

**UNIVERSITÉ CADI AYYAD
FACULTE DES SCIENCES
SEMLALIA-MARRAKECH**

N° d'ordre : 245

THÈSE

Présentée à la Faculté, pour obtenir le grade de :

Docteur

UFR : Modélisation Informatique et Analyse Mathématique de Systèmes
Dynamiques

Spécialité : Mathématiques Appliquées

Titre

**Modélisation et étude de modèles mathématiques et
informatiques en épidémiologie : application à la dynamique
de transmission de la tremblante dans un troupeau ovin**

Par

Najat ZIYADI

DESA : Ingénierie Mathématique

Soutenue le : 15 Décembre 2008 devant la commission d'examen :

Président	El Hadi AIT DADS	Professeur à l'Université Cadi Ayyad, Maroc,
Rapporteur	Mostafa ADIMY	Professeur à l'Université de Pau et des Pays de l'Adour, France,
Examineur	Pierre AUGER	Directeur de recherche à l'Institut de Recherche pour le Développement, membre de l'Académie des Sciences, France,
Examineur	Moulay Lhassan HBID	Professeur à l'Université Cadi Ayyad, Maroc,
Rapporteur	Mohamed KHALADI	Professeur à l'Université Cadi Ayyad, Maroc,
Examinatrice	Béatrice LAROCHE	Maître de conférences à l'Université Paris-Sud, France,
Examineur	Lahcen MANIAR	Professeur à l'Université Cadi Ayyad, Maroc,
Examinatrice	Suzanne TOUZEAU	Chercheur à l'Institut National de la Recherche Agronomique, France.

Remerciements

Je sais que le mot "Merci" n'exprimera pas ma reconnaissance à l'égard de ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, mais au moins j'aurais la satisfaction de leur témoigner ma gratitude.

Je remercie mon Directeur de thèse **Pr. My Lhassan HBID** qui a accepté de diriger cette thèse. Il m'a guidée, encouragée, conseillée, accompagnée depuis le début de la thèse jusqu'à la fin. Ses qualités humaines et scientifiques ont été pour beaucoup dans l'élaboration de cette thèse. Les discussions qui ont été faites et qui ont pour origine sa longue expérience de recherche en dynamique de populations m'ont beaucoup apporté et aidé mon l'avancement. Son souci continuel à maintenir les conditions scientifiques et matérielles du laboratoire de Mathématiques et Dynamique de Populations **LMDP** m'ont permis de bénéficier d'un environnement de travail adéquat.

Mes remerciements vont également à **Dr. Suzanne TOUZEAU** pour sa disponibilité, sa gentillesse, son hospitalité et sa patience qu'elle a manifestées à mon égard durant tous les séjours que j'ai effectué dans son unité de recherche Mathématiques et Informatiques Appliquées **MIA** de l'Institut National de la Recherche Agronomique **INRA** de Jouy-en-Josas, France. Les discussions faites durant les longues journées de travail ont beaucoup contribué à l'élaboration de ce travail de thèse. Je la remercie aussi de m'avoir fait l'honneur de participer au Jury de soutenance.

Le **Pr. El Hadi AIT DADS** m'a fait le très grand honneur de présider le jury, je le remercie non seulement pour cela mais pour toutes les remarques et les conseils qu'il m'a faits.

C'est pour moi un grand honneur que le **Pr. Eva SANCHEZ**, professeur de l'Université Polytechnique de Madrid, Espagne, ait accepté de rapporter ma thèse.

Le **Pr. Mohamed KHALADI** m'a fait l'honneur de rapporter ma thèse et de prendre part au jury. Je tiens à le remercier pour cela et pour toutes ses discussions fructueuses et ses remarques judicieuses.

Je remercie sincèrement le **Pr. Mostafa ADIMY** de l'Université de Pau et des Pays de l'Adour, France, qui a rapporté ma thèse et qui a participé au jury.

Je remercie vivement le **Pr. Lahcen MANIAR** pour l'intérêt qu'il n'a cessé de porter à mon travail et pour ses remarques pertinentes. C'est un honneur pour moi qu'il soit dans le jury de ma thèse.

Le **Pr. Béatrice LAROCHE** de l'Université Paris-Sud, France, m'a honorée par sa participation au jury de thèse, je la remercie vivement.

Je remercie le **Pr. Pierre AUGER**, directeur du laboratoire de recherche **GEODES** et membre de l'Académie des Sciences, France qui m'a honorée d'être membre du jury de la thèse.

Je tiens à remercier vivement **Mr. Jean Pierre TREUIL** avec qui j'ai eu l'opportunité de travailler sur la partie informatique de la thèse. Son savoir et son hospitalité étaient toujours au rendez-vous durant toutes les longues journées de travail.

J'exprime ma gratitude au **Dr. Caroline Bidot** de l'unité de recherche **MIA** sur les discussions et les remarques qui m'ont permis de bien finaliser la partie informatique.

Je remercie **Dr. Said BOULITE** pour sa collaboration fructueuse sur une partie du travail mathématique. Les discussions que j'ai eu avec lui ont été très bénéfiques pour la réalisation de ce travail.

Il m'est aussi très agréable de pouvoir exprimer mes remerciements à tous les enseignants du laboratoire **LMDP**, en particulier **Pr. Hammadi BOUSLOUS** et **Pr. Khalil EZZINBI**, pour m'avoir soutenu durant toute la période de la préparation de la thèse.

Je remercie également **Mme. Kathy BAUMONT** du laboratoire de recherche **GEODES**, **Mme. Patricia POPHILAT** de l'unité de recherche **MIA** et **Mme. Amina MARGHADI** du laboratoire de recherche **LMDP** pour leur amitié et leur sympathie.

Je ne peux terminer cette partie des remerciements sans rendre hommage au défunt **Pr. Ovide ARINO** que j'ai connu au commencement de la thèse.

Mes sincères remerciements vont à tous les étudiants chercheurs pour le climat de fraternité qui a régné durant ces années d'initiation à la recherche.

Finalement, je dédie ce travail à mes chers parents qui m'ont accompagnée et soutenue à chaque instant. Je remercie mes frères et mes belles sœurs de m'avoir accueillie durant ces années d'étude. À toutes et à tous, je témoigne ma gratitude sur le soutien et la confiance dont ils m'ont honorée.

A mes parents,
A mes frères,
A ma famille.

Fiche représentative de la thèse

Nom et Prénom : ZIYADI Najat.

Intitulé de la thèse :

Modélisation et étude de modèles mathématiques et informatiques en épidémiologie : Application à la dynamique de la transmission de la tremblante dans un troupeau ovin.

Encadrant :

HBID My Lhassan,

Professeur de l'Enseignement Supérieur, Laboratoire de Mathématiques et Dynamique de populations (LMDP), Département de Mathématiques, Faculté des Sciences Semlalia Marrakech, Université Cadi Ayyad. Marrakech, Maroc.

Lieux de réalisation des travaux :

Laboratoire de Mathématiques et Dynamique de Populations (LMDP), Département de Mathématiques, Faculté des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc.

Unité de Mathématiques et Informatique Appliquées (MIA), Institut National de Recherche Agronomique (INRA), Jouy-en-Josas, France.

Laboratoire de Modélisation Mathématique et Informatique de Systèmes Complexes Naturels, Biologiques ou Sociaux (GEODES), Institut de Recherche pour le développement (IRD), Bondy, France.

Période de réalisation du travail de thèse : 2003 -2008.

Rapporteurs autres que l'encadrant :

KHALADI Mohamed,

Professeur de l'Enseignement Supérieur (PES), Laboratoire de Mathématiques et Dynamique de Populations (LMDP), Département de Mathématiques, Faculté des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc.

ADIMY Mostafa,

Professeur Habilité (PH), Laboratoire de mathématiques appliquées, CNRS UM R 5142, Université de Pau et des Pays de l'Adour, Pau, France.

SANCHEZ Eva,

Professeur de l'Enseignement Supérieur (PES), Universidad Politécnica de Madrid Departamento de Matemática Aplicada, ETSI Industriales, MADRID, SPAIN

Cadres de coopération ou de soutien :

Bourse d'allocation de Recherche de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), France, pour une durée de 2 ans.

Séjours financés par l'Institut National de Recherche Agronomique (INRA), France.

Travaux et résultats :

Publications :

Article : Ziyadi, N., Boulite, S., Hbid, M. L., Touzeau, S., 2008. Mathematical analysis of a pde epidemiological model applied to scrapie transmission. *Communications on Pure and Applied Analysis* 7(3) :659–675.

Rapport technique : Ziyadi, N., Touzeau, S., Treuil, J.-P., Bidot, C., Hbid, M. L., 2008. Modèle individu-centré de transmission de la tremblante dans un troupeau ovin. Rapport technique 2008-4, INRA, Unité MIA.

Prix scientifique

Prix Ovide Arino lors de la Première Conférence Internationale de la SFBT à Marrakech, en mai 2004.

Formations et écoles :

Colloque Epicasa 2007, " Formation thématique Introduction à l'épidémiologie : Modèles et Méthodes Mathématiques et Statistiques ", Casablanca, Maroc, 11/2007.

École du printemps : " Équations aux dérivées partielles non linéaires ", Marrakech, Maroc, 04/2008.

Présentation dans les conférences :

Titre : "Présentation et étude d'un modèle mathématique de la tremblante" Conférence : " Première Conférence Internationale de la Société Francophone de Biologie Théorique " (SFBT) à la Fac des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad à Marrakech 05/2004.

Titre : "Existence and uniqueness of solution for a mathematical model of the dynamics of scrapie disease in a sheep flock. Conférence : " Journées d'Analyse et Applications JAAP'05 " Beni Mellal, Maroc, 02/2005.

Titre : "Existence and uniqueness of solution for a mathematical model of the dynamics of scrapie disease in a sheep flock ". Conférence : " Deuxième Conférence Internationale sur les Phénomènes Non Linéaires : Modélisation et Analyse" à Errachidia 04/2005 Université Moulay Ismaïl, Maroc.

Titre : " Modélisation de la propagation intra-troupeau de la tremblante : approche individu-centrée " Conférence : Conférence Franco-phone sur la Modélisation Mathématique en Biologie et en Médecine 07/2006 à Craiova, Roumanie.

Titre : " Modélisation individu-centrée de la propagation intra-troupeau de la tremblante " Conférence : Journées des doctorants à l'unité MIA à Jouy-en-Josas 10/2006, Jouy-en-Josas, France.

Titre : "An individual based model to estimate scrapie transmission parameters within a sheep flock". Conférence : Marrakesh International Conference and Workshop on Mathematical Biology, Marrakech, Maroc, 01/2008.

Titre : " Semilinear problems with non-autonomous boundary conditions : application to scrapie epidemiological model ". Conférence : Journées Internationales de Mathématiques Appliquées de Safi JMASA, Safi, 06/2008, Safi, Maroc.

Participation aux conférences :

Conférence : Participation à la deuxième conférence internationale d'Alcala à Madrid, sur l'écologie mathématique, 09/2003.

Journées : Participation aux Journées de Mathématiques à la mémoire du Professeur Ovide Arino à la Fac des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc, Janvier 2004.

Workshop : Participation au " 3ème Workshop international sur la dynamique des populations Marines : Description et Modèles " à Marrakech 03/ 2005, Marrakech, Maroc

Assemblée général : Participation à l'assemblée générale du département MIA 10/2005 au Cap d'Agde, France.

Workshop : Workshop sur l'état de l'art de la modélisation dans le domaine des sciences à Casablanca le 11/2006, Maroc.

Colloque : 4ieme Colloque International sur les Problèmes Inverses, le Contrôle et l'Optimisation de Formes PICO'08, Marrakech 04/2008.

Résumé

L'objet de cette thèse est la modélisation et l'étude de modèles mathématiques et informatiques en épidémiologie, avec une application particulière : la propagation de la tremblante au sein d'un troupeau ovin. La tremblante est une encéphalopathie spongiforme transmissible, ou « maladie à prions », qui fait l'objet d'une surveillance accrue depuis la crise de la vache folle et que l'on cherche à éradiquer. La thèse combine deux approches de modélisation en épidémiologie. La première approche est fondée sur un modèle mathématique de dynamique de population de type SI (Susceptibles-Infectés), qui intègre en outre des composantes moins classiques, propres à la pathologie considérée et à la gestion du troupeau. La seconde repose sur un modèle individu-centré, avec une conception originale consistant à intégrer la généalogie exacte des animaux du troupeau.

La première partie de la thèse est consacrée à l'analyse mathématique du modèle de population. Il s'agit d'un modèle relativement réaliste, développé initialement par le groupe du Professeur M. Woolhouse de l'Université d'Édimbourg (Écosse). Il consiste en un système complexe d'équations aux dérivées partielles hyperboliques non linéaires, avec des conditions aux bords non autonomes et non linéaires. L'objectif est donc de procéder à l'analyse de ce modèle, en étudiant l'existence et l'unicité de solutions, ainsi que leur comportement asymptotique. L'analyse repose sur la théorie des semi-groupes, qui consiste à réécrire le modèle de façon simplifiée sous la forme d'un problème de Cauchy abstrait. Les premiers résultats portent sur un cas particulier du modèle EDP. Ils ont ensuite été étendus au modèle général.

La deuxième partie de la thèse consiste à élaborer un simulateur représentant la transmission de la tremblante au sein d'un troupeau, sous la forme d'un modèle individu-centré (MIC). Le MIC est développé en Java sous la plateforme Eclipse, à partir d'une interface mise au point par Jean-Pierre Treuil. Outre l'aspect programmation, cette étude comporte une réflexion méthodologique originale et intéressante sur la conception du MIC et sa confrontation aux données. Le MIC n'est pas classique, au sens où il intègre directement les données démographiques et ne simule que les processus épidémiologiques, qui ne sont que partiellement observables. Cette option de modélisation permet de mieux appréhender les paramètres épidémiologiques, mais elle nécessite des données de suivi de troupeau relativement complètes. Ces paramètres sont estimés par la minimisation d'un critère de distance aux données observées. La méthode implémentée est un algorithme de recherche aléatoire (par écart-type adaptatif), une méthode robuste permettant d'explorer un espace de paramètres borné. Un simulateur a ainsi été construit et calibré.

Abstract

The aim of this thesis work is the modelling and studying of mathematical and computer models in epidemiology, with a particular application: scrapie spread within a sheep flock. Scrapie is a transmissible spongiform encephalopathy or "prion disease", who makes the object of an heightened supervision since the crisis of the "mad cow" and which we seek to eradicate. The thesis combines two approaches of modelling in epidemiology. First approach is based on a mathematical model in population dynamics of type SI (susceptible/infected), which includes in addition non classical components, related to the pathology and the flock management. The second is based on an individual based model, with an original conception which consists of using the genealogy of flock animals.

The first part of thesis consecrated to the mathematical analysis of population model. It is a realistic model, initially developed by the group of the Professor M. Woolhouse of university of Edinburgh (Scotland). It consists of a complex system formed by nonlinear hyperbolic partial differential equations, equipped with nonlinear and nonautonomous boundary conditions. The purpose is to proceed to the analysis of that model, by studying the existence and the uniqueness of the solutions, as well as the asymptotic behavior. The analysis is based on the semigroup theory, which consists rewriting and simplifying the model as an abstract Cauchy problem. The results are about a particular case of the PDE model. They have been extended to the general model.

The second part of the thesis is about elaborating a simulator representing scrapie transmission within a flock, in the form of an individual-base model (IBM). The IBM is developed by JAVA under Eclipse platform, from an interface made by Jean-Pierre Treuil. Furthermore, the programming side, this study comprise an original and interesting methodological reflection on the IBM conception and confrontation with the data. The IBM is not classical, in the sense that it integrates directly the demographic data and simulate only the epidemiological processes, which are partially observable. This modelling option allows to better apprehend the epidemiological parameters, but a relatively complete flock follow-up data are necessary. Those parameters are estimated by the minimization of a criterion of distance from the observed data. The implemented method is a random search algorithm (adaptive standard deviation), a robust method allowing to explore a bounded space of parameters. A simulator thus was built and calibrated.

Table des matières

Liste des figures	4
Liste des tableaux	5
1 Introduction	9
1.1 Contexte biologique de la tremblante du mouton	9
1.1.1 Description de la tremblante du mouton	9
1.1.2 Intérêt de l'étude de la tremblante	10
1.2 Modélisation de la tremblante	10
1.3 Etudes de la tremblante réalisées dans ce travail	11
1.3.1 Analyse mathématique	12
1.3.2 Approche informatique	13
1.4 Présentation de la thèse	14
2 Préliminaires	17
I Analyse mathématique du modèle de population en EDP	21
3 Présentation du modèle de population en EDP de la propagation intra-troupeau de la tremblante	23
3.1 Description du système épidémiologique	23
3.1.1 Hypothèses biologiques	23
3.1.2 Hypothèses de modélisation	24
3.1.3 La dynamique du troupeau	24
3.2 Les équations du modèle EDP	25
4 Analyse mathématique du modèle simplifié	29
4.1 Le modèle simplifié	29
4.2 L'analyse mathématique du modèle simplifié	30
4.2.1 La formulation abstraite	30
4.2.2 Existence et unicité de la solution du problème linéaire	32
4.2.3 Existence et unicité de la solution du problème semi-linéaire	35
4.2.3.1 La solution locale	36
4.2.3.2 La solution globale	37
4.3 Conclusion	39

5	Analyse mathématique du modèle général	41
5.1	Analyse mathématique du modèle de propagation intra-troupeau de la tremblante	42
5.1.1	Formulation abstraite du modèle	42
5.1.2	Problème équivalent	45
5.1.3	Etude de l'existence et de l'unicité de la solution du problème linéaire	46
5.1.4	Existence et unicité de la solution du problème semi-linéaire	47
5.1.5	Etude du problème équivalent	47
5.2	Application au modèle EDP de la transmission intra-troupeau de la tremblante	48
5.2.1	Résultats d'application	48
5.3	Conclusion sur l'analyse du modèle EDP	56
II	Modélisation individu-centré	57
6	Présentation du modèle individu-centré	59
6.1	Choix de modélisation	59
6.2	Les individus	60
6.3	Les processus	62
6.3.1	Hypothèses	62
6.3.1.1	Hypothèses sur le troupeau	62
6.3.1.2	Hypothèses de contamination	62
6.3.1.3	Hypothèses d'incubation	62
6.3.1.4	Hypothèses sur la mortalité	63
6.3.2	Contamination	63
6.3.2.1	Susceptibilité par âge	63
6.3.2.2	Susceptibilité génétique	63
6.3.2.3	Force d'infection	63
6.3.2.4	Risque de contamination	65
6.3.2.5	Implémentation	66
6.3.3	Incubation	66
6.3.3.1	Charge initiale d'infection	66
6.3.3.2	Évolution de la charge	67
6.3.3.3	Mortalité tremblante	67
6.4	La condition initiale	67
6.5	Les sorties	68
6.5.1	Sorties démographiques	68
6.5.2	Sorties épidémiologiques	69
7	Description du simulateur	71
7.1	Architecture des classes du programme	71
7.1.1	La classe Mouton	71
7.1.2	La classe Troupeau	71
7.1.3	La classe MyModele	73
7.1.4	La classe MyFrame	73
7.2	Interface graphique	73

7.2.1	Paramètres d'entrée	73
7.2.1.1	Paramètres fixes	73
7.2.1.2	Paramètres ajustables	75
7.2.2	Sorties	75
7.2.2.1	Indicateurs quantitatifs	75
7.2.2.2	Indicateurs graphiques	75
7.2.3	Boutons de contrôle	76
7.3	Fonctionnement du simulateur	76
8	Estimation des paramètres	79
8.1	Les données	79
8.2	Les paramètres à estimer	80
8.3	Le critère	82
8.3.1	Niveau individuel	83
8.3.1.1	Statut tremblante uniquement	83
8.3.1.2	Statut tremblante et date de mort	83
8.3.2	Niveau groupe d'animaux	83
8.3.2.1	Statut tremblante uniquement	84
8.3.2.2	Statut tremblante et date de mort	84
8.4	L'algorithme d'optimisation	84
8.4.1	Initialisation	85
8.4.2	Apprentissage	85
8.4.3	Exploitation	87
8.4.4	Paramètres de l'algorithme et critère d'arrêt	87
8.5	Premiers résultats	88
8.5.1	Mise en œuvre	88
8.5.1.1	Calcul du critère	88
8.5.1.2	Gestion de la stochasticité du modèle	88
8.5.1.3	Espace des paramètres	89
8.5.1.4	Réglages de l'algorithme de minimisation	89
8.5.2	Résultats	89
III	Conclusion et perspectives	91

Liste des figures

1.1	Le schéma de la thèse illustrant l'étude de la tremblante par l'approche de modélisation : mathématique et informatique.	15
3.1	Représentation de la structure du troupeau et des processus démographiques et épidémiologiques du modèle de la propagation intra-troupeau de la tremblante.	25
6.1	Cycle de vie d'un mouton	61
6.2	Détermination de la date de mort simulée d'un individu	64
6.3	Susceptibilité par âge	64
7.1	Schéma mettant en relation les classes <code>MyModel</code> et <code>MyFrame</code> du simulateur .	73
7.2	Interface graphique du simulateur	74
8.1	Cas de tremblante naturelle dans le troupeau expérimental de Langlade . .	79
8.2	Détection d'un cas de tremblante dans le modèle	82
8.3	Schéma de l'algorithme de recherche aléatoire par écart-type adaptatif ARS	86

Liste des tableaux

7.1	Attributs et méthodes de la classe Mouton	72
7.2	Attributs et méthodes de la classe Troupeau	72
7.3	Enchaînement des opérations du simulateur	78
8.1	Classification des génotypes selon leur résistance à la tremblante classique .	80
8.2	Paramètres à estimer dans le modèle avant et après simplification	81
8.3	Nombre de calculs du critère pendant l'apprentissage de l'algorithme ARS .	87
8.4	Espace des paramètres utilisé par l'algorithme ARS	89
8.5	Valeurs des paramètres estimés par l'algorithme ARS	90

Introduction

Chapitre 1

Introduction

Ce travail traite de la modélisation et l'étude de la propagation de la tremblante dans un troupeau ovin. Il se situe dans le cadre de l'étude mathématique et informatique en dynamique de populations.

Les objectifs du travail sont multiples :

- Analyser un modèle mathématique de populations représentant la propagation intra-troupeau de la tremblante, ce modèle étant formé par des équations aux dérivées partielles fortement non-linéaires ;
- Construire un modèle informatique en individu-centré illustrant la transmission intra-troupeau de la tremblante dans un troupeau expérimental ;
- Discuter les résultats obtenus par les deux approches mathématique et informatique et les situer par rapport aux données expérimentales et aux simulations numériques.

1.1 Contexte biologique de la tremblante du mouton

1.1.1 Description de la tremblante du mouton

La tremblante est une encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), qui touche naturellement les ovins et les caprins. Les EST sont des maladies neuro-dégénératives à progression lente et issue fatale, qui sont caractérisées par l'accumulation dans le cerveau d'une conformation anormale de la protéine prion PrP [6, 30]. Les EST humaines sont rares, la maladie de Creutzfeld-Jacob (MCJ) est la plus connue. Les EST animales incluent entre autres l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), qui a débuté au Royaume Uni en 1985, et la maladie du dépérissement chronique qui touche les cervidés aux États-Unis. La tremblante est connue depuis le XVIIIe siècle. C'est une pathologie relativement courante dans les troupeaux européens, voire endémique dans certaines régions [9].

La tremblante se propage dans les troupeaux, mais ses mécanismes de transmission ne sont que partiellement connus [25, 9]. Une contamination in-utero des mères aux agneaux peut avoir lieu. La transmission se produit principalement par ingestion de matériel infectieux, même si d'autres voies d'entrées sont possibles. Ainsi, la présence de l'agent infectieux de la tremblante dans les placentas suggère une transmission accrue pendant les mises bas, par l'ingestion de placentas contaminés [1, 48]. La tremblante intègre un facteur de sensibilité génétique : la prédisposition des ovins à la tremblante diffère entre les animaux suivant leur génotype PrP. La durée d'incubation est longue. Les animaux en incubation

sont infectieux et on ne peut pas les distinguer des animaux non-infectieux. À l'issue de la période d'incubation, les animaux développent des signes cliniques et sont alors abattus. Le diagnostic de la tremblante se fait à l'aide des tests post-mortem. Il n'existe pas de tests pré-cliniques sur animaux vivants fiables et validés.

1.1.2 Intérêt de l'étude de la tremblante

Contrairement à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou maladie de la vache folle, la tremblante ne semble pas constituer un risque sanitaire pour les humains. Cependant, des études expérimentales ont montré que l'agent de l'ESB peut se transmettre au mouton et génère des signes cliniques semblables à ceux de la tremblante. Il est ainsi possible que l'agent de l'ESB soit présent dans les troupeaux ovins [18] et que les cas soient confondus avec des cas de tremblante. Aucune infection naturelle n'a encore été mise en évidence chez les ovins ; cependant, un cas de contamination naturelle par l'ESB chez une chèvre a par exemple été observé.

Actuellement, l'Union Européenne a élaboré un contexte réglementaire qui vise à éradiquer la tremblante. En particulier, des campagnes destinées à améliorer la résistance génétique des troupeaux par la sélection ont été mises en place. La tremblante a un impact économique important à cause de la mortalité due à la maladie et des mesures assez coûteuses qui doivent être mises en place comme, par exemple, l'abattage sélectif et des tests systématiques.

De nombreux chercheurs à l'INRA s'intéressent aux EST et en particulier à la tremblante du mouton du point de vue de la génétique, de la pathologie, du diagnostic de la maladie, etc [12, 1, 48]. Grâce à une collaboration avec la Station d'Amélioration Génétique des Animaux (SAGA) de l'INRA Toulouse, nous disposons de connaissances et de données pour quelques troupeaux atteints de tremblante.

Plusieurs éléments nous incitent donc à nous intéresser à la tremblante, nous citons :

- L'existence d'un risque sanitaire potentiel de la transmission de tremblante à l'homme qui fait de son étude un moyen pour comprendre et pour éclaircir les incertitudes subsistant quant à ses mécanismes de transmission.
- L'existence d'un impact économique important dû à la mortalité causée par la tremblante et aussi aux dépenses issues des stratégies de contrôle mises en oeuvre.

L'étude de la transmission de cette épidémie présente une application de l'approche analytique [36] et par simulation qui a un intérêt majeur. En effet, la transmission de la tremblante a été modélisée par un modèle de population de type SI sur lequel nous avons appliqué une approche analytique. Cette modélisation mathématique mène à des problèmes mathématiques tout à fait intéressants et nouveaux. L'étude de ces problèmes nécessite le développement de nouvelles approches et théories en analyse mathématique. Dans l'approche par simulation, nous avons représenté la transmission de la tremblante par un modèle micro analytique qui permet de simuler le troupeau et son comportement par rapport à la propagation de la tremblante.

1.2 Modélisation de la tremblante

La modélisation constitue un outil de raisonnement face aux problèmes complexes et permet de mieux les comprendre. Le modèle est une représentation flexible, abstraite de la

réalité qui permet de simuler le fonctionnement du système étudié. En outre l'expérimentation est coûteuse et le modèle permet de simuler, de tester et de comparer les différents scénarios possibles ou envisagés.

Les systèmes en épidémiologie sont généralement complexes ; en effet, ce sont des systèmes de grande dimension mettant en œuvre un grand nombre d'entités, avec de nombreuses interactions entre ces entités. La modélisation en épidémiologie permet par exemple de prédire l'évolution d'une maladie, sa diffusion spatiale, la détection de risques épidémiques [4, 7, 38].

La tremblante est un exemple d'application de la modélisation en épidémiologie. L'étude de la tremblante se heurte aux difficultés citées auparavant : limitations matérielles pour réaliser des expériences sur les troupeaux atteints et incertitudes liées à ses mécanismes biologiques. Un moyen de contourner les difficultés de l'étude de la transmission de la tremblante dans un troupeau est de représenter le troupeau de manière abstraite.

Nous nous intéressons ici à deux types de modélisation : modélisation mathématique et modélisation informatique. La modélisation mathématique consiste à représenter la population (troupeau) à travers les densités de ses individus (moutons). La modélisation informatique consiste à faire simuler les individus (moutons) de la population (troupeau) en vue de reconstruire la population de manière virtuelle.

L'approche par modélisation mathématique a été utilisée dans plusieurs travaux [4, 7, 38]. Ainsi, à notre connaissance, la modélisation mathématique de la tremblante intra-troupeau remonte au modèle élaboré par S. M. Stringer et al. [46]. Ce modèle formé par des équations aux dérivées partielles est devenu par la suite la base de plusieurs études. Indiquons par exemple, que ce modèle a été utilisé dans l'étude de la tremblante dans certains troupeaux écossais [33, 53]. Il est aussi appliqué à l'étude du troupeau de Langlade [12]. La formulation du taux de reproduction de base à partir de ce modèle a été donnée dans [34]. Aussi ce modèle a été appliqué à l'étude de l'effet de saison dans la transmission de la tremblante pour le troupeau de Langlade [48]. La formulation d'un autre modèle d'équations aux dérivées partielles a été réalisée dans [21], un taux de reproduction de base a été également reformulé.

Les études qui ont été réalisées sur ce modèle [46] sont essentiellement des simulations numériques.

Une partie de ce travail est dédiée à l'analyse mathématique du modèle tel qu'il est présenté dans [46] (voir paragraphe 1.3.1).

L'approche informatique est une approche nouvelle pour étudier la propagation de la tremblante du mouton. Le choix de cette approche offre des avantages que nous citons dans le paragraphe 1.3.2.

1.3 Etudes de la tremblante réalisées dans ce travail

L'étude réalisée dans ce travail porte sur deux aspects : l'approche mathématique et l'approche par modélisation en individu-centré. Dans les paragraphes 1.3.1 et 1.3.2, nous donnons les grandes lignes de ces deux approches.

1.3.1 Analyse mathématique

Un modèle mathématique de type susceptible/infecté qui représente la propagation de la tremblante dans un troupeau de moutons est étudié. Ce modèle a été conçu et présenté dans [46]. Les équations du modèle sont des équations aux dérivées partielles non-linéaires du premier ordre, couplées avec une équation aux bords non-autonome.

L'étude mathématique du modèle se heurte à des difficultés importantes liées aux fortes non-linéarités des équations et à la non-autonomie de l'équation aux bords.

L'analyse mathématique du modèle a été tentée par la méthode des caractéristiques. Mais cette méthode a rencontré un problème de dégénérescence des courbes caractéristiques au voisinage de 0. En conséquence, nous avons opté pour l'utilisation de la technique des semi-groupes.

Compte tenu des difficultés qui s'opposent à l'étude du modèle mathématique SI (que nous appelons par la suite modèle général) : caractère de forte non-linéarité des équations, caractère non autonome des équations aux bords, nous avons procédé en premier lieu à l'étude d'une version simplifiée du modèle. La simplification porte essentiellement sur la structuration des équations : réduction du nombre de variables de structure (structuration continue uniquement en charge d'infection au lieu d'une structuration continue en âge et en charge d'infection), ainsi que sur la réduction de la taille du vecteur d'état ((susceptible, infecté) au lieu de (susceptible, infecté par voie horizontale, infecté par voie verticale)). Les notions de la charge d'infection, de la contamination par voie horizontale et par voie verticale seront détaillées dans le chapitre 2.

