



HAL
open science

Un système de réaction-diffusion modélisant la propagation de la résistance à un médicament antipaludique

Nicolas Bacaër, Cheikh Sokhna

► **To cite this version:**

Nicolas Bacaër, Cheikh Sokhna. Un système de réaction-diffusion modélisant la propagation de la résistance à un médicament antipaludique. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2005, 2, pp.227-238. hal-01383648v2

HAL Id: hal-01383648

<https://hal.science/hal-01383648v2>

Submitted on 9 Dec 2018 (v2), last revised 9 Jan 2023 (v4)

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Un système de réaction-diffusion modélisant la propagation de la résistance à un médicament antipaludique *

NICOLAS BACAËR

Institut de Recherche pour le Développement
32 avenue Henri Varagnat, 93143 Bondy Cedex, France
Courriel : nicolas.bacaer@ird.fr

CHEIKH SOKHNA

Laboratoire de Paludologie, Institut de Recherche pour le Développement
B.P. 1386, Dakar, Sénégal
Courriel : Cheikh.Sokhna@ird.sn

Résumé

On développe un modèle mathématique représentant la diffusion de la résistance à un médicament antipaludique. La résistance ne peut se propager que si la reproductivité nette des parasites résistants est supérieure à la reproductivité nette des parasites sensibles, qui dépend de la fraction des personnes infectées qui sont traitées avec le médicament antipaludique. À la suite d'une étude linéarisée et de simulations numériques, on conjecture une expression pour la vitesse de propagation de la résistance. Elle dépend du rapport des deux reproductivités nettes, du coefficient de diffusion des moustiques, de la mortalité des moustiques infectés par les parasites résistants et du taux de guérison des personnes non immunisées infectées par les parasites résistants.

Zusammenfassung

Ein mathematisches Modell beschreibt die Ausbreitung der Resistenz gegen ein Malariamedikament. Die Resistenz kann sich nur dann ausbreiten, wenn die Nettoreproduktionsrate resistenter Parasiten größer ist als die Nettoreproduktionsrate empfindlicher Parasiten, die vom Anteil der Infizierten abhängt, die mit dem Malariamedikament behandelt werden. Nach einer linearisierten Studie und numerischen Simulationen wird ein Ausdruck für die Ausbreitungsrate des Widerstands vermutet. Sie hängt vom

* A reaction-diffusion system modeling the spread of resistance to an antimalarial drug. Math. Biosci. Engin. 2 (2005) 227-238.

Verhältnis der beiden Nettoerproduktionsraten, dem Moskitodiffusionskoeffizienten, der Mortalität von Moskitos, die mit resistenten Parasiten infiziert sind, und der Heilungsrate von nicht-immunen Personen ab, die mit resistenten Parasiten infiziert sind.

1 Introduction

Le paludisme est une maladie parasitaire transmise à l'homme par la piqûre de moustiques. Il y a plusieurs centaines de millions de cas de paludisme chaque année, qui causent environ deux millions de décès. La mort peut être évitée par l'utilisation de médicaments antipaludiques, mais leur efficacité a beaucoup baissé au cours des dernières décennies. En effet, les parasites avec des gènes particuliers de résistance à un médicament survivent au traitement. À cause de cet avantage sélectif et de la mobilité des hommes et des moustiques, les gènes peuvent se propager dans les populations sur de grandes zones. [1, p. 608] montre ainsi une carte de la propagation de la résistance à la chloroquine, le médicament antipaludique le plus répandu, du début des années 1960 à la fin des années 1980 en Amérique du Sud, en Asie du Sud-Est et en Afrique. La montée de la résistance est responsable d'un accroissement considérable de la mortalité [18]. Dans certaines zones avec un pourcentage élevé de résistance à la chloroquine, des personnels de santé ont utilisé des médicaments de substitution tels que la sulphadoxine-pyriméthamine; mais de la résistance à ces nouveaux médicaments a également émergé [4]. Les dérivés de l'artémisinine, qui sont produits avec une plante chinoise traditionnelle, semblent actuellement être les seuls médicaments antipaludiques à être efficaces pour les prochaines années. Pour les autorités de santé publique, trouver de l'argent pour remplacer les médicaments inefficaces par des médicaments efficaces mais plus onéreux, tout en essayant d'éviter ou au moins de retarder l'apparition de résistances, est devenu un enjeu important.

D'un point de vue théorique, l'introduction de nouveaux médicaments antipaludiques peut être vue comme un problème de contrôle optimal d'un système dynamique complexe (qui inclut les hommes, les moustiques, les parasites sensibles et les parasites résistants) avec des contraintes économiques (prix des médicaments, budget pour la lutte contre le paludisme) et un contrôle variable (le pourcentage de cas de paludisme traités avec le nouveau médicament). La modélisation de ces différents ingrédients peut aider les personnes qui conseillent les autorités de santé publique dans les pays où le paludisme est endémique. [2, 10] ont déjà développé des modèles épidémiologiques pour le paludisme résistant; [11] a étudié les contraintes économiques. Mais les modèles utilisés dans ces articles ne contenaient pas de dimension spatiale, ou seulement sous la forme de deux zones disjointes reliées par des migrations [10].

