

Dossier de candidature à un poste de maître de conférences

Djamila Moulay

I	Dossier de candidature	1
1	<i>Curriculum Vitæ</i>	3
2	Activités d'enseignement	7
3	Travaux de recherche	9
4	Projet de recherche	19
	Bibliographie	23

Première partie

Dossier de candidature

Curriculum Vitæ

État civil

Civilité	Djamila Moulay née le 21 novembre 1984, au Havre (76) nationalité française
Adresses personnelle	25 Rue Léon Molon, 76620 Le Havre, France 06 50 28 93 92 22 Stretten Avenue, Cambridge, CB4 3EP, UK
Adresse professionnelle	University of Cambridge, Department of Veterinary Medicine, Hamond building Madingley Road, CAMBRIDGE, CB3 0ES
Adresses électroniques	djamila.moulay@gmail.com dm615@cam.ac.uk
Sites Web	http://djamila-moulay.org/ http://www.vet.cam.ac.uk/directory/dm615@cam.ac.uk

Situation administrative

2012- 2013	Postdoctorat à l'université de Cambridge (Royaume Uni), département <i>Médecine vétérinaire</i> au sein de l'unité <i>Dynamique des maladies infectieuses</i> .
2012	Qualifiée aux fonctions de maître de conférences dans les sections 26 et 61 .
2010-2012	Attachée Temporaire d'Enseignement et de Recherche Université du Havre.
2007-2010	Doctorante , LMAH, bourse régionale. Laboratoire de Mathématiques Appliquées du Havre.
2007-2010	Monitrice d'enseignement supérieur en Mathématiques Université du Havre et IUT du Havre.

Formation

2012-2013 Post-doctorat en Mathématiques Appliquées à l'université de Cambridge (Royaume Uni), dans l'unité *Dynamique des maladies infectieuses*, sous la direction de A.J.K Conlan et D. Maskell.

2007-2011 Doctorat de Mathématiques Appliquées de l'Université du Havre, avec la mention Très Honorable.

Titre : « *Modélisation et analyse mathématique de systèmes dynamiques en épidémiologie. Application au cas du Chikungunya* »

Directeur de thèse : M.A. Aziz-Alaoui & Co-encadrant : M. Cadivel

Soutenue le **26 septembre 2011** devant le jury composé de :

M. Pierre AUGER (Directeur de recherche IRD, Bondy)	Président
M. Jean-Claude DESENCLOS (Directeur scientifique de l'InVS)	Rapporteur
M. Jean-Pierre FRANÇOISE (Professeur, Université P.-M. Curie, Paris 6)	Rapporteur
M. Pierre MAGAL (Professeur, Université Bordeaux Segalen)	Rapporteur
M. Gauthier SALLET (Professeur, Université Paul Verlaine, Metz)	Examineur
M. Adnan YASSINE (Professeur, Université du Havre)	Examineur

Manuscrit de thèse disponible sur <http://tel.archives-ouvertes.fr/> ainsi que sur ma page web (<http://djamila-moulay.org>).

2006-2007 Master 2 recherche MIASC (Mathématiques et Informatique Appliquées aux Systèmes Complexes), spécialité mathématiques, Université du Havre.

Mention très Bien, major de promotion.

Stage sous la direction de M.A. Aziz-Alaoui et M. Cadivel :

Titre : *Modélisation de la dynamique de croissance du moustique Aedes albopictus (vecteur du Chikungunya).*

2005-2006 Master 1 mathématiques-informatique, spécialité mathématiques, Université du Havre.

Mention très bien, major de promotion.

Stage sous la direction de M.A. Aziz-Alaoui :

Titre : *Modèle neuronal de Hindmarsh-Rose : Modélisation et étude de bifurcations dans le cas 2D.*

2004-2005 Licence Mathématiques, Université du Havre.

Mention très bien, major de promotion.

2002-2004 DEUG MIA (Mathématiques, Informatique et Applications aux Sciences), Université du Havre.

Mention très bien.

Synthèse des activités de recherche

Cette section a pour but de présenter un bref descriptif de mon expérience de recherche. Le contenu sera développé plus en détail dans la section « Travaux de recherche ».

Publications

1. D. Moulay et Y. Pigné, *A Metapopulation Model for Chikungunya Including Populations Mobility on a Large-Scale Network*. Journal of Theoretical Biology, (318) 129–139, Feb 2013.

-
2. D. Moulay, M.A. Aziz-Alaoui et H.D. Kwon, *Optimal Control of Chikungunya Disease : Larvae Reduction, Treatment and Prevention*. Mathematical Biosciences and Engineering, 9(2), April 2012.
 3. D. Moulay, M.A. Aziz-Alaoui et M. Cadivel, *The Chikungunya Disease : Modeling, Vector and Transmission Global Dynamics*. Mathematical Biosciences, 229, 50 – 63, 2011.

En préparation

1. D. Moulay et M. Cadivel, *An epidemic model of Chikungunya with time delay*.
2. D. Moulay, N. Verdière et L. Denis-Vidal, *Identifiability of parameters in an epidemiological model*.
3. D. Moulay, A.J.K. Conlan, F. Colles, D. Maskell. *Optimal design experiment for Campylobacter Jejuni in group-housed chicken using combined dose-response and transmission model*.

Article de vulgarisation

1. D. Moulay, Modélisation et approche métapopulationnelle de la transmission du chikungunya. *Matapli* N°97, 87 – 109, février 2012.

Conférences internationales avec comité de lecture

1. D. Moulay et N. Verdière. *Identifiability of parameters in an epidemiologic model*, 9th International Conference on Modeling, Optimization and SIMulation (MOSIM2012), Bordeaux (France), 6-8 juin 2012.
2. D. Moulay et Y. Pigné. *A Metapopulation Model for the Spread of the Chikungunya Virus*, European Conference on Complex Systems (ECCS'11), Vienne (Autriche), 12-16 septembre 2011.
3. D. Moulay et M.A. Aziz-Alaoui. *Modeling, Stability and Control of Chikungunya Epidemic*, Troisième Conférence Internationale de la Société Francophone de Biologie Théorique (SFTB), Tunis (Tunisie), 17-19 juin 2010.
4. D. Moulay et M.A. Aziz-Alaoui. *Optimal Control of Chikungunya Disease : Larvae Reduction, Treatment and Prevention*. Conference on Computational and Mathematical Population Dynamics, Bordeaux (France), 31 mai- 4 juin 2010.
5. D. Moulay. *The Chikungunya epidemic : Modeling and Dynamics*. International Conference on Complex Systems and Applications (ICCSA 2009), Le Havre (France), 29 juin – 2 juillet 2009.
6. D. Moulay et M.A. Aziz-Alaoui. *How do mosquitoes grow ? How do arboviruses propagate ? The case of chikungunya*. Workshop Analysis and Numerics of Population dynamics and Epidemics models, Udine (Italie), 15-17 décembre 2008.

Conférences nationales avec comité de lecture

1. D. Moulay et M.A. Aziz-Alaoui. *Modélisation à retard : dynamique et transmission du virus Chikungunya*. 13ème Rencontre du non linéaire (RNL), Paris (France), pp : 115-119, publication de l'IHP, Orsay. ISBN 2-9516773-9-1, 11-13 mars 2010.
2. D. Moulay, M. Cadivel et M.A. Aziz-Alaoui. *L'épidémie de Chikungunya : modélisation et stabilité*. 12ème Rencontre du non linéaire (RNL), Paris (France), pp 143-148, publication de l'IHP, Orsay. ISBN 2-9516773-8-3, 11-13 mars 2009.

