

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID TLEMCCEN



Faculté des Sciences
Département de Mathématiques
MÉMOIRE DE MASTER
Option : Biomathématiques & Modélisations
présentée par
MALKI ikram
Soutenu le : 02 07 2023

Contrôle optimal d'un modèle mathématique d'épidémie d'héroïne

Soutenu devant le jury composé de :

M. BOUIZEM MOHAMMED	M.C.A,	Université de Tlemccen	Président
Mme. RAHMOUN AMEL	M.C.A,	Université de Tlemccen	Examinatrice
Mme. MOKKEDEM FATIMA ZAHRA	M.C.A,	Université de Tlemccen	Encadrante

Année Universitaire : 2022-2023

Remerciements

À qui nous remercions sans interruption pour sa grâce innombrable est Dieu le tout-puissant.

Tout d'abord, je remercie Madame Mokkedem Fatima Zahra pour tous ses efforts et ses précieux commentaires et conseils. Merci beaucoup. Que Dieu vous protège.

Ensuite, je remercie les membres du jury : Le président Monsieur Bouizem Mohammed d'avoir accepté de présider ce jury et l'examinatrice Madame Rahmoun Amel pour ces remarques constructives.

Je tiens aussi à remercier tout le personnel pédagogique et administratif du département de mathématiques pour tous leurs efforts tout au long de ma formation.

Finalement, je remercie tous ceux qui m'ont aidé, soutenu et encouragé.

Dédicaces

Je dédie ce travail

À ma source de vie, d'amour, d'affection et d'inspiration, mon support qui était toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, la personne la plus chère à mon coeur, la personne qui m'a appris à ne jamais abandonner, la personne qui est toujours et à jamais une couronne au-dessus de ma tête : "Mon père". Que Dieu le protège.

À la personne la plus merveilleuse que j'ai connu, la personne la plus gentille et généreuse du monde, la prunelle de mes yeux, la source de ma joie et de mon bonheur, le fil de l'espoir qui éclaire mon chemin, mon amour : "Ma mère". Que Dieu prolonge sa vie.

À mes frères " Yassine " et " Kamel " pour l'amour et le soutien qu'ils me donnent toujours et continument. Que Dieu les garde.

À tous les membres de ma famille, mes tantes, mes cousines, mes cousins, surtout " Mon grand-Père " et " Ma grand-Mère ", qui ont prié pour moi tout au long de ma formation, et surtout la préparation de ce mémoire.

À tous ceux qui ont participé à ma réussite de près ou de loin, à tous qui m'aiment sans intérêts, à tous mes amis d'enfance et d'étude. Tout mon Amour à vous.

Table des matières

1	Introduction générale	1
1.1	Consommation de l'héroïne	1
1.2	Modèle mathématique	6
1.3	Préliminaires mathématiques	7
2	Étude du modèle non contrôlé	11
2.1	Position du problème	11
2.1.1	Représentation mathématique du modèle	11
2.1.2	Description des paramètres	12
2.2	Positivité et bornétude de solution	12
2.3	Équilibre sans drogue : DFE	15
2.3.1	Nombre de reproduction R_0	16
2.3.2	Analyse de stabilité	17
2.4	Équilibre endémique	20
2.5	Analyse de sensibilité	24
2.6	Simulation numérique	25
3	Étude du modèle avec contrôle optimal	29
3.1	Fonctionnelle coût	29
3.2	Existence d'un contrôle optimal	31
3.3	Caractérisation des contrôles optimaux	32
3.4	Résultats numériques et discussion	34
3.4.1	Implémentation de u_1 seulement ($u_2 \equiv 0$)	35
3.4.2	Implémentation de u_2 seulement ($u_1 \equiv 0$)	37
3.4.3	Implémentation de u_1 et u_2	39
	Conclusion générale	42
	Bibliographie	43
	Bibliographie	43

Chapitre 1

Introduction générale

1.1 Consommation de l'héroïne

L'héroïne est une drogue opiacée à base de morphine. C'est une substance naturelle de la graine de pavot asiatique connue sous le nom de diamorphine qui est utilisée comme analgésique et aussi comme drogue récréative pour ses effets euphorisants. C'est une poudre blanche ou brune connue sous le nom de poussière infernale, ou une substance collante noire connue sous le nom d'héroïne de goudron noir.