Cet article présente un modèle pour la propagation de la résistance dans des populations spatialement inhomogènes mais laisse les aspects économiques de côté. Le modèle commence avec quelques parasites résistants qui ont été introduits dans une zone par des hommes mais considère ensuite la zone comme

fermée aux migrations ; il se concentre sur la diffusion de la résistance due à la mobilité des moustiques, qui peuvent explorer quelques kilomètres carrés pendant leur vie. Puisque la plupart des piqûres se produisent la nuit, période d'activité des moustiques anophèles femelles qui sont le vecteur du paludisme, et puisque les personnes dorment en général au même endroit chaque nuit, on néglige la mobilité humaine en première approximation. Bien sûr, la propagation de la résistance fait intervenir plusieurs phénomènes. Certains se retrouvent dans le modèle, tandis que d'autres sont omis pour pouvoir analyser le modèle mathématiquement (exemples : la génétique de la reproduction sexuelle des parasites [7] et la variabilité génétique dans la population humaine [5]).

Le modèle est un système d'équations aux dérivées partielles. On suppose que le vol des moustiques suit un mouvement brownien de sorte qu'un terme classique de diffusion apparaît dans les équations qui gouvernent la densité de moustiques. Le modèle est non linéaire à cause des termes de « réaction » qui représentent la transmission de la maladie. Le modèle appartient ainsi à la famille des systèmes de réaction-diffusion. Ces systèmes ont été beaucoup étudiés dans le domaine des biomathématiques. Les premiers travaux remontent à Ronald A. Fisher [6], qui s'intéressait déjà à l'onde de propagation d'un gène avantageux. Le sujet s'est beaucoup développé après ce travail pionnier avec des modèles plus complexes, de nouveaux domaines d'application (la morphogénèse, la propagation géographique d'épidémies telles que la peste et la rage [13]) et des outils mathématiques plus sophistiqués [15]. Cependant, il semblerait que ce type de modèle n'ait pas encore été utilisé pour la propagation de la résistance à un médicament antipaludique, quoique un système intégro-différentiel pour la propagation des épidémies de paludisme (*sans* résistance) se trouve dans [14].

Notre système d'équations de réaction-diffusion a des ondes progressives comme solutions, ce qui ressemble à la propagation géographique de la résistance à un médicament antipaludique (chloroquine, sulphadoxine-pyriméthamine ou autres). L'objectif principal de cet article est de trouver une expression pour la vitesse de propagation v^* ; on peut alors voir comment cette expression dépend des paramètres du modèle car certains d'entre eux peuvent être modifiés par décision, comme la fraction f de personnes infectées qui sont traitées avec le médicament antipaludique. Le résultat donne une expression quantitative du fait qualitativement bien connu que v^* est une fonction croissante de f .

On espère que cette expression permettra de mieux comprendre le problème plus complexe de contrôle optimal, à savoir trouver le niveau de résistance au-dessus duquel des médicaments peu coûteux mais partiellement inefficaces doivent être remplacés par des médicaments plus coûteux mais efficaces ; cette question est d'un intérêt plus pratique et sujet à dispute [3].

La section 2 présente le modèle. On étudie les états d'équilibre et leur stabilité dans la section 3. Dans la section 4, on linéarise le système et l'on obtient une expression pour la vitesse des ondes progressives qui représentent la propagation de la résistance aux médicaments antipaludiques. Cette expression n'est valide que si la « conjecture linéaire » est correcte [19, 12]. Des simulations numériques semblent confirmer la validité de cette conjecture pour notre modèle ; les résultats sont discutés dans la section 5. D'un point de vue

mathématique, le style reste informel et plus proche de celui utilisé dans [13]. On peut espérer que des travaux futurs rempliront les trous dans la preuve.

2 Le modèle

Il y a deux variables indépendantes : t (le temps) et x (une variable spatiale unidimensionnelle). La réduction à une dimension signifie que l'on s'intéresse à la propagation d'ondes planes le long d'une direction. Les inconnues sont :

$S(t, x)$: proportion des gens non immunisés et non infectés ;

$I_1(t, x)$: proportion des gens non immunisés qui sont infectés par des parasites sensibles ;

$I_2(t, x)$: proportion des gens non immunisés qui sont infectés par des parasites résistants ;

$R(t, x)$: proportion des gens immunisés et non infectés ;

$J(t, x)$: proportion des gens immunisés et infectés ;

$s(t, x)$: proportion de moustiques non infectés ;

$i_1(t, x)$: proportion de moustiques infectés par des parasites sensibles ;

$i_2(t, x)$: proportion de moustiques infectés par des parasites résistants.

La densité P de personnes et la densité m de moustiques sont des constantes indépendantes de t et de x . Le paramètre principal du modèle est f , la fraction des gens non immunisés qui sont infectés et traités avec le médicament antipaludique. Insistons sur certaines des hypothèses simplificatrices de ce modèle compartimental :

- L'immunité est soit présente soit absente (au lieu d'être un processus progressif) et donne une protection complète contre le paludisme (au lieu d'une protection partielle).
- Seules les personnes malades à cause du paludisme (donc non immunisées et infectées) prennent le médicament antipaludique ; c'est bien sûr une hypothèse assez simple vu que les symptômes non spécifiques du paludisme conduisent souvent les personnes qui vivent dans des zones de paludisme endémique à prendre des médicaments antipaludiques même lorsque leur maladie n'est pas due au paludisme.
- Les personnes et les moustiques peuvent être infectés soit par des parasites sensibles, soit par des parasites résistants, mais pas par les deux à la fois.