Le modèle simplifié est formulé sous la forme d'un problème de Cauchy semilinéaire. Nous avons analysé ce dernier en deux étapes. La première étape étudie le problème linéaire qui lui est associé. En utilisant la théorie des semi-groupes [14, 41], nous avons démontré l'existence et l'unicité de sa solution. La deuxième étape consiste à utiliser la technique de perturbation du problème linéaire par un opérateur lipschitzien. Les résultats d'existence et d'unicité de la solution du problème semi-linéaire ont été prouvés. Un résultat sur le comportement asymptotique est donné par la suite. Ce travail a fait l'objet d'un article publié au Journal : Communications in Pure and Applied Analysis [54].

Par la suite, nous avons repris le modèle général SI de la propagation de la tremblante et nous l'avons reformulé sous la forme d'un problème semilinéaire avec des conditions aux bords non-autonomes comme suit

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}u(t) = Au(t) + f(t, u(t)), & t \geq 0, \\ Lu(t) = \Phi(t)u(t), \\ u(0) = u_0. \end{cases} \quad (\text{NBSCP})$$

Avant de passer à l'analyse du problème de Cauchy (NBSCP), nous donnons un bref aperçu sur quelques études faites sur ce type de problèmes d'évolution. Considérons une forme plus générale que (NBSCP) s'écrivant sous la forme d'un problème de Cauchy abstrait semilinéaire avec des conditions aux bords non-autonomes non-homogènes

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}u(t) = A(t)u(t) + f(t, u(t)), & t \geq 0, \\ L(t)u(t) = \Phi(t)u(t) + g(t), \\ u(0) = u_0. \end{cases} \quad (\text{NHNABSCP})$$

Plusieurs études ont été réalisées sur des cas particuliers du problème de Cauchy (NHNABSCP). Nous ne citons ici que les travaux que nous avons consultés.

Le cas autonome ($A(t) = A$, $L(t) = L$ et $\Phi(t) = \Phi$) et homogène ($f = 0$ et $g = 0$) a été étudié par Greiner [19, 20]. L'auteur a utilisé la technique de la perturbation du domaine du générateur infinitésimal pour étudier l'existence et l'unicité de la solution classique via la méthode de la variation de la constante.

Le cas non-autonome et homogène ($f = 0$ et $g = 0$) a été analysé par Kellermann [27] et Lan [29]. Les auteurs ont prouvé l'existence de la solution classique par le moyen de la théorie des familles d'évolution.

Le cas non-autonome, $f = 0$ et $g \neq 0$ a été étudié par Filali et Moussi [16] ainsi que dans la thèse de Moussi [37]. Les auteurs ont démontré l'existence et l'unicité de la solution classique via la méthode de la variation de la constante.

L'étude du problème de Cauchy (NBSCP) que nous avons établi repose sur les mêmes techniques utilisées dans l'étude de ces problèmes. Ainsi on a pu prouver l'existence et l'unicité de la solution de ce problème en se basant sur la méthode des familles d'évolution.

L'étude de plusieurs aspects qualitatifs du modèle à savoir le comportement asymptotique des solutions du modèle général, l'étude de la stabilité des solutions stationnaires font l'objet de nos préoccupations actuelles.

1.3.2 Approche informatique

L'approche multi-agents [15, 45] est une modélisation informatique qui simule les actions et les interactions entre les individus d'une population, en vue d'évaluer leurs effets sur le système. Elle a été développée comme concept vers la fin des années 40. Elle exige des procédures comportant de nombreux calculs, elle n'est pas devenue répandue jusqu'aux années 90. Un système multi-agent essaie de recréer et de prévoir les phénomènes complexes. Les agents et leurs comportements sont codés par des algorithmes dans des programmes informatiques.

La modélisation individu-centré (MIC) réfère à l'approche multi-agents. Elle se base sur des simulations informatiques d'individus virtuels d'un groupe virtuel dans un espace virtuel. Le but est de détecter l'influence des individus sur la dynamique du groupe. Elle constitue un nouvel outil pour représenter des mécanismes biologiques. Le livre de Deangelis [8] est une référence de base pour les modèles individus-centrés en écologie.

Dans ce contexte, l'adoption d'un modèle MIC pour décrire la dynamique de la transmission de la tremblante intra-troupeau constitue une approche originale et bien adaptée. Dans ce travail nous avons simulé un troupeau expérimental de Langlade pour lequel nous disposons de données expérimentales. La vie du troupeau est identifiée à la vie de ses individus. Le MIC reproduit la vie de chaque mouton et donc supporte par ce fait la variabilité entre les individus du troupeau. Les processus démographiques et épidémiologiques sont mis en valeur. Seulement les processus de transmission et d'incubation sont modélisés. Les processus restant sont pris directement à partir de la liste des données expérimentales. Un critère d'optimisation est utilisé pour calibrer le modèle sur les données. Les résultats obtenus à partir de ce MIC sont l'estimation des dates de contamination et l'estimation des durées d'incubation.

Le modèle individu-centré présente des avantages. En effet, il est souple et transportable.

Il peut être appliqué à d'autres troupeaux pour lesquels nous disposons des données expérimentales.

1.4 Présentation de la thèse

Le travail s'organise en deux parties principales qui sont :

Analyse mathématique du modèle EDP de la propagation intra-troupeau de la tremblante : L'étude du modèle mathématique EDP de la propagation intra-troupeau de la tremblante comporte trois chapitres :

- Un chapitre qui présente le modèle de la propagation de la tremblante (chapitre 3). On décrit la dynamique du troupeau. On donne également les équations du modèle et nous présentons les processus démographiques et épidémiologiques qui y sont modélisés.
- Un chapitre qui traite l'étude mathématique du modèle simplifié (chapitre 4). Il se divise en deux sections : la section §4.1 décrit le modèle simplifié et présente les équations et les hypothèses mathématiques et la section §4.2 analyse l'existence et l'unicité de la solution du modèle simplifié ainsi que le comportement asymptotique de la solution. Ce travail a fait l'objet d'un article publié au Journal : Communication in Pure and Applied Analysis [54].
- Un chapitre qui traite le modèle mathématique général de la propagation intra-troupeau de la tremblante (chapitre 5). Il se compose en deux sections : la section §5.1 étudie l'analyse mathématique de l'existence et de l'unicité de la solution de la formulation abstraite du modèle général et la section §5.2 applique ces résultats au modèle EDP général de la transmission intra-troupeau de la tremblante.

Modélisation individu-centré de la propagation intra-troupeau de la tremblante : L'objectif de cette partie est donc de développer un modèle individu-centré représentant la propagation de la tremblante au sein d'un troupeau. L'outil obtenu doit être flexible et convivial. Il doit permettre de tester différentes hypothèses de transmission de la maladie. Cette partie est rédigée en trois chapitres :

- Un premier chapitre de présentation du modèle individu-centré (chapitre 6) dans lequel nous expliquons le choix de modélisation (§6.1), nous décrivons les individus (§6.2), les processus (§6.3) et nous donnons les conditions initiales (§6.4) et les sorties (§6.5).
- Un deuxième chapitre décrivant le simulateur (chapitre 7) dans lequel nous détaillons l'architecture des classes (§7.1), l'interface graphique (§7.2), fonctionnement du simulateur (§7.3).
- Un troisième chapitre consacré aux résultats sur l'estimation des paramètres (chapitre 8) dans lequel nous détaillons les données (§8.1), les paramètres à estimer (§8.2), le critère (§8.3), l'algorithme d'optimisation (§8.4) et les premiers résultats d'optimisation (§8.5).

Ce travail a fait l'objet d'un rapport technique dans l'unité Mathématique et Informatique Appliquées MIA l'Institut National de Recherche Agronomique INRA [55].

Les deux parties de ce travail sont suivies par une conclusion qui résume les résultats obtenus par les deux approches mathématique et informatique.

Le schéma 1.1 suivant situe le contexte général de ce travail de thèse :

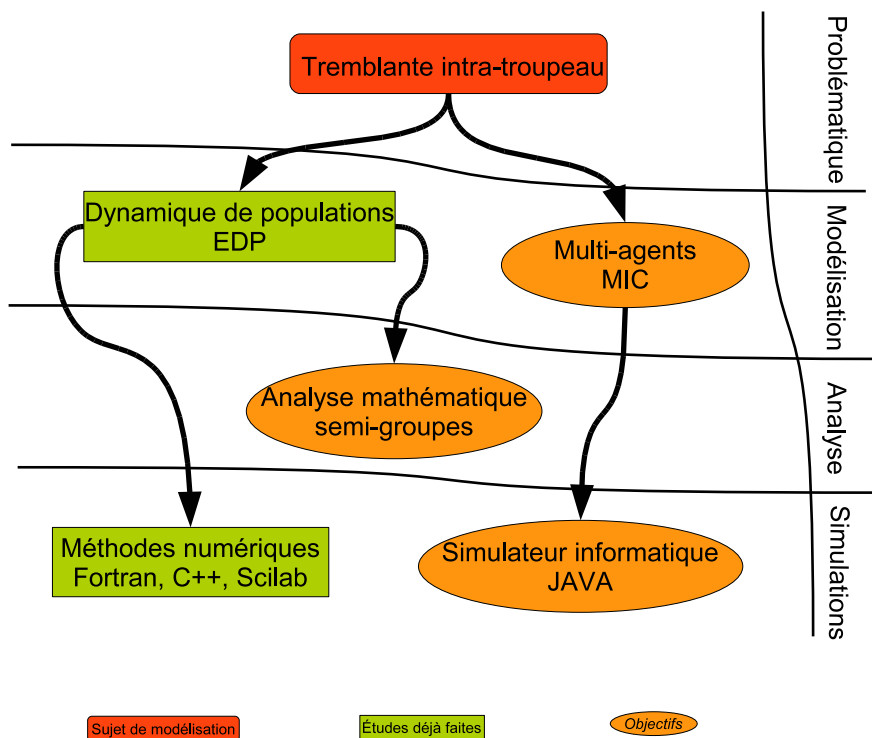


FIG. 1.1 – Le schéma de la thèse illustrant l'étude de la tremblante par l'approche de modélisation : mathématique et informatique.

Chapitre 2

Préliminaires

Dans ce chapitre, on va rappeler quelques définitions et énoncer quelques résultats de base utilisés dans l'analyse mathématique du modèle.

Définition 2.0.1 (Semi-groupe). Une famille $(T(t))_{t \geq 0}$ d'opérateurs linéaires bornés sur un espace de Banach X est appelée semi-groupe fortement continu si l'équation fonctionnelle

$$\begin{cases} T(t+s) = T(t)T(s) & \text{for all } t \geq 0 \\ T(0) = I \end{cases}$$

est vérifiée et que les applications

$$\xi_x : t \mapsto \xi_x(t) = T(t)x$$

sont continues de $[0, +\infty)$ dans X pour tout $x \in X$.

Définition 2.0.2 (Générateur d'un semi-groupe). Le générateur $\mathcal{A} : D(\mathcal{A}) \subseteq X \rightarrow X$ d'un semi-groupe fortement continu $(T(t))_{t \geq 0}$ sur un espace de Banach X est l'opérateur

$$\mathcal{A}x = \dot{\xi}_x(0) = \lim_{h \downarrow 0} \frac{1}{h}(T(h)x - x)$$

défini pour tout x de son domaine

$$D(\mathcal{A}) = \{x \in X : \xi_x \text{ is differentiable}\}.$$

Définition 2.0.3 (Famille d'évolution). 1. Une famille d'opérateurs linéaires bornés $\mathcal{U}(t, s)$ $0 \leq s \leq t \leq T$ définie sur X est appelée *famille d'évolution* si les deux conditions suivantes sont satisfaites :

(i) $\mathcal{U}(s, s) = I_d$ et $\mathcal{U}(t, r)\mathcal{U}(r, s) = \mathcal{U}(t, s)$ pour tout $0 \leq s \leq t \leq T$.

(ii) $(t, s) \mapsto \mathcal{U}(t, s)$ est fortement continue pour $0 \leq s \leq t \leq T$.

2. Une famille d'évolution est *continue* si on a :
il existe deux constantes $\alpha \geq 0$ et $\beta \in \mathbb{R}$

$$\|\mathcal{U}(t, s)x - \mathcal{U}(t, s)y\| \leq \alpha e^{\beta(t-s)} \|x - y\|$$

pour tout $t \geq s$ et $x, y \in X$

3. Une famille d'évolution est *exponentiellement bornée* si on a :
il existe deux constantes $M \geq 1$ et $\omega \in \mathbb{R}$

$$\|\mathcal{U}(t, s)\| < Me^{\omega(t-s)}$$

4. On associe à chaque famille d'évolution $\mathcal{U}(t, s)$ un *semi-groupe d'évolution* défini par $T^h v(t) = \mathcal{U}(t, t-h)v(t-h)$, tel que v est dans un espace convenable.

Considérons le problème de Cauchy abstrait semilinéaire suivant :

$$\begin{cases} \frac{du(t)}{dt} = \mathcal{A}u(t) + f(t, u(t)), & t > 0, \\ u(0) = u_0 \end{cases} \quad (\text{P})$$

où $\mathcal{A}$ est le générateur d'un semi-groupe fortement continu $T(t), t \geq 0$ sur un espace de Banach X et $f : [0, T] \times X \rightarrow X$ est continu en t et satisfait la condition de Lipschitz en u .

Le problème linéaire homogène est défini par

$$(\text{P}) \quad \text{avec } f = 0. \quad (\text{P}')$$

Définition 2.0.4 (Solution classique). Une fonction $u : [0, +\infty) \rightarrow X$ est appelée solution classique de (P') si u est continûment différentiable par rapport à t , $u(t) \in D(\mathcal{A})$ pour tout $t \geq 0$ et (P') est vérifiée.

Définition 2.0.5 (Solution mild de (P)). Soit $f : [0, T] \times X \rightarrow X$ continue en t et satisfait la condition de Lipschitz en u , et soit $\mathcal{A}$ le générateur d'un semi-groupe fortement continu $T(t), t \geq 0$. On appelle une solution mild de (P) une solution continue $u : [0, +\infty) \rightarrow X$ satisfaisant l'équation intégrale

$$u(t) = T(t)u_0 + \int_0^t T(t-s)f(s, u(s))ds.$$

Lemme 2.0.6 (L'inégalité d Gronwall-Bellman [28]). Soit y et λ des fonctions réelles continues sur $[a, b]$ et soit μ une fonction continue positive $[a, b]$. Si

$$y(t) \leq \lambda(t) + \int_a^t \mu(s)y(s)ds$$

est satisfaite pour tout $t \in [a, b]$, alors

$$y(t) \leq \lambda(t) + \int_a^t \lambda(s)\mu(s) \exp\left(\int_s^t \mu(\tau)d\tau\right) ds.$$

sur le même intervalle.

Théorème 2.0.7 ([32]). Soit X_1 l'espace $\{f \in C([0, 1], \mathbb{C}) | f(0) = 0\}$ muni de la norme sup. Considérons le problème de Cauchy d'équation aux dérivées partielles suivant :

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \gamma x \frac{\partial u}{\partial x} + h(x) \\ u(0, x) = f(x) \end{cases}$$

où $\gamma < 0$, $h \in C([0, 1], \mathbb{C})$ et $f \in X_1$. Alors le semi-groupe solution de l'équation aux dérivées partielles $\{T_t\}_{t \geq 0}$ ($(T_t f(x) = \exp(\int_0^t h(e^{\gamma(t-s)}x)ds)f(e^{\gamma t}))$) est un semi-groupe fortement continu sur X_1 .

Théorème 2.0.8 ([41]). Soit $f : [0, \infty) \times X \rightarrow X$ continue en t pour tout $t \geq 0$ et continue localement Lipschitzienne en u , uniformément en t sur les intervalles bornés. Si A est le générateur d'un semi-groupe fortement continu $T(t)$ sur X , alors pour tout $u_0 \in X$, il existe $t_{max} \leq \infty$ tel que le problème de Cauchy abstrait (P) a une solution mild unique u sur $[0, t_{max})$. En plus, si $t_{max} < \infty$ alors

$$\lim_{t \rightarrow t_{max}} \|u(t)\| = \infty.$$

Nous notons le problème (S) suivant

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}U(t) = \mathcal{A}^\Phi(t)U(t) + f(t, U(t)), & 0 \leq t \leq T, \\ U(s) = U_s \end{cases} \quad (S)$$

Définition 2.0.9. [Problème bien posé] Le problème linéaire

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}U(t) = \mathcal{A}^\Phi(t)U(t), & 0 \leq s \leq t \leq T, \\ U(s) = U_s \end{cases} \quad (L)$$

est bien posé s'il existe une famille d'évolution linéaire continue $\mathcal{U}(t, s)$, $t \geq s$ tel que pour tout $s \in \mathbb{R}$ et $U_s \in D(s)$, la fonction $U(t) = \mathcal{U}(t, s)U_s$ est la solution unique de (L) vérifiant la condition initiale.

Définition 2.0.10 (Solution mild de (L)). Supposons que (L) est bien posé. Alors toute solution de l'équation intégrale

$$U(t) = \mathcal{U}(t, s)U_s + \int_s^t \mathcal{U}(t, \sigma)f(\sigma, U(\sigma))d\sigma, \quad t \geq s \quad (2.1)$$

est appelée *solution mild* du problème semilinéaire (S). En plus l'équation (S) génère une famille d'évolution $\mathcal{U}(t, s)$, $t \geq s$, si la fonction $\mathcal{U}(t, s)U_s$ est l'unique solution de (2.1) pour tout $U_s \in D(s)$ et $t \geq s$.

Le lemme suivant a été introduit par Greiner dans le cas autonome [19]. Le cas non-autonome a été introduit dans [16].

Lemme 2.0.11. (a) $D(A) = D(A_0) \oplus \ker(\lambda - A)$;
 (b) $L/\ker(\lambda - A)$ est isomorphe à $\ker(\lambda - A)$ dans Y ;
 (c) $t \mapsto L_\lambda = (L/\ker(\lambda - A))^{-1}$ est continûment différentiable ;
 (d) $R(\lambda, A_0)L_\mu = R(\mu, A_0)L_\lambda$ pour tout $\mu \in \rho(A_0)$;
 (e) $(\lambda - A)L_\lambda = LR(\lambda, A_0) = 0$, $LL_\lambda = Id_Y$, $L_\lambda L$ est la projection de $D(A)$ sur $\ker(\lambda - A)$.

Définition 2.0.12. une famille $\mathcal{A}(t)$ $t \geq 0$ de générateurs de semi-groupes fortement continus est dite *stable* s'il existe deux constantes $M \geq 1$ et $\omega \in \mathbb{R}$, tel que

$$\left\| \prod_{j=1}^p R(\lambda, \mathcal{A}(t_j)) \right\| \leq \frac{M}{(\lambda - \omega)^k} \text{ pour tout }]\omega, \infty[\subset \rho(A), \lambda > \omega \text{ et } 0 \leq t \leq T$$

avec $0 \leq t_1 \leq t_2, \dots, t_k \leq T$ et $k = 1, 2, \dots$

Théorème 2.0.13 (voir [47]). Soit $(\mathcal{A}(t), D(\mathcal{A}(t)))$, $0 \leq t \leq T$ une famille d'opérateurs stables dans un espace de Banach X tel que :

- (i) le domaine $D = (D(\mathcal{A}(t)), \|\cdot\|_D)$ est un espace de Banach indépendant de t ,
 - (ii) $t \mapsto \Phi(t)x$ est continûment différentiable pour tout $x \in D$
- alors il existe une famille d'évolution $\mathcal{U}(t, s)$, $0 \leq s \leq t \leq T$ sur $\bar{D}$ satisfaisant
1. $\mathcal{U}(t, s)D(s) \subset D(t)$ pour tout $0 \leq s \leq t \leq T$ où $D(r) = \{x \in D / \mathcal{A}(r)x \in \bar{D}\}$
 2. pour tout $x \in D(s)$ et $t \geq s$, la fonction $t \mapsto \mathcal{U}(t, s)x$ est continûment différentiable,

$$\frac{d}{dt}\mathcal{U}(t, s)x = \mathcal{A}(t)\mathcal{U}(t, s)x, \quad \text{et} \quad \frac{d^+}{dt}\mathcal{U}(t, s)x = -\mathcal{U}(t, s)\mathcal{A}(s)x$$

Proposition 2.0.14 ([2]). Supposons que les conditions suivantes sont satisfaites

- (i) le problème (L) est bien posé;
- (ii) la fonction non-linéaire $(t, s) \mapsto f(t, u)$ est continue et Lipschitzienne par rapport à u uniformément en $t \in \mathbb{R}$ et $f(t, 0) = 0$ pour tout $t \in \mathbb{R}$.

Alors l'équation semi-linéaire (S) génère une famille d'évolution continue pour laquelle le semi-groupe d'évolution associé sur $L^p(X)$ ou $C_0(X)$ est fortement continu et a un générateur infinitésimal de la forme $A + F$, où A est le générateur infinitésimal du semi-groupe d'évolution linéaire associé à la famille d'évolution générée par l'équation (L) dans $L^p(X)$ ou $C_0(X)$ respectivement, et F est l'opérateur envoyant v de $L^p(X)$ ou $C_0(X)$ respectivement à la fonction $t \mapsto f(t, v(t))$.

Première partie

Analyse mathématique du modèle de population en EDP

Chapitre 3

Présentation du modèle de population en EDP de la propagation intra-troupeau de la tremblante

Dans ce chapitre, nous présentons le modèle général EDP décrivant la transmission de la tremblante dans un troupeau ovin.

Nous commençons par décrire le système épidémiologique en donnant les hypothèses biologiques, les hypothèses de modélisation. En suite nous décrivons la dynamique du troupeau à travers les variables d'état du modèle. Nous terminons le chapitre par la présentation des équations du modèle et la description des processus démographiques (abattage, naissance et reproduction) et épidémiologiques (susceptibilité génétique, susceptibilité par âge, transmission horizontale, transmission verticale et incubation).

3.1 Description du système épidémiologique

Le modèle de propagation intra-troupeau est basé sur plusieurs hypothèses et simplifications. Nous distinguons les hypothèses biologiques et les hypothèses de modélisation

3.1.1 Hypothèses biologiques

- (A1) Le troupeau est sans migration.
- (A2) Les animaux infectés qui n'ont pas déclaré la maladie par la tremblante ne sont pas détectables.
- (A3) les infectés sont abattus indépendamment de leurs statuts infectieux.
- (A4) Les infectés meurent à la fin de la durée d'incubation qui est caractérisée par l'apparition des signes cliniques.
- (A5) Les transmissions horizontale et verticale sont distinguées. La transmission horizontale est la transmission brebis/brebis et la transmission verticale correspond à la transmission de la brebis à son nouveau né.

(A6) L'incubation est longue et variable.

3.1.2 Hypothèses de modélisation

(B1) On ne distingue pas les animaux par le genre. Uniquement les brebis de renouvellement sont considérées.

(B2) L'abattage est considéré dépendant uniquement de l'âge de l'animal.

(B3) L'infectiosité est proportionnelle à la charge d'infection.

(B4) Un facteur de sensibilité génétique est introduit.

(B5) La susceptibilité par l'âge est introduite.

Le troupeau est structuré par rapport au génotype PrP ($g \in \{1, \dots, n\}$) tel que $n \in \mathbb{N}^*$ est le nombre de génotypes présents dans le troupeau. Chaque individu est classé par son état d'infection susceptible/infecté et par voie de contamination horizontale/verticale pour les animaux infectés seulement.

Le temps, l'âge et la charge d'infection sont des variables continues dans le modèle.

3.1.3 La dynamique du troupeau

La population de brebis est répartie en deux compartiments : susceptibles et infectés. Dans le compartiment des infectés on distingue les infectées par voie horizontale et les infectées par voie verticale. Notons aussi que la population des susceptibles est structurée par l'âge et le génotype, alors que celle des infectés est structurée par l'âge, le génotype et la charge d'infection. Dans ce qui suit, nous notons par

- $S_g(t, a)$ densité à l'instant t des susceptibles d'âge a et de génotype g ,
- $H_g(t, a, \theta)$ densité à l'instant t des infectés horizontaux d'âge a , de génotype g et de charge d'infection θ ,
- $V_g(t, a, \theta)$ densité à l'instant t des infectés verticaux d'âge a , de génotype g et de charge d'infection θ ,
- $I_g(t, a, \theta) = H_g(t, a, \theta) + V_g(t, a, \theta)$ sont les infectés sans distinction de la voie de contamination.

Les variables de structure sont :

le temps $t \geq 0$;

l'âge $0 \leq a \leq a_m$ où a_m est l'âge maximal d'un mouton. Le temps et l'âge évoluent à la même vitesse :

$$\frac{da}{dt} = 1,$$

et les moutons sont abattus à l'âge a_m ;

la charge d'infection On note par θ la charge d'infection ($0 \leq \theta \leq 1$). Elle caractérise les infectés, détermine leur infectiosité et permet donc de suivre l'évolution de la maladie. On suppose que les animaux nouvellement infectés sont dotés d'une charge d'infection initiale positive θ_0 , attribuée par une distribution Θ . Durant la durée d'incubation, la

charge d'infection croît exponentiellement avec une vitesse de croissance c_g dépendant du génotype g :

$$\frac{d\theta}{dt} = c_g \theta.$$

Les infectés meurent à $\theta = 1$ c'est à dire à la fin de la durée d'incubation.

Les variations de la charge initiale d'infection θ_0 donnent lieu à des durées d'incubation différentes.

Le modèle est un ensemble d'équations aux dérivées partielles qui décrivent l'évolution au cours du temps de propagation de la tremblante dans le troupeau suivant ses densités.

3.2 Les équations du modèle EDP

Le modèle EDP de la propagation intra-troupeau de la tremblante est présenté dans cette section. Avant de donner ses équations, nous illustrons le modèle en tenant compte des processus de transmission, de reproduction et d'abattage dans le schéma 3.1 suivant :

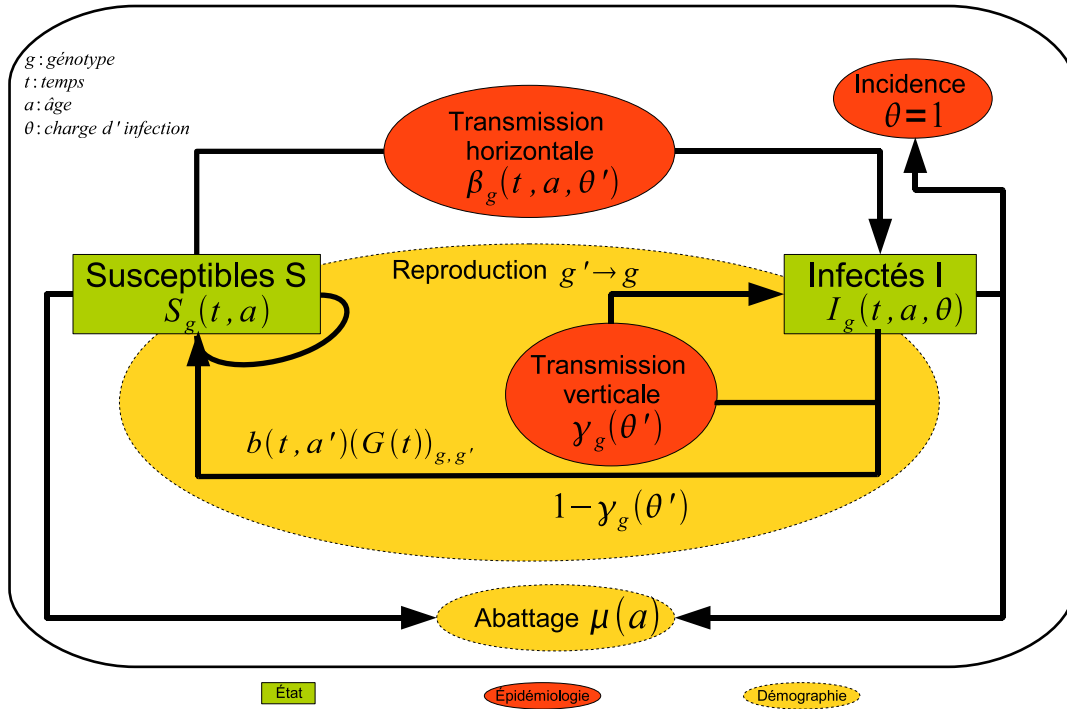


FIG. 3.1 – Représentation de la structure du troupeau et des processus démographiques et épidémiologiques du modèle de la propagation intra-troupeau de la tremblante.

Les équations du modèle EDP sont données dans [46]. Elles décrivent l'évolution de la densité de la population par rapport au temps, à l'âge et à la charge d'infection.

Les susceptibles $S_g(t, a)$ disparaissent par abattage routinier μ , et sont exposés à la tremblante par transmission horizontale de taux β_g par les brebis infectés $I_{g'}$. Les agneaux susceptibles naissent par des brebis saines et proviennent aussi avec une fraction $(1 - \gamma_g)$

de brebis infectées $I_{g'}$. Notons que $(g, g' \in \{1, \dots, n\})$.

$$\frac{\partial S_g}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial S_g}{\partial a}(t, a) = -\mu(a)S_g(t, a) - S_g(t, a) \sum_{g'} \int_0^{a_m} \int_0^1 \beta_g(t, a, \theta') I_{g'}(t, a', \theta') d\theta' da', \quad (3.1a)$$

$$\begin{aligned} S_g(t, 0) &= \sum_{g'} (G(t))_{g,g'} \int_0^{a_m} b(t, a') S_{g'}(t, a') da' \\ &+ \sum_{g'} (G(t))_{g,g'} \int_0^{a_m} \int_0^1 b(t, a') (1 - \gamma_g(\theta')) I_{g'}(t, a', \theta') d\theta' da'. \end{aligned} \quad (3.1b)$$

Les infectés horizontaux $H_g(t, a, \theta)$ meurent par l'abattage routinier μ et proviennent par transmission horizontale de taux β_g . Il n'existe pas de nouveaux infectés horizontaux car ils ne sont infectés par transmission horizontale de taux β_g qu'après leur naissance.

$$\begin{aligned} \frac{\partial H_g}{\partial t}(t, a, \theta) + \frac{\partial H_g}{\partial a}(t, a, \theta) + \frac{\partial c_g \theta H_g}{\partial \theta}(t, a, \theta) &= -\mu(a)H_g(t, a, \theta) \\ &+ \Theta(\theta) S_g(t, a) \sum_{g'} \int_0^{a_m} \int_0^1 \beta_g(t, a, \theta') I_{g'}(t, a', \theta') d\theta' da', \end{aligned} \quad (3.2a)$$

$$H_g(t, 0, \theta) = 0, \quad (3.2b)$$

$$H_g(t, a, 0) = 0. \quad (3.2c)$$

Les infectés verticaux $V_g(t, a, \theta)$ meurent par l'abattage routinier μ . Les nouveaux infectés verticaux naissent infectés par transmission verticale de taux γ_g à partir de brebis infectées $I_{g'}$.

$$\frac{\partial V_g}{\partial t}(t, a, \theta) + \frac{\partial V_g}{\partial a}(t, a, \theta) + \frac{\partial c_g \theta V_g}{\partial \theta}(t, a, \theta) = -\mu(a)V_g(t, a, \theta), \quad (3.3a)$$

$$V_g(t, 0, \theta) = \Theta(\theta) \sum_{g'} (G(t))_{g,g'} \int_0^{a_m} \int_0^1 b(t, a') \gamma_g(\theta') I_{g'}(t, a', \theta') d\theta' da', \quad (3.3b)$$

$$V_g(t, a, 0) = 0. \quad (3.3c)$$

La condition initiale est donnée par

$$S_g(0, a) = S_{0g}(a), \quad (3.4a)$$

$$H_g(0, a, \theta) = H_{0g}(a, \theta), \quad (3.4b)$$

$$V_g(0, a, \theta) = V_{0g}(a, \theta). \quad (3.4c)$$

Le modèle EDP de la propagation intra-troupeau de la tremblante est celui donné par les systèmes d'équations (3.1-3.4).