Habituellement, les gens s'injectent de l'héroïne. Elle peut être aussi fumée, sniffée ou inhalée. Lorsqu'elle est injectée dans une veine, l'héroïne a deux à trois fois l'effet d'une dose similaire de morphine. Les conséquences de l'injection de l'héroïne dans le corps comprennent le risque de contracter une infection virale, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le risque de l'hépatite B et l'infection bactérienne du sang et de la peau [19]... De plus, les toxicomanes souffrent des problèmes de santé mentales ainsi que les pensées et les comportements suicidaires [7]. D'après l'organisation mondiale de la santé (World Health Organization (WHO)), environ 45000 personnes meurent suites de l'usage de drogue.

Généralement, l'héroïne est utilisée avec d'autres médicaments ou avec l'alcool. Il est noté que sur 10 héroïnomanes, environ 9 consomment une autre drogue. Ceci entraîne un risque de surdosage. Une surdose peut causer de nombreux problèmes tels qu'une respiration lente, le coma et même la mort [22].

De nos jours, l'utilisation des médicaments non délivrés sur ordonnance médicale devient une menace importante dans le monde entier. On estime qu'environ 23% des personnes qui consomment ces substances en deviennent dépendantes. Les personnes âgées de 18 à 25 ans sont plus sensibles d'être dépendantes à l'héroïne [5].

La diffusion de l'usage d'héroïne et sa dépendance suit de nombreux aspects

familiers des épidémies. Les raisons de l'initiation à la consommation d'héroïne varient, mais les utilisateurs d'héroïne signalent généralement la maltraitance des enfants, y compris la violence sexuelle, la violence psychologique et la négligence, en plus d'avoir été initialement introduit à l'héroïne par leurs partenaires, amis ou parents [29]. Le schéma d'initiation à la drogue chez les jeunes adultes suit généralement l'ordre initial de la consommation d'alcool, de la consommation du tabac, suivie de la consommation de cannabis, puis d'autres drogues illégales, y compris l'héroïne [8].

Selon le Rapport mondial sur les drogues 2021, publié par l'office des nations unies contre la drogue et le crime (ONUDC), environ 275 millions de personnes ont consommé des drogues dans le monde l'année dernière, tandis que plus de 36 millions de personnes souffrant de troubles liés à la consommation de drogues. Le rapport note outre qu'au cours des 24 dernières années, la nocivité du cannabis a été multiplié par quatre dans certaines parties du monde, alors même que pourcentage d'adolescents qui perçoivent cette drogue comme nocive a chuté de 40 %, malgré les preuves que la consommation de cannabis sont associés à une variété de Méfaits, notamment sur la santé, en particulier chez les consommateurs régulières à long terme. “Une perception plus faible des risques liés à la consommation de drogues a été liée à des taux plus élevés de consommation de drogues, et les conclusions du rapport mondial sur les drogues 2021 de l'ONUDC soulignent la nécessité de combler le fossé entre la perception et la réalité afin d'éduquer les jeunes et de préserver la santé publique”, a déclaré la directrice exécutive de L'ONUDC, Ghada Waly. Le thème de la Journée internationale contre l'abus et le trafic illicite de drogues de cette année est “abus de drogues en parler, c'est sauver des vies”, soulignant l'importance de renforcer la base de données factuelles et de sensibiliser le public, afin que la communauté internationale, les gouvernements, la société civile, les familles et les jeunes puissent prendre des décisions en connaissance de cause, mieux cibler les efforts de prévention et de traitement de consommation de drogue et relever les défis mondiaux en matière de drogues. Selon le rapport le pourcentage de $\Delta 9$ -THC le principal composant psychoactif du cannabis est passé d'environ 6 % à plus de 11 % en Europe entre 2002 et 2019, et d'environ 4 % à 16 % au États-Unis entre 1995 et 2019, tandis que le pourcentage d'adolescents percevant le cannabis comme nocif à diminuer de 40 % au États-Unis et de 25 au Europe. En outre, la plupart des pays ont signalé une augmentation de la consommation de cannabis pendant la pandémie. Dans des enquêtes menées auprès de professionnels de la santé dans 77 pays, 42 % ont affirmé que la consommation de cannabis avait augmenté. Une augmentation de l'utilisation non médical de médicaments a également été observée au cours de la même période. La consommation de drogue augmente, entre 2010 et 2019 le nombre de personnes consommant des drogues a augmenté de 22 %, en raison notamment de la croissance démographique mondi-

ale. Au niveau mondial, plus de 11 million de personnes s'injecte des drogues dans la moitié vivant avec l'hépatite C.