Ces hypothèses ont pour conséquence qu'il n'est pas nécessaire de distinguer dans le modèle les personnes immunisées infectées par des parasites sensibles de celles infectées par des parasites résistants. En ce qui concerne les hommes et leurs interactions avec les parasites, notons

c : le taux auquel les personnes non immunisées et infectées acquièrent l'immunité ;

e : le taux auquel les personnes immunisées et non infectées perdent leur immunité ;

b : le taux auquel les personnes non immunisées guérissent si elles n'utilisent pas de médicament antipaludique ou si elles utilisent ce médicament alors qu'elles sont infectées par des parasites résistants ;

\hat{b} : le taux auquel les personnes non immunisées et infectées par les parasites sensibles guérissent si elles utilisent le médicament ($\hat{b} > b$);
 \bar{b} : le taux auquel les personnes immunisées et infectées guérissent ($\bar{b} > b$);
 T_1 (resp. T_2) : la période de latence avant d'être infectieux chez les personnes infectées par les parasites sensibles (resp. résistants);
 μ : la mortalité humaine;
 ν : la mortalité due au paludisme des personnes infectées non immunisées.

Le taux moyen de guérison des personnes non immunisées infectées par les parasites sensibles est $(1 - f)b + f\hat{b}$. Notons

$$b_1 = (1 - f)b + f\hat{b} + c + \mu + \nu, \quad b_2 = b + c + \mu + \nu.$$

En ce qui concerne les moustiques et leurs interactions avec les parasites, notons

d : la diffusion des moustiques;
 b'_1 : la mortalité des moustiques infectés par des parasites sensibles;
 b'_2 : la mortalité des moustiques infectés par les parasites résistants;
 T'_1 (resp. T'_2) : la période latente avant de devenir infectieux des parasites sensibles (resp. résistants) dans les moustiques.

En ce qui concerne l'interaction entre les hommes et les moustiques, notons

k : le nombre de piqûres par unité de temps des moustiques (le nombre de piqûres par personne par unité de temps est km/P);
 p (resp. \bar{p}) : la probabilité qu'une piqûre d'un moustique infectieux sur une personne non immunisée (resp. immunisée) et non infectée conduise à l'infection de la personne ($\bar{p} < p$);
 p' : la probabilité qu'une piqûre d'un moustique non infecté sur une personne infectieuse conduise à l'infection du moustique.

Posons

$$\pi_1 = p \exp(-b'_1 T'_1), \quad \bar{\pi}_1 = \bar{p} \exp(-b'_1 T'_1), \quad \pi'_1 = p' \exp(-b_1 T_1),$$

$$\pi_2 = p \exp(-b'_2 T'_2), \quad \bar{\pi}_2 = \bar{p} \exp(-b'_2 T'_2), \quad \pi'_2 = p' \exp(-b_2 T_2).$$

Ces paramètres ont la signification suivante :

π_1 (resp. π_2) : probabilité qu'une piqûre de moustique infecté par des parasites sensibles (resp. résistants) infecte une personne *non immunisée* et non infectée;
 $\bar{\pi}_1$ (resp. $\bar{\pi}_2$) : probabilité qu'une piqûre de moustique infecté par des parasites sensibles (resp. résistants) infecte une personne *immunisée* et non infectée ($\bar{\pi}_1 < \pi_1, \bar{\pi}_2 < \pi_2$);
 π'_1 (resp. π'_2) : probabilité qu'une piqûre de moustique non infecté sur une personne non immunisée et infectée par les parasites sensibles (resp. résistants) conduise à l'infection du moustique.

De plus, on fait l'hypothèse simplificatrice que les personnes immunisées et infectées ne peuvent infecter les moustiques.

Le modèle est schématisé dans la figure 1. Il est très simplifié; de nombreux détails du cycle de transmission ont été omis. En particulier, on a omis les œufs et la période larvaire du cycle de vie des moustiques; à la place, on suppose que

l'éclosion de nouveaux moustiques adultes compense la mortalité de sorte que la densité m des moustiques adultes est constante. Cependant, l'objectif ici est de garder le modèle assez simple pour pouvoir être analysé mathématiquement. Pour simplifier les notations, posons

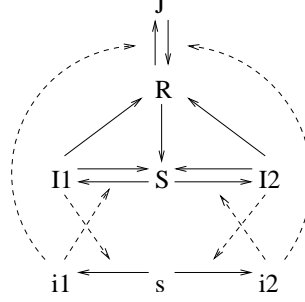


FIGURE 1 – Compartiments du modèle, transitions possibles (lignes continues) et transmission des parasites (lignes en pointillé).

$$\begin{aligned} a_1 &= k \pi_1 \frac{m}{P}, & a'_1 &= k \pi'_1, & \bar{a}_1 &= k \bar{\pi}_1 \frac{m}{P}, \\ a_2 &= k \pi_2 \frac{m}{P}, & a'_2 &= k \pi'_2, & \bar{a}_2 &= k \bar{\pi}_2 \frac{m}{P}. \end{aligned}$$

La formulation mathématique du modèle est un système d'équations aux dérivées partielles avec les hommes d'un côté,

$$\frac{\partial I_1}{\partial t} = a_1 S i_1 - b_1 I_1 \quad (1)$$

$$\frac{\partial I_2}{\partial t} = a_2 S i_2 - b_2 I_2, \quad (2)$$

$$\frac{\partial R}{\partial t} = c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \quad (3)$$

$$\frac{\partial J}{\partial t} = \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J, \quad (4)$$

et les moustiques de l'autre

$$\frac{\partial i_1}{\partial t} = a'_1 s I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2}, \quad \frac{\partial i_2}{\partial t} = a'_2 s I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{\partial^2 i_2}{\partial x^2}. \quad (5)$$

Rappelons que $S = 1 - I_1 - I_2 - R - J$ et que $s = 1 - i_1 - i_2$.