Dans le modèle, nous définissons les variables suivantes :

$\mu(a)$: le taux d'abattage à l'âge a . Il incorpore toutes les causes de mortalité (maladie, accidents..) autre que la mort par tremblante. Il est supposé varier seulement sous l'effet de l'âge.

$b(t, a')$: le taux de naissance. Il représente le nombre moyen d'agnelage engendré par une

brebis d'âge a' à l'instant t . Il est identique pour toutes les brebis mûres, i.e. brebis dans l'âge $a' \in [a_1, a_2]$ ($[a_1, a_2]$ est l'intervalle d'âge de maturité). Le taux de naissance peut être défini comme suit :

$$b(t, a') = \begin{cases} b(t)s(t) & \text{pour } a_1 \leq a' \leq a_2, \\ 0 & \text{sinon,} \end{cases}$$

$s(t)$: la fonction saison, définie par

$$s(t) = \begin{cases} 1 & \text{pour } t \pmod{1 \text{ année}} \in [t_s, t_s + d_s], \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

où d_s est la durée de la saison et t_s désigne le début de la saison.

$G(t) = ((G(t))_{g,g'})$: la matrice de reproduction, elle représente le flux des nouveaux agneaux dans le troupeau. $(G(t))_{g,g'}$ est la proportion des agneaux de génotype g obtenue à partir des brebis de génotype g' .

σ_g : la susceptibilité génétique, elle est définie comme étant la proportion des cas de tremblante pour chaque génotype ($\sigma_g \in [0, 1]$). Elle est déterminée par les polymorphismes du génotype PrP dans les codons 136, 154 et 171 (voir [12]).

$f(a)$: la susceptibilité par âge, elle est supposée décroître exponentiellement avec l'âge : $f(a) = e^{-\eta a}$ où $\eta \geq 0$.

L'incubation détermine le développement de la maladie d'un infecté. Elle est représentée par la charge d'infection θ . On suppose que la charge initiale d'infection θ_0 d'un nouveau infecté (horizontal ou vertical) est déterminée par une distribution Θ qui est indépendante du génotype. L'infection croît exponentiellement pendant la période d'incubation et par définition on a $\int_0^1 \Theta(\theta) d\theta = 1$. La charge $\theta = 1$ correspond à l'apparition des signes cliniques et à la fin de l'incubation.

$\beta_g(t, a, \theta')$: le taux de transmission horizontale, il dépend du génotype et de l'âge de l'animal infecté et dépend de la charge d'infection de l'infectant θ'^1 . La transmission horizontale est la transmission non maternelle. Elle est saisonnière [48]. Le taux de transmission horizontale incorpore la susceptibilité génétique σ_g de l'infecté. La fonction susceptibilité par âge $f(a)$ peut être ajoutée si l'on veut tester la sensibilité du modèle. Le taux de transmission résultant est

$$\beta_g(t, a, \theta') \propto \sigma_g \Theta(\theta') s(t) [f(a)].$$

$\gamma_g(\theta')$: le taux de transmission verticale. Il correspond à la transmission maternelle utero ou périnatale. Il définit la proportion des agneaux infectés de génotype g nés à partir de brebis infectées de charge d'infection θ' . Il est donné par :

$$\gamma_g(\theta') \propto \sigma_g \Theta(\theta').$$

¹Dans la suite, une variable avec ' réfère à l'infectant. Une variable sans réfère à l'infecté.

Chapitre 4

Analyse mathématique du modèle simplifié

Ce chapitre est consacré à l'étude mathématique d'un modèle simplifié du modèle général donné dans le chapitre 3 par les équations (3.1-3.4). Ce modèle qu'on va désormais appeler : modèle simplifié est un modèle de population de type SI pour lequel la population est structurée par l'état d'infection où chaque individu est soit susceptible soit infecté. Le vecteur d'état est constitué par les densités des susceptibles et des infectés :

- $S_g(t)$ densité à l'instant t des susceptibles,
- $I_g(t, \theta)$ densité à l'instant t des infectés de charge d'infection θ .

Par rapport au modèle général, ce modèle simplifié a conservé une structuration discrète en génotype ($g \in \{1, \dots, n\}$), une dépendance continue en temps $t \geq 0$ et en charge d'infection $0 \leq \theta \leq 1$. En revanche, la dépendance continue en âge a présente dans le modèle général n'a pas été considérée et les infectés horizontaux et verticaux ne sont pas distingués ($I_g = H_g + V_g$).

4.1 Le modèle simplifié

Le modèle EDP simplifié décrit l'évolution de la densité de la population (susceptibles et infectés) suivant les processus démographiques et épidémiologiques par rapport au temps et à la charge d'infection. Nous donnons les équations du modèle simplifié sous la forme suivante :

$$\begin{aligned} \frac{dS_g(t)}{dt} = & -\mu S_g(t) - S_g(t) \sum_{g'} \int_0^1 \beta_g(t, \theta') I_{g'}(t, \theta') d\theta' \\ & + b(t) \sum_{g'} (G(t))_{g,g'} \left(S_{g'}(t) + \int_0^1 (1 - \gamma_g(\theta')) I_{g'}(t, \theta') d\theta' \right). \end{aligned} \quad (4.1)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial I_g}{\partial t}(t, \theta) + \frac{\partial c_g \theta I_g}{\partial \theta}(t, \theta) = & -\mu I_g(t, \theta) + \Theta(\theta) \left(S_g(t) \sum_{g'} \int_0^1 \beta_g(t, \theta') I_{g'}(t, \theta') d\theta' \right. \\ & \left. + b(t) \sum_{g'} (G(t))_{g,g'} \int_0^1 \gamma_g(\theta') I_{g'}(t, \theta') d\theta' \right), \end{aligned} \quad (4.2a)$$

$$I_g(t, 0) = 0. \quad (4.2b)$$

Les susceptibles meurent par abattage routinier μ et sont exposés à la tremblante par la transmission horizontale de taux β_g à partir des brebis infectées $I_{g'}$. Ils proviennent par naissance à partir de brebis susceptibles $S_{g'}$ et à partir de brebis infectées $I_{g'}$ à une fraction $(1 - \gamma_g)$.

Les infectés diminuent par abattage routinier μ et proviennent par transmission horizontale de taux β_g et par transmission verticale de taux γ_g . Les infectés nécessitent une charge d'infection positive. Le cas contraire induit une durée d'incubation infinie.

La condition initiale est donnée par

$$S_g(0) = S_{0g}, \quad (4.3a)$$

$$I_g(0, \theta) = I_{0g}(\theta). \quad (4.3b)$$

Les équations (4.1-4.3) représentent désormais le modèle simplifié. Dans la suite, nous donnons des hypothèses mathématiques sur le modèle simplifié.

- (H1) μ est positif;
- (H2) le taux de naissance est continu, i.e. $b \in C([0, +\infty))$;
- (H3) les composantes de la matrice de reproduction sont intégrables, i.e. $G_{gg'} \in L^1([0, +\infty))$;
- (H4) le taux de transmission verticale est intégrable, i.e. $\gamma_g \in L^1([0, 1])$;
- (H5) le taux de transmission horizontale est continu par rapport à θ , i.e. $\beta_g(t, \cdot) \in C([0, 1])$;
- (H6) le taux de transmission horizontal est intégrable par rapport au temps, i.e. $\beta_g(\cdot, \theta) \in L^1([0, +\infty))$;
- (H7) la distribution de la charge initiale d'infection Θ vérifie $\int_0^1 \Theta(\theta) d\theta = 1$, continue sur $[0, 1]$, positive pour $\theta > 0$ et $\Theta(0) = 0$ (par exemple la distribution beta).

Pour avoir plus de régularité, nous pouvons choisir les taux de naissance et de transmission horizontale et aussi la matrice de reproduction continûment différentiables, i.e.

$$b, G_{gg'}, \beta_g(\cdot, \theta) \in C^1(0, +\infty). \quad (4.4)$$

Dans la suite de ce chapitre, nous supposons que les hypothèses (H1)-(H7) sont vérifiées et nous entamons l'analyse du modèle simplifié (4.1-4.3).

4.2 L'analyse mathématique du modèle simplifié

4.2.1 La formulation abstraite

Soit

$$S(t) = \begin{pmatrix} S_1(t) \\ \vdots \\ S_n(t) \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^n \quad \text{et} \quad I(t, \cdot) = \begin{pmatrix} I_1(t, \cdot) \\ \vdots \\ I_n(t, \cdot) \end{pmatrix} \in X_1$$

représentent les vecteurs des susceptibles et des infectés respectivement. $X_1 = \{\phi \in C([0, 1], \mathbb{R}^n) | \phi(0) = 0\}$. L'espace des solutions est $X = \mathbb{R}^n \times X_1$. X_1 qui est muni de la norme $\sup \|\cdot\|_\infty$, définie par

$$\|y\|_{X_1} = \|y\|_\infty = \sum_{i=1}^n \|y_i\|_\infty = \sum_{i=1}^n \sup_{x \in [0, 1]} |y_i(x)| \quad \text{pour } y = (y_i)_{i=1, \dots, n} \in X_1.$$

L'espace $X = \mathbb{R}^n \times X_1$ est muni de la norme $\|\cdot\|$ définie par

$$\left\| \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \right\|_X = \left\| \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \right\| = \sum_{i=1}^n |x_i| + \sum_{i=1}^n \|y_i\|_\infty \quad \text{pour } \begin{cases} x = (x_i)_{i=1, \dots, n} \in \mathbb{R}^n, \\ y = (y_i)_{i=1, \dots, n} \in X_1. \end{cases}$$

Pour alléger la notation dans les paragraphes et les sections qui suivent, nous notons pour tout t fixé : $u(t, \cdot) = u(t)$, $I(t, \cdot) = I(t) = I$, et $S(t) = S$.

Nous simplifions l'écriture de la formulation du modèle en séparant les termes linéaires et les termes non-linéaires.

Soit $u_0 = u(0)$ la condition initiale à $t = 0$, correspondant aux équations (4.3). Nous formulons le problème de Cauchy abstrait correspondant au modèle par

$$\begin{cases} \frac{du(t)}{dt} = \mathcal{A}u(t) + V(t)u(t) + H(t, u(t)) & \text{pour } t \geq 0, \\ u(0) = u_0. \end{cases} \quad (\text{ACP})$$

$\mathcal{A}$ correspond à l'abattage, V au processus de naissance incluant la transmission verticale, et H la transmission horizontale.

$\mathcal{A}$ est un opérateur matriciel donné par

$$\mathcal{A} = \begin{pmatrix} \mathcal{A}_S & 0 \\ 0 & \mathcal{A}_I \end{pmatrix},$$

avec

$$\mathcal{A}_S = -\mu \mathbf{I}_d,$$

$\mathbf{I}_d$ est la matrice identité, et

$$\mathcal{A}_I : D(\mathcal{A}_I) \subset X_1 \longrightarrow X_1$$

$$\varphi \longmapsto \mathcal{A}_I \varphi(\cdot) = \left(-c_g \cdot \frac{\partial \varphi_g}{\partial \theta}(\cdot) - (\mu + c_g) \varphi_g(\cdot) \right)_{g=1, \dots, n};$$

où le domaine de $\mathcal{A}_I$ est donné par $D(\mathcal{A}_I) = \{f \in X_1 \cap C^1((0, 1], \mathbb{R}^n) \mid \lim_{\theta \rightarrow 0} \theta f'(\theta) = 0\}$ et

le domaine de $\mathcal{A}_S$ est donné par $D(\mathcal{A}_S) = \mathbb{R}^n$.

$\mathcal{A}_S$ représente le processus de mortalité relatif à la classe des susceptibles et $\mathcal{A}_I$ représente le processus de mortalité et la loi de conservation de la classe des infectés.

L'opérateur non-autonome V est défini comme suit

$$V(t) = \begin{pmatrix} L(t) & M(t) \\ 0 & N(t) \end{pmatrix},$$

avec

$$L(t) : \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}^n$$

$$S \longmapsto L(t)S = \left(b(t) \sum_{g'=1}^n (G(t))_{g,g'} S_{g'} \right)_{g=1,\dots,n},$$

$$M(t) : X_1 \longrightarrow \mathbb{R}^n$$

$$I \longmapsto M(t)I = \left(b(t) \sum_{g'=1}^n (G(t))_{g,g'} \int_0^1 (1 - \gamma_g(\theta')) I_{g'}(\theta') d\theta' \right)_{g=1,\dots,n},$$

$$N(t) : X_1 \longrightarrow X_1$$

$$I \longmapsto N(t)I(\cdot) = \left(\Theta(\cdot) b(t) \sum_{g'=1}^n (G(t))_{g,g'} \int_0^1 \gamma_g(\theta') I_{g'}(\theta') d\theta' \right)_{g=1,\dots,n},$$

où $L(t)$ représente la naissance des agneaux susceptibles à partir des brebis susceptibles et $M(t)$ représente la naissance des agneaux susceptibles à partir de brebis infectées et $N(t)$ représente la naissance des agneaux infectés à partir de brebis infectées, i.e. la transmission verticale.

Notons le taux de transmission horizontale par la matrice suivante

$$K(t, \cdot) = \begin{pmatrix} \beta_1(t, \cdot) & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & \beta_n(t, \cdot) \end{pmatrix}.$$

Les termes non linéaires dans le modèle représentant le processus de transmission horizontale sont regroupés dans l'opérateur H défini par

$$H(t, \cdot) : X \longrightarrow X$$

$$\begin{pmatrix} S \\ I \end{pmatrix} \longmapsto H \left(t, \begin{pmatrix} S \\ I \end{pmatrix} \right) = \begin{pmatrix} (- \int_0^1 \sum_{g'=1}^n I_{g'}(\theta') K(t, \theta') d\theta') S \\ (\int_0^1 \sum_{g'=1}^n I_{g'}(\theta') K(t, \theta') d\theta') S \Theta \end{pmatrix}.$$

Donc (ACP) est un problème de Cauchy non-autonome semi-linéaire dans lequel le terme linéaire $V(t)$ représente la naissance et la transmission verticale et le terme semi-linéaire $H(t, \cdot)$ représente la transmission horizontale.

Remarque 4.2.1. La difficulté soulevée par la semi-linéarité suggère l'étude du problème (ACP) en deux étapes : nous étudions le problème linéaire associé, en suite, nous déduisons par la théorie de perturbation la solution du problème (ACP).

4.2.2 Existence et unicité de la solution du problème linéaire

Le problème linéaire non-autonome abstrait est donné par :

$$\begin{cases} \frac{du(t)}{dt} = \mathcal{A}u(t) + V(t)u(t) & \text{pour } t \geq 0, \\ u(0) = u_0. \end{cases} \quad (\text{ACPL})$$

Nous commençons par traiter le problème linéaire autonome associé au problème (ACPL) suivant :

$$\begin{cases} \frac{du(t)}{dt} = \mathcal{A}u(t) & \text{pour } t \geq 0, \\ u(0) = u_0. \end{cases} \quad (\text{ACPL}')$$

Nous allons donner des résultats d'existence et d'unicité de la solution de ce problème, ensuite nous reprenons le problème linéaire non-autonome (ACPL) pour lequel nous montrons les mêmes résultats par des techniques de perturbations.

Le domaine de l'opérateur $\mathcal{A}$ est défini par $D(\mathcal{A}) = D(\mathcal{A}_S) \times D(\mathcal{A}_I)$.

Lemme 4.2.2. *$(\mathcal{A}, D(\mathcal{A}))$ est le générateur infinitésimal d'un semi-groupe fortement continu sur X .*

Preuve. $\mathcal{A}_S$ est un générateur infinitésimal d'un semi-groupe fortement continu sur $D(\mathcal{A}_S) = \mathbb{R}^n$ et noté par $T_{\mathcal{A}_S}(t) = e^{t\mathcal{A}_S} = \text{diag}(e^{-\mu t})$.

Théorème 2.0.7 montre que l'opérateur $\mathcal{A}_I$ défini sur le domaine $D(\mathcal{A}_I) = \{f \in X_1 \cap C^1((0, 1], \mathbb{R}^n) \mid \lim_{\theta \rightarrow 0} \theta f'(\theta) = 0\}$ génère un semi-groupe fortement continu $(T_{\mathcal{A}_I}(t))_{t \geq 0}$ donné par :

$$T_{\mathcal{A}_I}(t)\varphi(\cdot) = \left(e^{-(\mu+c_g)t} \varphi_g(\cdot e^{-c_g t}) \right)_{g=1, \dots, n}, \quad \varphi \in X_1.$$

$\mathcal{A}$ est un opérateur matriciel de domaine $D(\mathcal{A}) = D(\mathcal{A}_S) \times D(\mathcal{A}_I)$. $\mathcal{A}$ est générateur infinitésimal d'un semi-groupe fortement continu $(T_{\mathcal{A}}(t))_{t \geq 0}$ donné par :

$$T_{\mathcal{A}}(t) = \begin{pmatrix} T_{\mathcal{A}_S}(t) & 0 \\ 0 & T_{\mathcal{A}_I}(t) \end{pmatrix}, \quad \forall t \geq 0. \quad (4.5)$$

□

Le générateur $\mathcal{A}$ détermine de façon unique le semi-groupe $(T_{\mathcal{A}}(t))_{t \geq 0}$. Ainsi, la solution de (ACPL') existe, elle est donnée par $u(t) = T_{\mathcal{A}}(t)u_0$ et elle est unique.

Les propriétés de la solution $u(t)$ sont déduites à partir des propriétés du semi-groupe $T_{\mathcal{A}}(t)$.

Lemme 4.2.3. *Le semi-groupe $(T_{\mathcal{A}}(t))_{t \geq 0}$ est positif et exponentiellement stable.*

Preuve. Par construction $(T_{\mathcal{A}_S}(t))_{t \geq 0}$ et $(T_{\mathcal{A}_I}(t))_{t \geq 0}$ sont des semi-groupes positifs. Soit $\begin{pmatrix} S \\ I \end{pmatrix} \in X$. On a $c_g \geq 0$,

$$\|T_{\mathcal{A}}(t) \begin{pmatrix} S \\ I \end{pmatrix}\| \leq e^{-\mu t} \sum_{i=1}^n |S_g| + e^{-\mu t} \sum_{i=1}^n \sup_{\theta \in [0,1]} |I_g(\theta e^{-c_g t})|.$$

On a $c_g t \geq 0$, alors $\theta e^{-c_g t} \in [0, 1]$ et $\sup_{\theta \in [0,1]} |I_g(\theta e^{-c_g t})| = \sup_{\theta \in [0,1]} |I_g(\theta)|$. Donc,

$$\|T_{\mathcal{A}}(t) \begin{pmatrix} S \\ I \end{pmatrix}\| \leq e^{-\mu t} \left\| \begin{pmatrix} S \\ I \end{pmatrix} \right\|,$$

alors

$$\|T_{\mathcal{A}}(t)\| \leq e^{-\mu t}.$$

On a $\mu > 0$ alors $(T_{\mathcal{A}}(t))_{t \geq 0}$ est exponentiellement stable.

□

Donc, la solution (ACPL') est positive pour toute condition initiale positive et tend vers 0 en temps infini. Elle a une régularité ($C^1(0, +\infty)$) en tant que solution classique pour tout $u_0 \in D(\mathcal{A})$.

Ainsi le modèle sans naissance et sans transmission admet une solution régulière positive qui s'éteint à l'infini.

Étude du cas non-autonome :

Nous reprenons l'étude du problème linéaire non-autonome (ACPL). En utilisant la théorie des familles d'évolution nous montrons des résultats d'existence et d'unicité des solutions.

Proposition 4.2.4. $(\mathcal{A} + V(t))_{t \geq 0}$ génère une famille d'évolution.

Preuve. $V(t)$ est un opérateur borné fortement continu. En utilisant la théorie de perturbation [41] et le Lemme 4.2.2, on déduit le résultat. $\square$

Soit $(U(t, s))_{t \geq s \geq 0}$ la famille d'évolution générée par $\mathcal{A} + V(t)$. $(T_{\mathcal{A}}(t))_{t \geq 0}$ est le semi-groupe défini dans (4.5), la solution du problème (ACPL) est donnée par

$$u(t) = U(t, 0)u_0, \quad \text{avec} \quad U(t, 0) = T_{\mathcal{A}}(t) + \int_0^t T_{\mathcal{A}}(t-s)V(s)U(s, 0)ds.$$

On déduit le théorème suivant :

Théorème 4.2.5. Pour tout $u_0 = \begin{pmatrix} S_0 \\ I_0 \end{pmatrix}$ avec $S_0 \in \mathbb{R}^n$ et $I_0 \in X_1$, il existe une mild solution unique $u(\cdot)$ de (ACPL). Cette solution est continue et vérifie

$$u(t) = T_{\mathcal{A}}(t)u_0 + \int_0^t T_{\mathcal{A}}(t-s)V(s)u(s)ds. \quad (4.6)$$

De plus, si la condition (4.4) est satisfaite et que $I_0 \in D(\mathcal{A}_I)$, alors u est une solution classique de (ACPL).

Remarque 4.2.6. La mild solution du problème de Cauchy (ACPL) est une solution continue de l'équation intégrale (4.6). Cette solution est classique si elle est continûment différentiable.

La solution ainsi obtenue est positive et satisfait la condition de stabilité donnée par la proposition suivante.

Proposition 4.2.7. La famille d'évolution $(U(t, s))_{t \geq 0, s \geq 0}$ est positive et si $\|V\| < \mu$ alors elle est exponentiellement stable.

Preuve. L'équation (4.6) est une formulation implicite de la solution de (ACPL) qui ne permet pas d'obtenir des résultats sur la positivité. Un autre moyen d'écrire cette solution est d'utiliser les séries de Dyson-Phillips. Nous avons

$$U(t, 0) = \sum_{n=0}^{+\infty} U_n(t, 0),$$

la suite $(U_n(t, 0))_{n \in \mathbb{N}}$ est définie pour tout $x \in X$ par

$$U_0(t, 0) = T_{\mathcal{A}}(t),$$

$$U_{n+1}(t, 0)x = \int_0^t T_{\mathcal{A}}(t-s)V(s)U_n(s, 0)xd s.$$

On a $(T_{\mathcal{A}}(t))_{t \geq 0}$ est positif d'après le Lemme 4.2.3, donc $U_0(t, 0)_{t \geq 0}$ est positif aussi. Soit $x \in X$, x positif, et supposons que $(U_n(t, 0))_{t \geq 0}$ est positive. Par construction V est positif, donc

$$T_{\mathcal{A}}(t-s)V(s)U_n(s, 0)x \geq 0, \forall s \in [0, t],$$

et
$$\int_0^t T_{\mathcal{A}}(t-s)V(s)U_n(s, 0)xd s \geq 0.$$

Ce qui implique que $(U_{n+1}(t, 0))_{t \geq 0}$ est positive. Par suite, $(U_n(t, 0))_{t \geq 0}$ est positive pour tout $n \in \mathbb{N}$. Ceci montre que $(U(t, 0))_{t \geq 0}$ est positive.

A partir de l'équation (4.6), on déduit que

$$\|U(t, 0)x\| \leq e^{-\mu t}\|x\| + \int_0^t e^{-\mu(t-s)}\|V\| \|U(s, 0)\| ds \|x\|,$$

donc
$$\|U(t, 0)\| \leq e^{-\mu t} + \int_0^t e^{-\mu(t-s)}\|V\| \|U(s, 0)\| ds.$$

L'inégalité de Gronwall-Bellman donnée par le Lemme 2.0.6 implique que

$$\|U(t, 0)\| \leq e^{-t(\mu - \|V\|)}.$$

D'où le résultat. □

Remarque 4.2.8. Si la condition $\|V\| < \mu$ est vérifiée, alors la famille d'évolution $(U(t, s))_{t \geq 0, s \geq 0}$ est exponentiellement stable. Par suite la solution de (ACPL) tend vers 0 à l'infini.

Étant donné que nous avons établi le résultat de l'existence et de l'unicité de la solution du problème linéaire (ACPL) ainsi que quelques résultats sur le comportement asymptotique de la solution, nous nous intéressons dans ce qui suit à l'élaboration de résultats similaires pour le problème (ACP).

4.2.3 Existence et unicité de la solution du problème semi-linéaire

Le terme $V(t)u(t) + H(t, u(t))$ figurant dans le problème (ACP) est considéré comme une perturbation d'un semi-groupe. Suivant ce dernier contexte, nous nous intéressons à l'existence et à l'unicité de la solution de (ACP). Nous montrons d'abord que la solution est définie sur l'intervalle de temps $[0, t_{max})$. Ensuite, nous déterminons les conditions pour lesquelles $t_{max} = +\infty$, i.e les conditions rendant la solution globale. Nous nous appuyons sur les résultats donnés dans [41] (Théorème 2.0.8). Une autre alternative serait de considérer le terme semi-linéaire non-autonome $H(t, u(t))$ figurant dans le second membre du problème (ACP) comme une perturbation d'une famille d'évolution. Nous avons opté pour la première approche de perturbation Lipshitzienne d'un semi-groupe.

4.2.3.1 La solution locale

Nous montrons que la partie semi-linéaire $V(t) + H(t, \cdot)$ est une perturbation Lipschitzienne du semi-groupe continu $(T_A(t))_{t \geq 0}$ donné par l'équation (4.5). Ce résultat est démontré dans le lemme suivant

Lemme 4.2.9. *Pour tout $t \geq 0$, le terme non linéaire $f(t, \cdot) = V(t) + H(t, \cdot)$ est continu localement Lipschitzien.*

Preuve. La fonction $(t, \cdot) \mapsto V(t)$ est continue en t et par suite elle est uniformément continue en chaque intervalle de temps borné. Elle est aussi linéaire par rapport à la seconde variable, par suite elle est continue uniformément Lipschitzienne. Donc on a besoin de montrer le résultat du Lemme uniquement pour $H(t, \cdot)$.

Soit $t' \geq 0$ et $\omega \geq 0$. Pour tout $t \in [0, t']$ et tous $u, v \in X$ avec $\|u\| \leq \omega$ et $\|v\| \leq \omega$, on veut montrer qu'il existe une constante $R(t', \omega)$ tel que :

$$\|H(t, u) - H(t, v)\| \leq R(t', \omega) \|u - v\|.$$

Soient $u = \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$ et $v = \begin{pmatrix} p \\ q \end{pmatrix}$. Notons $\langle \mathbf{1}, I(\theta') \rangle = \sum_{g'=1}^n I_g(\theta')$, on a

$$\begin{aligned} \|H(t, u) - H(t, v)\| &= \left\| \begin{pmatrix} - \int_0^1 \langle \mathbf{1}, y(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' x + \int_0^1 \langle \mathbf{1}, q(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' p \\ \left(\int_0^1 \langle \mathbf{1}, y(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' x - \int_0^1 \langle \mathbf{1}, q(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' p \right) \Theta(\cdot) \end{pmatrix} \right\| \\ &= \left| \int_0^1 \langle \mathbf{1}, y(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' x - \int_0^1 \langle \mathbf{1}, q(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' p \right| \\ &\quad + \left\| \left(\int_0^1 \langle \mathbf{1}, y(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' x - \int_0^1 \langle \mathbf{1}, q(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' p \right) \Theta(\cdot) \right\| \\ &= (1 + \|\Theta\|_\infty) \left| \int_0^1 \langle \mathbf{1}, y(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' x - \int_0^1 \langle \mathbf{1}, q(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' p \right|. \end{aligned}$$

Soit

$$E = \left| \int_0^1 \langle \mathbf{1}, y(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' x - \int_0^1 \langle \mathbf{1}, q(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' p \right|,$$

alors

$$\begin{aligned} E &= \left| \int_0^1 \langle \mathbf{1}, y(\theta') - q(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' x - \int_0^1 \langle \mathbf{1}, q(\theta') \rangle K(t, \theta') d\theta' (p - x) \right| \\ &\leq \|y - q\|_\infty \left| \int_0^1 K(t, \theta') d\theta' \right| |x| + \|q\|_\infty \left| \int_0^1 K(t, \theta') d\theta' \right| |p - x|. \end{aligned}$$

On a $|x| \leq \|u\| \leq \omega$ et $\|q\|_\infty \leq \|v\| \leq \omega$. Donc

$$E \leq \omega \left| \int_0^1 K(t, \theta') d\theta' \right| (|p - x| + \|y - q\|_\infty) \leq \omega \left| \int_0^1 K(t, \theta') d\theta' \right| \|u - v\|,$$

et finalement

$$\|H(t, u) - H(t, v)\| \leq \omega (1 + \|\Theta\|_\infty) \left| \int_0^1 K(t, \theta') d\theta' \right| \|u - v\|.$$

□

Donc on peut déduire l'existence et l'unicité de la mild solution du problème (ACP) en utilisant le Théorème 2.0.8.

Théorème 4.2.10. *Pour toute condition initiale dans X , il existe un intervalle de temps $[0, t_{max})$ dans lequel (ACP) admet une mild solution unique.*

Seule la solution locale est obtenue ici. On va maintenant s'intéresser à l'existence de la solution globale des solutions positives. Les solutions mild, locales dans toute la suites sont positives.

4.2.3.2 La solution globale

Nous montrons que la solution locale peut devenir globale et cela en montrant qu'elle est bornée. Soit $t \in [0, t'] \subset [0, t_{max})$ tel que $0 \leq t' < t_{max}$.

