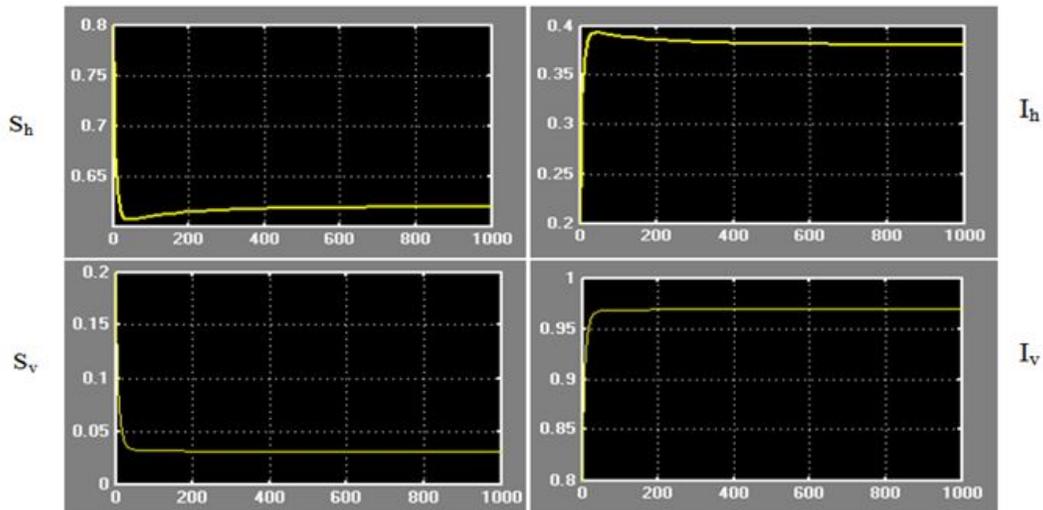


FIGURE 3.7 – Résultat de la simulation numérique sous le logiciel Matlab simulink des équations du système lorsque  $R_0 > 1$ .

**Comparaison des résultats** Ici nous comparons les résultats obtenues par analyse numérique simulink en les plaçant côte à côte.

- A l'équilibre sans maladie (DFE)