3 États d'équilibre

Étudions tout d'abord les états d'équilibre qui ne dépendent pas de x . Il y a l'équilibre trivial où I_1, I_2, R, J, i_1 et i_2 sont nuls, ce qui correspond à la

situation où le paludisme a été éradiqué. Sa stabilité dépend du signe des valeurs propres de la matrice obtenue en linéarisant le système près de $(0, 0, 0, 0, 0, 0)$, à savoir avec les inconnues dans l'ordre $[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2]$,

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 & -b_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c & -(e + \mu) & \bar{b} & 0 & c \\ 0 & 0 & 0 & -(\bar{b} + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres sont $-(e + \mu)$, $-(\bar{b} + \mu)$ et les valeurs propres des deux sous-matrices

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 \\ a_1 & -b_1 \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 \\ a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

Définissons la reproductivité nette des parasites sensibles et résistants par

$$\alpha_1 = \frac{a_1 a'_1}{b_1 b'_1}, \quad \alpha_2 = \frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2}.$$

L'équilibre trivial est stable (toutes les valeurs propres sont négatives) si $\alpha_1 < 1$ et $\alpha_2 < 1$; il est instable (au moins une valeur propre est positive) si $\alpha_1 > 1$ ou $\alpha_2 > 1$.

Lorsque $\alpha_1 > 1$, il existe un autre état d'équilibre. Posons

$$\beta_1 = \frac{b'_1}{a'_1}, \quad \gamma_1 = \beta_1 \frac{c}{e + \mu}, \quad \delta_1 = \gamma_1 \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu}, \quad \varepsilon_1 = \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu} \frac{\mu}{e + \mu}.$$

Il est défini par $i_1 = i_1^*$, $I_1 = I_1^*$, $R = R_1^*$, $J = J_1^*$, $i_2 = 0$ et $I_2 = 0$, où i_1^* est la racine positive de

$$(\delta_1 + \varepsilon_1 + \beta_1 \varepsilon_1) i_1^2 + \left(1 + \beta_1 + \gamma_1 + \varepsilon_1 \left(\frac{1}{\alpha_1} - 1\right)\right) i_1 + \frac{1}{\alpha_1} - 1 = 0, \quad (6)$$

et

$$I_1^* = \beta_1 \frac{i_1^*}{1 - i_1^*}, \quad R_1^* = \frac{\gamma_1 I_1^*}{\beta_1 (1 + \varepsilon_1 i_1^*)}, \quad J_1^* = \frac{\delta_1 R_1^* i_1^*}{\gamma_1}. \quad (7)$$

Cet équilibre correspond à la situation où tous les parasites sont sensibles. Sa stabilité dépend du signe des valeurs propres de la matrice obtenue en linéarisant le système près de $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$, à savoir

$$\begin{pmatrix} -(b'_1 + a'_1 I_1^*) & a'_1 s_1^* & 0 & 0 & -a'_1 I_1^* & 0 \\ a_1 S_1^* & -(b_1 + a_1 i_1^*) & -a_1 i_1^* & -a_1 i_1^* & 0 & -a_1 i_1^* \\ -\bar{a}_1 R_1^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_1 i_1^*) & \bar{b} & -\bar{a}_2 R_1^* & c \\ \bar{a}_1 R_1^* & 0 & \bar{a}_1 i_1^* & -(\bar{b} + \mu) & \bar{a}_2 R_1^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

où par commodité on a posé $s_1^* = 1 - i_1^*$ et $S_1^* = 1 - I_1^* - J_1^* - R_1^*$. Les valeurs propres de la sous-matrice 2×2

$$\begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

qui sont aussi des valeurs propres de la matrice complète, sont

$$-\frac{1}{2}(b_2 + b'_2) \pm \frac{1}{2} \sqrt{(b_2 + b'_2)^2 - 4[b_2 b'_2 - a_2 a'_2 s_1^* S_1^*]}.$$

Pour cet équilibre, on voit facilement que $s_1^* S_1^* = \frac{b_1 b'_1}{a_1 a'_1}$. Donc si $\alpha_1 < \alpha_2$, une valeur propre de la sous-matrice 2×2 est positive, de sorte que l'équilibre est instable.

De même, si $\alpha_2 > 1$, il y a un autre état d'équilibre, défini par $i_1 = 0$, $I_1 = 0$, $R = R_2^*$, $J = J_2^*$, $i_2 = i_2^*$ et $I_2 = I_2^*$. Les formules sont les mêmes que ci-dessus, sauf que a'_1 est remplacé par a'_2 , b'_1 par b'_2 , et \bar{a}_1 par \bar{a}_2 (β_1 , γ_1 , δ_1 et ε_1 sont remplacés par β_2 , γ_2 , δ_2 et ε_2). Cet équilibre correspond à la situation où tous les parasites sont résistants. La linéarisation du système près de cet équilibre montre qu'il est instable si $\alpha_1 > \alpha_2$.

Ces résultats suggèrent que lorsque $\alpha_1 > 1$ et $\alpha_2 > 1$, $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ est stable si $\alpha_1 > \alpha_2$, et $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ est stable si $\alpha_2 > \alpha_1$.

REMARQUE. Dans le modèle simplifié où l'immunité n'est pas prise en compte ($c = 0$, $\bar{a}_1 = 0$), on obtient

$$i_1^* = \frac{1 - 1/\alpha_1}{1 + \beta_1}, \quad I_1^* = \frac{\alpha_1 - 1}{\alpha_1 + 1/\beta_1}.$$

Ce sont les formules (14.5) et (14.6) dans [1], qui appelle $1/\beta_1 \ll$ l'indice de stabilité de Macdonald ».