Soit $P_g(t) = S_g(t) + \int_0^1 I_g(t, \theta) d\theta$, $g = 1, \dots, n$ les composantes du vecteur de la population totale $P(t)$. En intégrant l'équation (4.2a) par rapport à θ et en la sommant avec (4.1), nous obtenons

$$\frac{dP_g}{dt}(t) = -\mu P_g(t) + b(t) \sum_{g'=1}^n (G(t))_{g,g'} P_{g'}(t) - c_g I_g(t, 1).$$

Notons par c la matrice diagonale des coefficients c_g . Alors P satisfait l'équation différentielle

$$\frac{dP(t)}{dt} = (-\mu \mathbf{I}_d + b(t)G(t))P(t) - cI(t, 1).$$

c et I sont strictement positifs, alors

$$\frac{dP(t)}{dt} \leq (-\mu \mathbf{I}_d + b(t)G(t))P(t),$$

ce qui implique que

$$P(t) \leq \bar{P}(t) \quad \text{avec} \quad \bar{P}(t) = \exp \left(-\mu t \mathbf{I}_d + \int_0^t b(\sigma)G(\sigma) d\sigma \right) P(0). \quad (4.7)$$

Remarque 4.2.11. $\bar{P}(t)$ correspond à la population totale sans tremblante. La présence de l'épidémie de la tremblante dans le troupeau accroît la mortalité et donc $\bar{P}(t)$ est plus grande que la population totale avec tremblante $P(t)$. En plus les inégalités suivantes sont vérifiées $S(t) \leq P(t) \leq \bar{P}(t)$ et $\int_0^1 I(t, \theta) d\theta \leq P(t) \leq \bar{P}(t)$.

Notons $\bar{b} = \sup_{t \in [0, t_{max})} b(t)$ et $\bar{\beta}(t) = \max_{\theta \in [0, 1]} \beta(t, \theta)$. Signalons aussi que toutes les composantes de G et du taux de transmission verticale $\gamma_g(\cdot)$ sont par définition plus petits que 1. En tenant compte de ces considérations, l'équation (4.2a) implique que

$$\begin{aligned} \frac{\partial I}{\partial t}(t, \theta) &\leq -\frac{\partial c \theta I}{\partial \theta}(t, \theta) - \mu I(t, \theta) + \Theta(\theta) \left[\bar{\beta}(t) \bar{P}(t) + b(t) \mathbf{I}_d \right] \sum_{g'=1}^n \bar{P}_{g'}(t), \\ &\leq \mathcal{A}_I I(t, \theta) + \Theta(\theta) \left[\bar{\beta}(t) \bar{P}(t) + b(t) \mathbf{I}_d \right] \sum_{g'=1}^n \bar{P}_{g'}(t). \end{aligned} \quad (4.8)$$

Définissons

$$D(t)(\cdot) = \Theta(\cdot) \left[\bar{\beta}(t)\bar{P}(t) + b(t)\mathbf{I}_d \right] \sum_{g'=1}^n \bar{P}_{g'}(t).$$

Tant que Θ est continue sur $[0, 1]$ on peut aussi définir

$$\bar{D}(t) = \sup_{\theta \in [0,1]} D(t)(\cdot) \quad \text{and} \quad \bar{\Theta} = \sup_{\theta \in [0,1]} \Theta(\cdot).$$

Alors on a

$$D(t)(\cdot) \leq \bar{D}(t) = \bar{\Theta} \left[\bar{\beta}(t)\bar{P}(t) + b(t)\mathbf{I}_d \right] \sum_{g'=1}^n \bar{P}_{g'}(t).$$

Maintenant, nous avons besoin de démontrer le lemme suivant :

Lemme 4.2.12. *Soit $\mathcal{A}$ le générateur d'un semi-groupe positif $T(\cdot)$ sur un espace de Banach lattice E . Soit φ et ψ deux fonctions dans $C([0, t'], E)$, tel que $\varphi(t) \in D(\mathcal{A})$ pour tout $t \in [0, t']$ et φ est différentiable. Si*

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}\varphi(t) \leq \mathcal{A}\varphi(t) + \psi(t), & \text{pour } t \in [0, t'] \\ \varphi(0) = x_0 \end{cases} \quad (\text{Q})$$

est vérifiée, alors $\varphi(t) \leq T(t)x_0 + \int_0^t T(t-s)\psi(s)ds$ pour $t \in [0, t']$.

Preuve. Pour $t \in [0, t']$, considérons la fonction v définie sur $[0, t]$ par $v(s) = T(t-s)\varphi(s)$. v est différentiable et satisfait

$$\frac{d}{ds}v(s) = T(t-s)\frac{d}{ds}\varphi(s) - T(t-s)\mathcal{A}\varphi(s), \quad 0 \leq s < t.$$

Donc, à partir de (Q) et de la positivité du semi-groupe $T(\cdot)$ il s'en suit que

$$\frac{d}{ds}v(s) \leq T(t-s)\psi(s).$$

En intégrant l'inégalité entre 0 et t , on obtient le résultat ci-dessus. $\square$

En appliquant le Lemme 4.2.12 à l'inégalité précédente (4.8), on déduit que

$$I(t, \cdot) \leq T_{\mathcal{A}_I}(t)I_0(\cdot) + \int_0^t T_{\mathcal{A}_I}(t-s)D(s)(\cdot)ds.$$

Tant que $\theta \mapsto I(t, \theta)$ est continue sur $[0, 1]$, pour tout $t \in [0, t_{max})$

$$\|I(t, \cdot)\|_\infty \leq |T_{\mathcal{A}_I}(t)| \sup_{\theta \in [0,1]} |I_0(\theta)| + \int_0^t |T_{\mathcal{A}_I}(t-s)| |\bar{D}(s)| ds.$$

alors

$$\begin{aligned} \|u(t)\| &= |S(t)| + \|I(t, \cdot)\|_\infty, \\ &\leq |\bar{P}(t)| + |T_{\mathcal{A}_I}(t)| \sup_{\theta \in [0,1]} |I_0(\theta)| + \int_0^t |T_{\mathcal{A}_I}(t-s)| |\bar{D}(s)| ds. \end{aligned} \quad (4.9)$$

Notons par $f(t)$ la partie droite de l'inégalité. En tenant compte que b , $\beta(\cdot, \theta)$, $\bar{\beta}$ et par construction $\bar{P}$ sont des fonctions continues de $[0, +\infty)$ vers $[0, +\infty)$, on déduit que f est aussi une fonction continue de $[0, +\infty)$ vers $[0, +\infty)$. En particulier, pour tout $t \in [0, t']$ avec $0 \leq t' < +\infty$, $f(t)$ est continue et bornée. Par conséquent, $\|u(t)\|$ est bornée pour t dans les intervalles bornés, ce qui veut dire que $\|u(t)\|$ ne peut pas être infini dans un intervalle de temps borné. Nous déduisons que $t_{max} = +\infty$ en utilisant le Théorème 2.0.8.

On a montré par le Théorème 2.0.8 que la solution $u(t) = \begin{pmatrix} S \\ I \end{pmatrix}$ du problème semi-linéaire (ACP) est une mild solution locale et que cette solution locale est bornée dans des intervalles de temps bornés. Le Théorème 2.0.8 nous permet de conclure que l'intervalle maximal de l'existence de la solution est infini. En d'autres termes la mild (positive) solution est globale.

Remarque 4.2.13. Dans le cas général, le problème de Cauchy (ACP) admet une solution pour tout $t \in [0, +\infty)$. $\bar{b} \leq \mu$ correspond au cas particulier où on applique au troupeau un taux de mortalité plus grand que le taux de naissance. Dans ce cas, la solution s'éteint au cours du temps. En effet, sous la condition $\bar{b} \leq \mu$, on déduit d'après (4.7) et (4.9) que $\bar{P}(t) \rightarrow 0$ et $\|u(t)\| \rightarrow 0$ quand $t \rightarrow \infty$ respectivement, tant que $(T_{A_I}(t))_{t \geq 0}$ est exponentiellement stable.

4.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons analysé le système d'équations aux dérivées partielles modélisant la transmission de la tremblante dans un troupeau ovin.

Le modèle mathématique est basé sur un modèle réaliste qui a été appliqué à des troupeaux en Ecosse et en France avec quelques hypothèses simplificatrices : pas de structuration en âge, pas de distinction entre la voie de transmission horizontale et verticale. Cette dernière simplification n'est pas réellement restrictive car dans un troupeau, la voie de contamination d'un infecté ne peut pas être déterminée. La distinction de la voie de contamination des infectés sert à tester l'efficacité de la stratégie de contrôle ciblant une voie de contamination. La présence d'une structuration continue en âge est importante car la gestion du troupeau dépend de l'âge et il est possible que la transmission dans un troupeau en dépend aussi.

Le modèle considère que la fréquence des allèles des moutons comme entrée exogène (G est fonction de t) n'est pas liée à la fréquence des allèles existants dans le troupeau tant que l'insemination artificielle est fréquemment utilisée. Les stratégies d'irradication de la tremblante en Europe imposent la sélection génétique dans les troupeaux infectés.

Après avoir formulé le modèle sous une forme abstraite comme un problème de Cauchy, nous avons d'abord traité le problème linéaire qui correspond au modèle initial sans transmission horizontale. Ensuite, nous avons étudié le modèle complet qui, lui est non-linéaire. En utilisant des techniques classiques de semi-groupes et de familles d'évolution, nous avons obtenu des résultats d'existence et d'unicité locale et globale et des propriétés de comportement asymptotique. D'autres questions faisant suite à celles que nous venons d'indiquer, nous préoccupent actuellement, entre autre, des questions de comportement asymptotique dans le cas du problème semi-linéaire, la détermination d'attracteur autour des points d'équilibre qui peuvent exister après un certain niveau d'infection.

Dans le chapitre qui suit, nous reprendrons le modèle sous des conditions plus générales (ajout de la structure en âge en particulier). En utilisant une fois de plus la théorie des semi-groupes et des familles d'évolution, nous étudions le modèle comme problème semi-linéaire avec des conditions aux bords non-autonomes.

Chapitre 5

Analyse mathématique du modèle général

Dans ce chapitre nous étudions le modèle général de la propagation intra-troupeau de la tremblante donné par (3.1-3.3). Le vecteur d'état dans ces équations est $\begin{pmatrix} S \\ H \\ V \end{pmatrix}$. Pour des raisons de simplifications mathématiques, nous regroupons les infectés par voie horizontale H et par voie verticale V , dont la dynamique est donnée par les équations (3.2-3.3), dans la même variable $I = H + V$.

Les équations du modèle sont :

$$\frac{\partial S_g}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial S_g}{\partial a}(t, a) = -\mu(a)S_g(t, a) - S_g(t, a) \sum_{g'} \int_0^{a_m} \int_0^1 \beta_g(t, a, \theta') I_{g'}(t, a', \theta') d\theta' da', \quad (5.1)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial I_g}{\partial t}(t, a, \theta) + \frac{\partial I_g}{\partial a}(t, a, \theta) + \frac{\partial c_g \theta I_g}{\partial \theta}(t, a, \theta) &= -\mu(a)I_g(t, a, \theta) \\ &+ \Theta(\theta)S_g(t, a) \sum_{g'} \int_0^{a_m} \int_0^1 \beta_g(t, a, \theta') I_{g'}(t, a', \theta') d\theta' da', \end{aligned} \quad (5.2)$$

Les conditions aux bords sont :

$$\begin{aligned} S_g(t, 0) &= \sum_{g'} (G(t))_{gg'} \int_0^{a_m} b(t, a') S_{g'}(t, a') da' \\ &+ \sum_{g'} (G(t))_{gg'} \int_0^{a_m} \int_0^1 b(t, a') (1 - \gamma_g(\theta')) I_{g'}(t, a', \theta') d\theta' da'. \end{aligned} \quad (5.3)$$

$$I_g(t, 0, \theta) = \Theta(\theta) \sum_{g'} (G(t))_{gg'} \int_0^{a_m} \int_0^1 b(t, a') \gamma_g(\theta') I_{g'}(t, a', \theta') d\theta' da', \quad (5.4)$$

$$I_g(t, a, 0) = 0. \quad (5.5)$$

Les conditions initiales sont données par :

$$S_g(0, a) = S_{0g}(a), \quad (5.6)$$

$$I_g(0, a, \theta) = I_{0g}(a, \theta). \quad (5.7)$$

Les infectés $I_g(t, a, \theta)$ diminuent par l'abattage μ routinier et proviennent par transmission horizontale de taux β_g . Les agneaux infectés proviennent par naissance b et par transmission verticale de taux γ_g à partir de brebis infectées.

Nous étudions dans la suite de ce chapitre les équations (5.1) et (5.2) munies des conditions aux bords (5.3), (5.4), (5.5), et des conditions initiales (5.6) et (5.7).

Nous commençons par donner les hypothèses suivantes :

- (E1) la fonction de l'abattage μ est continue, i.e. $\mu \in C([0, a_m], \mathbb{R}^+)$ et il existe $\underline{\mu}, \bar{\mu} \in \mathbb{R}^+$ tel que $0 < \underline{\mu} \leq \mu(a) \leq \bar{\mu}, \forall a \in [0, a_m]$;
- (E2) la fonction des naissances est continue, i.e. $b \in C([0, +\infty) \times [0, a_m], \mathbb{R}^+)$ et il existe une fonction $\bar{b} \in L^1([0, a_m], \mathbb{R}^+)$ tel que $b(t, a) \leq \bar{b}(a) \leq \bar{b}, \forall t \geq 0$ et $a \in [0, a_m]$;
- (E3) les composantes de la matrice de reproduction sont continues en temps, i.e. $G_{gg'} \in C([0, +\infty), \mathbb{R}^+), \forall g, g' \in \{1, \dots, n\}$ de plus $\sum_g (G(t))_{gg'} = 1$;
- (E4) le taux de transmission verticale est continu, i.e. $\gamma_g \in C([0, 1], \mathbb{R}^+), \forall g \in \{1, \dots, n\}$, $\underline{\gamma} = \min_g \gamma_g, \bar{\gamma} = \max_g \gamma_g$;
- (E5) la distribution des doses des nouveaux infectés est continue, i.e. $\Theta \in C([0, 1], \mathbb{R}^+)$;
- (E6) le taux de transmission horizontale est continu, i.e. $\beta_g \in C([0, +\infty) \times [0, a_m] \times [0, 1], \mathbb{R}^+), \forall g \in \{1, \dots, n\}$.

Nous supposons dans la suite que les hypothèses (E1)-(E6) sont vérifiées et nous procédons à l'analyse du modèle général (5.1)-(5.7).

5.1 Analyse mathématique du modèle de propagation intra-troupeau de la tremblante

5.1.1 Formulation abstraite du modèle

Soit $u(t, \cdot, \cdot) = \begin{pmatrix} S(t, \cdot) \\ I(t, \cdot, \cdot) \end{pmatrix}$ tel que

$$S(t, \cdot) = \begin{pmatrix} S_1(t, \cdot) \\ \vdots \\ S_n(t, \cdot) \end{pmatrix} \in X_s \quad , \quad X_s = C([0, a_m])^n;$$

et

$$I(t, \cdot, \cdot) = \begin{pmatrix} I_1(t, \cdot, \cdot) \\ \vdots \\ I_n(t, \cdot, \cdot) \end{pmatrix} \in X_I \quad , \quad X_I = (C([0, a_m], X_2))^n$$

tel que

$$X_2 = \{\phi \in C([0, 1], \mathbb{R}) | \phi(0) = 0\}.$$

L'espace des solutions est alors $X = X_s \times X_I$.

X_s est muni de la norme sup $\|\cdot\|_\infty$, définie par

$$\|y\|_{X_s} = \|y\|_\infty = \sum_{j=1}^n \|y_j\|_\infty = \sum_{j=1}^n \sup_{x \in [0, 1]} |y_j(x)|, \quad \text{pour } y = (y_j)_{j=1, \dots, n} \in X_s.$$

X_I est muni de la norme sup $\|\cdot\|_\infty$, définie par

$$\|y\|_{X_I} = \|y\|_\infty = \sum_{j=1}^n \|y_j\|_\infty = \sum_{j=1}^n \sup_{x \in [0,1]} |y_j(x, \cdot)|_{X_2}, \quad \text{pour } y = (y_j)_{j=1, \dots, n} \in X_I.$$

$X = X_s \times X_I$ est muni de la norme définie par

$$\left\| \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \right\|_X = \|x\|_{X_s} + \|y\|_{X_I}, \quad \text{pour } \begin{cases} x = (x_I)_{i=1, \dots, n} \in X_s, \\ y = (y_I)_{i=1, \dots, n} \in X_I. \end{cases}$$

Notons $Y = \mathbb{R}^n \times X_2^n$ et définissons sa norme par $\|\cdot\|_Y = \|\cdot\|_{\mathbb{R}^n} + \|\cdot\|_\infty$.

Pour alléger la notation dans les paragraphes et les sections suivantes, nous notons pour tout t fixé : $u(t, \cdot, \cdot) = u(t) = u$, $I(t, \cdot, \cdot) = I(t) = I$ et $S(t, \cdot) = S(t) = S$.

Nous simplifions l'écriture de la formulation du modèle en séparant les termes linéaires et non-linéaires.

Soit $u_0 = u(0)$ la condition initiale à $t = 0$, correspondant aux équations (5.6), (5.7).

Soit A l'opérateur matriciel donné par

$$A = \begin{pmatrix} A_s & 0 \\ 0 & A_I \end{pmatrix},$$

avec

$$A_s = -(\mu + \frac{\partial}{\partial a}),$$

$$A_I = -((\mu + c) + \frac{\partial}{\partial a} + c\theta \frac{\partial}{\partial \theta}).$$

A_s représente le processus de mortalité relatif à la classe des susceptibles et A_I représente le processus de mortalité et la loi de conservation de la classe des infectés.

Le domaine de A noté $D(A)$ est défini à partir des domaines $D(A_s)$ et $D(A_I)$ de A_s et A_I respectivement tel que

$$\begin{pmatrix} x_s \\ x_I \end{pmatrix} \in D(A) \Leftrightarrow x_s \in D(A_s) \text{ et } x_I \in D(A_I),$$

avec

$$D(A_s) = \{x_s \in (C^1([0, a_m]))^n\},$$

$$D(A_I) = \{x_I \in (C^1([0, a_m], X_3))^n \text{ tel que } X_3 = \{y \in (X_2 \cap C^1((0, 1]) \mid \lim_{\theta \rightarrow 0} \theta y'(\theta) = 0\}\},$$

Soit f l'opérateur semi-linéaire défini pour tout $t \geq 0$ comme suit :

$$\begin{aligned} f(t, \cdot) &= \begin{pmatrix} f^s(t, \cdot) \\ f^i(t, \cdot) \end{pmatrix} : D(A) \longrightarrow X \text{ tel que} \\ f^s(t, \cdot) : D(A) &\longrightarrow X_s \\ u = \begin{pmatrix} S \\ I \end{pmatrix} &\longmapsto \left(-S_g(\cdot) \sum_{g'} \int_0^{a_m} \int_0^1 \beta_g(t, a, \theta') I_{g'}(a', \theta') d\theta' da' \right)_{g=1, \dots, n}, \\ f^i(t, \cdot) : D(A) &\longrightarrow X_I \\ u = \begin{pmatrix} S \\ I \end{pmatrix} &\longmapsto \left(\Theta(\cdot) S_g(\cdot) \sum_{g'} \int_0^{a_m} \int_0^1 \beta_g(t, a, \theta') I_{g'}(a', \theta') d\theta' da' \right)_{g=1, \dots, n}. \end{aligned}$$

Soit L l'opérateur défini comme suit :

$$\begin{aligned} L : D(A) &\longrightarrow Y \\ u = \begin{pmatrix} S \\ I \end{pmatrix} &\longmapsto Lu = \begin{pmatrix} S(0) \\ I(0, \cdot) \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Soit $\Phi(t)$ l'opérateur donné pour tout $t \geq 0$ par :

$$\Phi(t) = \begin{pmatrix} \Phi^{ss}(t) & \Phi^{si}(t) \\ 0 & \Phi^{ii}(t) \end{pmatrix},$$

tel que

$$\begin{aligned} \left(\Phi^{ss}(t) \quad , \quad \Phi^{si}(t) \right) : X &\longrightarrow \mathbb{R}^n \\ u = \begin{pmatrix} S \\ I \end{pmatrix} &\longmapsto \underbrace{\left(\sum_{g'} (G(t))_{gg'} \int_0^{a_m} b(t, a') S_{g'}(a') da' \right)}_{\Phi^{ss}(t) S(\cdot)}_{g=1, \dots, n} \\ &+ \underbrace{\left(\sum_{g'} (G(t))_{gg'} \int_0^{a_m} \int_0^1 b(t, a') (1 - \gamma_g(\theta')) I_{g'}(a', \theta') d\theta' da' \right)}_{\Phi^{si}(t) I(\cdot, \cdot)}_{g=1, \dots, n}, \end{aligned} \tag{5.8}$$

$$\begin{aligned} \left(0 \quad \Phi^{ii}(t) \right) : X &\longrightarrow X_2^n \\ u = \begin{pmatrix} S \\ I \end{pmatrix} &\longmapsto \underbrace{\left(\Theta(\cdot) \sum_{g'} (G(t))_{gg'} \int_0^{a_m} \int_0^1 b(t, a') \gamma_g(\theta') I_{g'}(a', \theta') d\theta' da' \right)}_{\Phi^{ii}(t) I(\cdot, \cdot)}_{g=1, \dots, n}. \end{aligned} \tag{5.9}$$

Remarque 5.1.1. – A correspond au processus de l'abattage.

– f correspond au processus de la transmission horizontale.

– L est une distribution de Dirac au point 0 (δ_0) tel que $L = \text{diag}(\underbrace{\delta_0, \dots, \delta_0}_{2n \text{ fois}})$.

– Φ représente la reproduction et la transmission verticale tel que Φ^{ss} représente les naissances susceptibles à partir de brebis saines. Φ^{si} représente les naissances susceptibles à partir de brebis infectées. Φ^{ii} représente les naissances infectées à partir de brebis infectées.

Définissons les opérateurs suivants :

$$\mathcal{A}^\Phi(t) = \begin{pmatrix} A & 0 \\ L - \Phi(t) & 0 \end{pmatrix} \text{ avec } 0 \leq t \leq T \text{ et } D(\mathcal{A}^\Phi(t)) = D(A) \times \{0\}.$$

Soit $F(t, \cdot) = \begin{pmatrix} f(t, \cdot) \\ 0 \end{pmatrix}$ et $U(t) = \begin{pmatrix} u(t) \\ 0 \end{pmatrix}$. On associe à la famille d'opérateurs $(\mathcal{A}^\Phi(t))_{0 \leq t \leq T}$ le problème de Cauchy semi-linéaire suivant :

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}U(t) = \mathcal{A}^\Phi(t)U(t) + F(t, U(t)), & 0 \leq t \leq T, \\ U(s) = U_s \end{cases} \quad (\text{SCP})$$

Le problème de Cauchy abstrait (SCP) est un problème non-autonome semi-linéaire qui est une formulation abstraite du modèle EDP de propagation intra-troupeau de la tremblante. Ces types de problèmes de Cauchy abstrait ont été étudiés du point de vue existence et unicité et stabilité des solutions par B. Aulbach et N. Van Minh dans [2] par la théorie des semi-groupes non-linéaires. D'autres auteurs ont aussi traité ce problème en utilisant la théorie des familles d'évolution (voir [14, 41, 43, 47]). D'autres études de problèmes non-autonomes ont été réalisées ([3] et [31]).

5.1.2 Problème équivalent

Afin d'établir les résultats d'existence et d'unicité du problème (SCP), nous commençons par donner une autre formulation équivalente de ce problème. Le problème équivalent s'écrit :

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}u(t) = Au(t) + f(t, u(t)), & t \geq 0, \\ Lu(t) = \Phi(t)u(t), \\ u(0) = u_0. \end{cases} \quad (\text{NBSCP})$$

Dans ce qui suit, nous nous intéressons à l'existence et l'unicité de la solution du problème de cauchy abstrait (NBSCP). La méthode des opérateurs matriciels, de la théorie de perturbation des familles d'évolution sont utilisées pour cette étude.

Comme cela a été indiqué dans l'introduction générale, le problème (NBSCP) dans le cas où $f = 0$ et $\Phi(t) = \Phi$ a été étudié par G. Greiner [19, 20] qui a utilisé la technique de perturbation du domaine du générateur ainsi que la formule de la variation de la constante pour démontrer l'existence et l'unicité de la solution.

Le cas où les conditions aux bords sont non-autonomes et non-homogène a été traité par M. Filali et M. Moussi dans [16] et M. Moussi [37] ($f = 0$). Nous nous inspirons des techniques et méthodes utilisées pour l'étude de ce problème.

Soient X et Y deux espaces de Banach. Nous avons besoins des hypothèses suivantes :

- (F1) $A : D(A) \longrightarrow X$ est linéaire ;
- (F2) $L : (D(A), \|\cdot\|_A) \longrightarrow Y$ est linéaire et surjectif ;
- (F3) $A_0 = A|_{\ker L}$ génère un semi-groupe fortement continu $(T_0(t))_{t \geq 0}$ de constante de stabilité (M, ω_0) ;
- (F4) il existe une constante $\gamma > 0$ et $\eta \in \mathbb{R}$ tel que

$$\|Lx\|_Y > \frac{\lambda - \eta}{\gamma} \|x\|_X, \quad (5.10)$$

pour tout $x \in \ker(\lambda - A)$, $\lambda > \eta$;

- (F5) $t \mapsto \Phi(t)x$ est continûment différentiable pour tout $x \in X$;
- (F6) f satisfait la condition de Lipschitz en u , uniformément en t dans les intervalles bornés.

Nous utilisons la notation suivante $L_\lambda = (L/\ker(\lambda I_d - A))$ pour tout $\lambda \in \rho(A_0)$.

Remarque 5.1.2. D'après l'équation (5.10) on a :

$$\|L_\lambda\| \leq \frac{\gamma}{\lambda - \eta} \text{ tel que } \lambda \in \rho(A_0) \text{ et } \lambda > \omega_0.$$

Dans la suite, nous supposons que les hypothèses (F1)-(F6) sont vérifiées pour les opérateurs du problème (NBSCP).

Dans la proposition suivante, nous prouvons l'équivalence entre (NBSCP) et (SCP).

Remarque 5.1.3. Pour tout $t \geq 0$, $D(\mathcal{A}^\Phi(t))$ ne dépend pas de t , notons $D(\mathcal{A}^\Phi(t)) = \mathcal{D}$.

Proposition 5.1.4. *Supposons que les hypothèses (F1)-(F6) sont vérifiées.*

- (i) Si $t \mapsto U(t) = \begin{pmatrix} u_1(t) \\ 0 \end{pmatrix}$ est une solution de (SCP) alors $t \mapsto u_1(t)$ est une solution de (NBSCP).
- (ii) Si $t \mapsto u(t)$ une solution de (NBSCP), alors la fonction $t \mapsto U(t) = \begin{pmatrix} u(t) \\ 0 \end{pmatrix}$ est une solution de (SCP).

Voir [37] pour la preuve.

5.1.3 Etude de l'existence et de l'unicité de la solution du problème linéaire

Nous commençons par étudier le problème linéaire associé à (SCP) suivant :

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}U(t) = \mathcal{A}^\Phi(t)U(t), & 0 \leq t \leq T, \\ U(s) = U_s. \end{cases} \quad (\text{LCP})$$

Lemme 5.1.5. *La famille d'opérateurs $(\mathcal{A}^\Phi(t))_{t \geq 0}$ est stable.*

Voir [27, 29, 37] pour la preuve.

Théorème 5.1.6. *Le problème (LCP) est bien posé.*

Preuve. Le Lemme 5.1.5 et la Remarque 5.1.3 sont vérifiées donc les conditions du Théorème 2.0.13 sont satisfaites. Par conséquent $(\mathcal{A}^\Phi(t), D(\mathcal{A}) \times \{0\})$ engendre une famille d'évolution. Si on applique la définition 2.0.9, on obtient que le problème (LCP) est bien posé. $\square$

Notons la famille d'évolution engendrée par le problème (LCP) par $\{\mathcal{X}(t, s) | t \geq s\}$.

5.1.4 Existence et unicité de la solution du problème semi-linéaire

Théorème 5.1.7. *Le problème (SCP) est bien posé.*

Preuve. Compte tenu de la condition (F6), nous concluons en utilisant la proposition 2.0.14 que le problème (SCP) engendre une famille d'évolution. $\square$

Notons la famille d'évolution engendrée par (SCP) par $\{\mathcal{U}(t, s) | t \geq s\}$. La solution mild du problème (SCP) est donnée par la formule de la variation de la constante suivante :

$$U(t) = \mathcal{U}(t, s)U_s = \mathcal{X}(t, s)U_s + \int_s^t \mathcal{X}(t, \sigma)F(t, U(\sigma))d\sigma, \quad t \geq s.$$

5.1.5 Etude du problème équivalent

Le long de cette section, nous démontrerons que sous les conditions (F1)-(F6), le problème (NBSCP) est équivalent au problème (SCP) dans la proposition 5.1.4. Nous avons montré également que (SCP) est bien posé. Par conséquent le résultat suivant est bien vérifié :

Théorème 5.1.8. *Le problème (NBSCP) est bien posé.*

Définissons l'opérateur $\{A^\phi(t) = A|_{\ker(L-\phi(t))}\}$. Le problème

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}u(t) = A^\phi(t)u(t) + f(t, u(t)), & t \geq 0, \\ u(0) = u_0. \end{cases} \quad (\text{CP})$$

est une autre formulation du modèle de la propagation intra-troupeau de la tremblante. Sous les conditions (F1)-(F5), il existe une famille d'évolution $\{U^\phi(t, s) | t \geq s \geq 0\}$ qui est aussi la solution mild unique du problème de Cauchy homogène ($f = 0$).

La famille d'évolution $\{U^\phi(t, s) | t \geq s \geq 0\}$ est donnée par la série de Dyson-Phillips [16]

$$U^\phi(t, s) = \sum_{n=0}^{\infty} U_n(t, s)$$

où $U_0(t, s)x = T_0(t-s)x$ et

$$U_n(t, s)x = \lim_{\lambda \rightarrow \infty} \int_s^t T_0(t-\sigma) \lambda L_\lambda \phi(\sigma) U_{n-1}(\sigma, s) x d\sigma, \quad n \geq 1, \quad t \geq s, \quad x \in X.$$

Pour tout $t \geq s \geq 0$ et $x \in X$, la formulation de la variation de la constante suivante est vérifiée

$$U^\phi(t, s)x = T_0(t - s)x + \lim_{\lambda \rightarrow \infty} \int_s^t T_0(t - \sigma) \lambda L_\lambda \phi(\sigma) U^\phi(\sigma, s) x d\sigma.$$

Sous les conditions (F1)-(F6), la solution du problème (CP) est donnée par la formule de la variation de la constante suivante :

$$u(t)x = T_0(t - s)u(s) + \int_s^t T_0(t - \sigma) f(t, u(\sigma)) d\sigma + \lim_{\lambda \rightarrow \infty} \int_s^t T_0(t - \sigma) \lambda L_\lambda \phi(\sigma) u(\sigma) d\sigma.$$

5.2 Application au modèle EDP de la transmission intra-troupeau de la tremblante

Les résultats obtenus dans les paragraphes précédents ont été faits dans un cadre mathématique abstrait. Dans cette section, nous allons vérifier l'applicabilité de ces résultats dans le contexte du modèle. Pour cela, nous vérifions que les paramètres et variables du modèle vérifient les hypothèses mathématiques des sections précédentes. Les conditions (E1)-(E6) sont toujours vérifiées. Il suffit donc de vérifier les hypothèses (F1)-(F6).