Séminaires

1. *Quelques approches dans la modélisation de la transmission du Chikungunya*. Invitée par l'EID (Entente Interdépartementale pour la Démoustication), à l'ONIRIS, Nantes, 10 mai 2012.
2. *Modélisation de type metapopulation : cas de l'île de la Réunion et du chikungunya*. Invitée au séminaire du LMAM, Metz, 04 mai 2012.
3. *Modélisation mathématique et maladies vectorielles : application au cas du Chikungunya*. Invitée au séminaire du GTN Orsay, 14 février 2012.
4. *Modélisation et analyse mathématique de systèmes dynamiques en épidémiologie. Application au cas du Chikungunya*. Séminaire du LMAH, 22 septembre 2011.
5. *Dynamique de croissance de l'Aedes Albopictus et Propagation du virus Chikungunya*. Séminaire à l'INSA de Rouen, 28 juin 2007.

Autres présentations

1. D. Moulay et M.A. Aziz-Alaoui. *Modélisation, stabilité et stratégie de contrôle de l'épidémie de Chikungunya*. 2ème Journée Normandie-Mathématiques, Caen, 10 juin 2010.
2. D. Moulay. *Dynamique de croissance de l'Aedes Albopictus et propagation d'arbovirus*. 3ème école sur les équations différentielles Abstraites (EDA) & Ordinaires (EDO), Mostaganem (Algérie). 24-29 mai 2008.
3. D. Moulay. *Modélisation mathématique de la dynamique de croissance du moustique Aedes Albopictus et transmission du virus*, journée des doctorants de l'école doctorale SPMII, Le Havre, 07 mai 2010.
Prix de la meilleure présentation attribuée par la SFP (Société Française de Physique).

Participation à la communauté

- Reviewer pour « Journal of Mathematical Biology », « Journal of Nonlinear Systems and Applications ».
- Au Havre, participation chaque année à la fête de la science avec un stand faisant la promotion du laboratoire et vulgarisant les activités de l'équipe à l'aide de posters et de démonstrations (vidéos, programmes).
- Au Havre, participation chaque année à l'organisation de "Graines de Sciences". C'est un après-midi de mini conférences organisé à l'UFR des Sciences et Techniques où sont accueillis 500 jeunes venant de différents lycées de la région.

Compétences

- Programmation : C, R, Matlab, Scilab, Latex
- Langues : Anglais lu, écrit et parlé

Activités d'enseignement

Durant mon expérience d'enseignement (3 ans de monitorat et 2 ans d'ATER) j'ai eu l'occasion, à plusieurs reprises, de rédiger les fiches de TD, sujets d'examen, de corriger les copies et d'assister à différents jurys.

ATER à temps partiel ($2 \times 96h$) à l'université du Havre : septembre 2010-août 2012

2010-2012

L3 Mathématiques, semestre 5 : TD Mesure et Intégration (51h/an)

L2 Math-Info, semestre 3 : TD Analyse (45h/an)

Monitorat à l'université du Havre ($3 \times 64h$) : octobre 2007-septembre 2010

2009-2010

L3 Mathématiques, semestre 5 : TD Mesure et Intégration (51h)

L1 Math-Info spécialité SPI, semestre 1 : TD mathématiques appliquées (14h)

2008-2009

L1 Math-Info, semestre 1 : TD mathématique (25h)

L1 Math-Info spécialité SPI, semestre 1 : TD mathématiques appliquées (13h)

DUT TC 2ème année : Cours/TD Statistiques appliquées et probabilité (26h)

2007-2008

L2 Physique : TD renforcement mathématiques (10h)

L2 Physique, semestre 4 : TD mathématiques (22h)

L1 Math-Info, semestre 1 : TD mathématiques (18h)

DUT TC 1ère année : TD Statistiques appliquées et probabilité (14h)

Statistiques appliquées et probabilités (DUT TC 1, 14h, 2007-2008). Ce module de probabilités-statistiques présente les notions de bases en combinatoire et dénombrement ainsi que les séries statistiques à deux variables. Les exercices et exemples proposés sont orientés vers l'utilisation de ces outils mathématiques en accord avec la filière Technico-Commerciale. Au cours de ces séances de TD, les étudiants ont appris à utiliser les fonctionnalités offertes par la calculatrice.

Mathématiques (L2 Physique, 22h, 2007-2008). Les notions abordées dans ce TD comprennent les développements limités, la décomposition de matrices, la résolution de systèmes linéaires.

Renforcement mathématique (L2 Physique, 10h, 2007-2008). Ces séances de renforcement liées au module précédent, ont eues pour but d'accompagner les étudiants en difficulté et ayant quelques lacunes dans certaines notions mathématiques.

Mathématiques (L1 Math-Info, 2007-2008 (18h), 2008-2009 (25h)). Dans ce module, les notions d'analyse de base sont approfondies, telles que la continuité et la dérivabilité. De nouvelles notions sont introduites, telles que les développements limités.

Mathématiques appliquées (L1 Math-Info spécialité SPI, 13h, 2007-2008, 2008-2009). Dans ce module plusieurs thèmes sont abordés tels que les fonctions à plusieurs variables, les dérivées partielles, le calcul matriciel ou encore le calcul vectoriel.

Statistiques appliquées et probabilités (DUT TC 2, Cours/TD, 26h, 2008-2009). Dans ce Cours/Td, les notions abordées comprennent : les variables aléatoires, les fonctions de répartition, et les lois de probabilité (Bernoulli, binomiale, géométrique, Pascal, *etc.*)

Mesure et Intégration (L3 Mathématiques, 3×51 h, 2009-2012). Dans ce module, les thèmes abordés sont : tribus et applications mesurables, mesures positives, intégrale de Lebesgue, espaces \mathcal{L}^p , modes de convergence, génération de mesure, mesures produit, décomposition des mesures, intégration des fonctions complexes et espaces de Hilbert.

Analyse (L2 Math-Info, 2×45 h, 2010-2012). Dans ce module d'analyse deux thèmes sont abordés : les espaces vectoriels normés (topologie associée à une norme, suites, compacité, continuité) et le calcul différentiel (fonctions vectorielles d'une variable réelle, dérivabilité, différentiabilité...).

Travaux de recherche

Travaux de thèse

Mots clés : Systèmes dynamiques, Modélisation, Dynamique des populations, épidémiologie, Systèmes à retard, Systèmes complexes, Métapopulation, Contrôle optimal.

Mes travaux de recherche portent sur la modélisation et l'étude de problèmes en épidémiologie. En particulier, je me suis intéressée au cas de maladies à transmission vectorielle (*i.e.* véhiculées par un vecteur, par exemple un moustique) telles que le chikungunya. Durant ma thèse j'ai formulé et étudié différents modèles décrivant la dynamique de croissance du vecteur et la transmission du virus. Ces modèles sont décrits à travers des systèmes d'équations différentielles ordinaires (EDO) et à retard (EDR). De plus, j'ai étudié différentes stratégies de lutte contre la maladie via la formulation d'un problème de contrôle optimal sur ces modèles. Enfin, nous proposons une modélisation de l'environnement de l'île et un dernier modèle de type métapopulations décrivant la diffusion spatiale de la maladie au travers des mobilités des populations. Ce dernier est validé grâce aux données de séroprévalence (nombre d'humains infectés en cumulé) recueillies par l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) lors de l'épidémie survenue en 2005-2006 sur l'île de la Réunion.