4 Ondes progressives

Lorsque des parasites résistants apparaissent quelque part, ils commencent à se propager à cause de la pression sélective du médicament. L'objectif de cette section est de calculer la vitesse de propagation en fonction des paramètres. On suppose que $\alpha_2 > \alpha_1 > 1$. L'équilibre trivial et l'équilibre $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ sont instables, tandis que l'équilibre $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ est stable. On s'intéresse à l'évolution d'une petite perturbation (à support compact) de l'équilibre instable $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$, qui est indépendant de x , de sorte que $I_2(0, x) > 0$ (ou $i_2(0, x) > 0$) pour un certain x .

On s'attend à ce que cette petite perturbation se propage dans toutes les directions. Si l'on ne regarde qu'une direction de propagation, on observe une onde progressive. D'un point de vue mathématique, le système d'équations aux dérivées partielles (2)–(5) admet des solutions qui sont des ondes progressives s'il existe des fonctions positives d'une variable (encore appelées I_1 , I_2 , R , J , i_1

et i_2 avec un abus de notation) et un nombre $v > 0$ (dans le cas où l'onde se propage vers les x positifs) tels que

$$\begin{aligned} I_1(x, t) &= I_1(x - vt), & I_2(x, t) &= I_2(x - vt), & R(x, t) &= R(x - vt), \\ J(x, t) &= J(x - vt), & i_1(x, t) &= i_1(x - vt), & i_2(x, t) &= i_2(x - vt), \end{aligned}$$

avec les conditions au bord

$$\begin{aligned} I_1(z) &\rightarrow 0, & I_2(z) &\rightarrow I_2^*, & R(z) &\rightarrow R_2^*, \\ J(z) &\rightarrow J_2^*, & i_1(z) &\rightarrow 0, & i_2(z) &\rightarrow i_2^* \end{aligned}$$

quand $z \rightarrow -\infty$, et les conditions au bord

$$\begin{aligned} I_1(z) &\rightarrow I_1^*, & I_2(z) &\rightarrow 0, & R(z) &\rightarrow R_1^*, \\ J(z) &\rightarrow J_1^*, & i_1(z) &\rightarrow i_1^*, & i_2(z) &\rightarrow 0 \end{aligned}$$

quand $z \rightarrow +\infty$. Remplaçons ces solutions d'onde progressive dans le système (2)–(5). On obtient

$$\begin{aligned} -v \frac{dI_1}{dz} &= a_1 (1 - I_1 - I_2 - R - J) i_1 - b_1 I_1, \\ -v \frac{dI_2}{dz} &= a_2 (1 - I_1 - I_2 - R - J) i_2 - b_2 I_2, \\ -v \frac{dR}{dz} &= c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \\ -v \frac{dJ}{dz} &= \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J, \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} -v \frac{di_1}{dz} &= a'_1 (1 - i_1 - i_2) I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{d^2 i_1}{dz^2}, \\ -v \frac{di_2}{dz} &= a'_2 (1 - i_1 - i_2) I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{d^2 i_2}{dz^2}. \end{aligned}$$

Ce système s'écrit aussi comme un système d'équations différentielles ordinaires du premier ordre si l'on pose $j_1 = \frac{di_1}{dz}$ et $j_2 = \frac{di_2}{dz}$. Les solutions qui sont des ondes progressives correspondent à des orbites positives de ce nouveau système qui joignent l'équilibre $[i_1 = i_1^*, j_1 = 0, I_1 = I_1^*, R = R_1^*, J = J_1^*, i_2 = 0, j_2 = 0, I_2 = 0]$ à l'équilibre $[i_1 = 0, j_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^*, j_2 = 0, I_2 = I_2^*]$. Linéarisons près de ce dernier équilibre, on obtient la matrice

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{a'_1 I_1^* + b'_1}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a'_1 s_1^*}{d} & 0 & 0 & \frac{a'_1 I_1^*}{d} & 0 & 0 \\ -a_1 S_1^* & 0 & \frac{a_1 i_1^* + b_1}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & 0 & 0 & \frac{a_1 i_1^*}{v} \\ \frac{\bar{a}_1 R_1^*}{v} & 0 & \frac{-c}{v} & \frac{\bar{a}_1 i_1^* + e + \mu}{v} & \frac{-\bar{b}}{v} & \frac{\bar{a}_2 R_1^*}{v} & 0 & \frac{-c}{v} \\ \frac{-\bar{a}_1 R_1^*}{v} & 0 & 0 & \frac{-\bar{a}_1 i_1^*}{v} & \frac{\bar{b} + \mu}{v} & \frac{-\bar{a}_2 R_1^*}{v} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{b'_2}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a'_2 s_1^*}{d} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-a_2 S_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix}.$$

Pour que les orbites soient positives près de cet équilibre, il faut que les valeurs propres de la matrice soient toutes réelles. Considérons les valeurs propres de la sous-matrice

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ \frac{b'_2}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a'_2 s_1^*}{d} \\ \frac{-a_2 s_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix},$$

qui sont aussi des valeurs propres de la matrice complète. Elles sont les racines du polynôme $\chi(\lambda) = 0$, où

$$\chi(\lambda) = -\lambda^3 + \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}\right)\lambda^2 + \frac{b_2 + b'_2}{d}\lambda + \frac{b_2 b'_2}{v d} \left(\frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1\right).$$

PROPOSITION 1 *Il existe un unique $v^* > 0$ tel que le polynôme $\chi(\lambda)$ ait une racine double lorsque $v = v^*$. Posons*

$$y = \frac{b_2}{b'_2}, \quad z = \frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1.$$