5.2.1 Résultats d'application

Lemme 5.2.1. Si $a_m \bar{b} \|G\| \|\Theta\| \leq 1$ alors :

$$(i)] -\underline{\mu}, +\infty) \subset \rho(A);$$

$$(ii) \|R(\lambda, A)\| \leq \frac{M}{\lambda + \underline{\mu}}, \forall \lambda > -\underline{\mu} \text{ tel que } M = \frac{1}{(1 - a_m \bar{b} \bar{\gamma} \|G\| \|\Theta\|)^2}.$$

(On rappelle que $\bar{\gamma}$ est donnée par $\bar{\gamma} = \max_g \gamma_g$.)

Preuve. (i) L'ensemble résolvant $\rho(A)$ est l'ensemble des nombres λ réels ou complexes pour lesquels l'opérateur $(\lambda I - A)$ est inversible. Pour déterminer $\rho(A)$, on résout l'équation de la résolvante qui est donnée par : étant donné $\psi = \begin{pmatrix} \psi_s \\ \psi_I \end{pmatrix} \in X$, existe-t-il $\phi = \begin{pmatrix} \phi_s \\ \phi_I \end{pmatrix} \in D(A)$ tel que

$$(\lambda I - A)\phi = \psi. \quad (5.11)$$

L'équation (5.11) s'écrit sous la forme

$$\begin{cases} \frac{\partial \phi_s}{\partial a}(a) = -(\lambda + \mu(a))\phi_s(a) + \psi(a), \\ \frac{\partial \phi_I}{\partial a}(a, \theta) = -(\lambda + \mu(a) + c)\phi_I(a, \theta) - c\theta \frac{\partial \phi_I}{\partial \theta}(a, \theta) + \psi_I(a, \theta). \end{cases} \quad (5.12)$$

Le calcul de la solution de (5.12) mène à

$$\begin{cases} \phi_s(a) = e^{-\int_0^a (\lambda + \mu(\sigma)) d\sigma} \phi_s(0) + \int_0^a e^{-\int_r^a (\lambda + \mu(\sigma)) d\sigma} \psi_s(r) dr, \\ \phi_I(a, \theta) = e^{-\int_0^a (\lambda + c + \mu(\sigma)) d\sigma} \phi_I(0, e^{-ca} \theta) + \int_0^a e^{-\int_r^a (\lambda + c + \mu(\sigma)) d\sigma} \psi_I(r, e^{-ca} \theta) dr. \end{cases} \quad (5.13)$$

Une condition nécessaire pour que (5.13) ait une solution pour tout $\psi \in X$ est :

$$e^{-\int_0^a (\lambda + \mu(\sigma)) d\sigma} \in C([0, a_m], \mathbb{R}^+). \quad (5.14)$$

D'après (E1), il suffit d'avoir

$$e^{-a(\lambda + \underline{\mu})} \in C([0, a_m], \mathbb{R}^+) \quad (5.15)$$

pour que (5.14) soit vérifiée.

L'équation (5.15) est décroissante par rapport à λ . En plus si $\lambda > -\underline{\mu}$, alors (5.15) est vérifiée. Par suite $]-\underline{\mu}, +\infty) \subset \rho(A)$.

(ii) Soit $\lambda \in]-\underline{\mu}, +\infty)$, on estime la résolvante $R(\lambda, A)$.

D'après (E1) et l'équation (5.13) on a :

$$\begin{cases} \|\phi_s\|_\infty \leq |\phi_s(0)| + \frac{1 - e^{-a_m(\lambda + \underline{\mu})}}{\lambda + \underline{\mu}} \|\psi_s\|_\infty, \\ \|\phi_I\|_\infty \leq \|\phi_I(0, \cdot)\|_\infty + \frac{1 - e^{-a_m(\lambda + c + \underline{\mu})}}{\lambda + c + \underline{\mu}} \|\psi_I\|_\infty. \end{cases} \quad (5.16)$$

D'après (E3), (E4) et (E5) on a successivement : $\|G\|_\infty \leq 1$, $\underline{\gamma} \leq \|\gamma\|_\infty \leq \overline{\gamma}$ et $\|\Theta\|_\infty \geq 1$. Nous utilisons (E2)-(E5) et on estime la norme des conditions aux bords en $a = 0$ par :

$$\begin{cases} |\phi_s(0)| \leq a_m \overline{b} \|G\| \|\phi_s\|_\infty + a_m \overline{b} (1 - \underline{\gamma}) \|G\| \|\phi_I\|_\infty, \\ \|\phi_I(0, \cdot)\|_\infty \leq a_m \overline{b} \overline{\gamma} \|G\| \|\Theta\| \|\phi_I\|_\infty. \end{cases} \quad (5.17)$$

En substituant (5.17) dans (5.16), on obtient :

$$\begin{cases} (1 - a_m \overline{b} \|G\|) \|\phi_s\|_\infty \leq a_m \overline{b} (1 - \underline{\gamma}) \|G\| \|\phi_I\|_\infty + \frac{1 - e^{-a_m(\lambda + \underline{\mu})}}{\lambda + \underline{\mu}} \|\psi_s\|_\infty, \\ (1 - a_m \overline{b} \overline{\gamma} \|G\| \|\Theta\|) \|\phi_I\|_\infty \leq \frac{1 - e^{-a_m(\lambda + c + \underline{\mu})}}{\lambda + c + \underline{\mu}} \|\psi_I\|_\infty. \end{cases} \quad (5.18)$$

Par définition on a $\overline{\gamma} \leq 1$. En plus, on sait que $a_m \overline{b} \|G\| \|\Theta\| \leq 1$. Par suite on a :

$$0 \leq 1 - a_m \overline{b} \overline{\gamma} \|G\| \|\Theta\| \leq 1 - a_m \overline{b} \|G\|.$$

Donc l'équation (5.18) devient :

$$\|\phi_s\|_\infty \leq \frac{a_m \bar{b}(1-\underline{\gamma}) \|G\|}{1 - a_m \bar{b} \|G\|} \|\phi_I\|_\infty + \frac{1}{1 - a_m \bar{b} \|G\|} \frac{1 - e^{-a_m(\lambda+\underline{\mu})}}{\lambda + \underline{\mu}} \|\psi_s\|_\infty, \quad (5.19a)$$

$$\|\phi_I\|_\infty \leq \frac{1}{1 - a_m \bar{b} \bar{\gamma} \|G\| \|\Theta\|} \frac{1 - e^{-a_m(\lambda+c+\underline{\mu})}}{\lambda + c + \underline{\mu}} \|\psi_I\|_\infty. \quad (5.19b)$$

Or on a :

$$\frac{1 - e^{-a_m(\lambda+c+\underline{\mu})}}{\lambda + c + \underline{\mu}} \leq \frac{1 - e^{-a_m(\lambda+\underline{\mu})}}{\lambda + \underline{\mu}} \leq \frac{1}{\lambda + \underline{\mu}}. \quad (5.20)$$

On utilise (5.20) et on remplace (5.19b) dans (5.19a), on obtient :

$$\left\{ \begin{array}{l} \|\phi_s\|_\infty \leq \frac{a_m \bar{b}(1-\underline{\gamma}) \|G\|}{1 - a_m \bar{b} \|G\|} \frac{1}{1 - a_m \bar{b} \bar{\gamma} \|G\| \|\Theta\|} \frac{1 - e^{-a_m(\lambda+\underline{\mu})}}{\lambda + \underline{\mu}} \|\psi_I\|_\infty \\ \quad + \frac{1}{1 - a_m \bar{b} \|G\|} \frac{1 - e^{-a_m(\lambda+\underline{\mu})}}{\lambda + \underline{\mu}} \|\psi_s\|_\infty, \\ \|\phi_I\|_\infty \leq \frac{1}{1 - a_m \bar{b} \bar{\gamma} \|G\| \|\Theta\|} \frac{1 - e^{-a_m(\lambda+\underline{\mu})}}{\lambda + \underline{\mu}} \|\psi_I\|_\infty. \end{array} \right. \quad (5.21)$$

Notons $\tilde{N}$ le réel défini par :

$$1 \leq \frac{1}{1 - a_m \bar{b} \|G\|} \leq \frac{1}{1 - a_m \bar{b} \bar{\gamma} \|G\| \|\Theta\|} = \tilde{N}. \quad (5.22)$$

En substituant (5.22) dans (5.21), nous obtenons :

$$\left\{ \begin{array}{l} \|\phi_s\|_\infty \leq \frac{\tilde{N}}{\lambda + \underline{\mu}} \left(\frac{a_m \bar{b}(1-\underline{\gamma}) \|G\|}{1 - a_m \bar{b} \|G\|} \|\psi_I\|_\infty + \|\psi_s\|_\infty \right), \\ \|\phi_I\|_\infty \leq \frac{\tilde{N}}{\lambda + \underline{\mu}} \|\psi_I\|_\infty. \end{array} \right. \quad (5.23)$$

D'après (5.23), on a :

$$\begin{aligned} \|\phi\|_\infty &= \|\phi_s\|_\infty + \|\phi_I\|_\infty \\ &\leq \frac{\tilde{N}}{\lambda + \underline{\mu}} \left[\left(1 + \frac{a_m \bar{b}(1-\underline{\gamma}) \|G\|}{1 - a_m \bar{b} \|G\|} \right) \|\psi_I\|_\infty + \|\psi_s\|_\infty \right]. \end{aligned}$$

Posons $\widetilde{M} = 1 + \frac{a_m \bar{b}(1-\gamma)\|G\|}{1-a_m \bar{b}\|G\|} \geq 1$ et $\widetilde{L} = \widetilde{N}\widetilde{M} \geq 1$. Alors, on aura :

$$\begin{aligned} \|\phi\|_\infty &\leq \frac{\widetilde{L}}{\lambda + \underline{\mu}} (\|\psi_I\|_\infty + \|\psi_s\|_\infty) \\ &\leq \frac{\widetilde{L}}{\lambda + \underline{\mu}} \|\psi\|_\infty. \end{aligned} \quad (5.24)$$

D'après l'équation (5.24), nous avons démontré que pour tout $\psi \in X$, et pour tout $\lambda \in]-\underline{\mu}, \infty)$, il existe $\widetilde{L} > 1$ tel que la résolvante $R(\lambda, A)$ est estimée par :

$$\|R(\lambda, A)\psi\| \leq \frac{\widetilde{L}}{\lambda - \underline{\mu}} \|\psi\|. \quad (5.25)$$

Par la suite, nous déduisons que la résolvante $R(\lambda, A)$ vérifie l'estimation de Hille-Yosida (ii). $\square$

Proposition 5.2.2. *Si $a_m \bar{b} \|G\| \|\Theta\| \leq 1$ alors l'hypothèse (F1) est vérifiée.*

Preuve. Montrer que $A : (D(A), \|\cdot\|_A) \longrightarrow X$ est continu est équivalent à montrer que $A_s : (D(A_s), \|\cdot\|_{A_s}) \longrightarrow X_s$ et $A_I : (D(A_I), \|\cdot\|_{A_I}) \longrightarrow X_I$ sont continus.

En effet, soit $(x_s^n)_{n \in \mathbb{N}}$ une suite de $D(A_s)$ et $x_s \in D(A_s)$ tel que

$$\|x_s^n - x_s\|_{A_s} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0.$$

D'après la définition de la norme du graphe, on sait que :

$$\|A_s x_s^n - A_s x_s\|_{X_s} \leq \|x_s^n - x_s\|_{A_s}. \quad (5.26)$$

Donc $\|A_s x_s^n - A_s x_s\|_{X_s} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0$ en d'autres termes, A_s est continu.

Par le même raisonnement, on montre que A_I est continu. Par suite on déduit que A est continu.

D'après le Lemme 5.2.1, la condition de Hille-Yosida est bien vérifiée sous la condition $a_m \bar{b} \|G\| \|\Theta\| \leq 1$. $\square$

Proposition 5.2.3. *L'hypothèse (F2) est bien vérifiée.*

Preuve. L est une Dirac donc elle est linéaire.

Soit $x = \begin{pmatrix} x_s \\ x_I \end{pmatrix} \in D(A)$, on a $Lx(a, \theta) = \begin{pmatrix} x_s(0) \\ x_I(0, \theta) \end{pmatrix}$. Et donc

$$\begin{aligned} \|Lx\|_Y &= \|x_s(0)\|_{\mathbb{R}^n} + \|x_I(0, \cdot)\|_\infty \\ &\leq \|x_s\|_\infty + \|x_I\|_\infty \\ &\leq \|x\|_\infty \\ &\leq \|x\|_A. \end{aligned}$$

On déduit la continuité de L .

Soit $y = \begin{pmatrix} y_s \\ y_I \end{pmatrix} \in Y$. Nous construisons un élément $x = \begin{pmatrix} x_s \\ x_I \end{pmatrix} \in X$ tel que $Lx = y$.

Prenons $x_s = y_s \in \mathbb{R}^n$ donc x_s est constante en âge a et par suite on a $x_s \in X_s$. Prenons $x_I = y_I \in X_1^n$ donc x_I ne dépend pas de l'âge a et par suite on a $x_I \in X_I$.

Par la suite on a $Lx = y$. Par conséquent, L est surjective, $\square$

Proposition 5.2.4. *L'hypothèse (F3) est vérifiée.*

Preuve. Soit $A_0 = A|_{\ker L}$, $A_{s,0}$ et $A_{I,0}$ est la restriction de A_s et de A_I respectivement lorsque les conditions aux bords en $a = 0$ sont nulles.

$$A_0 = \begin{pmatrix} A_{s,0} & 0 \\ 0 & A_{I,0} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} x_s \\ x_I \end{pmatrix} \in D(A_0) \Leftrightarrow \begin{cases} A_{s,0}x_s = A_s x_s \text{ avec } x_s(0) = 0, \\ A_{I,0}x_I = A_I x_I \text{ avec } x_I(0, \cdot) = 0. \end{cases}$$

On résout les équations suivantes :

$$\frac{\partial x_s}{\partial t} + \frac{\partial x_s}{\partial a}(t, a) = -(c + \mu(a))x_s(t, a), \quad (5.27a)$$

$$\frac{\partial x_I}{\partial t} + \frac{\partial x_I}{\partial a} + c\theta \frac{\partial x_I}{\partial \theta}(t, a, \theta) = -(c + \mu(a))x_I(t, a, \theta). \quad (5.27b)$$

On utilise la méthode des courbes caractéristiques pour résoudre les équations (5.27a).

$$x_s(t, a) = \begin{cases} e^{(-\int_{a-t}^a \mu(\sigma) d\sigma)} x_s(0, a-t), & a \geq t, \\ e^{(-\int_0^a \mu(\sigma) d\sigma)} x_s(t-a, 0), & a < t. \end{cases}$$

$$x_s(t, a) = \begin{cases} e^{(-\int_{a-t}^a \mu(\sigma) d\sigma)} x_s(0, a-t), & a \geq t, \\ 0, & a < t. \end{cases} \quad (5.28)$$

On note $(T_{s,0}(t))_{t \geq 0}$ l'opérateur associé à la solution x_s qui est donné par

$$T_{s,0}(t)x_s(0, a) = x_s(t, a), \quad \forall t \geq 0.$$

$(T_{s,0}(t))_{t \geq 0}$ génère un C_0 -semigroupe. En effet d'après l'équation (5.28), on déduit que $T_{s,0}(0) = I_d$ et que $t \mapsto T_{s,0}(t)x_s(0, a)$ est continue. En plus pour tout $0 \leq r \leq t$

$$\begin{aligned} T_{s,0}(t)T_{s,0}(r)x_s(0, a) &= e^{(-\int_{a-t}^a \mu(\sigma) d\sigma)} e^{(-\int_{a-(t+r)}^{a-t} \mu(\sigma) d\sigma)} x_s(0, a - (t+r)) \\ &= e^{(-\int_{a-(t+r)}^a \mu(\sigma) d\sigma)} x_s(0, a - (t+r)) \\ &= T_{s,0}(t+r)x_s(0, a). \end{aligned}$$

On utilise la méthode des courbes caractéristiques pour résoudre les équations (5.27b).

$$x_I(t, a, \theta) = \begin{cases} e^{(-\int_{a-t}^a (c+\mu(\sigma)) d\sigma)} x_I(0, a-t, \theta e^{(-ct)}), & a \geq t, \\ e^{(-\int_0^a (c+\mu(\sigma)) d\sigma)} x_I(t-a, 0, \theta e^{(-c_g a)}), & a < t. \end{cases}$$

$$x_I(t, a, \theta) = \begin{cases} e^{(-\int_{a-t}^a (c+\mu(\sigma))d\sigma)} x_I(0, a-t, \theta e^{(-ct)}), & a \geq t. \\ 0, & a < t. \end{cases} \quad (5.29)$$

On note $(T_{s,0}(t))_{t \geq 0}$ l'opérateur associé à la solution x_I qui est donné par

$$T_{i,0}(t)x_I(0, a, \theta) = x_I(t, a, \theta), \quad \forall t \geq 0.$$

$(T_{i,0}(t))_{t \geq 0}$ génère un C_0 -semigroupe. En effet d'après l'équation (5.29), on déduit que $T_{i,0}(0) = I_d$ et que $t \mapsto T_{i,0}(t)x_I(0, a, \theta)$ est continue. En plus pour tout $0 \leq r \leq t$

$$\begin{aligned} & T_{H,0}(t)T_{H,0}(r)x_I(0, a, \theta) \\ &= \begin{cases} e^{(-\int_{a-(t+r)}^{a-r} (c+\mu(\sigma))d\sigma)} e^{(-\int_{a-r}^a (r+\mu(\sigma))d\sigma)} x_I(0, a-(t+r), \theta e^{(-c(t+r))}), & a \geq t, \\ 0, & a < t, \end{cases} \\ &= \begin{cases} e^{(-\int_{a-(t+r)}^a (c+\mu(\sigma))d\sigma)} x_I(0, a-(t+r), \theta e^{(-c(t+r))}), & a \geq t, \\ 0, & a < t, \end{cases} \\ &= T_{i,0}(t+r)x_I(0, a, \theta). \end{aligned}$$

D'où le résultat. □

Proposition 5.2.5. *L'hypothèse (F4) est vérifiée.*

Preuve. Soit $t \geq 0$, et $\lambda \in \mathbb{R}$. $x = (\frac{x_s}{x_I}) \in \ker(\lambda I_d - A)$. Alors $x = \ker(\lambda I_d - A)$ et par suite on a :

$$A_s x_s = \lambda x_s, \quad (5.30a)$$

$$A_I x_I = \lambda x_I. \quad (5.30b)$$

A partir de l'équation (5.30a), nous obtenons l'équation différentielle suivante :

$$\frac{\partial x_s(a)}{\partial a} = -(\lambda + \mu(a))x_s(a).$$

La solution est donnée par :

$$x_s(a) = e^{-\int_0^a (\lambda + \mu(\sigma))d\sigma} x_s(0),$$

$$x_{s,g}(a) < e^{-a\lambda} x_{s,g}(0) < x_{s,g}(0).$$

Donc

$$\|x_s\|_{X_s} < \|x_s(0)\|.$$

Prenons $\eta \in \mathbb{R}$ et $\gamma \in \mathbb{R}$ tel que $\eta < \lambda$ et $\gamma > (\lambda - \eta)$. Alors on a

$$\|x_s(0)\| > \frac{\lambda - \eta}{\gamma} \|x_s\|_{X_s}. \quad (5.31)$$

A partir de l'équation (5.30b), nous obtenons l'équation suivante :

$$\frac{\partial x_i}{\partial a}(a, \theta) + c_g \theta \frac{\partial x_i}{\partial \theta}(a, \theta) = -(\lambda + \mu(a) + c_g)x_i(a, \theta).$$

La solution est donnée par :

$$x_i(a, \theta) = e^{-\int_0^a (\lambda + c_g + \mu(s))ds} x_i(0, e^{(-c_g a)} \theta).$$

On en déduit que

$$x_{i,g}(a, \theta) < x_{i,g}(0, e^{(-c_g a)} \theta), \quad \text{puisque } \int_0^a (\lambda + c_g + \mu(s))ds > 0,$$

et par suite, on vérifie que :

$$\|x_i(0, \cdot)\|_\infty > \|x_i\|_{X_I}.$$

On a pour les mêmes valeurs de η et γ précédentes qui vérifient $\frac{\lambda - \eta}{\gamma}$:

$$\|x_i(0, \cdot)\|_\infty > \frac{\lambda - \eta}{\gamma} \|x_i\|_{X_I}. \quad (5.32)$$

D'après les équations (5.31) et (5.32) nous déduisons que

$$\|Lx\|_Y > \frac{\lambda - \eta}{\gamma} \|x\|_X.$$

D'où le résultat. □

Proposition 5.2.6. *L'hypothèse (F5) est vérifiée.*

Preuve. Pour montrer que $t \mapsto \Phi(t)x$ est continue pour tout $x \in X$, il suffit de montrer que la fonction $t \mapsto \Phi^{ss}(t)x_s$ est continue pour tout $x_s \in X_s$ et que $t \mapsto \Phi^{si}(t)x_I$ et $t \mapsto \Phi^{ii}(t)x_I$ sont continues pour tout $x_I \in X_I$. En d'autres termes, on montre que $t \mapsto \Phi^{ss}(t)$, $t \mapsto \Phi^{si}(t)$ et $t \mapsto \Phi^{ii}(t)$ sont continues.

Définissons les applications suivantes :

$$\begin{cases} \phi^{ss}(t, a) = b(t, a)G(t), \\ \phi^{si}(t, a, \theta) = b(t, a)(Id - \gamma(\theta))G(t), \\ \phi^{ii}(t, a, \theta) = \Theta(\theta)b(t, a)\gamma(\theta)G(t). \end{cases}$$

On a

$$\begin{cases} \Phi^{ss}(t) = \int_0^{a_m} \phi^{ss}(t, a)da, \\ \Phi^{si}(t) = \int_0^{a_m} \int_0^1 \phi^{si}(t, a, \theta)d\theta da, \\ \Phi^{ii}(t) = \int_0^{a_m} \int_0^1 \phi^{ii}(t, a, \theta)d\theta da. \end{cases}$$

D'après (E1)-(E2) on a

- $a \mapsto \phi^{ss}(t, a)$ est continue sur $[0, a_m]$ pour tout $t \geq 0$,
- $|\phi^{ss}(t, a)| \leq \bar{b}(a)$ pour tout $t \geq 0$ et $a \in [0, a_m]$,
- $t \mapsto \phi^{ss}(t, a)$ est continu pour tout $a \in [0, a_m]$.

En appliquant le théorème de la convergence dominée on déduit que $t \mapsto \Phi^{ss}(t)$ est continue.

D'après (E1)-(E5) on a

- $(a, \theta) \mapsto \phi^{si}(t, a, \theta)$ est continue sur $[0, a_m] \times [0, 1]$ pour tout $t \geq 0$,
- $|\phi^{si}(t, a, \theta)| \leq \|G\| \|Id - \gamma\| \bar{b}(a) \leq \bar{b}(a)$ pour tout $t \geq 0$ et $(a, \theta) \in [0, a_m] \times [0, 1]$,
- $t \mapsto \phi^{si}(t, a, \theta)$ est continue pour tout $(a, \theta) \in [0, a_m] \times [0, 1]$.

En appliquant le théorème de convergence dominée on déduit que $t \mapsto \Phi^{si}(t)$ est continue.

D'après (E2) on a

- $(a, \theta) \mapsto \phi^{ii}(t, a, \theta)$ est continue sur $[0, a_m] \times [0, 1]$ pour tout $t \geq 0$,
- $|\phi^{ii}(t, a, \theta)| \leq \|\Theta\| \|G\| \|\gamma\| \bar{b}(a) \leq \|\Theta\| \bar{b}(a)$ pour tout $t \geq 0$ et $(a, \theta) \in [0, a_m] \times [0, 1]$,
- $t \mapsto \phi^{ii}(t, a, \theta)$ est continue pour tout $(a, \theta) \in [0, a_m] \times [0, 1]$.

En appliquant le théorème de la convergence dominée on déduit que $t \mapsto \Phi^{ii}(t)$ est continue.

D'où le résultat. $\square$

Proposition 5.2.7. *L'hypothèse (F6) est vérifiée.*

Preuve. Pour montrer $t \mapsto f(t, \cdot)$ que satisfait la condition de Lipschitz en u , uniformément en t dans les intervalles bornés, nous montrons le même résultat pour les fonctions $t \mapsto f^s(t, \cdot)$ et $t \mapsto f^i(t, \cdot)$.

Sans perte de généralité, nous montrons le résultat pour $\mathbf{n} = 1$. Le cas $\mathbf{n} > 1$ est déduit directement.

Prenons $\mathbf{n} = 1$, $x(t) = \begin{pmatrix} x_s(t, \cdot) \\ x_I(t, \cdot, \cdot) \end{pmatrix}$, $y(t) = \begin{pmatrix} y_s(t, \cdot) \\ y_I(t, \cdot, \cdot) \end{pmatrix}$ et $\beta(t, \cdot) = \beta(t)$.

Soit $t' > 0$ et $\alpha \geq 0$ tel que pour tout $t \in [0, t']$ on a $\|x(t)\|, \|y(t)\| \leq \alpha$.

Soit $t \in [0, t']$

$$\begin{aligned}
& \left\| f^s(t, x(t)) - f^s(t, y(t)) \right\| \\
&= \left\| x_s(t, a) \int_0^{a_m} \int_0^1 \beta(t, a, \theta') x_I(t, a', \theta') d\theta' da' - y_s(t, a) \int_0^{a_m} \int_0^1 \beta(t, a, \theta') y_I(t, a', \theta') d\theta' da' \right\| \\
&= \left\| (x_s(t, a) - y_s(t, a)) \int_0^{a_m} \int_0^1 \beta(t, a, \theta') x_I(t, a', \theta') d\theta' da' \right. \\
&\quad \left. + y_s(t, a) \int_0^{a_m} \int_0^1 \beta(t, a, \theta') [x_I(t, a', \theta') - y_I(t, a', \theta')] d\theta' da' \right\| \\
&\leq \left\| \beta(t, \cdot) \right\| \int_0^{a_m} \int_0^1 |x_I(t, a', \theta')| d\theta' da' \left\| x_s(t, \cdot) - y_s(t, \cdot) \right\|_\infty \\
&\quad + \left\| \beta(t, \cdot) \right\| \int_0^{a_m} \int_0^1 |x_I(t, a', \theta') - y_I(t, a', \theta')| d\theta' da' \left\| y_s(t, \cdot) \right\|_\infty \\
&\leq a_m \left\| \beta(t) \right\| \left\| x_s(t) - y_s(t) \right\|_\infty \left\| x_I(t) \right\|_\infty + a_m \left\| \beta(t) \right\| \left\| x_I(t) - y_I(t) \right\|_\infty \left\| y_s(t) \right\|_\infty.
\end{aligned}$$

$\|x_I(t)\|_\infty \leq \|x(t)\|_\infty \leq \alpha$ et $\|y_I(t)\|_\infty \leq \|y(t)\|_\infty \leq \alpha$. Notons $\alpha_{t'} = \max_{[0,t']} \|\beta(t)\|$. On a donc

$$\|f^s(t, x(t)) - f^s(t, y(t))\| \leq a_m \alpha_{t'} \|x(t) - y(t)\|_\infty. \quad (5.33)$$

nous déduisons que $t \mapsto f^s(t, \cdot)$ est Lipschitz en u , uniformément en t dans les intervalles bornés.

Par un raisonnement similaire nous démontrons que

$$\|f^i(t, x(t)) - f^i(t, y(t))\| \leq a_m \alpha_{t'} \|\Theta\| \|x(t) - y(t)\|_\infty. \quad (5.34)$$

En d'autre termes $t \mapsto f^i(t, \cdot)$ est Lipschitz en u , uniformément en t dans les intervalles bornés.

D'après les équations (5.33) and (5.34) on déduit que

$$\|f(t, x(t)) - f(t, y(t))\| \leq \alpha_{t'} (1 + \|\Theta\|) \|x(t) - y(t)\|. \quad (5.35)$$

Par la même procédure, on démontre le résultat pour $n > 1$. $\square$

Nous déduisons le résultat principal suivant :

Théorème 5.2.8. *Sous les conditions (E1-E6), le modèle EDP associé à la transmission intra-troupeau de la tremblante donné par les équations (5.1),(5.5) est bien posé.*

5.3 Conclusion sur l'analyse du modèle EDP

La méthode des semi-groupes et des familles d'évolutions sont bien adaptées à l'étude de ce type d'équations aux dérivées partielles issues du modèle EDP de la propagation intra-troupeau de la tremblante.

Dans les deux cas étudiés ; modèle EDP simplifié et modèle EDP général, le théorie des semi-groupes et des familles d'évolution ont permis d'analyser l'existence et l'unicité de la solution du modèle EDP.

Cependant cette méthode reste restreinte au niveau du comportement asymptotique des solutions ainsi que dans l'étude de stabilité et des points d'équilibre. La solution dans chacun des cas est donnée de manière implicite. L'absence de formule explicite rend l'étude quantitative de la solution difficile. la présence de termes non linéaires dans les conditions aux bords rendent l'étude compliquée.

Deuxième partie

Modélisation individu-centré

Chapitre 6

Présentation du modèle individu-centré

Dans ce modèle de troupeau ovin, un individu correspond naturellement à un mouton. Le modèle représente les interactions entre ces individus. Dans ce chapitre, après avoir explicité nos choix de modélisation, nous caractérisons les individus. Puis nous détaillons les processus faisant interagir ces individus et évoluer leurs caractéristiques. Enfin, nous présentons la condition initiale et les sorties du modèle. Le déroulement d'une simulation est décrit plus en détails dans le chapitre 7.

6.1 Choix de modélisation

Plusieurs options de modélisation sont possibles. La première consiste à modéliser l'ensemble des processus régissant la dynamique des individus du troupeau :

- la reproduction,
- l'abattage / la réforme / l'équarrissage (pour raison autre que tremblante),
- la contamination,
- l'incubation,
- la mortalité tremblante.

La représentation de chacun de ces processus repose sur des hypothèses de modélisation et fait intervenir un grand nombre de paramètres.

La deuxième option consiste à modéliser uniquement les processus épidémiologiques :

- la contamination,
- l'incubation,
- la mortalité tremblante.

Les processus de reproduction et de réforme, liés à la conduite du troupeau, ne sont pas modélisés explicitement. Ils sont représentés directement par des dates de naissance et de réforme individuelles issues des données. Cette deuxième option est plus parcimonieuse en nombre de paramètres. En outre, elle isole les processus épidémiologiques et ne fait aucune hypothèse sur les processus démographiques. Mais elle nécessite la « généalogie complète » du troupeau, *i.e.* les dates de naissance et de mort de tous les individus, ainsi que leur génotype et leur statut tremblante.