En général, un consommateur d'héroïne est un adulte qui la consomme quotidiennement, il est souvent en chômage, il vit au prix d'actes criminels ou des actes sexuels, de plus sa santé est altérée de manière générale et il risque de subir des surdoses fréquentes [6].

La plupart des drogues synthétiques, y inclut l'héroïne, sont fabriquées dans un laboratoire illégal où les mesures de sécurité ne sont pas utilisés. Au moment où une personne arrête de les consommer, elle peut éprouver des effets secondaires de servages inacceptables qui peuvent réduire sa volonté de continuer. Il est absolument nécessaire de prendre des mesures rationnelles pour contrôler la fabrication et la diffusion actuelles des drogues synthétiques.

D'autre part, un vaccin anti-drogue réussi produit une réponse immunitaire pour empêcher la drogue cible de pénétrer dans le cerveau et éviter ainsi les effets psychoactifs ou addictifs. Le nouveau vaccin expérimental contre la dépendance à l'héroïne, développé à l'institut national sur l'abus des drogues (National Institute on Drug Abuse (NIDA)) [24], incite à la génération d'anticorps qui bloquent les effets de l'héroïne. Il empêche la drogue de traverser la barrière hémato-encéphalique et les effets euphorisants de l'héroïne, il est encore testé chez les souris et les rats. Les effets secondaires de l'arrêt de la consommation d'héroïne sont très graves et, souvent, contraignent les héroïnomanes à faire marche arrière. Les médicaments disponibles peuvent être administrés pendant la phase de désintoxication pour prévenir et réduire les symptômes physiques.

Le traitement des toxicomanes est une procédure coûteuse. Il s'agit d'un processus à long terme impliquant diverses interventions et une surveillance constante pour récupérer avec succès. De nombreux pays ne parviennent toujours pas à fournir des traitements et d'autres services de santé, principalement en raison d'un manque de fonds. C'est aussi un fardeau important pour le système de santé de nombreux pays. De nombreuses recherches indiquent que le taux d'abus de drogues (héroïne) est le plus élevé chez les jeunes âgés de 18 à 25 ans. Ainsi, il est nécessaire de sensibiliser les personnes vulnérables, en particulier les jeunes hommes, sur les méfaits de la consommation d'héroïne. L'éducation à la prévention, les interventions de traitement et les programmes de développement alternatif, ainsi qu'une réponse de la justice pénale, empêchent une augmentation de l'accoutumance à la drogue et de ses troubles. En outre, il est également important de fournir un traitement et des services pour minimiser les effets néfastes sur la santé dus à la consommation de drogues.

La dépendance à l'héroïne se développe et se propage dans la société comme une maladie épidémique et suit presque le même schéma. Plus précésemment, les personnes sont d'abord vulnérables à la dépendance à l'héroïne; puis devien-

ment des consommateurs actifs d'héroïne et finissent par récupérer grâce à des mesures de contrôle ou d'éducation ou en arrêtant la consommation d'héroïne. L'étude mathématique de l'épidémiologie des maladies a une histoire riche et les lecteurs sont invités à consulter les ouvrages de [25, 36]. Depuis deux décennies, les mêmes approches de modélisation ont été étendues aux problèmes de toxicomanie pour comprendre leurs dynamiques [10, 34]. Pour cette raison, certains modèles mathématiques ont été proposés pour décrire et prédire le comportement des groupes d'usagers de drogues. Il est également possible d'ajouter la stratégie de traitement aux modèles tels que les variables de contrôle qui jouent un rôle essentiel dans la compréhension du problème de la toxicomanie.

L'objectif principal des modèles épidémiologiques est de déterminer comment les épidé-

mies peuvent être contrôlées et éliminées dans la communauté. Il est donc nécessaire d'appliquer les techniques de la théorie du contrôle aux modèles proposés.

Dans [2], les auteurs ont formulé un modèle mathématique de l'usage de drogue illicites et ont étudié des stratégies de contrôle optimales pour le modèle. Ils intègrent spécifiquement deux fonctions de contrôle : l'une pour réduire l'intensité de l'influence sociale et l'autre pour augmenter le taux de détection et de réhabilitation.