Le polynôme

$$F(X) = [(1+y)^2 + 4yz]X^3 + 2[(1+y)^2(2+y) + 3(3+y)yz]X^2 + y^2[(1+y)^2 - 6z(3+y) - 27z^2]X - 4y^4z$$

a une unique racine positive X^ et*

$$v^* = \sqrt{b'_2 d X^*}.$$

Démonstration. Posons $\Lambda = \lambda - \frac{1}{3}\left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}\right)$. Alors $\chi(\lambda) = -\chi_1(\Lambda)$, où $\chi_1(\Lambda)$ est de la forme $\Lambda^3 + \mathcal{P}\Lambda + \mathcal{Q}$, avec \mathcal{P} et \mathcal{Q} qui dépendent des paramètres et de v . Le polynôme $\chi_1(\Lambda)$ a une racine double si et seulement si $4\mathcal{P}^3 + 27\mathcal{Q}^2 = 0$. Réordonnons cette condition. On trouve qu'elle équivaut à $F\left(\frac{v^2}{b'_2 d}\right) = 0$. La preuve que $F(X)$ a bien une unique racine positive est donnée en appendice.

Lorsque $v < v^*$, le polynôme $\chi(\lambda)$ a des valeurs propres complexes, de sorte que le système ne peut avoir d'onde progressive. Cette situation, comparée aux études sur les systèmes de réaction-diffusion dans lesquelles c'est la vitesse minimale qui est sélectionnée par le système [13], suggère ceci :

CONJECTURE 1 *La vitesse des ondes progressives est v^* .*

Une conjecture de ce genre est généralement appelée une « conjecture linéaire » pour les systèmes de réaction-diffusion, puisqu'on y aboutit en linéarisant le système non linéaire d'équations aux dérivées partielles près d'un équilibre. D'autres études [8] ont montré que pour certains modèles, cette conjecture n'est correcte que dans une certaine plage de valeurs des paramètres. [19] a donné des conditions suffisantes pour que la « conjecture linéaire » soit valable pour des systèmes coopératifs. Dans [12], ces conditions sont utilisées pour un système

compétitif qui peut être transformé par un changement d'inconnues en un système coopératif. Bien que notre modèle de compétition puisse aussi être transformé en un système coopératif comme dans [12], les conditions suffisantes de [19] appliquées ici deviennent très compliquées.

La figure 2 montre la vitesse sans dimension $v^*/\sqrt{b'_2 d} = \sqrt{X^*}$ en fonction de α_2/α_1 pour différentes valeurs de $y = b_2/b'_2$; elle est calculée en cherchant numériquement les racines de l'équation polynomiale du troisième degré $F(X) = 0$, pour en tirer la seule racine positive. Noter que $v^*/\sqrt{b'_2 d}$ semble être une fonction croissante de α_2/α_1 . Pour $y \ll 1$, on obtient l'expression approchée

$$X^* \underset{y \rightarrow 0}{\sim} \frac{-1 + 18z + 27z^2 + \sqrt{(-1 + 18z + 27z^2)^2 + 64z}}{8} y^2.$$

La figure montre aussi le résultat de simulations numériques du système non linéaire d'équations aux dérivées partielles. On tronque l'espace $-L < x < L$; on démarre d'une condition initiale qui est une fonction en escalier donnée par l'équilibre stable avec des parasites résistants pour $x < -L/2$ et par l'équilibre instable avec des parasites sensibles pour $x > -L/2$; on attend que l'onde progressive se stabilise; puis on estime numériquement la vitesse. Les points de la figure correspondent à $f = 30\%$, $f = 50\%$, $f = 70\%$ et $f = 100\%$. Les autres valeurs des paramètres sont les mêmes que dans la section 5 (en particulier, $y = 0,04$). Afin d'utiliser la même discrétisation avec $L = 1000$ km et $dx = 0,5$ km pour les différentes simulations, on a dû estimer la vitesse à différents instants quand f variait (à savoir après 50, 30, 20 et 15 ans). Dans chaque cas, la différence entre la vitesse numérique et la vitesse de la conjecture était inférieure à 1%. Les détails du programme (écrit avec le logiciel Scilab, www.scilab.org) se trouvent à l'adresse www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/linearconjecture.sci.

Ainsi les simulations tendent à confirmer la validité de la conjecture linéaire pour notre modèle ou au moins pour une certaine plage de valeurs des paramètres contenant les valeurs utilisées dans les simulations.

5 Discussion

Les caractéristiques principales du modèle sont :

- la résistance ne peut se propager que si la reproductivité nette α_2 des parasites résistants est supérieure à la reproductivité nette α_1 des parasites sensibles.
- Le rapport

$$\frac{\alpha_2}{\alpha_1} = \frac{\exp(-b'_2 T'_2)}{\exp(-b'_1 T'_1)} \times \frac{\exp(-b_2 T_2)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b'_1}{b_2 b'_2}$$

est une fonction croissante de la fraction f de personnes non immunisées et infectées qui ont accès aux médicaments antipaludiques, puisque $b_1 = b + c + \mu + \nu + f(\hat{b} - b)$. Lorsque $f = 0$, on a $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ puisque les parasites résistant au médicament sont rares avant que l'utilisation de ce

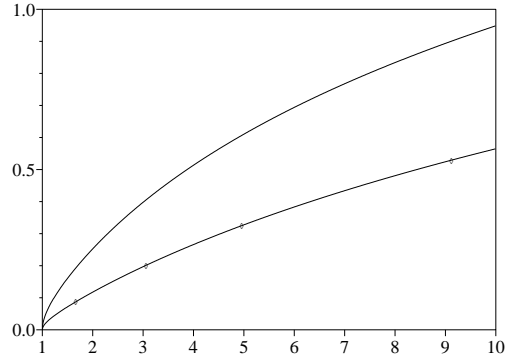


FIGURE 2 – La vitesse sans dimension $\sqrt{X^*} = v^*/\sqrt{b'_2 d}$ en fonction de α_2/α_1 pour différentes valeurs de $y = b_2/b'_2$, à savoir $y = 0,04$ (en bas) et $y = 0,1$ (en haut). Les points correspondent à des simulations numériques du système non linéaire d'équations aux dérivées partielles.

médicament ne se répande (le médicament a été inventé pour cette raison).