Modélisation de la dynamique de croissance du vecteur et transmission du virus chikungunya [10]

a) Partant des caractéristiques du cycle de vie biologique du moustique *Aedes albopictus* (vecteur du chikungunya) et du mode de transmission de la maladie, nous formulons plusieurs modèles. Tout d'abord, l'approche utilise les modèles en dynamique des populations structurées par classes pour décrire les stades immatures : œufs (E), larves/nymphes (L) et femelles adultes (A). Ensuite, les modèles classiques en épidémiologie de type SI et SIR sont utilisés pour décrire la transmission de la maladie. La population de femelles adultes A est alors subdivisée en deux états épidémiologiques : susceptible (S_m) et infecté (I_m). La population humaine N_H est subdivisée en trois stades : susceptible (S_H), infecté (I_H) et immunisé (R_H). Les différentes interactions entre ces populations sont représentées dans la Figure 3.1. Le modèle (EDO) qui en découle s'écrit (voir figure 3.1 pour les définitions des paramètres) :

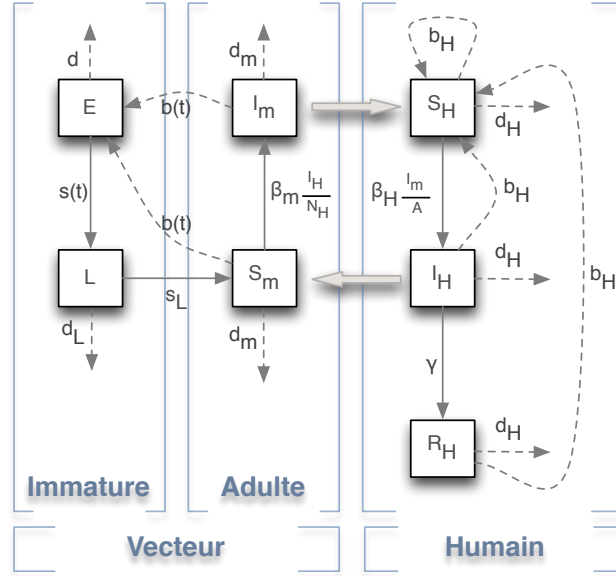


FIGURE 3.1: Diagramme de transmission de la maladie intégrant la dynamique de croissance du vecteur, où $b(t) = b(1 - E(t)/K_E)$, $s(t) = s(1 - L(t)/K_L)$. Les paramètres du modèle sont le taux de ponte intrinsèque des femelles b , la capacité d'accueil du gîte en œufs K_E et en larves K_L , les taux de transfert du stade œuf au stade larve s et du stade larve au stade femelle adulte s_L , les taux de mortalité des œufs d , des larves d_L et des femelles adultes d_m , les taux de natalité b_H et mortalité d_H de la population humaine, le taux de guérison γ de la population humaine. Enfin β_H est le taux d'infection moustiques/humains et β_m le taux d'infection humains/moustiques.

$$(3.1) \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{dE}{dt}(t) = b(1 - E(t)/K_E) A(t) - (s + d)E(t) \\ \frac{dL}{dt}(t) = s(1 - L(t)/K_L) E(t) - (s_L + d_L)L(t) \\ \frac{dA}{dt}(t) = s_L L(t) - d_m A(t) \\ \frac{dS_H}{dt}(t) = b_H(S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)) - \beta_H \frac{I_m(t)}{A(t)} S_H(t) - d_H S_H(t) \\ \frac{dI_H}{dt}(t) = \beta_H \frac{I_m(t)}{A(t)} S_H(t) - \gamma I_H(t) - d_H I_H(t) \\ \frac{dR_H}{dt}(t) = \gamma I_H(t) - d_H R_H(t) \\ \frac{dS_m}{dt}(t) = s_L L(t) - d_m S_m(t) - \beta_m \frac{I_H(t)}{N_H(t)} S_m(t) \\ \frac{dI_m}{dt}(t) = \beta_m \frac{I_H(t)}{N_H(t)} S_m(t) - d_m I_m(t) \end{array} \right.$$

Pour ce système, je me suis intéressée à l'analyse des solutions stables asymptotiquement via l'étude de la stabilité des équilibres. Tout d'abord nous nous sommes intéressés à la dynamique de croissance du vecteur en l'absence de maladie. Cette étude a permis de mettre en évidence l'existence d'un seuil

$$r = \frac{b s s_L}{(s + d)(s_L + d_L) d_m}$$

régissant la dynamique des différents stades de développements considérés. En faisant appel à la théorie des fonctions de Lyapunov, on montre que lorsque $r > 1$, il existe un unique point d'équilibre endémique globalement asymptotiquement stable (GAS) alors que dans le cas contraire c'est le point d'équilibre trivial qui est GAS. Connaissant la dynamique de croissance du vecteur et grâce à la théorie des systèmes asymptotiquement autonomes donnés dans [19], nous nous sommes intéressés à la transmission du virus au sein de la population humaine. On montre alors que la dynamique des équilibres est régie par le taux de reproduction de base

$$R_0 = \frac{\beta_H \beta_m}{d_m(\gamma + d_H)}.$$

L'étude proposée fait appel à la théorie des systèmes monotones [4, 18] qui s'est avérée être très fructueuse pour l'étude de la stabilité globale de l'équilibre endémique.

Les détails de l'étude théorique de ces modèles est disponible dans [10] (joint au dossier).

b) Mes travaux se sont également portés sur les systèmes dynamiques intégrant un terme de retard (EDR). Dans le cas de la dynamique de croissance, le retard τ modélise le phénomène de diapause ou « hibernation » survenant au niveau des œufs. Il en découle le système suivant :

$$(3.2) \quad \begin{cases} \frac{dE}{dt}(t) = bA(t) \left(1 - \frac{E(t)}{K_E}\right) - pbA(t-\tau) \left(1 - \frac{E(t-\tau)}{K_E}\right) \exp(-d_E\tau) - d_E E(t) \\ \frac{dL}{dt}(t) = pbA(t-\tau) \left(1 - \frac{E(t-\tau)}{K_E}\right) \exp(-d_E\tau) \left(1 - \frac{L(t)}{K_L}\right) - (s_L + d_L)L(t) \\ \frac{dA}{dt}(t) = s_L L(t) - d_m A(t) \end{cases}$$

Dans ce cas on montre que le comportement asymptotiques des solutions du systèmes EDR est identique à celui du système EDO. Dans ce cas, on montre qu'il n'y a pas de changement de stabilité lorsque les paramètres du modèle EDO et celui du modèle EDR sont les mêmes.

Dans le cas de la transmission de la maladie le terme à retard τ correspond à la période d'incubation, *i.e.* temps nécessaire au moustique pour être capable de transmettre le virus. En effet, à l'instant t , seuls les vecteurs susceptibles ayant piqué un hôte infecté à l'instant $t - \tau$, deviennent à leur tour capables de transmettre le virus à l'homme lors d'une prochaine pique. Ainsi, le modèle s'écrit :

$$\begin{cases} \frac{dS_H}{dt}(t) = -\beta_H \frac{I_m(t)}{A(t)} S_H(t) + b_H(S_H(t) + I_H(t) + R_H(t)) - d_H S_H(t) \\ \frac{dI_H}{dt}(t) = \beta_H \frac{I_m(t)}{A(t)} S_H(t) - \gamma I_H(t) - d_H I_H(t) \\ \frac{dR_H}{dt}(t) = \gamma I_H(t) - d_H R_H(t) \\ \frac{dS_m}{dt}(t) = s_L L(t) - d_A S_m(t) - \beta_m \frac{I_H(t-\tau)}{N_H(t-\tau)} S_m(t-\tau) \\ \frac{dI_m}{dt}(t) = \beta_m \frac{I_H(t-\tau)}{N_H(t-\tau)} S_m(t-\tau) - d_A I_m(t) \end{cases}$$

Pour ce modèle, le taux de reproduction de base est identique au cas du modèle EDO sans retard. Néanmoins, l'étude des solutions d'équilibre ainsi qu'une analyse des bifurcations mettent en évidence des comportements différents. En effet, on montre la stabilité globale de l'équilibre trivial dans le cas $R_0 < 1$ grâce à la théorie des fonctions de Lyapunov. Contrairement au cas EDO, lorsque $R_0 > 1$, on montre l'existence d'un point d'équilibre endémique

et la survenue d'une bifurcation de Hopf pour certaines valeurs du retard.
Ce travail fait l'objet d'une publication en cours de rédaction [12].