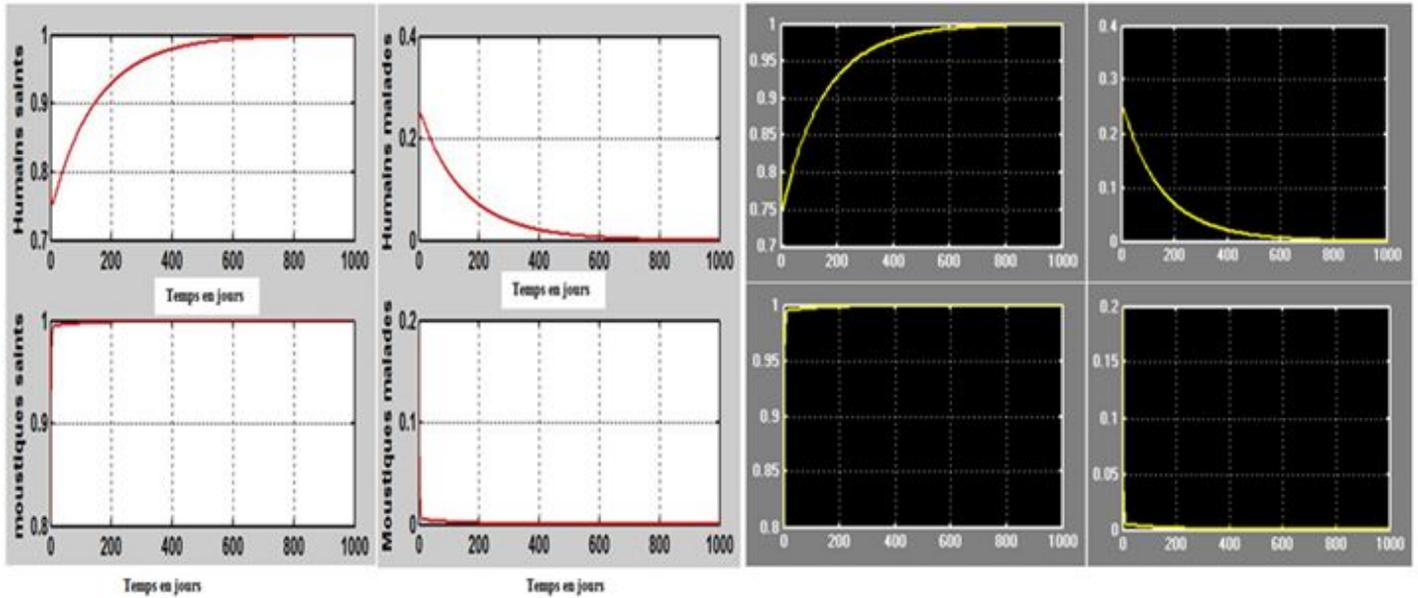


FIGURE 3.8 – comparaison des courbes obtenues par analyse numérique en rouge et celles obtenues sous Matlab Simulink en jaune à l'équilibre sans maladie.

- A l'équilibre endémique (EE)

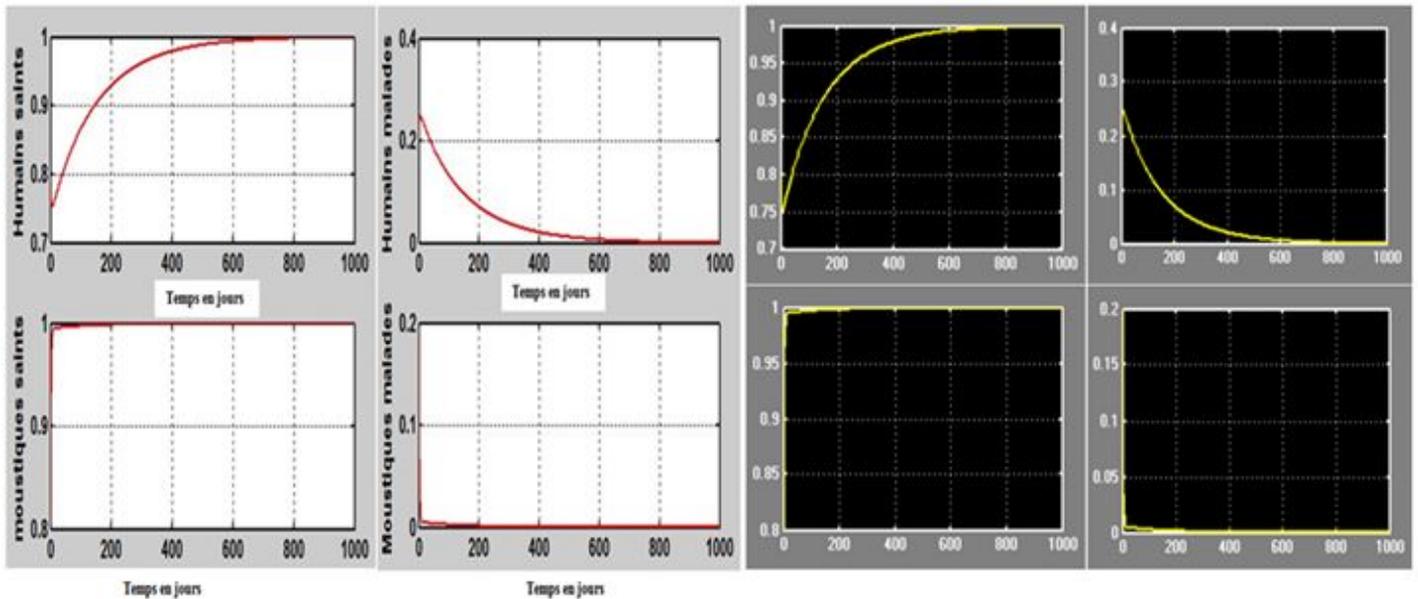


FIGURE 3.9 – comparaison des courbes obtenues par analyse numérique en rouge et celles obtenues sous Matlab Simulink en jaune à l'équilibre endémique.

Les figures (3.5) et (3.6) décrivent parfaitement le comportement des variables du système. Ces figures sont en parfait accord avec les figures (3.1) et (3.2) donnant l'évolution temporelle des variables de notre modèle.

Le but de la simulation sous le logiciel Matlab Simulink est de concevoir un système électronique à partir des composants électroniques cités plus haut. Ce système nous permettra de contrôler et d'éradiquer le paludisme.