Si $\alpha_2/\alpha_1 > 1$ pour $f = 100\%$, alors il existe un seuil f^* tel que que la résistance se propage si $f > f^*$.

- La vitesse v^* à laquelle la résistance se propage dépend du rapport α_2/α_1 , de la mortalité b'_2 des moustiques infectés par des parasites résistants, du taux de guérison b_2 des personnes non immunisées et infectées par des parasites résistants, et du coefficient de diffusion des moustiques. C'est une fonction croissante de α_2/α_1 .
- La vitesse v^* ne dépend pas des paramètres qui concernent les personnes immunisées (\bar{a}_1 , \bar{a}_2 , e et \bar{b}). On pouvait s'y attendre puisque aucune pression sélective ne s'exerce sur les parasites lorsque leur hôte est une personne immunisée.
- Enfin v^* ne dépend pas de l'intensité de la transmission km/P .

Le résultat qualitatif, qui dit que la résistance se propage plus vite dans les zones avec un meilleur accès aux médicaments, est conforme aux études de terrain. Au Sénégal par exemple, un pays avec une population d'environ dix millions d'habitants, il y a environ un million de cas de paludisme chaque année, qui provoquent 8000 décès. La résistance à la chloroquine est apparue en 1988 à Dakar, la capitale ; elle a augmenté et s'est propagée depuis [16, 17]. À Mlomp, où un programme de distribution de la chloroquine a été conduit pendant de nombreuses années ($f \simeq 100\%$), l'émergence de la résistance à la chloroquine a été particulièrement rapide : pas de résistance en 1989, 10% en 1990, 51% en 1991, 71% en 1997. À Bandafassi au contraire, où il n'y avait pas de programme de ce genre, l'émergence a été beaucoup plus lente : premiers cas en 1993, 12% en 1994, 16% en 1995.

Ces données peuvent servir de comparaison avec notre modèle. Le tableau 1 montre des ordres de grandeur des paramètres nécessaires pour calculer la vitesse v^* (la mortalité a été négligée). Noter que l’infectiosité apparaît plus tôt ($T_2 < T_1$) chez les hommes infectés par les parasites résistants, comme suggéré dans les expériences résumées dans [9]. Pour que les paramètres s’accordent avec le fait que $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ quand $f = 0$, il faut que les moustiques infectés par des parasites résistants aient une mortalité supérieure ($b'_2 > b'_1$). La mortalité des moustiques infectés est aussi supérieure à celle des moustiques non infectés ($\simeq 0,1 \text{ jour}^{-1}$) tirée de [1]. On estime le coefficient de diffusion par la formule $d = L^2/t$, où $L \simeq 1 \text{ km}$ est le rayon de la zone qu’un moustique peut explorer pendant $t \simeq 1$ journée.

TABLE 1 – Estimations pour les paramètres nécessaires au calcul de la vitesse v^*

paramètre	symbole	estimation
mortalité des moustiques i_1	b'_1	$0,12 \text{ jour}^{-1}$
mortalité des moustiques i_2	b'_2	$0,2 \text{ jour}^{-1}$
taux de guérison des non immunisés	b	$0,005 \text{ jour}^{-1}$
taux de guérison avec le médicament	\hat{b}	$0,1 \text{ jour}^{-1}$
taux d’acquisition de l’immunité	c	$0,003 \text{ jour}^{-1}$
période de latence dans les moustiques	T'_1, T'_2	10 jours
période de latence chez les hommes I_1	T_1	10 jours
période de latence chez les hommes I_2	T_2	8 jours
diffusion des moustiques	d	$1 \text{ km}^2/\text{jour}$

Avec les estimations du tableau 1, on a $y = b_2/b'_2 = 0,04$. Si $f = 100\%$, alors $\alpha_2/\alpha_1 \simeq 9,1$ et $v^* \simeq 86 \text{ km/an}$. Si $f = 30\%$ (une estimation moyenne pour le Sénégal [20]), alors $\alpha_2/\alpha_1 \simeq 1,66$ et $v^* \simeq 14 \text{ km/an}$. Ainsi, avec ces choix de paramètres, la résistance se propage six fois plus vite dans une zone avec $f = 100\%$ que dans une zone avec $f = 30\%$. Le seuil f^* (qui correspond à $\alpha_1 = \alpha_2$) au-dessus duquel la résistance peut se propager est $17,6\%$ (une estimation plus raisonnable que les 89% de [10, figure 3]).

Enfin il faut insister sur le fait que notre modèle n’est qu’un pas dans le développement de modèles spatiaux réalistes de la diffusion de la résistance aux médicaments antipaludiques. On doit regarder les valeurs numériques précises sans oublier les nombreuses hypothèses simplificatrices du modèle; certaines pourraient être relâchées dans un travail à venir. Une autre direction serait d’inclure des inhomogénéités spatiales entre les villes et les campagnes, ou des changements temporels de la population humaine totale et des densités de moustiques. Pour la densité de moustiques en particulier, on n’a pas tenu compte des variations saisonnières, un facteur important au Sénégal, où la densité de moustiques dépend beaucoup de la pluviométrie.