Formulation et étude d'un problème de contrôle optimal [11]

Comme dans la plupart des problèmes en épidémiologie, il se pose la question du contrôle de la maladie afin d'en limiter la diffusion. L'approche utilisée ici consiste à tirer parti des résultats classiques de la théorie du contrôle optimal afin d'étudier différentes stratégies de contrôle à mettre en place. En effet, l'étude de ces modèles mathématiques peut fournir des outils concrets pour évaluer les risques et pour envisager des scénarios permettant la maîtrise de ces risques. Pour cela nous reprenons les modèles définis précédemment. Les contrôles considérés correspondent aux moyens de lutte appliqués sur un intervalle de temps donné :

- u_1 , modélise les efforts de prévention (comprends les différents moyens mis en œuvre pour limiter les contacts vecteur-hôte).
- u_2 , correspond au traitement symptomatique et à l'isolement de patients.
- u_3 , modélise la lutte anti-vectorielle (actions menées par les services de lutte anti-vectorielle visant à limiter la prolifération des moustiques).

Le système intégrant les différents contrôles se formule alors de la manière suivante :

$$(3.3) \quad \begin{cases} \frac{dE}{dt}(t) = bA(t) \left(1 - \frac{E(t)}{K_E}\right) - (s + d + \varepsilon u_3(t))E(t) \\ \frac{dL}{dt}(t) = sE(t) \left(1 - \frac{L(t)}{K_L}\right) - (s_L + d_L)L(t) - d_c u_3(t)L(t) \\ \frac{dA}{dt}(t) = s_L L(t) - d_m A(t) \\ \frac{dS_H}{dt}(t) = -(b_H + \beta_H(1 - u_1(t))I_m(t))S_H(t) + b_H \\ \frac{dI_H}{dt}(t) = \beta_H(1 - u_1(t))I_m(t)S_H(t) - (\gamma + \gamma_0 u_2(t) + b_H I_H(t))I_H(t) \\ \frac{dI_m}{dt}(t) = -s_L \frac{L(t)}{A(t)}I_m(t) + \beta_m I_H(t)(1 - u_1(t))(1 - I_m(t)) \end{cases}$$

L'objectif lors de cette étude est de minimiser le coût de tels efforts dans le but de limiter le nombre d'infections (aussi bien chez le vecteur que chez l'homme) et de contrôler la prolifération du moustique. Nous associons alors au système (3.3) la fonction objective (fonction de coût) suivante :

$$(3.4) \quad J(u_1, u_2, u_3) = \int_0^T (A_1 I_H(t) + A_2 I_m(t) + A_3 E(t) + A_4 L(t) + B_1 u_1^2 + B_2 u_2^2 + B_3 u_3^2) dt$$

L'existence des contrôles optimaux est obtenue grâce au résultat de Fleming et Rishel [2] et la caractérisation s'obtient grâce aux conditions nécessaires que fournit le principe du maximum de Pontryagin [16]. Plusieurs scénarios sont simulés numériquement suivant les valeurs des seuils r et R_0 (voir figure 3.2 par exemple). Les résultats des simulations numériques fournis par les différents scénarios confirment, par exemple, le fait que, lorsque le moustique est implanté, la lutte anti-vectorielle (utilisation de larvicides, destructions de gîtes de pontes, etc.) doit être menée de manière intense, et ce, en cas de pic d'épidémie ou non. Ce travail a été réalisé en collaboration avec Hee-Dae Kwon de l'université de Inha, Corée. Les détails de l'étude et résultats numériques sont disponibles dans la l'article [11] (joint au dossier).

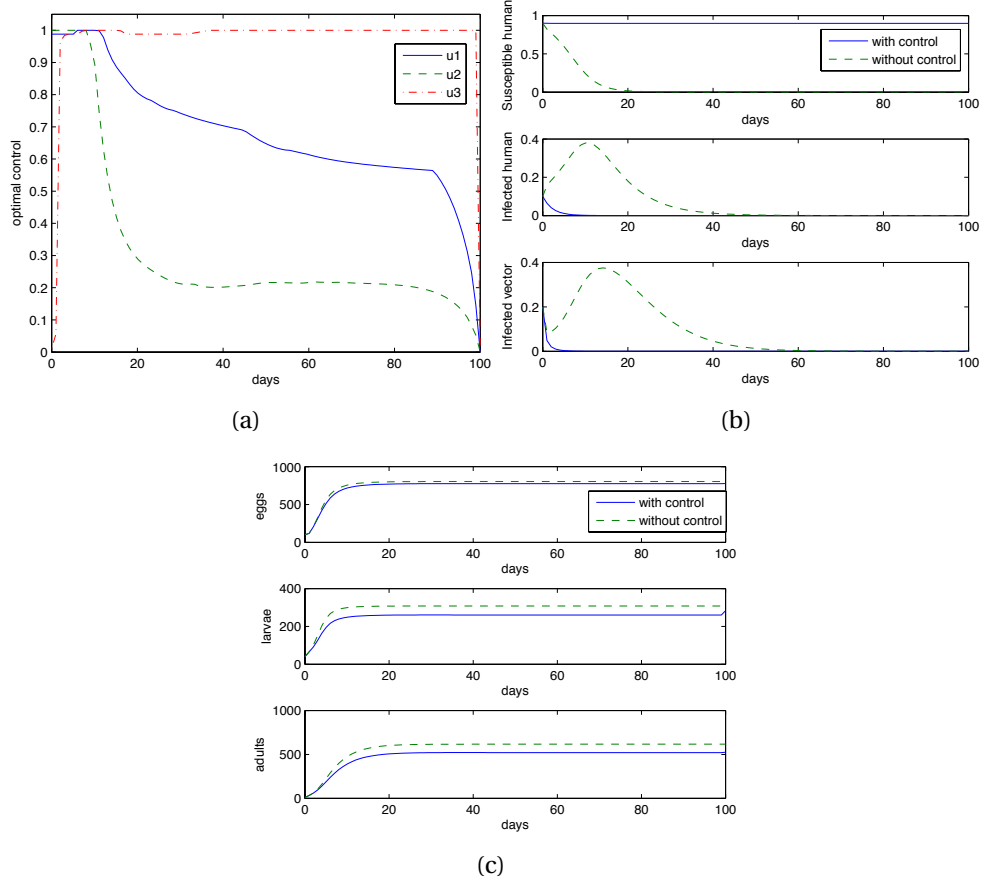


FIGURE 3.2: Séries temporelles. Dans ce cas $r = 13.3333 > 1$ et $R_0 = 10.5008 > 1$. (a) Contrôle optimal : prévention (—), traitement (---), lutte anti-vectorielle (-.-); (b) Représentation des populations humaines susceptibles et infectées et de la population de moustiques infectés : solutions avec contrôle optimal (—), solutions sans contrôle (---); (c) Représentation des populations d’œufs, larves et moustiques adultes : solutions avec contrôle optimal (—), solutions sans contrôle (---);.

Modèle de type métapopulation [13]

Des changements brutaux dans l’habitat naturel, tels que les migrations des populations, ont tendance à accélérer la diffusion des maladies vectorielles. Cette évolution spatiotemporelle est un problème clé en épidémiologie. La théorie des « métapopulation » introduite en 1969 dans le domaine de l’écologie [6], permet de prendre en compte la répartition spatiale de populations. Les phénomènes de mobilité des populations humaines et moustiques sont intégrés aux modèles précédents (EDO). Ces modèles sont formalisés en utilisant la théorie des métapopulations et le modèle général donné par exemple dans [1]. L’approche que nous proposons s’articule autour de deux points :

- Tout d’abord formuler un modèle mathématique intégrant les mobilités humaines et de moustiques.
- Appliquer ce modèle dans le cas d’un environnement réaliste.