## Conclusion

Nous avons tout au long de ce chapitre étudié la dynamique du paludisme. Pour cette étude, nous avons dans un premier temps une étude numérique en fonction des paramètres qui nous a été donné. Nous avons complété notre étude par une analyse numérique avec le logiciel Matlab qui nous a permis d'observer l'évolution des différentes variables du système dans le temps. L'analyse numérique complémentaire faite avec l'application Simulink de Matlab a permis de confirmer les résultats obtenus.

---

## APPORT PEDAGOGIQUE DE L'ETUDE DES INTERACTIONS DYNAMIQUES DANS UN SYSTEME BIOLOGIQUE

---

L'apport pédagogique d'un travail scientifique est l'ensemble des techniques dégagées par celui-ci dans le but de favoriser la compréhension voir même la résolution des problèmes liés à l'apprentissage de la discipline cadre dudit mémoire. Le mémoire en général nous a permis en temps que futur enseignant de nous initier véritablement à la recherche afin de faire bénéficier nos apprenants. Quant-au thème proprement dit, il nous permet maintenant d'appréhender plus efficacement et sereinement certains thèmes comme le thème II du programme de physique de la classe de Terminale scientifique de l'enseignement secondaire général qui porte sur les circuits électriques et le thème II du programme de physique de la classe de première scientifique de l'enseignement secondaire général qui porte cette fois ci sur l'énergie électrique et l'étude de quelques dipôles électrique. Ce thème permet de mieux expliquer la notion de production du courant alternatif en classe de quatrième, troisième et de première scientifique.

---

## CONCLUSION GÉNÉRALE

---

Dans le cadre du travail de ce mémoire, il était question de concevoir numériquement un système électronique de suivi de l'évolution du paludisme dans une population à partir des équations régissant la dynamique du paludisme. Après avoir fait un parcours panoramique sur l'épidémiologie de cette maladie, nous avons au chapitre 1, présenté les techniques analytiques utiles à l'étude de sa dynamique. Il était surtout question de présenter les techniques d'études des systèmes dynamiques, plus précisément les conditions de stabilisation du système et les lois d'évolution des différents bio-acteurs intervenants dans les systèmes biologiques considérés. Dans le chapitre deux, nous avons appliqué les méthodes développées au chapitre un pour réaliser les analyses numériques du système biologique et comparé avec le système électronique équivalent. Après avoir ainsi ressorti les méthodes d'usages adéquates pour la représentation des systèmes, nous avons montré les conditions de passage d'un système dynamique à un système électronique. Le chapitre trois était consacré au développement des méthodes d'approche numérique. Dans ce cadre nous avons utilisé un logiciel de génération des composants en vue de représenter un système dynamique. Ceci a été fait sous le logiciel Matlab Simulink. Dans cette analyse, nous avons fait des observations suivantes : Les analyses biologiques étaient en accord avec celles observées à partir du système électronique généré. Ce qui veut dire qu'un système biologique peut être approché par un système électronique. Ceci constitue une avancée importante dans l'électronique médicale, puis précisément dans le domaine de l'électrophysiologie présentant des applications importantes dans la médecine.

---

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

Adamou O. (2009), Étude de quelques modèles épidémiologiques par les méthodes du calcul formel. Thèse Ph.D, Université de Niamey, faculté des sciences, Niger.

Alan S. et al (1999), Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, SIAM Rev., 41, pp. 3-44 (electronic).

Arino J. (2013), Quelques notions d'épidémiologie mathématique, Université de MANITOBA, institut des sciences mathématiques.

Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (2014), polycopie nationale.

Baudon D. et al (1996), En Afrique le paludisme urbain est le paludisme de demain, med. Trop.56.

Benhammadi (2007), Processus stochastique de population : Applications à la théorie stochastique des épidémies cas du SIDA. Thèse Ph.D, Université Mentouri de Constantine.

Bisseye C. (2011), Réponses immunes humorales et cellulaires dirigées contre les antigènes de Plasmodium falciparum candidats vaccins dans une zone d'endémie palustre à transmission saisonnière. Thèse Ph.D, Université de Ouagadougou, Faculté de Médecine, Burkina Fasso.

Chedli A. et al (1986), Les campagnes d'éradication du paludisme en Tunisie : historique et situation actuelle. Arch Inst Pasteur Tunis.