Appendice

Le fait qu'il y ait une unique racine positive de $F(X) = 0$ découle d'un calcul élémentaire, en utilisant que $y > 0$ et $z > 0$ (cette dernière inégalité équivaut à $\alpha_2 > \alpha_1$). En effet, soient c_3, c_2, c_1 et c_0 les coefficients de X^3, X^2, X et 1 dans $F(X)$. Noter que $c_3 > 0, c_2 > 0$ et $c_0 < 0$. La dérivée $F'(X)$ est $3c_3X^2 + 2c_2X + c_1$. De simples inégalités montrent, en utilisant que $y > 0$ et $z > 0$, que le discriminant $c_2^2 - 3c_1c_3$ de $F'(X)$ est positif. Soient X_1 et X_2 les racines réelles de $F'(X)$. Alors $X_1 + X_2 = -2c_2/(3c_3) < 0$ et $X_1X_2 = c_1/(3c_3)$.

Si $c_1 \geq 0$, alors $X_1X_2 \geq 0$; donc $X_1 < 0$ et $X_2 \leq 0$. Dans ce cas, $F(X)$ est monotone pour $X > 0$ avec $F(0) = c_0 < 0, F'(0) = c_1 \geq 0$ et $F(X) \rightarrow +\infty$ quand $X \rightarrow +\infty$. Ainsi il y a une unique racine positive de $F(X)$.

Si $c_1 < 0$, alors $X_1X_2 < 0$; donc $X_1 < 0$ et $X_2 > 0$. Ainsi $F'(X)$ change de signe seulement une fois quand $X > 0$. Mais $F(0) = c_0 < 0, F'(0) = c_1 < 0$ et $F(X) \rightarrow +\infty$ quand $X \rightarrow +\infty$. Donc il y a une unique racine positive de $F(X)$ dans ce cas aussi.

Remerciements. Nicolas Bacaër remercie le département de mathématiques de l'université Cheikh Anta Diop à Dakar, où une partie de ce travail a été effectuée.

Références

- [1] R. M. Anderson et R. M. May, *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford, 1991.
- [2] S. J. Aneke, *Mathematical Modelling of Drug Resistant Malaria Parasites and Vector Populations*, *Math. Methods Appl. Sci.* 25, no. 4 (2002), 335–46.
- [3] A. Attaran, K. I. Barnes, C. Curtis, et al., *WHO, the Global Fund, and Medical Malpractice in Malaria Treatment*, *Lancet* 363, no. 9404 (2004), 237–40.
- [4] P. B. Bloland, *Drug Resistance in Malaria*, OMS, 2001.
- [5] Z. Feng, D. L. Smith, F. E. McKenzie et S. A. Levin, *Coupling Ecology and Evolution : Malaria and the S-Gene across Time Scales*, *Math. Biosciences* 189, no. 1 (2004), 1–19.
- [6] R. A. Fisher, *The Wave of Advance of Advantageous Genes*, *Ann. Eugenics* 7 (1937), 355–69.
- [7] I. M. Hastings, *Modelling Parasite Drug Resistance : Lessons for Management and Control Strategies*, *Trop. Med. Intern. Health* 6, no. 11 (2001), 883–90.
- [8] Y. Hosono, *The Minimal Speed of Traveling Fronts for a Diffusive Lotka-Volterra Competition Model*, *Bull. Math. Biol.* 60, no. 3 (1998), 435–48.

- [9] J. C. Koella, Costs and Benefits of Resistance against Antimalarial Drugs, *Parasitology Today* 14, no. 9 (1998), 360–64.
- [10] J. C. Koella et R. Antia, Epidemiological Models for the Spread of Antimalarial Resistance, *Malaria Journal* 2 (2003), 3.
- [11] R. Laxminarayan, *ACT Now or Later : the Economics of Malaria Resistance*, Resources for the Future, Washington D.C., 2003.
- [12] M. A. Lewis, B. Li et H. F. Weinberger, Spreading Speed and Linear Determinacy for Two-Species Competition Models, *J. Math. Biol.* 45, no. 3 (2002), 219–33.
- [13] J. D. Murray, *Mathematical Biology*, Springer-Verlag, New York, 1989.
- [14] S. Ruan et D. Xiao, Stability of Steady States and Existence of Traveling Waves in a Vector Disease Model, *Proc. Roy. Soc. Edinburgh (Section A)* 134 (2004), 991–1011.
- [15] J. Smoller, *Shock Waves and Reaction Diffusion Equations*, Springer-Verlag, New York, 1981.
- [16] C. S. Sokhna, J.-F. Molez, P. Ndiaye, B. Sane, et J.-F. Trape, Tests in vivo de chimiosensibilité de *Plasmodium Falciparum* à la chloroquine au Sénégal : évolution de la résistance et estimation de l'efficacité thérapeutique, *Bull. Soc. Path. Ex.* 90 (1997), 83–89.
- [17] J.-F. Trape, P. Agnamey, C. Enel, et al., Impact de l'introduction de l'association artesunate-amodiaquine sur l'évolution de la mortalité palustre en zone rurale au Sénégal, *Médecine Tropicale* 63 (2003), 301.
- [18] J.-F. Trape, G. Pison, M.-P. Preziosi, et al., Impact of Chloroquine Resistance on Malaria Mortality, *C. R. Acad. Sci. (Série III)* 321, no. 8 (1998), 689–97.
- [19] H. F. Weinberger, M. A. Lewis et B. Li, Analysis of Linear Determinacy for Spread in Cooperative Models, *J. Math. Biol.* 45, no. 3 (2002), 183–218.
- [20] OMS et UNICEF, *The Africa Malaria Report 2003*.