Le modèle formulé prend en compte les déplacements journaliers de la population humaine. Pour cela, chaque population humaine (susceptible, infectée, guérie) est identifiée par rapport à son lieu de résidence et son lieu de présence à l’instant t . La mobilité du vecteur est, quant à elle, décrite par son rayon d’action maximum. En effet, il a été observé que les moustiques s’éloignent peu du gîte dont ils sont issus. Ils se déplacent dans un rayon de 200 mètres

au maximum au cours de leur vie. Souvent négligé dans les modèles rencontrés, nous montrons qu'elle joue un rôle important dans la diffusion de la maladie. Le modèle ainsi formulé est détaillé dans [9]. Notre modèle repose sur une répartition de la population humaine selon les données carroyées de l'INSEE [5] et sur un réseau de patches construit à partir du réseau routier comme représenté dans la figure 3.3.

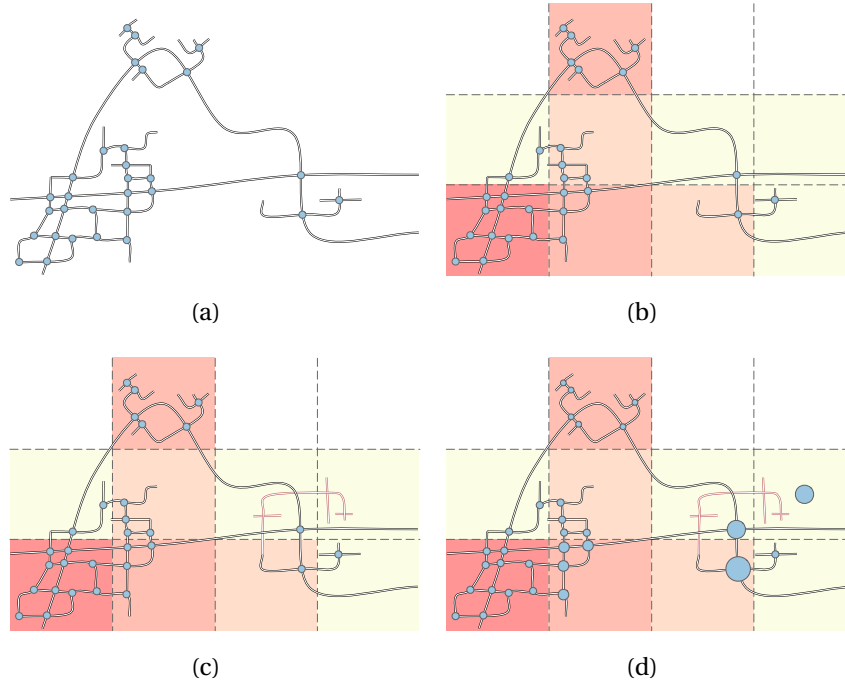


FIGURE 3.3: Représentation schématique des différentes étapes de construction du graphe. Partant d'un réseau routier, les nœuds du graphe associé sont construits à partir des intersections des routes 4.1(a) et chaque nœud se voit alors affecté de manière uniforme une partie de la population. Ce graphe est alors comparé aux estimations carroyées de l'INSEE 3.3(b) afin de vérifier si la population humaine est correctement répartie. Plusieurs inexactitudes apparaissent, comme l'absence de route dans certaines zones 4.1(b) ou des différences de densité de population que le nombre d'intersections ne parvient pas à approcher correctement. Afin de palier ce problème, on procède à une répartition uniforme de la population humaine correspondant à celle de chaque cellule de l'INSEE. Les nœuds d'un carreau se voient attribués la population du carreau en question, et l'absence de route dans une cellule est modélisé par l'ajout d'un nœud dans cette cellule 3.3(d) .

Enfin, les déplacements permettent de définir les liens du réseau de métapopulation constitué de :

- l'ensemble des nœuds (environ 18 000) définis précédemment,
- d'un ensemble d'arêtes (environ 150 000) décrivant le déplacement du vecteur (donné par leur rayon d'action),
- d'un ensemble d'arcs (environ 750 000) décrivant la mobilité humaine (générée à partir d'une analyse des déplacements dans [3]).

La figure 3.4 montre une représentation schématique de notre modèle qui est constitué de 3 couches : le réseau routier permettant de définir les nœuds du réseau, puis un premier ensemble d'arêtes correspondant aux déplacements du vecteur, et enfin un second ensemble d'arcs correspondant à la mobilité humaine.

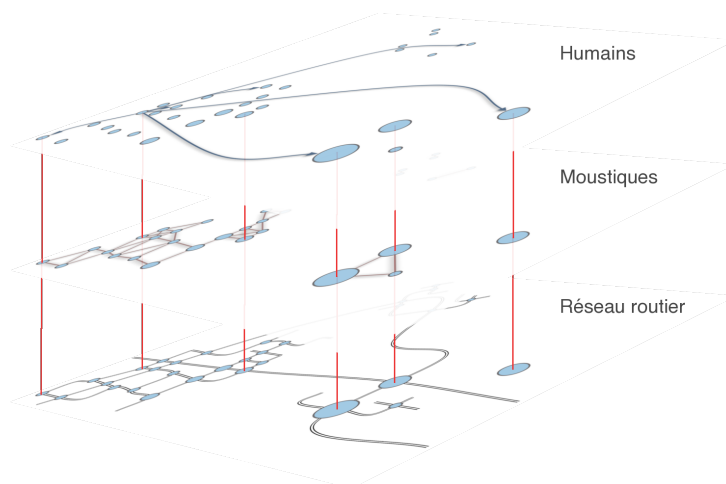


FIGURE 3.4: Structure du modèle de métapopulation

L'étude numérique de ce modèle, a permis de confirmer l'influence de la mobilité humaine dans la diffusion de la maladie mais également celle du vecteur qui est souvent négligée. Des scénarios de confinements de certains nœuds ont également été étudiés et montrent que la mise en quarantaine ne peut être envisagée dans ce genre de problème puisqu'elle nécessite d'agir dès les tous premiers signes d'infection (impossibles à détecter). Enfin une étude des forces d'infections et une comparaison de la séroprévalence de la maladie aux données de l'InVS ont permis de valider le modèle.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec Yoann Pigné, maître de conférences du laboratoire LITIS (informatique) de l'université du Havre. Les détails de l'étude et résultats numériques sont disponibles dans l'article [13] (joint au dossier).

Travaux actuel

J'effectue actuellement un postdoctorat à Cambridge dans le département médecine vétérinaire au sein de l'équipe "dynamique des maladies infectieuses". Je travaille sur la modélisation mathématique de la transmission de la bactérie *Campylobacter Jejuni* chez le poulet. Les campylobacters sont considérés comme la principale cause bactérienne de gastroentérites dans le monde, dans les pays développés comme dans les pays en développement. Ce projet a pour objectif de déterminer des plans d'expériences optimaux afin de réduire les coûts, d'estimer le taux de transmission de *Campylobacter* entre poulets au sein des batteries et d'en limiter la colonisation. Mon travail s'inscrit dans le cadre de l'évaluation des risques. La démarche générale de l'évaluation du risque sanitaire s'articule autour de quatre étapes : l'identification du danger, l'étude de la relation dose-réponse, l'estimation de l'exposition des populations et la caractérisation des risques sanitaires. Je me concentre principalement sur la deuxième étape, la modélisation et l'étude de la courbe dose-réponse, basées sur des données réelles.

Les modèles dose-réponse

Les modèles utilisés sont basés sur les hypothèses « d'actions indépendantes » :

- l'infection peut être initié par une unique particule atteignant un site favorable, et
- la probabilité qu'une particule infectieuse donné soit capable d'engendré une infection est indépendante de la concentration de la dose appliquée.

A partir de ces hypothèses plusieurs modèles (sans seuils) peuvent être utilisés afin de décrire la relation entre la dose d'étude appliquée D et la probabilité d'infection $P_{inf}(D)$. Je me concentre sur deux modèles en particulier.