Dans [27], les auteurs ont proposé un modèle de transmission de drogue synthétique et ont formulé un problème de contrôle optimal. Ils ont montré qu'une politique optimale appropriée peut réduire la charge des coûts ainsi que le nombre de personnes dépendantes.

Dans [16], les auteurs ont combiné des interventions de contrôle telle que des campagnes d'éducation et des traitements pour minimiser l'impact du VIH.

Dans [28], les auteurs ont envisagé un modèle épidémiologique avec effet d'information sur le vaccin et le traitement, en tant qu'interventions de contrôle.

Dans [15], les auteurs ont proposé un modèle SIR avec éducation ou information, qui provoque un changement dans la réponse comportementale.

Dans [2], un modèle mathématique avec dépendance aux médicaments sur ordonnance et traitements est proposé pour contrôler l'épidémie d'opioïdes.

La problématique du contrôle optimal et l'analyse coût-efficacité pour la transmission du virus Zika sont analysées dans [21] avec quatre types de mesures préventives comme variables de contrôle.

Dans [3], des modèles d'Ebola avec un contrôle préventif sous la forme de campagnes d'éducation sont étudiés. Très récemment, un modèle d'épidémie d'héroïne structuré par âge a été formulé avec des équations différentielles partielles, sous l'hypothèse que la susceptibilité et la récupération dépendent de l'âge, en gardant à l'esprit certaines mesures de contrôle de la dépendance à l'héroïne et en utilisant un contrôle optimal pour les simulations, qui montrent l'effet sur l'ensemble de la

population [17].

Motivés par les travaux mentionnés ci-dessus, les auteurs ont étendu dans [30] les modèles épidémiques d'héroïne disponibles en introduisant deux nouveaux compartiments. En particulier, ils ont étendu le modèle proposé dans [35] en modélisant le changement de comportement, par la diffusion d'informations et d'éducation préventive, et les traitements. La nouveauté du modèle consiste à exprimer les facteurs de risque des drogues par l'information, comme une réponse comportementale à des individus susceptibles. Par conséquent, dans leur modèle, les susceptibles ont un rôle actif dans l'éducation préventive et fournissent un effet d'auto-protection. De plus, le fait de ne pas participer à des programmes de prévention ramène les individus à la population susceptible. La figure 1.1 montre un diagramme schématique du modèle proposé.

Dans ce mémoire, nous détaillons les résultats démontrés dans [30]. Précisément, nous formulons le modèle mathématique pour l'épidémie d'héroïne avec une prévention des information. Nous supposons que la réponse comportementale d'un individu dépend de la diffusion d'informations sur les effets de l'héroïne. Ces informations créent une prise de conscience qui aide les individus à participer à l'éducation préventive et à l'autoprotection.

Particulièrement, dans le chapitre 2, nous calculons les équilibres sans et avec pandémie ; nous trouvons le nombre de reproduction de base R_0 et nous l'utilisons pour étudier la stabilité des points d'équilibre : nous prouvons que l'équilibre sans héroïne est localement asymptotiquement stable lorsque le nombre de reproduction de base est inférieur à un (voir le Théorème 2.3) et sous une condition supplémentaire, nous montrons qu'il est globalement asymptotiquement stable (voir le Théorème 2.4). Aussi, nous obtenons des conditions sous lesquelles l'équilibre endémique du système est localement asymptotiquement stable (voir le Théorème 2.5). De plus, nous effectuons une analyse de sensibilité du modèle épidémiologique par rapport à ces différents paramètres. Finalement, nous vérifions les résultats théoriques par la simulation numérique.

Dans le chapitre 3, nous appliquons deux contrôles au problème étudié : des mesures de prévention éducationnelle des susceptibles et un traitement des utilisateurs de drogue. Premièrement, nous prouvons l'existence d'un couple de contrôle optimal minimisant le nombre des utilisateurs de drogues et les coûts associés aux contrôles proposés en temps fini (voir le Théorème 3.1). Ensuite, nous le caractérisons en utilisant le principe du maximum de Pontryagin (voir le Théorème 3.2). Enfin, nous faisons différentes simulations numériques pour savoir lequel de ces deux contrôles est plus efficace.