Ces deux options de modélisation sont représentées sur la FIG. 6.1. Dans ce modèle général, un individu peut naître sain ou infecté. S'il est sain, il peut changer de statut et devenir infecté par transmission horizontale de la maladie. Il entre alors dans une phase d'incubation infectieuse non détectable. Cette phase prend fin à l'apparition de signes cliniques, suite auxquels l'animal est abattu et considéré comme un cas de tremblante. La réforme s'applique aux animaux sains et infectés, qui sont abattus indifféremment de leur statut épidémiologique.

Comme nous disposons de données de suivi de troupeaux de bonne qualité, nous avons choisi la deuxième option : **ne modéliser que les processus épidémiologiques**.

Le modèle individu-centré développé dans cette étude est un **modèle stochastique en temps discret**. La stochasticité permet de représenter la variabilité entre individus du troupeau au niveau de la contamination et de la durée d'incubation. Le pas de temps est choisi comme un compromis entre le coût en temps de calcul d'une simulation et les échelles de temps des processus modélisés : 1-2 mois pour la période de contamination correspondant aux mises bas ; environ 2 ans pour la période d'incubation. Un pas de temps d'1 à 2 semaines est un bon compromis (minimum 1 jour, maximum 1 mois).

6.2 Les individus

Le modèle est constitué d'un ensemble d'individus, chaque individu correspondant à un mouton caractérisé par des paramètres et des variables.

Nous distinguons deux types de paramètres :

1. les paramètres issus directement des données :
 - (a) la date de naissance d_N ,
 - (b) la date de mort d_M ,
 - (c) le génotype PrP $g \in \{1, \dots, n_g\}$,
 - (d) le diagnostic tremblante h (*post-mortem*) admettant deux résultats :
 - i. $h = 1$ positif si la tremblante est confirmée à la mort de l'animal ;
 - ii. $h = 0$ négatif si elle n'est pas détectée ;
2. les paramètres déterminés par le modèle :
 - (a) la date de contamination d_c ,
 - (b) la date d'apparition des signes cliniques appelée date de mort tremblante d_T ,
 - (c) la date de mort dans le modèle, appelée aussi la date de mort simulée $d_s(d_M, d_T)$ (déterminée dans §6.3.1.4).

Les variables sont calculées à chaque instant t :

1. l'âge $a(t)$ est calculé à partir de la date de naissance d_N et de la date de mort simulée d_s comme suit :
 - $a(t) = 0$ par convention si $t < d_N$,
 - $a(t) = t - d_N$ si $d_N \leq t \leq d_s$,
 - $a(t) = d_s - d_N$ par convention si $t > d_s$.
2. la charge d'infection $\theta(t) \in [0, 1]$ est estimée par le modèle et représente l'infectiosité (§6.3.2.3) et le degré d'incubation (§6.3.3) de l'individu.

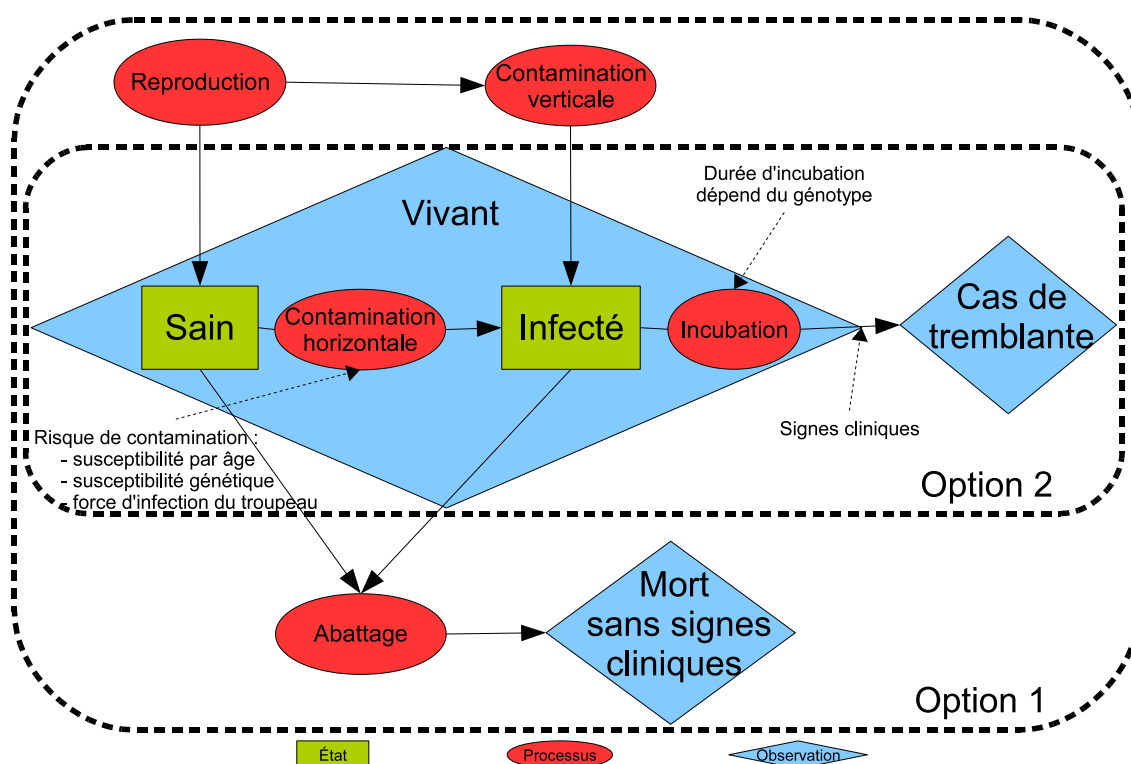


FIG. 6.1 – Cycle de vie d'un mouton avec mise en évidence des états épidémiologiques (sain ou infecté), des états observés (vivant, mort sans signes cliniques, ou cas de tremblante) et des processus impliqués selon les deux options de modélisation :

- (1) modélisation de tous les processus, démographiques (reproduction et abattage) et épidémiologiques (transmission et incubation) ;
- (2) modélisation uniquement des processus épidémiologiques (transmission et incubation).

6.3 Les processus

Les seuls processus représentés dans le modèle sont les processus épidémiologiques, *i.e.* la contamination et l'incubation. La mortalité tremblante intervient à la fin de la période d'incubation. Ces processus reposent sur les hypothèses exprimées ci-dessous.

6.3.1 Hypothèses

6.3.1.1 Hypothèses sur le troupeau

1. Le troupeau est formé uniquement par les *brebis de renouvellement* (brebis utilisées pour la reproduction) ayant vécu tout ou partie de la période choisie pour la simulation.
2. Le troupeau est *fermé* : on suppose qu'il n'y a pas ni achat ni vente pendant la période de simulation.

6.3.1.2 Hypothèses de contamination

1. Le troupeau est *sans source externe de contamination*.
2. Seule la *transmission horizontale* est considérée, *i.e.* la contamination d'un animal par les animaux infectés du troupeau. La transmission verticale *in-utero* de la brebis à l'agneau est négligée. Nous supposons ainsi que tout animal naît sain, mais il peut s'infecter à la naissance dès l'âge 0 par transmission horizontale [1].
3. La transmission est accrue *pendant les périodes de mise bas* [48]. On fait l'hypothèse qu'elle est négligeable en dehors de ces périodes. Elle est donc saisonnière et est représentée par la fonction saison $s(t)$, définie comme un créneau périodique et telle que :

$$s(t) = \begin{cases} 1 & \text{si } t \in \text{saison de transmission/mise bas,} \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases} \quad (6.1)$$

4. Au niveau individuel, la transmission se traduit par un *risque de contamination*, qui pour tout animal sain dépend de :
 - (a) son génotype (susceptibilité génétique),
 - (b) son âge (susceptibilité décroissant avec l'âge),
 - (c) le temps (saison de mise bas ou non),
 - (d) la force d'infection du troupeau au temps considéré.

6.3.1.3 Hypothèses d'incubation

1. La *durée d'incubation* est définie le temps écoulé entre la date de contamination et l'apparition des signes cliniques : $\tau = d_T - d_c$. Elle est longue par rapport à la durée de vie de l'animal. Elle dépend du *génotype* de l'individu infecté et est *variable* entre individus (même au sein du même génotype).
2. Les infectés sont *infectieux* pendant la période d'incubation.
3. La mort par tremblante survient dès l'apparition des signes cliniques à la fin de la période d'incubation.

6.3.1.4 Hypothèses sur la mortalité

La date de mortalité simulée d_s est déterminée par la date de mort des données d_M et la date de mort tremblante d_T calculée par le modèle. Deux choix simples en découlent :

1. $d_s = \max(d_M, d_T)$; dans ce cas, l'effectif du troupeau est surestimé par le modèle par rapport aux données ;
2. $d_s = \min(d_M, d_T)$; dans ce cas, l'effectif est sous-estimé.

Nous optons pour le deuxième choix :

$$d_s = \min(d_M, d_T). \quad (6.2)$$

Plusieurs cas de figure sont possibles avec cette définition, comme le montre la FIG. 6.2.

6.3.2 Contamination

A chaque instant, tout individu vivant et sain peut s'infecter. Sa probabilité d'infection, appelée *risque de contamination*, dépend du temps, de l'état du troupeau à cet instant et des caractéristiques de l'individu, âge et génotype (§6.3.1.2).

6.3.2.1 Susceptibilité par âge

On suppose que la susceptibilité d'un individu décroît avec son âge a et on modélise cet effet par une fonction seuil (FIG. 6.3). La susceptibilité par âge est donc

$$\sigma_a = \begin{cases} 1 & \text{si } 0 \leq a < a_s, \\ \varepsilon_a \in [0, 1] & \text{sinon.} \end{cases} \quad (6.3)$$

N.B. : Pour obtenir une susceptibilité par âge constante, il suffit de prendre $\varepsilon_a = 1$ (et a_s quelconque).

6.3.2.2 Susceptibilité génétique

Le polymorphisme du gène PrP codant pour la protéine prion aux codons 136, 154 et 171 contrôle la susceptibilité génétique des individus à la tremblante. $n_a = 4$ allèles ont été détectés dans les données : VRQ, ARQ, AHQ et ARR. Ils engendrent $n_g = 10$ génotypes.

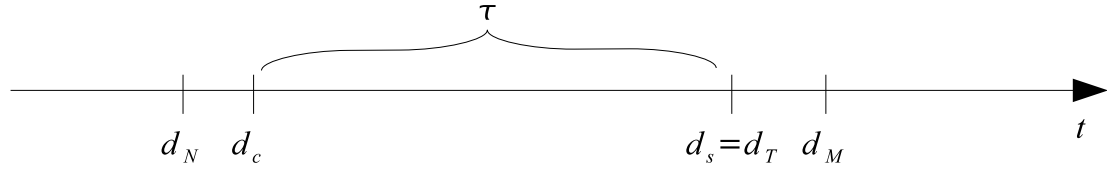
La susceptibilité génétique relative σ_g dépend du génotype g . Elle vérifie les relations suivantes :

$$\sigma_g = \begin{cases} 1 & \text{si } g : \text{VRQ-VRQ, le génotype le plus sensible ;} \\ 0 & \text{si } g : \text{ARR-ARR, le génotype totalement résistant ;} \\ \sigma_g \in [0, 1] & \text{sinon.} \end{cases} \quad (6.4)$$

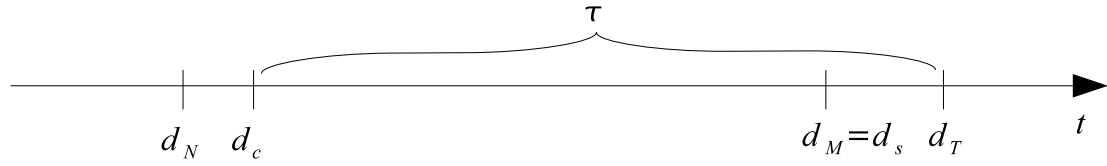
6.3.2.3 Force d'infection

Notations

- $\mathcal{J}$ représente l'ensemble des individus du troupeau.
- Soit j un individu de $\mathcal{J}$. Ses caractéristiques sont notées avec un exposant j .
EXEMPLES : sa date de naissance est notée d_N^j et son âge à l'instant t est $a^j(t)$.



(a) Individu infecté mort de tremblante : $d_s = d_T$, avec contamination à $d_c < d_M$ et signes cliniques à $d_T \leq d_M$.



(b) Individu infecté abattu pendant la période d'incubation (réforme, autre maladie, etc.) : $d_s = d_M$, avec contamination à $d_c < d_M$ et sans signes cliniques ($d_T > d_M$).



(c) Individu sain : $d_s = d_M$ ($d_c, d_T > d_M$).

FIG. 6.2 – Détermination de la date de mort simulée d_s d'un individu, à partir de sa date de mort provenant des données d_M et de sa date de mort tremblante d_T calculée par le modèle et correspondant à l'apparition des signes cliniques. d_N est sa date de naissance (données), d_c sa date de contamination, τ sa durée d'incubation.

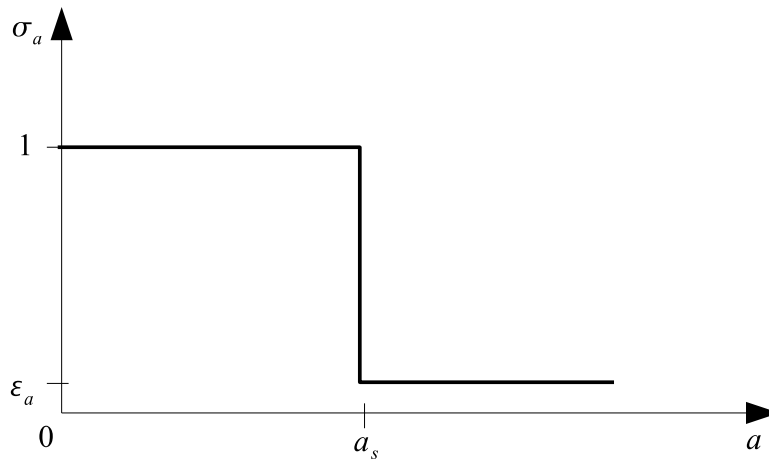


FIG. 6.3 – Susceptibilité par âge représentée par une fonction seuil à deux variables : seuil a_s et valeur minimale ε_a .

– On définit une fonction indicatrice comme suit :

$$\mathbb{1}(x) = \begin{cases} 1 & \text{si la condition } x \text{ est vérifiée,} \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases} \quad (6.5)$$

EXEMPLES

- Avec $A^j = [t_N^j, t_s^j[$ l'intervalle de vie de l'individu j , $\sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(t \in A^j)$ représente la somme des individus vivants à l'instant t , soit l'effectif du troupeau à t .
- Soit g un génotype donné. $\sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(t \in A^j) \mathbb{1}(g^j = g)$ représente le nombre d'individus de génotype g dans le troupeau à t .

La force d'infection $f_I(t)$ représente le pouvoir de contamination du troupeau à l'instant t . Elle est définie comme une somme pondérée des animaux infectés présents dans le troupeau à l'instant t :

$$f_I(t) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(t \in [d_c^j, d_s^j]) \varphi(\theta^j(t)),$$

où $\varphi(\theta^j)$ représente l'infectiosité de l'individu j à l'instant t , qui dépend de sa charge $\theta^j(t)$ (§6.3.3). Nous considérons deux fonctions d'infectiosité :

1. $\varphi = 1$, une infectiosité constante indépendante du degré d'incubation – la force d'infection est alors égale au nombre d'infectés présents dans le troupeau à t ;
2. $\varphi(\theta) = \theta$, une infectiosité croissante pendant la période d'incubation – la force d'infection est alors égale à la somme des charges des infectés présents dans le troupeau à t .

Comme $\theta \in [0, 1]$, l'infectiosité vérifie aussi $\varphi(\theta) \in [0, 1]$.

La force d'infection normalisée est obtenue en divisant la force d'infection ci-dessus par l'effectif du troupeau, soit

$$\overline{f_I}(t) = \frac{\sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(t \in [d_c^j, d_s^j]) \varphi(\theta^j(t))}{\sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(t \in [d_N^j, d_s^j])}. \quad (6.6)$$

Comme $\varphi \in [0, 1]$, la force d'infection normalisée vérifie aussi $\overline{f_I}(t) \in [0, 1]$.

6.3.2.4 Risque de contamination

Le risque de contamination $r_c(t)$ d'un individu sain et vivant à l'instant t est supposé proportionnel à (i) sa susceptibilité génétique σ_g définie en (6.4) ; (ii) sa susceptibilité par âge $\sigma_{a(t)}$ définie en (6.3), dépendant de son âge $a(t)$; (iii) la force d'infection normalisée du troupeau (6.6). En outre, selon les hypothèses formulées dans §6.3.1.2, ce risque est supposé nul en dehors des saisons de mise bas, définies par (6.1). D'où

$$r_c(t) \propto \sigma_{a(t)} \sigma_g \overline{f_I}(t) s(t).$$

Grâce aux diverses normalisations, chacun des termes de droite est compris entre 0 et 1 ; leur produit est donc lui aussi compris entre 0 et 1.

Comme le risque de contamination est une probabilité, on pourrait transformer la proportionnalité ci-dessus en égalité. Néanmoins, le risque ainsi défini pourrait s'avérer trop faible, en particulier en début d'épizootie. C'est pourquoi nous introduisons un coefficient

de transmission $\alpha > 0$. Pour garantir que le risque de contamination demeure inférieur à 1, on normalise ce coefficient par

$$\bar{\alpha}_t = \min\{\alpha, \sigma_{a(t)} \sigma_g \bar{f}_I(t) s(t)\}.$$

Le risque de contamination d'un individu à l'instant t est alors

$$r_c(t) = \bar{\alpha}_t \sigma_{a(t)} \sigma_g \bar{f}_I(t) s(t). \quad (6.7)$$

On a bien $r_c(t) = \min\{1, \alpha \sigma_{a(t)} \sigma_g \bar{f}_I(t) s(t)\}$.

Le risque de contamination permet de déterminer si l'individu s'infecte ou non à t , par le biais d'un tirage aléatoire selon une loi de Bernoulli $\mathcal{B}(r_c(t))$ de paramètre ce risque.

6.3.2.5 Implémentation

À tout instant t , on calcule la force d'infection $\bar{f}_I(t)$ selon (6.6). Si elle est non nulle, pour tout individu sain et vivant à l'instant t , on réalise les opérations suivantes.

1. Calcul du risque d'infection $r_c(t)$ selon (6.7)
2. Tirage aléatoire selon une loi de Bernoulli de paramètre $r_c(t)$
 $\Leftrightarrow$ tirage selon une loi uniforme $\mathcal{U}([0, 1])$ d'une réalisation η .
 - Si $\eta \leq r_c(t)$, contamination de l'individu à t :
 - (a) mise à jour de sa date de contamination $d_c = t$;
 - (b) attribution d'une charge initiale θ_0 selon (6.8) ;
 - (c) mise à jour de sa charge $\theta(t) = \theta_0$;
 - (d) calcul de sa durée d'incubation τ selon (6.11) et mise à jour de sa date de mort tremblante $d_T = t + \tau$;
 - (e) mise à jour de sa date de mort simulée $d_s = \min(d_M, d_T)$. selon (6.2).
 - Sinon, les paramètres de l'individu j restent inchangés.

6.3.3 Incubation

L'incubation est la période qui sépare la date de contamination de l'apparition des signes cliniques chez un animal infecté (FIG. 6.2). C'est une longue période silencieuse pendant laquelle l'animal est infectieux, mais non détectable. Sa durée dépend du génotype de l'animal et est variable entre individus (§6.3.1.2). Pour représenter ce processus, on attribue à chaque individu infecté une charge d'infection qui croît au cours du temps.

6.3.3.1 Charge initiale d'infection

Chaque individu nouvellement infecté se voit attribuer une charge initiale d'infection $\theta_0 \in [0, 1]$ à sa date de contamination d_c . Afin d'obtenir des durées d'incubation variables entre individus, cette charge initiale est tirée aléatoirement selon une loi bêta $\mathcal{B}_0(p, q)$ de paramètres $p, q > 0$. La charge d'un individu lors de sa contamination est donc

$$\theta(d_c) = \theta_0 \sim \mathcal{B}_0(p, q). \quad (6.8)$$

La densité de probabilité associée à cette loi bêta $\mathcal{B}_0(p, q)$ est

$$\Theta(\theta_0) = \begin{cases} \frac{1}{\beta(p, q)} \theta_0^{(p-1)} (1 - \theta_0)^{(q-1)} & \text{si } x \in [0, 1], \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Sa moyenne m et sa variance v s'expriment en fonction de ses paramètres de la manière suivante :

$$\begin{cases} m = \frac{p}{p+q} \\ v = \frac{pq}{(p+q)^2(p+q+1)} \end{cases} \quad (6.9)$$

On note que v doit vérifier la condition $v < m(1 - m)$.

6.3.3.2 Évolution de la charge

Durant la période d'incubation, la charge θ d'un individu infecté croît de manière exponentielle, le taux de croissance c_g dépendant de son génotype g :

$$\frac{d\theta}{dt} = c_g \theta \quad \text{avec } \theta(d_c) = \theta_0.$$

Pour tout $t \in [d_c, d_s]$, on a donc

$$\theta(t) = \theta_0 e^{c_g(t-d_c)}. \quad (6.10)$$

6.3.3.3 Mortalité tremblante

La fin de la période d'incubation survient *par convention* lorsque la charge de l'individu infecté atteint la valeur 1. Cela correspond à l'apparition des signes cliniques, *i.e.* à sa date de mort tremblante d_T . D'où $\theta(d_T) = 1$. Sa durée d'incubation est donc

$$\tau = d_T - d_c = -\frac{\ln \theta_0}{c_g}. \quad (6.11)$$

La durée d'incubation dépend bien du génotype g et varie entre individus, car la charge initiale (6.8) est issue d'un tirage aléatoire. Θ étant la densité de probabilité de la charge initiale, on en déduit la densité de probabilité Ψ de la durée de l'incubation :

$$\Psi(\tau) = c_g e^{-c_g \tau} \Theta(e^{-c_g \tau}).$$

N.B. : Il est possible qu'un individu infecté meure avant la fin de sa période d'incubation ($d_s = d_M < d_T$, cf. FIG. 6.2(b)), auquel cas sa charge n'atteint pas la valeur 1.

6.4 La condition initiale

La simulation du modèle débute à l'instant initial noté t_0 . Il est nécessaire d'initialiser les caractéristiques de tous les individus à cet instant (§6.2). En particulier, il faut déterminer les infectés initiaux, qui seront responsables de la propagation de la tremblante dans le troupeau.

Les dates de naissance d_N , de mort d_M , le génotype g et le diagnostic tremblante h sont des paramètres fixés par les données. Pour que l'âge soit toujours une variable positive, il est initialisé à $a(t_0) = \max(0, t_0 - d_N)$.

Les animaux du troupeau sont considérés comme sains par défaut, donc leurs caractéristiques épidémiologiques sont initialisées comme suit :

- date de contamination $d_c = +\infty$,
- date de mort tremblante $d_T = +\infty$,
- charge d'infection $\theta(t_0) = 0$.

Les animaux infectés ne peuvent être distingués des animaux sains dans le troupeau, on doit donc déterminer les infectés initiaux de manière indirecte à partir des données. Les critères de sélection retenus pour qu'un animal soit supposé infecté à t_0 sont :

1. individu vivant à t_0 , soit $d_N \leq t_0 < d_M$;
2. individu mort de tremblante, soit $h = 1$ (d'où $d_T = d_M$) ;
3. individu déjà infecté à t_0 , que l'on peut formuler de manières équivalentes par :
 - $d_M - t_0 \leq \hat{\tau}$, durée d'incubation « raisonnable » ;
 - $\theta(t_0) = e^{c_g(t_0 - d_M)} \geq \hat{\theta}_0$, charge d'infection initiale « raisonnable » ;
 - $d_M + \log(\hat{\theta}_0)/c_g \leq t_0$.

On choisit $\hat{\theta}_0 = m$, la moyenne de la charge d'infection initiale donnée par (6.9). Les animaux vérifiant ces conditions sont les infectés initiaux du modèle. Leurs caractéristiques épidémiologiques sont initialisées comme suit :

- date de contamination $d_c = d_M + \log(m)/c_g$ ($d_c \leq t_0$),
- date de mort tremblante $d_T = d_M$,
- charge d'infection $\theta(t_0) = e^{c_g(t_0 - d_M)}$.

6.5 Les sorties

Les sorties du modèle sont calculées à chaque instant de simulation $t \in \{t_0, t_0 + \Delta t, \dots, t_f\}$. Les sorties associées à des flux prennent en t la valeur des flux intégrés sur l'intervalle de temps $[t, t + \Delta t]$, où Δt représente le pas de temps de la simulation.

Notations

- On note avec un indice d les sorties issues des données et sans indice les sorties simulées par le modèle.
- L'exposant j est utilisé pour les caractéristiques de l'individu $j \in \mathcal{J}$, $\mathcal{J}$ représentant l'ensemble des individus du troupeau.
- On utilise ici aussi la fonction indicatrice $\mathbb{1}$ définie en (6.5).

6.5.1 Sorties démographiques

Effectif du troupeau Nombre d'animaux vivants à t :

$$N_d(t) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(t \in [d_N^j, d_M^j]), \quad (6.12)$$

$$N(t) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(t \in [d_N^j, d_s^j]). \quad (6.13)$$

Effectif à t par génotype g et classe d'âge Δ_a :

$$N(t, g, \Delta_a) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(t \in [d_N^j, d_s^j]) \mathbb{1}(g^j = g) \mathbb{1}(t - d_N^j \in \Delta_a). \quad (6.14)$$

Fréquences génotypiques Proportion d'animaux de génotype $g = 1, \dots, n_g$ à t :

$$f_{gd}(t) = \frac{\sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(g^j = g) \mathbb{1}(t \in [d_N^j, d_M^j])}{N_d(t)}, \quad (6.15)$$

$$f_{gs}(t) = \frac{\sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(g^j = g) \mathbb{1}(t \in [d_N^j, d_s^j])}{N(t)}. \quad (6.16)$$

6.5.2 Sorties épidémiologiques

Dans le troupeau, les seules observations en lien avec la maladie sont les cas de tremblantes. Donc peu de sorties épidémiologiques peuvent être estimées à partir des données.

Incidence Nombre de cas de tremblante déclarés sur l'intervalle de temps $[t, t + \Delta t]$:

$$C_d(t) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(h^j = 1) \mathbb{1}(d_M^j \in [t, t + \Delta t]), \quad (6.17)$$

$$C(t) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_T^j = d_s^j) \mathbb{1}(d_T^j \in [t, t + \Delta t]) \quad (6.18)$$

Incidence cumulée Idem sur $[t_0, t + \Delta t]$:

$$\tilde{C}_d(t) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(h^j = 1) \mathbb{1}(d_M^j \in [t_0, t + \Delta t]), \quad (6.19)$$

$$\tilde{C}(t) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_T^j = d_s^j) \mathbb{1}(d_T^j \in [t_0, t + \Delta t]) \quad (6.20)$$

Incidence cumulée par génotype g et classe d'âge Δ_a :

$$\tilde{C}(t, g, \Delta_a) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_T^j = d_s^j) \mathbb{1}(d_T^j \in [t_0, t + \Delta t]) \mathbb{1}(g^j = g) \mathbb{1}(t - d_N^j \in \Delta_a). \quad (6.21)$$

Les sorties suivantes ne peuvent pas être estimées à partir des données.

Infectés Nombre d'infectés à t :

$$I(t) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(t \in [d_c^j, d_s^j]). \quad (6.22)$$

Prévalence Proportion d'individus infectés à t :

$$P(t) = \frac{I_s(t)}{N_s(t)}. \quad (6.23)$$

Nouveaux infectés Nombre d'individus contaminés sur $[t, t + \Delta t[$:

$$NI(t) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_c^j \in [t, t + \Delta t[). \quad (6.24)$$

Nouveaux infectés par génotype g et classe d'âge Δ_a :

$$NI(t, g, \Delta_a) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_c^j \in [t, t + \Delta t[) \mathbb{1}(g^j = g) \mathbb{1}(t - d_N^j \in \Delta_a). \quad (6.25)$$

Nouveaux infectés cumulés Nombre d'individus contaminés avant $t + \Delta t$:

$$\tilde{NI}(t) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_c^j < t + \Delta t). \quad (6.26)$$

Nouveaux infectés cumulés par génotype g et classe d'âge Δ_a :

$$\tilde{NI}(t, g, \Delta_a) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_c^j < t + \Delta t) \mathbb{1}(g^j = g) \mathbb{1}(t - d_N^j \in \Delta_a). \quad (6.27)$$

Âge de contamination moyen Calculé pour les individus contaminés avant $t + \Delta t$:

$$\tilde{A}(t) = \frac{\sum_{j \in \mathcal{J}} (d_c^j - d_N^j) \mathbb{1}(d_c^j < t + \Delta t)}{\sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_c^j < t + \Delta t)} \quad (6.28)$$

Distribution de l'âge de contamination Proportion d'individus contaminés à l'âge $d_c - d_N \in \Delta_a$ (classe d'âge) avant $t + \Delta t$:

$$A(t, a_i) = \frac{\sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_c^j - d_N^j \in \Delta_a) \mathbb{1}(d_c^j < t + \Delta t)}{\sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_c^j < t + \Delta t)} \quad (6.29)$$

Durée d'incubation moyenne Calculée pour les cas de tremblante sur $[t_0, t + \Delta t[$:

$$\tilde{B}(t) = \frac{\sum_{j \in \mathcal{J}} (d_T^j - d_c^j) \mathbb{1}(d_s^j = d_T^j) \mathbb{1}(d_T^j \in [t_0, t + \Delta t[)}{\sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_s^j = d_T^j) \mathbb{1}(d_T^j \in [t_0, t + \Delta t[)} \quad (6.30)$$

Distribution de la durée d'incubation Proportion de cas de tremblante ayant incubé pendant $\tau = d_T - d_c \in \Delta_i$ (classe de durée d'incubation) sur $[t_0, t + \Delta t[$:

$$B(t) = \frac{\sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_T^j - d_c^j \in \Delta_i) \mathbb{1}(d_s^j = d_T^j) \mathbb{1}(d_T^j \in [t_0, t + \Delta t[)}{\sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(d_s^j = d_T^j) \mathbb{1}(d_T^j \in [t_0, t + \Delta t[)} \quad (6.31)$$

Chapitre 7

Description du simulateur

Dans ce chapitre, nous décrivons l'outil de simulation, qui a été développé dans le langage orienté-objet Java [17] sous la plateforme de programmation Eclipse. Il est fondé sur un simulateur développé par Jean-Pierre TREUIL [49, 50]. Nous exposons successivement l'architecture du programme, son interface graphique, et le fonctionnement du simulateur.