Le modèle dose-réponse exponentiel : r désigne la probabilité de survie et de génération d'infection de la bactérie et est supposé constant. Le nombre de bactéries inoculées D n'est pas parfaitement connue mais supposé suivre une distribution de Poisson :

$$(3.5) \quad P_{inf}(D; r) = 1 - e^{-rD}.$$

Le modèle Kummer confluent Hypergeometric : cas où r varie entre chaque particule infectieuse l'équation 3.5 peut se généraliser. Nous considérons ici un modèle de type hypergéométrique, obtenue en supposant que r suit une distribution Bêta :

$$(3.6) \quad P_{inf}(D; \alpha, \beta) = 1 - {}_1F_1(\alpha, \alpha + \beta, -D).$$

où ${}_1F_1$ est la fonction hypergéométrique conflente (fonction de Kummer)

On désigne par $C(t)$ le nombre de poulets colonisés au sein d'un groupe de taille N (sans considérer le processus de transmission entre hôtes), alors la probabilité d'observer l inoculation réussi pour une dose d'étude D est donnée par la vraisemblance binomiale

$$p(I = l) = \binom{N}{l} p_{inf}(D; \alpha, \beta, \dots)^l \times (1 - p_{inf}(D; \alpha, \beta, \dots))^{N-l}$$

On utilise alors un modèle stochastique de type SI afin de modéliser et d'étudier la transmission de C.J entre groupes de taille N .

Les résultats de l'expérimentations dépendent alors de la réponse individuelle de chaque animal $P_{inf}(D)$ ainsi que du taux de transmission entre animaux τ . On désigne par I nombre d'inoculation réussis ; $T(t)$ le nombre de poulets infectés via le processus de transmission et $C(t) = (0, 1, \dots, N)$ le nombre de poulets colonisés. On a donc $I + T(t) = C(t)$. Alors

$$P(C(t) = m) = \sum_{l=0}^m p(I = l) P(T(t) = (m - l) | I = l).$$

Les probabilités $s_i = (s_0, s_1, s_2, \dots, s_N)$ d'occupé l'état $i = (0, 1, \dots, N)$ vérifient l'équation de Kolmogorov :

$$\frac{ds_i}{dt} = \sum_{j=0}^N Q_{i,j} s_j$$

où les éléments $Q_{i,j}$ de la matrice de transition sont donnés par

$$Q = \beta_T \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{N-1}{N} & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \frac{N-1}{N} & -2\frac{N-2}{N} & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \vdots & 2\frac{N-2}{N} & \dots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -\frac{N-1}{N} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{N-1}{N} & 0 \end{pmatrix}$$

dont la solution est donné par $s(t) = e^{Qt} s(0)$. On a alors $P(T(t) = (m - l) | I = l) = \chi_{(m-l),l}$ où $\chi_{(t,\beta_T)} = e^{Qt}$. La probabilité d'observer m hôtes colonisés lors d'expérimentation en groupes est alors

$$p_{HSI}(C(t) = m) = \sum_{l=0}^m \binom{N}{l} P_{inf}(D; \alpha, \beta, \dots)^l \times (1 - P_{inf}(D; \alpha, \beta, \dots))^{N-l} \chi_{(m-l), l}(t; \beta_T).$$

La vraisemblance pour un ensemble de données comprenant une série de doses D_i , de groupes de tailles N_i et d'un nombre d'hôtes colonisés C_i est donnée par

$$\mathcal{L}(\alpha, \beta, \tau | D_i, N_i, C_i) = \prod_i p_{HSI}(C(D_i; \alpha, \beta, \tau) = C_i)$$

Plan d'expérience optimaux

La théorie des plans d'expériences optimaux est une branche importante des statistiques, à l'interface avec l'optimisation, qui a de nombreux champs d'applications. Cette théorie étudie comment allouer l'effort expérimental à un ensemble d'expériences disponibles, dans le but de maximiser la qualité de l'estimation d'un paramètre inconnu.

Critère d'optimalité : Entropie de Shannon / Matrice d'information de Fisher

Tout d'abord, une manière simple de représenter la quantité d'information obtenue lors d'une expérience peut être obtenue grâce au calcul de l'entropie de Shanon :

$$\sum_i^N -p_i \log p_i$$

Une autre approche consiste à déterminer la matrice d'information de Fisher relative aux paramètres étudiées $\theta = (r, \tau)$ et $\theta = (\alpha, \beta, \tau)$, à laquelle on applique un des nombreux critères d'optimalité (D-optimal, E-optimal, *etc.*). La matrice d'information de Fisher est définie par

$$I(\theta) = E \left[\left(\frac{\partial \log \mathcal{L}(\theta | D_i, N_i, C_i)}{\partial \theta} \right)^2 \right]_{|\theta}.$$

Pour l'instant je m'intéresse principalement à un des critères les plus utilisés, le critère D-optimal. Il consiste à maximiser le déterminant de la matrice d'information de Fisher. En effet si l'on veut minimiser la variance possible sur l'ensemble des coefficients il faut que les termes diagonaux de la matrice de dispersion (inverse de la matrice de Fisher) soient eux-mêmes les plus petits possibles. L'objectif étant de fournir à terme un plan d'expérience optimal permettant une bonne estimation simultanée du paramètre r intervenant dans la probabilité d'infection et du paramètre de transmission τ . À noter que si l'on néglige la transmission entre groupes, comme c'est le cas dans plusieurs d'études, le plan d'expérience optimal est trivial, puisqu'il consiste à mener l'expérimentation sur les poulets logés individuellement. La transmission inter-hôte introduit systématiquement un biais dans l'estimation des paramètres [7] et détruit l'information notamment au voisinage de l'ID50 (dose pour laquelle 50% du groupe de poulets est infecté) de la relation dose-réponse, conduisant à des réponses de type "tout ou rien" comme celle que l'on rencontre par exemple dans les données publiées dans [17]. De plus, la durée de l'expérimentation, dont l'impact est négligé dans les études individuel, joue à présent un rôle primordial dans la précision des estimations. En effet une durée d'expérimentation trop longue conduit inévitablement à une perte d'information. Enfin les interactions avec l'environnement sont également modélisées et intégrées dans le modèle SI.

Projet de recherche

Les modèles formulés pendant ma thèse permettent d'analyser les conditions de démarrage d'une épidémie, de mettre au point et de comparer des stratégies de contrôle ou de prévention.

Ces modèles offrent beaucoup de souplesse mais ne sont souvent pas suffisants pour prédire une évolution temporelle ou une formation de structures spatiales réalistes (cas par exemple des problèmes en épidémiologie où l'environnement joue un rôle important dans la diffusion). Ce souhait d'une modélisation réaliste nous amène à considérer ces environnements comme des systèmes complexes, définis à plusieurs niveaux d'échelles et dont les constituants (individus et environnement) entretiennent des interactions non triviales et dynamiques (mobilité, diffusion).

Les travaux entrepris pendant ma thèse offrent de nombreuses perspectives de recherches pour compléter et élargir les résultats obtenus. Ils soulèvent également des problématiques plus vastes qu'il est possible d'étudier à plus long terme.

Ce projet s'inscrit donc dans la continuité de ces travaux mais les techniques et études envisagées pourront facilement s'étendre ou s'adapter à d'autres problèmes en modélisation et analyse mathématique.