1.2 Modèle mathématique

Dans cette section, nous proposons et analysons un modèle mathématique de l'épidémie d'héroïne. Le modèle se comporte de quatre classes fondamentales qui sont : S , les individus susceptibles c'est à dire les non infectés qui n'ont pas d'éducation préventive et qui sont ciblés à devenir des consommateurs par le temps. E , les individus recevant de l'éducation préventive, c'est à dire des connaisseurs du danger qui ont une auto-protection contre la consommation de la drogue. U_1 , les utilisateurs de drogue sans aucun traitement médical et U_2 , les utilisateurs de drogue suivants un traitement médical. Les quatres classes réagissent entre elles selon un diagramme schématique représenté dans la figure 1.1.

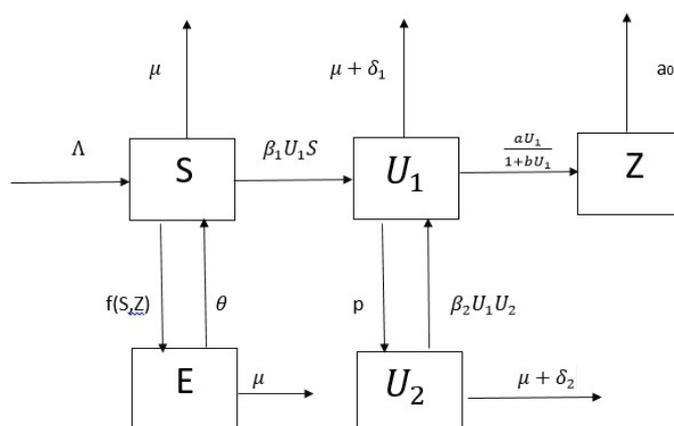


FIGURE 1.1 – [30] Schéma du modèle étudié

Le paramètre Λ représente le taux de recrutement constant des individus susceptibles, le taux de mortalité naturelle de tous les individus est supposé être μ . Le paramètre β_1 représente la probabilité pour laquelle un individu de la classe S devient un utilisateur de drogue (de classe U_1), et β_2 dénote le taux pour lequel un individu de la classe U_2 abandonne son traitement et revient à la classe U_1 . Le taux d'entrée en traitement des usagers de drogues (passage de la classe U_1 à la classe U_2) est de p . Les individus connaisseurs de l'éducation préventive E sont en état d'auto-protection. S'ils cessent de participer à la prévention éducative, ils remontent vers la classe des susceptibles S avec un taux θ . Les paramètres δ_1 et δ_2 déterminent les taux de mortalité liés à l'héroïne pour les consommateurs de drogue non traités U_1 et ceux recevant un traitement U_2 , respectivement.

Les informations sur l'héroïne sont diffusées principalement par divers médias tels que : la télévision, les journaux, l'internet, ect..., ainsi que par des campagnes sociales et éducatives actives du gouvernement. Cette densité d'information est

proportionnelle à la densité de population d'usagers de drogues sans traitement U_1 et évoluera avec l'évolution de cette dernière. Soit $Z(t)$ la densité d'information diffusées dans la population à l'instant t , la densité d'information $Z(t)$ s'annule l'orsque $U_1(t) = 0$. Cette information augmente la prise de conscience des consommateurs de drogue pour qu'ils changent leurs habitudes et arrêtent l'utilisation de l'héroïne. Même si les gens sont informés de la même façon, tout le monde n'y répond pas de la même manière. Ainsi, seule une fraction d'une population susceptible disposant d'information réagit aux effets nocifs de la consommation d'héroïne et modifie son comportement, en passant de la classe S à la classe E . Le taux de réponse comportementale via l'interaction d'information sera la fonction $f(S, Z) = u_1 \rho S Z$ dépendente à la fois des densités des individus susceptibles S et de l'information donnée Z . Ici $u_1 \rho$ est le taux de réponse correspondant avec ρ le taux d'interaction de l'information par lequel les individus susceptibles S changent leurs comportements. La croissance de l'information est une fonction de U_1 notée $g(U_1)$. La croissance de l'information ne dépend que de la densité de consommation d'héroïne des individus non traités U_1 . Le taux de croissance de l'information $g(U_1)$ est supposé être une fonctionnelle saturée de la forme $g(t) = \frac{aU_1}{1+bU_1}$ avec a le taux de croissance d'information diffusées et b la constante de saturation. Nous désignons par a_0 le taux d'oubli naturel de l'information, qui se produit avec le temps, en raison de l'effacement naturel de la mémoire, ainsi que du comportement complaisant.