Clairambault J. (2009), Modélisation dans le domaine biomédical [physiologie et biotechnologies] : Introduction à la biologie mathématique, ECP.

Coppel W. (1965), Stability and Asymptotic behavior of Differential Equations , D.C.Health and company Boston.

Cuzin L. et al (2015), Épidémiologie des maladies infectieuses. Encycl. Med chir.

- Derdei B. (2013), Étude de modèles épidémiologiques : Stabilité, observation et estimation de paramètres. Thèse Ph.D, Université de Lorraine, Faculté des Sciences, France.
- Dietz K. et al (2002), epidemiological model revisited, *Math. Biosci.*, 180, pp. 1-21.
- Dimi J. (2006), Analyse de modèles épidémiologiques : Applications à des modèles parasitaires, à la fièvre hémorragique Ebola. Thèse Ph.D Université Paul Verlaine de METZ, faculté des sciences, Cameroun.
- Hisakado M. (1997) , *Physics Letters A* 87-93 227.
- Kally K. (2011), Évaluation de l'impact d'une pulvérisation intradomiciliaire en saison sèche sur la transmission du palu. Thèse Ph.D, Université de Bamako, Faculté de Médecine, Mali.
- Kinyanjui S. et al (2003) , Kinetics of antibody responses to Plasmodium falciparum-infected erythrocyte variant surface antigens, *J. Infectious Diseases*, 187, pp. 667-674.
- Koella J. (1991), On the use of mathematical models of malaria transmission. *Acta Trop.* ;49 :1-25.
- Kohler C.(2009), Les cellules sanguines. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) Université Médicale Virtuelle Francophone.
- Makhtar D. (2010), Relation Homme-Vecteur au cours du paludisme : développement d'un nouvel outil immuno épidémiologique évaluant l'efficacité de la lutte anti-vectorielle. Thèse Ph.D, Université Cheikh Anta Diop de DAKAR, Sénégal.
- Mbang J. (2009), Analyse de la stabilité des modèles intra-hôtes avec retard : application à des modèles intra-hôtes du paludisme et du V.I.H-1. Thèse Ph.D, Université Paul Verlaine de Metz- Université de Yaoundé 1, Cameroun.
- MINSANTE, INS, PNL (Aout 2013), Enquête post campagne sur l'utilisation des moustiquaire imprégnées à longue durée d'action.
- Noel P. (2007), Dynamique de modèles épidémiologiques Applications au cas du virus du Nil occidental. Mémoire de maitrise, Université LAVAL, QUEBEC.
- Plan Stratégique National de Lutte contre le Paludisme 2011-2015(rapport). [www.minsante.gov.com](http://www.minsante.gov.com).
- Radio physique vol x-radioprotection (2011), IRA/HESAVTRM.

Ross R. (1911), The prevention of malaria, John Murray.

Sallet G. (2010) Modélisation et simulation en épidémiologie, INRIA et IRD.

Siala E. et al (2005 ), Paludisme à Plasmodium malariae, une rechute 20 ans après un séjour en zone impaludée. Presse Méd ; 34 : 371-2.

Sommene H. (2015), Développement et analyse par les circuits électroniques de la dynamique intra-hôte de l'infection à plasmodium. DIPES II, Université de Yaoundé I, E.N.S, Cameroun.

Stefani A. (2011),Épidémiologie du paludisme et environnement. Thèse Ph.D, Université des Antilles et de la Guyane, France.

Szeless T. (2009), De l'infection à la maladie, un processus mal connu : l'exemple du paludisme dans une zone endémique d'Afrique sub-saharienne. Thèse de doctorat : Université de Genève, no. Méd. 10609.

Tewa J. (2007), Analyse globale des modèles épidémiologiques multi-compartimentaux : Application à des modèles intra-hôtes du paludisme et de V.I.H. Thèse Ph.D, Université de METZ, Faculté de Science, France.

Yacouba S. (2010), Épidémiologie du paludisme dans la population rurale de Kollé et péri urbaine de Sotuba. Thèse Ph.D, université de Bamako, faculté de médecine, Mali.

Zdravkovic S. et al (2006) , Physical Review E 73, 031906.

Zongo P. (2009), Modélisation mathématique de la dynamique de transmission du paludisme. Thèse Ph.D, Université de Ouagadougou, Faculté des Sciences, Burkina fasso.