Systèmes complexes : mobilité et hétérogénéité spatiale

L'étude des réseaux est par nature interdisciplinaire car ceux-ci jouent un rôle central dans la compréhension de nombreux systèmes, dans des domaines scientifiques aussi variés que la physique, la biologie ou encore les technologies de l'information. On pourra par exemple citer les réseaux trophiques des écosystèmes, l'épidémiologie ou encore les systèmes nerveux ou immunitaires. Ces réseaux sont définis par leur topologie mais aussi par la dynamique de l'information ou du trafic se propageant sur les liens. Par exemple, dans le cas du trafic aérien, les nœuds peuvent correspondre aux aéroports et les liens signalent qu'il existe un vol direct entre deux aéroports. Le nombre de passagers et donc le nombre de vols sur chaque ligne sont corrélés avec la capacité des aéroports. Le choix de l'échelle de modélisation est alors important puisque différentes échelles de modélisation produiront différents réseaux. Le modèle que j'ai formulé pour le chikungunya [9, 14] est défini à une échelle très fine, inférieure au km^2 , puisque les nœuds sont construits à partir du réseau routier et des données de répartition de la population humaine d'après l'INSEE. L'extension de ces modèles à d'autres maladies puis l'étude, notamment théorique, sont envisageables et pourraient permettre de mieux comprendre ou reproduire les scénarios épidémiques rencontrés dans le cas de la transmission du paludisme, de la dengue ou de toute autre maladie infectieuse (non nécessairement à transmission vectorielle). De manière plus large, l'étude des modèles de type métapopulation dans la diffusion de la maladie et le risque de pandémie posent plusieurs problèmes.

Dans la continuité de ces travaux, il serait intéressant d'apporter des précisions quant au déplacement des populations. En effet, il est normal de penser qu'il existe des zones beaucoup plus attractives que d'autres, telles que les zones d'activités commerciales, les zones administratives, les zones résidentielles, etc. Or, mes travaux ne mettent pas en valeur la na-

ture des destinations dans les déplacements humains et ne mettent donc pas en évidence ces lieux très attractifs. En terme de réseau ces lieux sont des nœuds de fort degré : ils sont hyper connectés, ce sont des « hubs ». Un réseau composé de tels hubs est dit « sans échelle », sa distribution des degrés suit une loi de puissance. Il est montré dans [15] que le seuil épidémique dans de tels réseaux tend vers zéro et donc que tout virus conduit invariablement à une épidémie. La prise en compte de ces hubs dans la mobilité serait intéressante pour permettre une réflexion sur les mesures à prendre autour de ces lieux attractifs en termes de contrôle de la mobilité (quarantaine) mais aussi en terme de vaccination.

En considérant toujours l'hypothèse précédente des hubs, l'hétérogénéité du réseau considéré réside aussi bien dans les nœuds que dans les liens. Il est alors naturel de penser que la présence de nœuds à forte connectivité décroît la prédictibilité, puisque qu'il peut y avoir beaucoup plus de sauts de l'épidémie sur les nœuds voisins. Néanmoins, l'hétérogénéité des liens semble, elle, augmenter la prédictibilité. En effet, la modélisation ou l'observation d'un trafic important sur certains liens du réseau, permettra de mettre en évidence des chemins épidémiques préférentiels, sur lesquels on peut espérer que l'épidémie suive les mêmes parcours. Il est alors naturel d'établir des stratégies de contrôle qui dépendent de cette structure. Par exemple, certains axes autoroutiers menant aux grandes villes sont beaucoup plus fréquentés que d'autres, augmentant dans ces zones le risque de contamination. Quant à la population de moustiques, des données sont à présent disponibles auprès de l'EID (Entente Interdépartementale pour la Démoustication) dans le cas de la France. En effet, l'EID établit des cartes recensant la diffusion du moustique *Aedes Albopictus* le long des axes autoroutiers en France métropolitaine.

Enfin, deux comparaisons pourraient être envisagées. Tout d'abord il serait intéressant de proposer une version du système de metapopulation utilisant les modèles stochastiques SI-SIR. En effet, ils permettent de pallier au fait que sur certains noeuds du réseau les effectifs des populations humaines et vecteurs sont très petits. Ensuite, la modélisation de la mobilité humaine à l'aide d'un graphe peut être assimilée à une modélisation discrète. Une approche intéressante à étudier serait de modéliser cette mobilité *via* une équation aux dérivées partielles, donc par un modèle continu. Des travaux ont déjà été effectués (voir par exemple [8]) en considérant une équation de transport non linéaire de la forme suivante :

$$\frac{\partial p(t, x)}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} (v(t, x)p(t, x)) = f(t, p(t, x))$$

où $p(t, x)$ correspond à la densité de population à l'instant t et au point x , $v(t, x)$ est la vitesse locale de déplacement des populations, et f est une fonctionnelle restant à déterminer. Ce dernier pourrait alors être comparé au précédent modèle de métapopulation, notamment dans le cadre d'une population de taille importante.

L'objectif dans un premier temps est de proposer des modèles assez généraux permettant ainsi d'établir les propriétés pour une « classe » de modèles. Ensuite, une interaction avec des entomologistes, médecins ou biologistes serait utile afin de proposer des modèles qui soient plus précis et en accord avec les phénomènes biologiques que l'on souhaite étudier. L'objectif de ce genre d'approche est d'être capable de proposer un outil d'aide à la décision aux autorités. Cela implique de fournir un outil numérique, développé en collaboration avec des informaticiens, « utilisable » par les décideurs. Il sera également nécessaire de valider d'un point vu théorique ces modèles, en adaptant, par exemple, les outils et techniques utilisés dans le cas des systèmes classiques (EDO, EDR), au cas des modèles de types métapopula-

tion et plus généralement dans l'étude des systèmes complexes. Une des perspectives qui s'ouvre, dans le cas où la théorie sur ces modèles de types métapopulation est bien posée, consisterait à considérer des réseaux dynamiques (graphes dynamiques) pour lesquels, à l'heure actuelle, aucune théorie mathématique n'est donnée.

Modélisation des maladies infectieuses

Un premier axe envisageable porte sur les différentes techniques d'analyse et outils mathématiques qu'il est possible de mettre à profit sur l'étude de modèles temporels.

Identifiabilité et estimation des paramètres

Malgré les nombreuses avancées dans la compréhension et la maîtrise de différentes maladies vectorielles, l'identification de l'ensemble des différents paramètres reste, faute de données suffisantes, un problème difficile. De plus, certaines variables et paramètres peuvent être difficiles à mesurer. Les données actuellement accessibles dans le cas de l'épidémie de chikungunya sur l'île de la Réunion concernent la population humaine (l'InVS fournit des données de séroprévalence) et non celles du vecteur. Malheureusement, comme dans le cas de la plupart des maladies à transmission vectorielle, très peu de données sont disponibles et exploitables. En s'inspirant de la théorie des observateurs issue du domaine de l'automatique, une reconstitution des données manquantes à partir de celles dont nous disposons peut être une piste de recherche.

Les systèmes de dynamique de croissance du vecteur ainsi que le modèle de transmission de la maladie sont ré-écrits sous la forme générale :

$$(4.1) \quad \Gamma^\theta = \begin{cases} \dot{x}(t, \theta) = f(x(t, \theta)), \\ y(t, \theta) = h(x(t, \theta), \theta). \end{cases}$$

où θ est l'ensemble des paramètres à identifier \dot{x} désigne les variables d'états et y est l'état observé. Dans le cas de la dynamique de croissance du vecteur nous supposons que le stade œuf est l'état observé.

L'étude d'identifiabilité, globale ou locale, consiste à montrer s'il est possible d'estimer les paramètres du système appartenant à un ensemble admissible ou un nombre fini de vecteurs de paramètres, de manière unique. Une méthode basée sur l'algèbre différentielle et la théorie des distributions [6], [7] a été développée pour étudier l'identifiabilité de modèles non linéaires, contrôlés ou non, et faire une première estimation des paramètres sans connaissance a priori de leurs valeurs. Des résultats intéressants ont été obtenus sur des modèles en pharmacocinétique et en combustion. Cette méthode présente tout d'abord l'avantage d'inclure naturellement les conditions initiales dans l'étude de l'identifiabilité, ce qui n'est pas le cas de la méthode classique d'identifiabilité basée uniquement sur l'algèbre différentielle. Ensuite, de nouvelles relations liant les observations et les paramètres ont été obtenues, ce qui permet de conclure à l'identifiabilité ou non de certains systèmes. Enfin, les fonctions discontinues, comme des entrées, peuvent désormais être prises en compte. Toutefois, les exemples traités dans ces articles étaient académiques. En collaboration avec Nathalie Verdière et Liliane Denis-Vidal nous tentons d'étendre l'utilisation de cette méthode dans les modèles proposés dans ma thèse. Ensuite, une estimation numérique des paramètres est envisageable en utilisant des méthodes locales d'optimisations.

Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux, tels que le phénomène de saisonnalité, jouent un rôle important dans la transmission et la diffusion des maladies infectieuses. En effet, dans le cas du chikungunya par exemple, les œufs d'*Aedes albopictus* rentrent alors dans une phase de vie ralentie leur permettant de passer les saisons sèches pour éclore à la saison des pluies suivante. Ce phénomène de saisonnalité peut être appliqué à d'autres types de maladies, impliquant notamment des animaux migrateurs. Les mécanismes par lesquels ces facteurs affectent les paramètres de la transmission sont actuellement peu étudiés. Connaissant l'importance des stades de développement immature du vecteur, notamment la diapause caractérisant les œufs, on se propose d'intégrer ce phénomène au moment de l'éclosion, *i.e.* passage du stade œuf à larve. Ce passage est donné dans le modèle EDO par le taux de transfert s . On suppose alors que le taux d'éclosion dépend des précipitations enregistrées $P(t)$ (voir figure 4.1).

- 10% (respectivement 80%) des œufs éclosent si le niveau des précipitations est inférieur à 4mm (respectivement supérieur à 12mm) ;
- sinon, on suppose que la fonction d'éclosion dépend linéairement de précipitations.

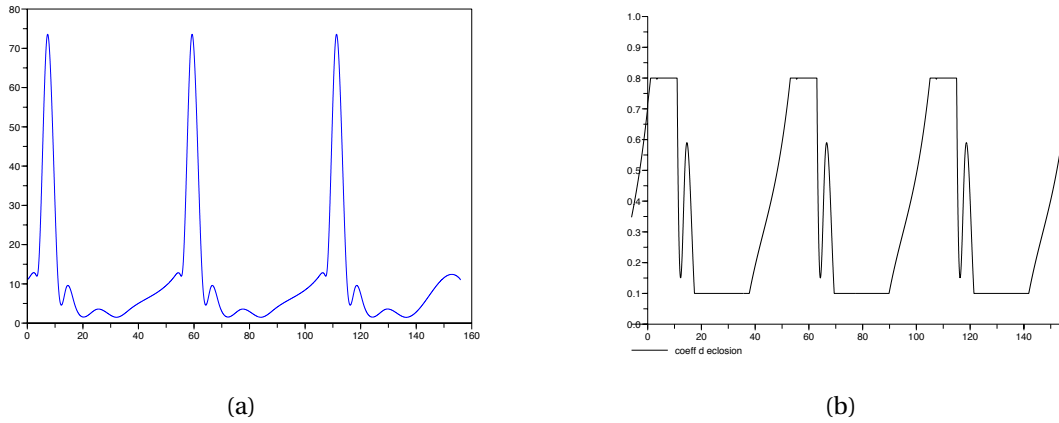


FIGURE 4.1: Précipitations enregistrées sur l'île de la Réunion, a) fonction régularisée et b) fonction d'éclosion.

Le modèle général s'écrit alors :

$$(4.2) \quad \begin{cases} \frac{dE}{dt}(t) &= b(1 - E(t)/K_E) A(t) - (s(P(t)) + d)E(t) \\ \frac{dL}{dt}(t) &= s(P(t)) (1 - L(t)/K_L) E(t) - (s_L + d_L)L(t) \\ \frac{dA}{dt}(t) &= s_L L(t) - d_m A(t) \end{cases}$$

Une première étude numérique, grâce aux données enregistrées sur plusieurs semaines sur l'île de La Réunion, montre une évolution périodique de la population de vecteur (œufs, larves et adultes). Une étude théorique de ce modèle, utilisant les outils classiques en théories des systèmes dynamiques à coefficients non autonomes, permettrait d'analyser l'influence de cette périodicité dans la transmission de la maladie.

Bibliographie

- [1] J. Arino, J.R. Davis, D. Hartley, R. Jordan, J.M. Miller, and J.M. van den Driessche. A multi-species epidemic model with spatial dynamics. *Mathematical Medicine and Biology*, 22(2) :129–142, June 2005.
- [2] W. H. Fleming and R. W. Rishel. *Deterministic and stochastic optimal control*. Springer-Verlag, New York, 1975.
- [3] M. C. Gonzalez, C. A. Hidalgo, and A. Barabasi. Understanding individual human mobility patterns. *Nature*, 453(7196) :779–782, 06 2008.
- [4] M.W. Hirsch. System of differential equations that are competitive or cooperative. iv : structural stability in three-dimensional systems. *SIAM J. Math. Anal.*, 21(5) :1225–1234, 1990.
- [5] INSEE. Estimations carroyées de population en 2007. <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/duicq/region.asp?reg=04>.
- [6] R. Levins. Some demographic and genetic consequences of environmental heterogeneity for biological control. *Bulletin of the Entomological Society of America*, 15(3) :237–240, 1969.
- [7] J. Line, K. Hiett, and A. Conlan. Comparison of challenge models for determining the colonization dose of campylobacter jejuni in broiler chicks. *Poultry Science*, 87(9) :1700–1706, 2008.
- [8] J. A. J. Metz and O. Diekmann, editors. *The dynamics of physiologically structured populations*, volume 68 of *Lecture Notes in Biomathematics*. Springer-Verlag, Berlin, 1986. Papers from the colloquium held in Amsterdam, 1983.
- [9] D. Moulay. *Modélisation et analyse mathématique de systèmes dynamiques en épidémiologie. Application au cas du Chikungunya*. PhD thesis, Université du Havre, 2011.
- [10] D. Moulay, M.A. Aziz-Alaoui, and M. Cadivel. The chikungunya disease : Modeling, vector and transmission global dynamics. *Mathematical Biosciences*, 229(1) :50 – 63, 2011.
- [11] D. Moulay, M.A. Aziz-Alaoui, and H.D. Kwon. Optimal control of chikungunya disease : Larvae reduction, treatment and prevention. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 9(2) :393–911, 2012.
- [12] D. Moulay and M. Cadivel. Analysis of a delayed model for the chikungunya disease. *in preparation*, 2012.
- [13] D. Moulay and Y. Pigné. A metapopulation model for chikungunya including populations mobility on a large-scale network. *Journal of Theoretical Biology*, 318(0) :129–139, 2013.
- [14] D. Moulay, N. Verdière, and L. Denis-Vidal. Identifiability of parameters in an epidemiologic model. *En préparation*, 2012.
- [15] Romualdo Pastor-Satorras and Alessandro Vespignani. Epidemic spreading in scale-free networks. *Phys. Rev. Lett.*, 86 :3200–3203, Apr 2001.
- [16] L.S. Pontryagin, V.G. Boltyanskii, R.V. Gamkrelidze, and E.F. Mishchenko. *The Mathematical Theory of Optimal Process*, volume 4. Gordon and Breach Science Publishers, 1986.

- [17] Cawthraw S.A., Wassenaar T.M., Ayling R., and Newell D.G. Increased colonization potential of campylobacter jejuni strain 81116 after passage through chickens and its implication on the rate of transmission within flocks. *Epidemiol. Infect.*, pages 213–215, 1996.
- [18] H. L. Smith. *Monotone Dynamical Systems : An introduction to the theory of competitive and cooperative systems*. American Mathematical Society, 1995.
- [19] H.R. Thieme. Convergence results and a poincare – bendixson trichotomy for asymptotically autonomous differential equations. *Journal of mathematical biology*, 30(7) :755–763, 1992.