Par ailleurs, nous considérons les hypothèses suivantes dans notre modèle : les utilisateurs de drogues sans traitement U_1 peuvent entrer en contact avec des susceptibles S et avec des consommateurs de drogue sous traitement U_2 de manière indésirable. Par suite, ils peuvent transmettre aux susceptibles S l'habitude de consommer l'héroïne et peuvent pousser les consommateurs de drogue sous traitement U_2 à abandonner leurs traitement. Cependant, les consommateurs qui suivent un traitement U_2 ne transmettent pas l'habitude de consommer de l'héroïne aux individus susceptibles S .

1.3 Préliminaires mathématiques

Dans cette section, nous présentons quelques outils mathématiques nécessaires pour l'étude de ce mémoire.

Soit l'équation suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = f(x(t)), & t \geq 0, \quad x \in \Omega, \\ x(0) = x_0 \end{cases} \quad (1.1)$$

avec Ω un domaine de \mathbb{R}^n , $x_0 \in \mathbb{R}^n$ une condition initiale donnée et $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction Lipschitzienne :

Définition 1.1 (Fonction Lipschitzienne)[34]

- Soit $W \subset \Omega$. Une fonction $f : W \rightarrow \mathbb{R}^n$ est dite γ -Lipschitzienne sur W s'il existe un réel $\gamma > 0$ tel que pour tout $(x_1, x_2) \in W^2$:

$$\|f(x_1) - f(x_2)\| \leq \gamma \|x_1 - x_2\|.$$

- Si de plus $\gamma \in]0, 1[$, alors f est dite contractante ou une contraction.
- L'application f est dite localement Lipschitzienne si tout point de Ω admet un voisinage W sur lequel f est Lipschitzienne.
- L'application f est dite globalement Lipschitzienne si elle est Lipschitzienne sur tout Ω .

Théorème 1.1 (Cauchy-Lipschitz)[34]

- Soit $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ une application localement Lipschitzienne sur Ω , alors le problème de Cauchy (1.1) admet une solution locale unique.
- Si $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une application globalement Lipschitzienne sur \mathbb{R}^n , alors le problème de Cauchy (1.1) admet une solution globale unique.

Soit $x(t) = x(t, x_0)$, $t \geq 0$, la solution de (1.1) correspondante à x_0 .

Définition 1.2 (Domaine positivement invariant)[9]

Un domaine $D \subset \Omega$ est dit positivement invariant si quelle que soit une condition initiale $x_0 \in D$, la solution de l'équation (1.1) correspondante à x_0 reste dans D pour tout $t \geq 0$.

Définition 1.3 (Point d'équilibre)[18]

On dit que $x^* \in \Omega$ est un point d'équilibre de (1.1) si la fonction constante $x(t) = x(t, x^*) = x^*$ est une solution de (1.1) ou, d'une façon équivalente, si $f(x^*) = 0$.

Définition 1.4 (Stabilité uniforme)[18]

x^* est dit uniformément stable si, pour tout $\varepsilon > 0$, il exist $\delta > 0$ tel que :

$$\|x_0 - x^*\| \leq \delta \implies \|x(t, x_0) - x^*\| \leq \varepsilon, \quad \forall t > 0.$$

Ainsi, toute solution qui démarre d'une condition initiale proche de x^* reste proche de x^* pour tout $t \geq 0$.

Définition 1.5 (Stabilité asymptotiquement uniforme)[18]

x^* est dit asymptotiquement uniformément stable s'il est uniformément stable et s'il existe $\delta > 0$ tel que :

$$\|x_0 - x^*\| \leq \delta \implies \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t, x_0) = x^*.$$

Définition 1.6 (instabilité)[18]

Un équilibre qui n'est pas stable est dit instable.

Un outils important de l'étude de stabilité des points d'équilibre est les fonctions de Liapounov :

Définition 1.7 (Fonction de Liapounov)[23]

Soient x^* un équilibre de (1.1), $W \subset \Omega$ un voisinage de x^* et $h : W \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction continue. On dit que h est une fonction de Liapounov pour (1.1) en x^* si :

- h est définie positive dans W , c'est à dire : $h(x^*) = 0$ et, pour tout $x \neq x^*$, $h(x) > 0$;
- Pour tout $x \neq x^*$, la fonction $t \rightarrow h(x(t))$ est décroissante.