7.1 Architecture des classes du programme

Les langages orientés-objet reposent sur la notion de classe. Une classe est constituée d'un ensemble d'attributs et d'un ensemble de méthodes ou de règles. L'objet est une instance de classe. Pour simplifier la programmation, nous avons découpé le programme en un nombre relativement important de méthodes élémentaires, simples à comprendre et à résoudre. Ce programme contient deux classes fondamentales relatives à la modélisation, **Troupeau** et **Mouton**. Il comporte aussi plusieurs classes utilitaires ou spécifiques à l'interface, en particulier la classe **Myframe** qui s'occupe de l'affichage et la classe **MyModele** qui effectue l'enchaînement des opérations. Nous allons décrire plus en détails ces quatre classes principales.

7.1.1 La classe Mouton

Cette classe est consacrée à la description d'un individu : un mouton. Elle lui attribue des caractéristiques fournies par les données ou modélisées par le simulateur (§6.2). Elle décrit l'état d'un individu à travers différentes méthodes. TAB. 7.1 décrit les attributs et méthodes de la classe **Mouton**.

7.1.2 La classe Troupeau

Cette classe décrit le troupeau, défini comme une liste de moutons. Elle contient aussi la date courante et a pour caractéristiques les sorties du modèle détaillées dans §6.5. Elle implémente les processus épidémiologiques au niveau du troupeau, fait évoluer les caractéristiques temporelles des individus, calcule les sorties et le critère d'estimation présenté en §8.3. TAB. 7.2 décrit les attributs et méthodes de la classe **Troupeau**.

Classe Mouton
Attributs : – identifiant, – sexe, – génotype g, – date de naissance d_N, – date de mort d_M, – diagnostic tremblante h, – âge a, – charge d’infection θ, – date de contamination d_c, – date de mort tremblante d_T. Méthodes : – incrémentation de l’âge, – test si l’animal est vivant dans les données, – test si l’animal est vivant dans le modèle, – test si l’animal est sain, – incrémentation de la charge d’infection θ, – calcul de la charge c_g, – calcul de la susceptibilité par âge σ_a, – calcul de la susceptibilité génétique σ_g.

TAB. 7.1 – Attributs et méthodes de la classe **Mouton** du simulateur, une des deux classes fondamentales avec **Troupeau**, en lien avec la modélisation.

Classe Troupeau
Attributs : – temps t, – liste des moutons, – sorties du modèle. Méthodes : – progression de l’âge a, – progression de la charge θ, – implémentation de la contamination, – calcul des sorties, – calcul du critère J.

TAB. 7.2 – Attributs et méthodes de la classe **Troupeau** du simulateur, une des deux classes fondamentales avec **Mouton**, en lien avec la modélisation.

7.1.3 La classe MyModele

Cette classe a pour fonction de rassembler les différents objets du modèle créés par les classes `Mouton` et `Troupeau` et d'enchaîner les différentes opérations du modèle. Ainsi, les paramètres d'entrée et les sorties sont aussi déclarés dans cette classe. Les opérations concernant l'initialisation et l'exécution du modèle apparaissent dans cette classe.

7.1.4 La classe MyFrame

Cette classe est en charge de l'affichage au niveau de l'interface. Elle permet de fixer certains paramètres d'entrée du modèle, modifiables ou non en cours de simulation. Elle représente de manière graphique les différentes sorties du modèle. Les interactions entre les classes `MyModele` et `MyFrame` sont représentées dans la FIG. 7.1

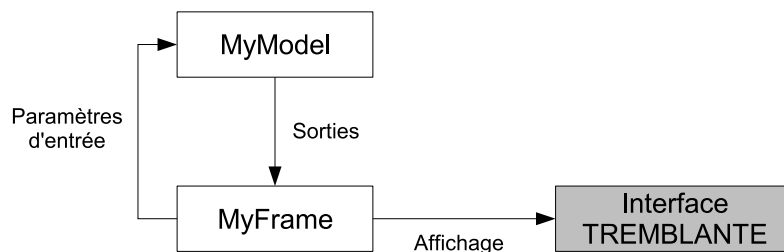


FIG. 7.1 – Schéma mettant en relation les classes `MyModel` et `MyFrame` du simulateur : `MyModel` est en charge de l'initialisation et l'exécution du modèle ; `MyFrame` gère l'affichage sur l'interface graphique.

7.2 Interface graphique

L'interface graphique du simulateur permet de régler certains paramètres d'entrée du modèle et d'afficher ses sorties. Elle comporte aussi des boutons de contrôle. Une capture d'écran est montrée sur la FIG. 7.2.

7.2.1 Paramètres d'entrée

Les entrées comportent deux types de paramètres : les paramètres fixes dont les valeurs sont fixées en début de simulation et les paramètres ajustables qui peuvent être modifiés au niveau de l'interface pendant la simulation.

7.2.1.1 Paramètres fixes

Ils apparaissent sur des boutons de réglage situés en haut à gauche de l'interface sur la première colonne (FIG. 7.2, fenêtre 2).

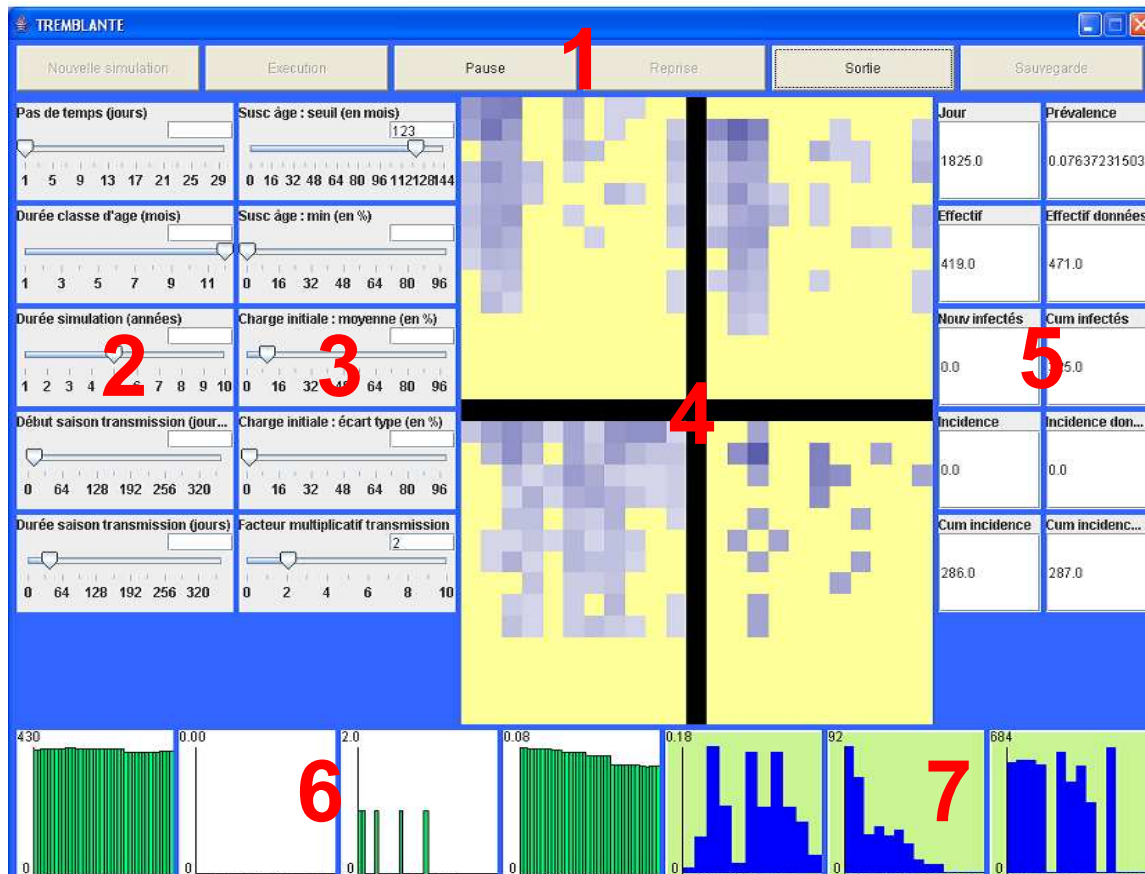


FIG. 7.2 – Interface graphique du simulateur. Sept fenêtres sont identifiées (gros chiffres rouges), correspondant

- aux boutons de contrôle (1) ;
- aux paramètres d'entrée fixes (2) ou ajustables (3) ;
- aux différentes sorties : indicateurs 2D (4), indicateurs quantitatifs (5), indicateurs dynamiques (6) et histogrammes (7).

1. Pas de temps Δt .
2. Durée d'une classe d'âge Δ_a pour les sorties graphiques 2D (6.14,6.25,6.27,6.21).
3. Durée de la simulation $D = t_f - t_0$.
- 4-5. Paramètres (2) de la fonction saison $s(t)$ (6.1).

7.2.1.2 Paramètres ajustables

Ils apparaissent sur des boutons de réglage situés en haut à gauche de l'interface, sur la deuxième colonne (FIG. 7.2, fenêtre **3**).

- 1-2. Paramètres a_s et ε_a de la susceptibilité par âge (6.3).
- 3-4. Paramètres m et $\sqrt{v}$ de la charge initiale d'infection (6.8,6.9).
5. Coefficient de transmission α (6.7).

7.2.2 Sorties

Il existe deux types de sorties, qui apparaissent sur l'interface du simulateur : les indicateurs quantitatifs et les indicateurs graphiques. Sauf mention contraire, les sorties sont des sorties de simulation et non des données.

7.2.2.1 Indicateurs quantitatifs

Ils sont situés en haut à droite de l'interface, sur deux colonnes (FIG. 7.2, fenêtre **5**). Un indicateur quantitatif donne simplement la valeur numérique de la sortie correspondante.

1. Temps t .
2. Prévalence (6.23).
3. Effectif (6.13).
4. Effectif données (6.12).
5. Nouveaux infectés (6.24).
6. Nouveaux infectés cumulés (6.26).
7. Incidence (6.18).
8. Incidence données (6.17).
9. Incidence cumulée (6.20).
10. Incidence cumulée données (6.19).

7.2.2.2 Indicateurs graphiques

On dispose de trois types d'indicateurs graphiques.

Indicateurs dynamiques Ils sont placés sur une ligne en bas à gauche de l'interface (FIG. 7.2, fenêtre 6). Un indicateur dynamique représente, dans une fenêtre glissante avec le temps en abscisse, les valeurs instantanées de la sortie en ordonnée.

1. Effectif (6.13).
2. Nouveaux infectés (6.24).
3. Incidence (6.18).
4. Prévalence (6.23).

Histogrammes Ils sont placés sur une ligne en bas à droite de l'interface (FIG. 7.2, fenêtre 7). Les histogrammes sont actualisés à chaque pas de temps.

1. Fréquence génotypiques (6.16).
2. Distribution de l'âge de contamination (6.29).
3. Distribution de la durée d'incubation (6.31).

Indicateurs 2D Ils sont placés en carré au centre de l'interface (FIG. 7.2, fenêtre 4). Un indicateur 2D représente par un gradient de couleur les valeurs instantanées de la sortie, selon les génotypes en abscisse et les classes d'âge en ordonnée. Plus le bleu d'un petit carré élémentaire 1 génotype $\times$ 1 classe d'âge est foncé, plus la variable de sortie correspondante est élevée.

1. Effectif (6.14) (carré en bas à gauche).
2. Nouveaux infectés (6.25) (carré en bas à droite).
3. Nouveaux infectés cumulés (6.27) (carré en haut à gauche).
4. Incidence cumulée (6.21) (carré en haut à droite).

7.2.3 Boutons de contrôle

Ils sont situés en ligne en haut de l'interface graphique (FIG. 7.2, fenêtre 1).

1. **Nouvelle simulation** : pour initialiser une simulation à partir des paramètres inscrits au tableau de commandes et du fichier de données.
2. **Exécution** : pour lancer l'exécution d'une simulation préalablement initialisée.
3. **Pause** : pour interrompre l'exécution du programme (la pause permet de figer l'interface).
4. **Reprise** : pour reprendre l'exécution momentanément interrompue.
5. **Sortie** : pour sortir du programme.

7.3 Fonctionnement du simulateur

Nous décrivons tout d'abord le lancement d'une simulation. Après compilation du programme, l'interface graphique du simulateur (FIG. 7.2) est générée.

1. La première étape consiste à lancer une **Nouvelle simulation** depuis la fenêtre 1.
2. On fixe ensuite les paramètres d'entrée fixes et ajustables dans les fenêtres 2 et 3.

3. On lance ensuite l'**Exécution** du programme depuis la fenêtre 1. En arrivant à cette étape, le simulateur enchaîne des opérations, comme cela est décrit dans le TAB. 7.3. Les fenêtres des sorties sont mises à jour.
4. À tout moment, on peut changer les valeurs des paramètres d'entrée ajustables. On peut aussi faire une **Pause** dans l'exécution du programme.

Pour une durée de simulation $D = N\Delta t$

I Initialisation

1. initialisation à partir des données de
 - (a) caractéristiques d'un mouton
 - (b) condition initiale
2. calcul de sorties
3. calcul du critère
4. affichage

II Opérations pendant un pas de temps Δt de la vie du troupeau

1. incrémentation du temps $t = t + \Delta t$
2. pour tous les animaux vivants à t
 - (a) incrémentation de l'âge $a = a + \Delta t$
3. pour tous les animaux vivants et infectés à t , outre l'incrémentation de l'âge
 - (a) incrémentation de la charge $\theta = \theta e^{c_g \Delta t}$
4. pour tous les animaux vivants et sains à t , en plus de l'incrémentation de l'âge
 - (a) incrémentation de l'âge $a = a + \Delta t$
 - (b) implémentation de la contamination (§6.3.2)
 - i. calcul de la force d'infection f_I
 - ii. calcul du risque de contamination r_c
 - iii. tirage de la charge initiale θ_0
 - iv. mise à jour de
 - A. date de contamination d_c
 - B. date de mort tremblante d_T
5. mise à jour des sorties
6. mise à jour du critère
7. mise à jour des paramètres ajustables
8. affichage

III répéter les opérations du paragraphe II ($N - 1$) fois

TAB. 7.3 – Enchaînement des opérations du simulateur.

Chapitre 8

Estimation des paramètres

Pour simuler le modèle, on a besoin des données de suivi de troupeau afin d'initialiser les caractéristiques des individus (§6.4). Il faut aussi estimer les paramètres des processus épidémiologiques décrits dans les sections contamination §6.3.2 et incubation §6.3.3. Pour cela, on minimise un critère d'ajustement du modèle aux données. Dans ce chapitre, après avoir décrit les données et les paramètres à estimer, on présente plusieurs critères d'estimation. Puis on introduit la méthode d'optimisation retenue, un algorithme de recherche aléatoire. Enfin, on termine avec quelques résultats d'estimation.

8.1 Les données

Les données que nous utilisons pour dans cette étude sont celles issues du troupeau expérimental de Langlade (SAGA, INRA Toulouse, France), dans lequel une épizootie de tremblante naturelle s'est déclarée en 1993 [12] (FIG. 8.1). Le troupeau est constitué de 600 à 800 brebis de renouvellement de race Romanov et est fermé (pas d'entrées d'animaux extérieurs) sur la période d'étude considérée [1992,1999].

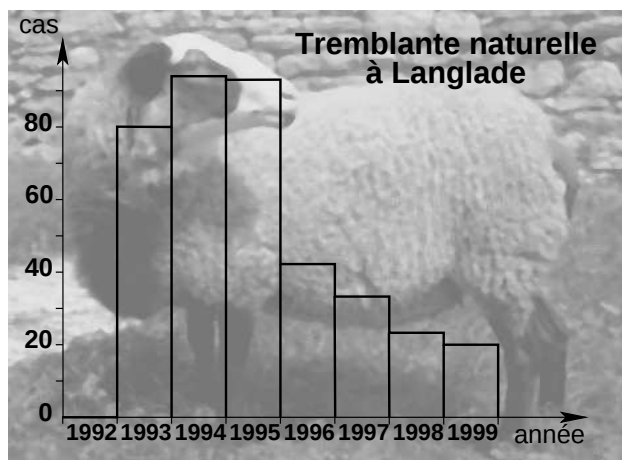


FIG. 8.1 – Cas de tremblante naturelle dans le troupeau expérimental de Langlade (SAGA, INRA Toulouse, France).

Pour tous les animaux des cohortes 1983 à 1999, on dispose des données suivantes :

- identifiant,
- sexe,
- génotype PrP,
- date de naissance,
- date de mort,
- diagnostic tremblante *post-mortem*.

On observe aussi les saisons de mise bas correspondant à la fonction saison (6.1).

Génotype PrP Le génotype PrP est défini à partir des codons 136, 154 et 171 du gène codant pour la protéine prion. 4 allèles ont été détectés dans les données : VRQ, ARQ, AHQ et ARR. VRQ est l'allèle de plus grande sensibilité à la tremblante, ARR de plus grande résistance. ARQ est l'allèle le plus fréquent, AHQ est assez rare. Ces 4 allèles engendrent 10 génotypes, dont les résistances à la tremblante sont données par le TAB. 8.1.

Ultra sensible	Très sensibles	Sensibles	Résistants	Vrai résistant
VRQ-VRQ (1)	VRQ-ARQ (2) ARQ-ARQ (3)	VRQ-AHQ (4) VRQ-ARR (5) ARQ-AHQ (6)	ARQ-ARR (7) AHQ-AHQ (8) AHQ-ARR (9)	ARR-ARR (10)

TAB. 8.1 – Classification des génotypes selon leur résistance à la tremblante classique. Correspondance entre génotype défini par ses allèles XXX-XXX et numéro de génotype (g).

La majorité des animaux nés après 1993 sont génotypés. Quand la donnée est manquante ou que le génotypage est incomplet pour un animal, on lui attribut le génotype « manquant » $g = 11$.

Diagnostic tremblante Les animaux ne sont pas tous testés et différents tests *post-mortem* ont été utilisés. Par souci de simplification, on suppose que le diagnostic est positif si l'animal est testé positif à la tremblante. Dans tous les autres cas, que le test soit négatif, incertain, ou qu'il n'ait pas été réalisé, le diagnostic est dit négatif.

8.2 Les paramètres à estimer

Les paramètres à estimer sont ceux intervenant dans les processus épidémiologiques décrits dans les sections contamination §6.3.2 et incubation §6.3.3. Leur liste est donnée ci-dessous :

- 2 paramètres ε_a et a_s pour la susceptibilité par âge σ_a définie par (6.3) ;
- n_g susceptibilités génétiques relatives σ_g définies par (6.4) ;
- 2 paramètres v et m pour la charge initiale θ_0 définie par (6.8,6.9) ;
- n_g taux de croissance de la charge c_g définis par (6.10) ;
- 1 coefficient de transmission α pour le risque de contamination défini par (6.7).

On obtient donc $(2n_g + 5)$ paramètres à estimer. Avec 10 génotypes identifiés + 1 génotype inconnu dans les données de Langlade, cela correspond à 27 paramètres. Ce nombre est important et on cherche à le réduire, en agrégeant ou en fixant certains paramètres.

Susceptibilités génétiques relatives On a vu dans §6.3.2.2 que par définition, la susceptibilité génétique relative du génotype le plus sensible VRQ-VRQ est fixée à 1. Celle du génotype vrai résistant ARR-ARR est nulle. En outre, on utilise le TAB. 8.1 pour réduire encore ce nombre, en regroupant les génotypes intermédiaires « sensibles » et « résistants », ainsi que le génotype inconnu. On conserve ainsi 5 niveaux de susceptibilité génétique triés par ordre de résistance croissante :

- VRQ-VRQ : $\sigma_1 = 1$,
- VRQ-ARQ : σ_2 ,
- ARQ-ARQ : σ_3 ,
- $g = 4, \dots, 9, 11$: $\sigma_g = \sigma_4$,
- ARR-ARR : $\sigma_{10} = 0$.

On obtient ainsi 3 paramètres à estimer : σ_2 , σ_3 et σ_4 .

Taux de croissance de la charge Les taux de croissance de la charge déterminent les durées d'incubation en fonction du génotype (6.11). Comme le génotype ARR-ARR ne s'infecte jamais, on fixe $c_{10} = 0$. Comme précédemment, on regroupe les génotypes intermédiaires avec le génotype inconnu. On obtient ainsi 4 paramètres à estimer : c_1 , c_2 , c_3 et c_4 , avec $c_g = c_4$ pour $g = 4, \dots, 9, 11$.

Pour faciliter l'interprétation des paramètres, on peut reparamétriser le modèle en remplaçant les c_g par des durées d'incubation

$$\tau_g = -\frac{\ln m}{c_g},$$

où m est la moyenne de la charge initiale d'infection.

Charge initiale d'infection On peut aussi choisir de fixer arbitrairement m dans (6.9). La durée d'incubation dépend alors de 2 paramètres, v et c_g , la charge initiale du seul paramètre v .

Le nombre total des paramètres à estimer a diminué, par ces simplifications, de 27 à 11 paramètres. Les paramètres à estimer, leur nombre et les simplifications choisies sont récapitulés dans le TAB. 8.2.

<i>Paramètres</i>	Nombre initial	<i>Simplification</i>	Nombre simplif.
susceptibilité génétique σ_g	11	$\sigma_1 = 1, \sigma_{10} = 0, \sigma_{4,\dots,9,11} = \sigma_4$	3
susceptibilité par âge ε_a, a_s	2	–	2
charge initiale m, v	2	m fixé	1
durée d'incubation τ_g	11	$\tau_{4,\dots,9,11} = \tau_4$	4
coeff. de transmission α	1	–	1
Total	27	Total	11

TAB. 8.2 – Paramètres à estimer dans le modèle avant et après simplification.

8.3 Le critère

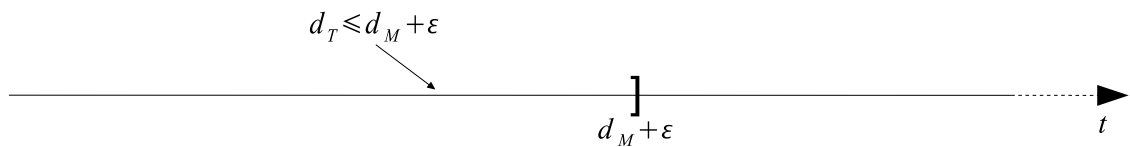
Le critère représente une distance entre les données et les simulations. En minimisant ce critère par rapport aux paramètres épidémiologiques du modèle, on peut estimer leur valeur.

Rappelons que les infectés ne peuvent être distingués des sains. Les seules grandeurs épidémiologiques observables dans un troupeau sont les cas de tremblante cliniques, ou plus précisément les infectés détectables par un test *post-mortem*. La sensibilité des tests permet généralement aussi de détecter la tremblante chez les infectés en fin d'incubation, quelques mois avant l'apparition des signes cliniques. On note ε la durée de la période pendant laquelle les tests sont sensibles ; ε est de l'ordre de 6 mois. On suppose que *dans les données, ces cas cliniques ou en fin d'incubation sont bien détectés* et correspondent aux diagnostics positifs.

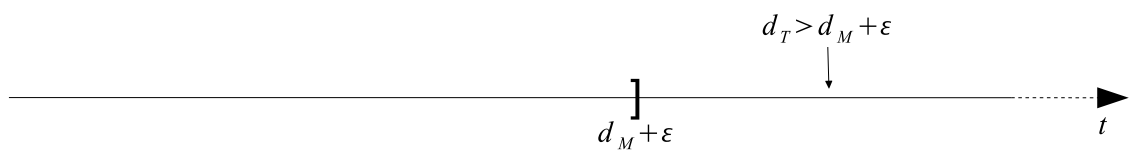
Dans le modèle, un animal infecté est dit *détectable* s'il développe des signes cliniques, *i.e.* $d_s = d_T$, ou s'il est abattu vers la fin de sa période d'incubation, soit $d_T - d_s \leq \varepsilon$. Comme $d_s = \min(d_M, d_T)$, ces deux conditions peuvent se reformuler ainsi :

$$d_T \leq d_M + \varepsilon.$$

Cette condition est représentée dans la FIG. 8.2(a).



(a) Cas de tremblante détectable par le modèle : mort moins de ε avant la date l'apparition des signes cliniques, *i.e.* la fin de la période d'incubation.



(b) Cas de tremblante non détectable dans le modèle : mort plus de ε après la date l'apparition des signes cliniques, *i.e.* la fin de la période d'incubation.

FIG. 8.2 – Détection d'un cas de tremblante dans le modèle en fonction de sa date de mort d_M issue des données et de sa date de mort tremblante d_T calculée par le modèle. ε correspond à la durée de la période pendant laquelle les tests sont sensibles avant l'apparition des signes cliniques.

On va donc comparer les cas détectés dans les données aux cas détectables dans le modèle. Le critère peut être construit soit en effectuant cette comparaison au niveau individuel, soit au niveau de groupes d'animaux de caractéristiques similaires. Par ailleurs, la comparaison peut porter uniquement sur le « statut tremblante » (détectée ou non dans les données *vs* détectable ou non dans le modèle), ou bien elle peut aussi intégrer les dates de mort (date de mort données *vs* date de mort tremblante calculée par le modèle).

8.3.1 Niveau individuel

La comparaison données *vs* modèle se fait au niveau des individus. Le statut tremblante d'un individu est, dans les données :

$$stat_d = \begin{cases} 1 & \text{si le cas est détecté, i.e. si } h = 1, \\ 0 & \text{sinon ;} \end{cases}$$

dans le modèle :

$$stat_s = \begin{cases} 1 & \text{si le cas est détectable, i.e. si } d_T \leq d_M + \varepsilon, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

8.3.1.1 Statut tremblante uniquement

Le critère correspond au nombre d'animaux pour qui les statuts tremblante données et modèle sont en désaccord :

$$J_i = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(stat_d^j \neq stat_s^j).$$

8.3.1.2 Statut tremblante et date de mort

Dans ce critère, on pénalise aussi les écarts entre la date de mort données et la date de mort tremblante calculée par le modèle, lorsqu'ils sont supérieurs à un seuil ϵ' donné :

$$J_{id} = (1 - \kappa)J_i + \kappa \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(|d_T^j - d_M^j| > \epsilon') \mathbb{1}(stat_d^j \neq stat_s^j).$$

Le coefficient κ sert à donner plus ou moins de poids à la contribution dans le critère aux dates de mort données et modèle non similaires.

8.3.2 Niveau groupe d'animaux

La comparaison données *vs* modèle se fait à présent au niveau de groupes d'individus similaires. En effet, l'interversion de statuts tremblante entre deux individus de caractéristiques proches ne devrait pas être pénalisée, comme c'est le cas pour les critères de comparaison au niveau individuel. On choisit de regrouper les individus de même génotype et de même cohorte (animaux nés pendant la même période de mise bas). Ces animaux ont les mêmes génotypes et des âges proches. Ils ont donc quasiment le même risque de contamination. En outre, leur charge d'infection croît à la même vitesse, ils ont donc des durées d'incubation similaires.

On va donc comparer les cas détectables dans ces groupes. Il faut encore définir les périodes d'observation sur lesquelles effectuer les comparaisons. Pour cela, on introduit un intervalle de temps d'observation Δu multiple du pas de temps Δt . On note u les temps d'observation définis par $u = t_0, t_0 + \Delta u, \dots, t_f$.

Soit une cohorte k définie comme l'ensemble des animaux étant nés dans l'intervalle $[k_1, k_2]$. Le nombre de cas de tremblante détectés dans les données au temps d'observation

u , *i.e.* sur l'intervalle de temps $[u, u + \Delta u[$, pour le groupe de génotype g et de cohorte k est

$$C_d(u, g, k) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(g^j = g) \mathbb{1}(d_N^j \in [k_1, k_2]) \mathbb{1}(h^j = 1) \mathbb{1}(d_M \in [u, u + \Delta u]).$$

Le nombre de cas de tremblante détectables par le modèle pendant ce même intervalle de temps et dans ce même groupe est

$$C_s(u, g, k) = \sum_{j \in \mathcal{J}} \mathbb{1}(g^j = g) \mathbb{1}(d_N^j \in [k_1, k_2]) \mathbb{1}(d_T^j \in \{[d_s^j, d_M^j + \varepsilon]\}) \mathbb{1}(d_s^j \in [u, u + \Delta u]).$$

On peut définir les quantités ci-dessus de manière cumulée sur tout l'intervalle de simulation en remplaçant l'intervalle d'observation $[u, u + \Delta u[$ par $[t_0, t_f[$. On note respectivement $\tilde{C}_d(g, k)$ et $\tilde{C}_s(g, k)$ le nombre de cas de tremblante cumulés détectés dans les données et détectables par le modèle pour ce même groupe.

8.3.2.1 Statut tremblante uniquement

On construit un critère des moindres carrés en comparant pour chaque groupe (g, k) le nombre de cas de tremblante cumulés dans les données et dans le modèle :

$$J_g = \sum_g \sum_k (\tilde{C}_d(g, k) - \tilde{C}_s(g, k))^2.$$

8.3.2.2 Statut tremblante et date de mort

On construit un critère des moindres carrés en comparant pour chaque groupe (g, k) et à chaque instant d'observation u le nombre de cas de tremblante dans les données et dans le modèle :

$$J_{gd} = \sum_u \sum_g \sum_k (C_d(u, g, k) - C_s(u, g, k))^2. \quad (8.1)$$

Ce critère est retenu pour l'estimation des paramètres. En effet, l'échelle groupe d'animaux est préférable (*cf.* ci-dessus). En outre, ce dernier critère intègre des pénalités sur écarts entre les dates de mort données *vs* modèle, par le biais du temps d'observation u . De ce fait, il est sans doute mieux adapté pour l'estimation des paramètres en lien avec la durée d'incubation.

8.4 L'algorithme d'optimisation

L'approche individu-centrée retenue pour le modèle ne permet pas d'établir une formulation exploitable du critère en relation avec les paramètres à estimer. En outre, elle nous place dans un cadre stochastique. Par ailleurs, le nombre de paramètres à estimer reste conséquent malgré les simplifications apportées. Dans ce contexte, l'optimisation par recherche aléatoire est une méthode exploratoire bien adaptée à notre problème, en particulier l'algorithme de recherche aléatoire par écart-type adaptatif, ou ARS (Adaptive Random Search) [51]. Nous avons donc retenu cet algorithme, dont nous présentons le principe ci-dessous et que nous détaillons dans les sections suivantes.

L'algorithme ARS permet d'explorer un espace des paramètres borné

$$\mathbb{P} = \left\{ p = (p_1, \dots, p_{n_p})^\perp \mid p_{i_{\min}} \leq p_i \leq p_{i_{\max}}, i = 1, \dots, n_p \right\}.$$

Soit J le critère à minimiser, l'objectif est donc de trouver le vecteur de paramètres optimal

$$p^* \in \mathbb{P} \text{ tel que } J(p^*) = \min_{p \in \mathbb{P}} J(p).$$

Principe de l'algorithme ARS L'algorithme alterne des phases d'apprentissage et d'exploitation. Durant l'apprentissage, il cherche la meilleure précision avec laquelle se déplacer dans l'espace des paramètres (via un choix d'écart-type). La phase d'exploitation sert à tester plusieurs valeurs de paramètres en utilisant la précision choisie lors de l'apprentissage.

Dans chacune de ces deux phases, l'algorithme teste différentes valeurs de l'espace des paramètres $\mathbb{P}$, de la façon suivante : à partir du dernier p^* optimal trouvé, les paramètres testés seront $p^* + r$ où r est un vecteur tiré aléatoirement suivant une loi normale $\mathcal{N}(0, \sum(\sigma))$. $\sum(\sigma) = \text{diag}\{(\sigma_1)^2, \dots, (\sigma_{n_p})^2\}$ est la matrice de variance/covariance.

L'algorithme débute par une phase d'initialisation. Un critère d'arrêt doit être défini pour terminer l'optimisation.

Lest différentes phases de l'algorithme sont schématisées sur la FIG. 8.3.

8.4.1 Initialisation

1. On part du milieu de l'espace des paramètres $\mathbb{P}$

$$p^* = (p_1^*, \dots, p_{n_p}^*)^\perp \text{ tel que } p_i^* = \frac{p_{i_{\min}} + p_{i_{\max}}}{2} \text{ pour tout } i = 1, \dots, n_p.$$

2. On sélectionne l'écart-type initial

$$\sigma^0 = (\sigma_1^0, \dots, \sigma_{n_p}^0)^\perp \text{ tel que } \sigma_i^0 = p_{i_{\max}} - p_{i_{\min}} \text{ pour tout } i = 1, \dots, n_p.$$

8.4.2 Apprentissage

But Obtenir l'écart-type σ^* optimal pour la recherche du minimum.

Méthode Tester différentes valeurs pour l'écart-type σ et garder celui pour lequel on aura obtenu la plus petite valeur du critère.

En pratique On va tester successivement cinq écarts-types différents, tels que $\sigma^e = \sigma^{(e-1)}/10$, pour $e = 1, \dots, 5$. Pour chacun des écarts-types, il s'agit de calculer le critère pour plusieurs valeurs des paramètres p .

1. On stocke la valeur optimale actuelle des paramètres : $p^1 = p^*$.
2. Pour chaque $e = 1, \dots, 5$:

$$(a) \text{ On calcule } \sigma^e = \frac{\sigma^{(e-1)}}{10}.$$

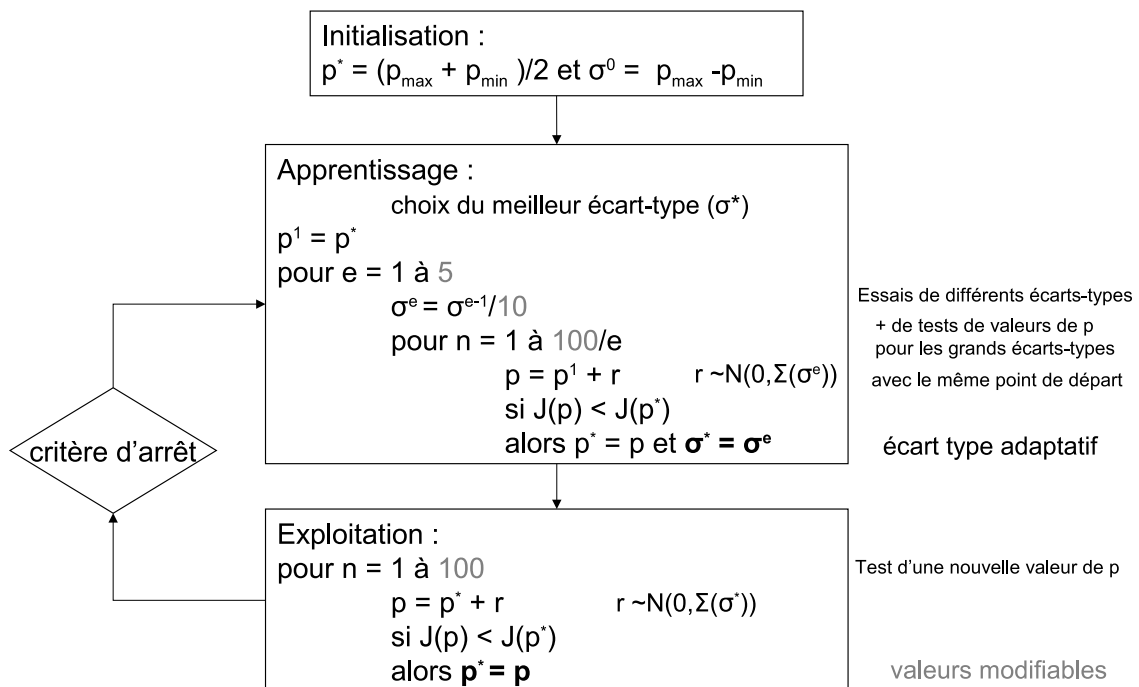


FIG. 8.3 – Schéma de l'algorithme de recherche aléatoire par écart-type adaptatif ARS, mettant en évidence les phases d'initialisation, d'apprentissage et d'exploitation.

- (b) Pour $n = 1, \dots, \frac{100}{e}$ (plus l'écart-type est petit, moins on teste de nouvelles valeurs de p) :
- On fait un tirage aléatoire pour obtenir $r \sim \mathcal{N}(0, \sum(\sigma^e))$.
 - On calcule alors la valeur du critère pour les paramètres $p = p^1 + r$.
 - Si $J(p) < J(p^*)$, alors $\sigma^* = \sigma^e$ et $p^* = p$; *i.e.* si la valeur du critère est meilleure, alors le $e^{\text{ème}}$ écart-type testé actuellement devient l'écart-type optimal pour la recherche du minimum.

N.B. : Les paramètres p résultant des déplacements doivent appartenir à $\mathbb{P}$.

Dans le TAB. 8.3, nous donnons le nombre de calculs du critère pendant la phase d'apprentissage avec 5 écarts-types testés.

Écart-type σ	σ^1	σ^2	σ^3	σ^4	σ^5
Nombre de calculs pour chaque écart-type	100	50	33	25	20
Nombre total de calculs du critère	228				

TAB. 8.3 – Nombre d'évaluations du critère d'optimisation pendant la phase d'apprentissage de l'algorithme ARS avec 5 écarts-types testés.

8.4.3 Exploitation

But Obtenir les paramètres p^* optimaux pour notre critère.

Méthode Tester différentes valeurs du vecteur de paramètres p en utilisant la précision de l'écart-type optimal σ^* obtenu lors de la dernière phase d'apprentissage pour se « déplacer » autour du dernier p^* obtenu.

En pratique

- Pour $n = 1, \dots, 100$
 - On fait un tirage aléatoire pour obtenir $r \sim \mathcal{N}(0, \sum(\sigma^*))$.
 - On calcule alors la valeur du critère pour les paramètres $p = p^* + r$.
 - Si $J(p) < J(p^*)$, alors $p^* = p$ – si la valeur du critère est meilleure, alors les paramètres p utilisés sont actuellement deviennent les paramètres optimaux pour la recherche du minimum.

N.B. : Les paramètres p résultant des déplacements doivent appartenir à $\mathbb{P}$.

8.4.4 Paramètres de l'algorithme et critère d'arrêt

Le nombre d'écarts-types testés (ici 5), le nombre d'itérations dans les phases d'apprentissage (ici $228 = \sum_{e=1}^5 \frac{100}{e}$) et d'exploitation (ici 100), ainsi que le rapport entre deux écarts-types successifs (ici 10) sont des paramètres de l'algorithme, et sont donc modifiables en fonction des besoins.

Dans le but de ne pas alterner les phases apprentissage/exploitation indéfiniment, on doit introduire un critère d'arrêt. Pour cela, on fixe :

1. un nombre maximum d'évaluations du critère J en phases d'apprentissage et d'exploitation ;
2. un nombre maximum d'utilisations consécutives du plus petit écart-type σ^5 en phase d'exploitation.

Ainsi, on arrête l'algorithme quand le maximum de calculs du critère est atteint ou si le plus petit écart-type a été utilisé un trop grand nombre de fois consécutivement (par exemple trois fois).

Le dernier vecteur de paramètres p^* obtenu est un *optimum local*. Si le nombre d'évaluations du critère autorisé tend vers l'infini, p^* va tendre vers le minimum global du critère J dans $\mathbb{P}$ [51].

8.5 Premiers résultats

Les paramètres à estimer sont détaillés dans §8.2. Nous cherchons à minimiser le critère (8.1), en nous appuyant sur les données de Langlade (§8.1). La méthode d'optimisation choisie pour cette étude est un algorithme de recherche aléatoire décrit dans §8.4. La mise en œuvre de ce problème d'optimisation nécessite quelques réglages.

Plusieurs tests ont été effectués, suivant différents cas de figure (modification des bornes des paramètres du modèle, ou des paramètres de l'algorithme). Le meilleur résultat obtenu est présenté ci-dessous.

8.5.1 Mise en œuvre

8.5.1.1 Calcul du critère

Le critère (8.1) est une somme d'écarts entre incidences simulées et incidences observées dans les données par groupes d'animaux de mêmes génotype et cohorte, sur des intervalles de temps d'observation réguliers.

Pour cette application numérique, nous avons choisi un pas de temps Δt très court d'1 jour et un **pas de temps d'observation de 3 mois**. Le critère est donc calculé pour :

- 11 génotypes (10 + 1 pour les génotypes inconnus),
- des cohortes annuelles (1 mise bas par an),
- des intervalles de temps d'observation de 90 pas de temps.

8.5.1.2 Gestion de la stochasticité du modèle

Le modèle étant stochastique, nous avons choisi de répéter plusieurs fois le calcul du critère pour un même jeu de paramètres et de minimiser la moyenne de ces différents calculs. Le choix du nombre de répétitions est un juste compromis entre la précision du critère et le nombre d'opérations effectuées, qui affecte le temps de calcul.

Nous avons choisi de faire **7 répétitions** : pour chaque jeu de paramètres, le modèle et le critère sont calculés 7 fois, la moyenne de ces 7 calculs étant la valeur à minimiser par l'algorithme de recherche aléatoire (critère J).

8.5.1.3 Espace des paramètres

Les bornes des paramètres à estimer sont choisies suffisamment larges pour ne pas trop contraindre le problème d'optimisation, mais elles tiennent compte des connaissances biologiques disponibles, en particulier pour la susceptibilité génétique. Elles sont données dans le TAB. 8.4.

<i>Paramètres</i>	<i>Bornes</i>
Susceptibilité génétique :	$0,7 \leq \sigma_2 \leq 1$ $0 \leq \sigma_3, \sigma_4 \leq 0,6$
Susceptibilité par âge :	$0 \leq a_s \leq 4$ (en années) $0 \leq \varepsilon_a \leq 0,1$
Variance de la charge initiale :	$0 \leq v \leq 0,03$
Durée d'incubation (en années) :	$0 \leq \tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4 \leq 4$
Coefficient de transmission :	$5 \leq \alpha \leq 10$

TAB. 8.4 – Espace des paramètres utilisé pour la minimisation du critère d'estimation par l'algorithme ARS.

8.5.1.4 Réglages de l'algorithme de minimisation

Nous avons décidé de modifier certains réglages de l'algorithme pour nous adapter au modèle et mieux explorer l'espace des paramètres.

- L'algorithme n'a testé que **4** écarts-types successifs au lieu de 5, de rapport **2** au lieu de 10, *i.e.* tels que $\sigma^e = \sigma^{(e-1)}/2$.
- Le nombre d'itérations par écart-type en phase d'apprentissage a est passé de 100 à **150**. Cela correspond à de $312 = \sum_{e=1}^4 \frac{150}{e}$ calculs du critère dans cette phase.
- Le nombre d'itérations en phase d'exploitation est passé de 100 à **300**.

Pour le critère d'arrêt de l'algorithme, nous avons fixé à 6000 le nombre maximum d'évaluations du critère et à 3 le nombre maximum d'utilisations successives du plus petit écart-type.

8.5.2 Résultats

Dans les conditions de mise en œuvre décrites ci-dessus, l'algorithme de recherche aléatoire s'est arrêté après 3 utilisations successives du plus petit écart-type. Il a effectué 5 cycles apprentissage/exploitation, correspondant à 3060 évaluations du critère. Les résultats obtenus figurent dans le TAB. 8.5.

Ces valeurs sont tout à fait réalistes. Les susceptibilités génétiques étaient relativement plus contraintes que les autres paramètres, car nous disposions de connaissances a priori. Les résultats obtenus sont *en accord avec les précédentes études* menées sur les données Langlade [12, 48].

<i>Paramètres</i>	<i>Valeurs</i>
Susceptibilité génétique :	$\sigma_2 = 0,82$ $\sigma_3 = 0,50$ $\sigma_4 = 0,033$
Susceptibilité par âge :	$a_s = 0,72$ années $\varepsilon_a = 0,052$
Variance de la charge initiale :	$v = 8,71.10^{-4}$
Durée d'incubation (en années) :	$\tau_1 = 1,82$ $\tau_2 = 1,72$ $\tau_3 = 1,67$ $\tau_4 = 1,59$
Coefficient de transmission :	$\alpha = 8,85$

TAB. 8.5 – Valeurs des paramètres estimés par l'algorithme ARS.

Ces résultats mettent en avant une *forte diminution de la susceptibilité des animaux avant l'âge de 1 an*. La contamination est donc presque exclusivement périnatale ; les individus se contaminent lors de la période de mise bas correspondant à leur naissance.

Les durées d'incubation mises en évidence sont peu variables entre individus (faible v). L'ordre de ces durées par rapport au génotype est le même que celui des susceptibilités génétiques : un animal génétiquement plus sensible a une durée d'incubation plus longue qu'un animal plus résistant. Ce résultat n'est pas intuitif. Néanmoins, les différences entre génotypes sont de moins 3 mois. Cette durée correspond justement au pas de temps d'observation du critère, *i.e.* la durée pendant laquelle le nombre de cas de tremblante au sein de chaque groupe génotype×cohorte est comparé entre données et simulations. À partir de ces résultats, *l'influence du génotype sur la durée d'incubation ne semble donc pas significative*.

Troisième partie

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le travail s'inscrit dans le cadre de la modélisation et de l'analyse mathématique et informatique de modèles en épidémiologie. Plus précisément, ce travail rentre dans l'application des mathématiques et de l'informatique dans l'étude des systèmes en biologie et en particulier en épidémiologie.

Le but de ce travail est de faire une analyse mathématique et une étude informatique de la transmission intra-troupeau de la tremblante.

L'analyse mathématique concerne l'étude d'un modèle de population de type (susceptible/infecté) présenté par des équations aux dérivées partielles semi-linéaires de premier ordre avec des conditions aux bords non-autonomes. Ce modèle se caractérise par une structuration discrète en génotype et une structuration continue en temps en âge en charge d'infection. L'étude analytique de ce modèle a été scindée en deux étapes. La première étape était d'étudier une version simplifiée du modèle. Les simplifications portent essentiellement sur une réduction sur les processus du modèle général. Les infectés ne sont pas distingués par la voie de contamination ainsi que la structuration en âge a été omise. Le modèle simplifié obtenu est un modèle SI présenté par des équations aux dérivées partielles de premier ordre muni d'une structuration discrète en génotype, et continue en temps et en charge d'infection. L'analyse de ce modèle est réalisée par la théorie des semi-groupes et des familles d'évolution. Ces outils mathématiques sont puissants et permettent d'écrire la solution du modèle sous une forme implicite. L'application de ces méthodes a débouché sur des résultats d'existence de la solution et de son unicité. Des résultats sur le comportement asymptotique en temps infini de la solution sont donnés. La dynamique du troupeau est explorée. À travers cette étude on certifie que sous des conditions particulières : la naissance et la transmission vertical est moins importante que la mortalité, l'effectif du troupeau n'explose pas en temps infini : solution bornée. La deuxième étape a concerné l'analyse mathématique du modèle général. La théorie des semi-groupes et de la famille d'évolution sont intervenues dans l'étude. L'existence de la solution est alors mis en évidence ainsi que son unicité.

Nous avons développé un modèle individu-centré stochastique simulant la transmission de la tremblante au sein d'un troupeau ovin. Comme nous disposions de bonnes données de suivi de troupeau, nous avons choisi de ne représenter que les processus de contamination et d'incubation, et d'utiliser directement les données pour la démographie du troupeau. Cela nous a permis de nous concentrer sur les processus épidémiologiques, qui ne sont encore que partiellement connus.

Le simulateur implémenté en Java sur la plateforme Eclipse est doté d'une interface graphique conviviale, qui permet de contrôler et suivre dynamiquement l'évolution de la tremblante dans le troupeau.

L'estimation des paramètres liés aux processus épidémiologiques a été réalisée à partir des données du troupeau expérimental de Langlade (INRA Toulouse, France), grâce à un algorithme de recherche aléatoire par écart-type adaptatif. Les premiers résultats obtenus sont prometteurs. Les valeurs des paramètres obtenues sont réalistes et en accord avec de précédentes études. Elles soulignent une forte diminution de la susceptibilité des animaux avant l'âge de un an. Les durées d'incubation mises en évidence sont peu variables, entre individus et entre génotypes.

Le modèle EDP de la transmission intra-troupeau de la tremblante du mouton est encore un champ fertile pour mener d'autres études. Il s'agit en effet de continuer l'étude du comportement asymptotique de la solution et d'explorer l'état stationnaire et les équilibres possibles. D'autre part, la présence d'un temps d'incubation suggère de faire un nouveau modèle cette fois-ci avec des équations à retard et de faire une étude mathématique là dessus.

De point de vu individu-centré, il nous semble intéressant de poursuivre cette étude, en affinant dans un premier temps nos résultats, puis en explorant plus avant différentes hypothèses et scénarios biologiques. Une analyse de sensibilité serait pertinente dans ce contexte. Une autre perspective serait de développer le simulateur en introduisant les processus démographiques dans le modèle, ce qui le rendrait moins dépendant aux données. Nous obtiendrions ainsi un outil de simulation convivial et flexible. D'autres algorithmes d'optimisation peuvent être utilisés pour estimer les paramètres. L'utilisation des algorithmes génétiques peut contribuer à avoir plus de résultats sur l'estimation des paramètres de transmission.

Ce travail permet de maîtriser l'outil mathématique et d'explorer différentes théories d'analyse s'appliquant sur les problèmes abstraits reformulés par le modèle en équations aux dérivées partielles. Les compétences aussi en modélisation individu-centré, plus exactement la programmation des algorithmes orientés-objets, sont acquises. Tous ces techniques acquises et perfectionnées durant ce travail ouvre un horizon plus large sur l'application des mathématique et de l'informatique sur des modèles en épidémiologie, en biologie et de façon plus générale en dynamique de populations.

Bibliographie

- [1] ANDRÉOLETTI, O., LACROUX, C., CHABERT, A., MONNEREAU, L., TABOURET, G., LANTIER, F., BERTHON, P., EYCHENNE, F., LAFOND-BENESTAD, S., ELSEIN, J.-M., AND SCHELCHER, F. PrPSc accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie : influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission. *J. Gen. Virol.* 83, 10 (2002), 2607–2616.
- [2] AULBACH, B., AND MINH, N. V. Nonlinear semigroups and the existence and stability of solutions of semilinear nonautonomous evolution equations. *Abstract and Applied Analysis* 1, 4 (1996), 351–380.
- [3] BOULITE, S., MANIAR, L., AND MOUSSI, M. Wellposedness and asymptotic behaviour of non-autonomous boundary Cauchy problems. *Forum Math.* 18, 4 (2006), 611–638.
- [4] BRAUER, F., AND CASTILLO-CHÁVEZ, C. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*, vol. 40 of *Texts in Applied Mathematics*. Springer-Verlag, New York, 2001.
- [5] CHASE-TOPPING, M. E., KRUUK, L. E. B., LAJOUS, D., TOUZEAU, S., MATTHEWS, L., SIMM, G., FOSTER, J. D., RUPP, R., EYCHENNE, F., HUNTER, N., ELSEIN, J.-M., AND WOOLHOUSE, M. E. J. Genotype-level variation in lifetime breeding success, litter size and survival of sheep in scrapie affected flocks. *J. Gen. Virol.* 86, 4 (2005), 1229–1238.
- [6] COLLINGE, J. Prion diseases of humans and animals : Their causes and molecular basis. *Annu. Rev. Neurosci.* 22 (2001), 519–550.
- [7] CUSHING, J. M. *An Introduction to Structured Population Dynamics*, vol. 71 of *CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics*. SIAM, 1998.
- [8] DEANGELIS, D. L., AND GROSS, L. J., Eds. *Individual-based models and approaches in ecology : populations, communities and ecosystems*. Chapman & Hall, 1992.
- [9] DETWILER, L. A., AND BAYLIS, M. The epidemiology of scrapie. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 22, 1 (2003), 121–143.
- [10] DYSON, J., VILLELLA-BRESSAN, R., AND WEBB, G. F. A semilinear transport equation with delays. *Int. J. Math. Math. Sci.* 2003, 32 (2003), 2011–2026.
- [11] DÍAZ, C., VITEZICA, Z. G., RUPP, R., ANDRÉOLETTI, O., AND ELSEIN, J.-M. Polygenic variation and transmission factors involved in the resistance/susceptibility to scrapie in a Romanov flock. *J. Gen. Virol.* 86, 3 (2005), 849–857.

- [12] ELSÉN, J.-M., AMIGUES, Y., SCHELCHER, F., DUCROCQ, V., ANDRÉOLETTI, O., EYCHENNE, F., TIEN KHANG, J. V., POLVEY, J.-P., AND LAPLANCHE, J.-L. Genetic susceptibility and transmission factors in scrapie : detailed analysis of an epidemic in a closed flock of Romanov. *Arch. Virol.* 144, 3 (1999), 431–445.
- [13] ENGEL, K.-J. Spectral theory and generator property for one-sided coupled operator matrices. In *Tübinger Berichte zur Funktionalanalysis*. Arbeitsgemeinschaft Funktionalanalysis, Mathematisches Institut, Universität Tübingen, 1995, pp. 33–60.
- [14] ENGEL, K.-J., AND NAGEL, R. *One-parameter Semigroups for Linear Evolution Equations*, vol. 194 of *Graduate Texts in Mathematics*. Springer-Verlag, New York, 2000.
- [15] FIANYO, E., TREUIL, J.-P., PERRIER, E., AND DEMAZEAU, Y. Multi-agent architecture integrating heterogeneous models of dynamical processes : The representation of time. In *Multi-agent systems and agent-based simulation* (1998), J. S. Sichman, R. Conte, and N. Gilert, Eds., vol. 1534 of *Lecture Notes in Artificial Intelligence*, Springer, pp. 226–236.
- [16] FILALI, M., AND MOUSSI, M. Non-autonomous inhomogeneous boundary cauchy problems and retarded equations. *Kyungpook Math. J.* 44 (2004), 125–136.
- [17] FLANAGAN, D. *Java examples in a nutshell*, second ed. First Edition. O'Reilly, 2004.
- [18] FOSTER, J. D., HOPE, J., AND FRASER, H. Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. *Vet. Rec.* 133, 14 (1993), 339–341.
- [19] GREINER, G. Perturbing the boundary conditions of a generator. *Houston. J. Math.* 13, 2 (1987), 213–229.
- [20] GREINER, G. Semilinear boundary conditions for evolution equations of hyperbolic type. In *Semigroup theory and applications (Trieste, 1987)*, vol. 116 of *Lecture Notes in Pure and Appl. Math.* Dekker, New York, 1989, pp. 201–214.
- [21] HAGENAARS, T. J., DONNELLY, C. A., FERGUSON, N. M., AND ANDERSON, R. M. The transmission dynamics of the aetiological agent of scrapie in a sheep flock. *Math. Biosci.* 168, 2 (2000), 117–135.
- [22] HAGENAARS, T. J., DONNELLY, C. A., FERGUSON, N. M., AND ANDERSON, R. M. Dynamics of a scrapie outbreak in a flock of Romanov sheep-estimation of transmission parameters. *Epidemiol. Infect.* 131, 2 (2003), 1015–1022.
- [23] HAGENAARS, T. J., FERGUSON, N. M., DONNELLY, C. A., AND ANDERSON, R. M. Persistence patterns of scrapie in a sheep flock. *Epidemiol. Infect.* 127, 1 (2001), 157–165.
- [24] HALE, J. K. *Ordinary differential equations*, vol. XXI of *Pure and Applied Mathematics*. Wiley-Interscience, New York, 1969.
- [25] HOINVILLE, L. J. A review of the epidemiology of scrapie in sheep. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 15, 3 (1996), 827.
- [26] KATO, T. *Perturbation Theory for Linear Operators*. Springer, 1980.
- [27] KELLERMANN, H. Linear evolution equations with time dependent domain. In *Semesterbericht Funktionalanalysis Tübingen*, vol. Wintersemester. Universität Tübingen, 1985–1986, pp. 15–44.

- [28] KHALIL, H. K. *Nonlinear systems*, second ed. Prentice Hall, 1996.
- [29] LAN, N. T. On nonautonomous functional differential equations. *J. Math Anal. Appl.* 239 (1999), 158–174.
- [30] LASMÉZAS, C. I. The transmissible spongiform encephalopathies. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 22, 1 (2003), 23–36.
- [31] MANIAR, L. *Propriétés qualitatives des semigroupes et perturbations non bornées*. Thèse de Doctorat, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc, 2001.
- [32] MATSUI, M., AND TAKEO, F. Chaotic semigroups generated by certain differential operators of order 1. *SUT Journal of Mathematics* 37, 1 (2001), 51–67.
- [33] MATTHEWS, L., COEN, P. G., FOSTER, J. D., HUNTER, N., AND WOOLHOUSE, M. E. J. Population dynamics of a scrapie outbreak. *Arch. Virol.* 146, 6 (2001), 1173–1186.
- [34] MATTHEWS, L., WOOLHOUSE, M. E. J., AND HUNTER, N. The basic reproduction number for scrapie. *Proc. R. Soc. Lond. B* 266, 1423 (1999), 1085–1090.
- [35] MCLEAN, A. R., HOEK, A., HOINVILLE, L. J., AND GRAVENOR, M. B. Scrapie transmission in Britain : a recipe for a mathematical model. *Proc. R. Soc. Lond. B* 266 (1999), 2531–2538.
- [36] MENKEN, J., COALE, A. J., AND HEUVELINE, P. Modèles démographiques : les cinquante premières années de "population". *Population (French Edition)* 50, 6 (1995), 1545–1564.
- [37] MOUSSI, M. *Well-posedness and asymptotic behavior of non-autonomous boundary problems*. Thèse de Doctorat, Université d'Oujda, Maroc, 2003.
- [38] MURRAY, J. D. *Mathematical Biology. I : An Introduction*, third ed., vol. 17 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer, 2001.
- [39] NAGEL, R. Towards a "matrix theory" for unbounded operator matrices. *Math. Z.* 201, 1 (1989), 57–68.
- [40] NICKEL, G. A new look at boundary perturbations of generators. *Electron. J. Diff. Eqns.* 2004, 95 (2004), 1–14.
- [41] PAZY, A. *Semigroups of Linear Operators and Applications to Partial Differential Equations*, vol. 44 of *Applied Mathematical Sciences*. Springer-Verlag, New York, 1983.
- [42] SABATIER, P., DURAND, B., DUBOIS, M. A., DUCROT, C., CALAVAS, D., AND DE WIELLE, A. V. Multiscale modelling of scrapie epidemiology : I. Herd level : a discrete model of disease transmission in a sheep flock. *Ecol. Model.* 180, 2-3 (2004), 233–433.
- [43] SCHNAUBELT, R. Well-posedness and asymptotic behaviour of non-autonomous linear evolution equations. In *Evolution Equations, Semigroups and Functional Analysis*, A. Lorenzi and B. Ruf, Eds., vol. 50 of *Progress in Nonlinear Differential Equations and Their Applications*. Birkhäuser, 2001, pp. 311–338.
- [44] SCOTT, S. A. The method of characteristics with applications to conservation laws. *Journal of Online Mathematics and its Applications* (2003).

- [45] SERVAT, D., PERRIER, E., TREUIL, J.-P., AND DROGOUL, A. When agents emerge from agents : Introducing multi-scale viewpoints in multi-agent simulations. In *Multi-agent systems and agent-based simulation* (1998), J. S. Sichman, R. Conte, and N. Gilert, Eds., vol. 1534 of *Lecture Notes in Artificial Intelligence*, Springer, pp. 183–198.
- [46] STRINGER, S. M., HUNTER, N., AND WOOLHOUSE, M. E. J. A mathematical model of the dynamics of scrapie in a sheep flock. *Math. Biosci.* 153, 2 (1998), 79–98.
- [47] TANAKA, N. Quasilinear evolution equations with non-densely defined operators. *Differential Integral Equations* 9, 5 (1996), 1067–1106.
- [48] TOUZEAU, S., CHASE-TOPPING, M. E., MATTHEWS, L., LAJOUS, D., EYCHENNE, F., HUNTER, N., FOSTER, J. D., SIMM, G., ELSEEN, J.-M., AND WOOLHOUSE, M. E. J. Modelling the spread of scrapie in a sheep flock : evidence for increased transmission during lambing seasons. *Arch. Virol.* 151, 4 (2006), 735–751.
- [49] TREUIL, J.-P., DROGOUL, A., AND ZUCKER, J.-D. *Modélisation et simulation à base d’agents : Exemples commentés, outils informatiques et questions théoriques*. Sciences Sup. Dunod, 2008.
- [50] TREUIL, J.-P., MULLON, C., PERRIER, E., AND PIRON, M. Multi-agent simulations of spatial dynamics. In *Models in spatial analysis*, L. Sanders, Ed., Geographical Information Systems. ISTE (John Wiley& Sons), 2007, ch. 7, pp. 197–230.
- [51] WALTER, E., AND PRONZATO, L. *Identification of parametric models from experimental data*. Communications and Control Engineering. Springer, 1997.
- [52] WEBB, G. F. *Theory of nonlinear age-dependent population dynamics*, vol. 89 of *Monographs and Textbooks in Pure and Applied Mathematics*. Marcel Dekker, New York, 1985.
- [53] WOOLHOUSE, M. E., MATTHEWS, L., COEN, P., STRINGER, S. M., FOSTER, J. D., AND HUNTER, N. Population dynamics of scrapie in a sheep flock. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 354, 1384 (1999), 751–756.
- [54] ZIYADI, N., BOULITE, S., HBID, M. L., AND TOUZEAU, S. Mathematical analysis of a PDE epidemiological model applied to scrapie transmission. *Comm. Pure Appl. Anal.* 7, 3 (2008), 659–675.
- [55] ZIYADI, N., TOUZEAU, S., BIDOT, C., TREUIL, J.-P., AND HBID, M. L. Modèle individu-centré de transmission de la tremblante dans un troupeau ovin. Rapport technique 2008-4, INRA, UR341 Mathématiques et Informatique Appliquées, F-78350 Jouy-en-Josas, France, décembre 2008.