Si de plus, pour $x \neq x^*$, la fonction $t \rightarrow h(x(t))$ est strictement décroissante, on dit que h est une fonction de Liapounov stricte pour (1.1) en x^* .

Théorème 1.2 (Théorème de Liapounov)[23]

- Si l'équation différentielle (1.1) admet une fonction de Liapounov en un équilibre x^* , alors x^* est un équilibre uniformément stable.
- Si de plus la fonction de Liapounov est strict en x^* , alors x^* est asymptotiquement uniformément stable.
- Si de plus $h(x)$ tends vers l'infini lorsque $\|x\|$ tends vers l'infini, alors x^* est globalement asymptotiquement stable.

Un test mathématique qui est une condition nécessaire et suffisante pour la stabilité d'un système dynamique linéaire invariant dans le temps ou d'un système de contrôle est le critère de Routh-Hurwitz :

Théorème 1.3 (Critère de Routh-Hurwitz)[1]

Soit le polynôme caractéristique de degré n suivant :

$$a_n x^n + a_{n-1} x^{n-1} + a_{n-2} x^{n-2} + \dots + a_1 x + a_0 = 0.$$

Où $a_n, a_{n-1}, a_{n-2}, \dots, a_0$ sont réelles. On assume $a_n \neq 0$, ce qui donne $x \neq 0$.

- Tous les coefficients sont positifs ou ils ont le même signe. Si un des coefficients est zéro ou négatif, et au moins un autre coefficient est positif, il existe au moins une racine imaginaire avec une partie réelle positive.
- Tous les éléments de la première colonne de Routh sont positifs ou ils ont le même signe. La condition nécessaire et suffisante pour la stabilité du système en boucle fermée est que les coefficients du polynôme caractéristique et les éléments de la première colonne de Routh-Hurwitz doivent être positives ou doivent avoir le même signe.

- Si chaque coefficient du polynôme caractéristique ou n'importe quel élément dans la première colonne de Routh est zéro, ceci va remplacer ce terme par un élément positif petit ϵ . Pour un polynôme d'ordre 4, le critère de Routh va devenir :

- 1 Tous les coefficients a_0, a_1, a_2, a_3 et a_4 sont positifs.
- 2 Le déterminant de Routh est :

$$(a_1 a_2 - a_0 a_3) a_3 - a_1^2 a_4 > 0$$

Donc le système est stable.

Une méthode commune de test du nombre de racines positives d'un polynôme est la règle des signes de Descartes :

Théorème 1.4 (Règle des signes de Descartes) [4, 33]

On compte le nombre de changements de signes dans les coefficients en partant du monôme de plus haut degré jusqu'au monôme de plus bas degré en ne tenant pas compte des coefficients nuls. Si n est le nombre de changement de signes, alors le nombre de racines positives avec leur multiplicité vaut n , ou bien $n - 2$, ou bien $n - 4, \dots$

Une méthode numérique de haute précision utilisée pour tracer la trajectoire des solutions d'un système dynamique est la méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 :

Définition 1.8 (Méthode de Runge-Kutta d'ordre 4)[13]

Nous commençons par une division de l'intervalle $[t_0, t_f]$ en N sous-intervalles de longueur $h = \frac{t_f - t_0}{N}$. Puis nous posons $x_0 = x(t_0)$ et nous calculons $x_{i+1} = x(t_{i+1})$ pour $i = 0, \dots, N - 1$ en appliquant l'algorithme suivant :

$$x(t_{i+1}) = x(t_i) + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4),$$

avec

$$\begin{aligned} k_1 &= f(t_i, x(t_i)), \\ k_2 &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, x(t_i) + \frac{1}{2}k_1\right), \\ k_3 &= f\left(t_i + \frac{1}{2}h, x(t_i) + \frac{1}{2}k_2\right), \\ k_4 &= f(t_i + h, x(t_i) + k_3). \end{aligned}$$

La méthode la plus simple de résolution numérique des équations différentielles est la méthode d'Euler explicite.

Définition 1.9 (Méthode d'Euler explicite)

Selon les mêmes notations dans la définition précédente :

$$x_{i+1} = x_i + hf(t_i, x_i), \quad i = 0, \dots, n - 1.$$

Chapitre 2

Étude du modèle non contrôlé

2.1 Position du problème

2.1.1 Représentation mathématique du modèle

Nous considérons le modèle mathématique défini par le système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = \Lambda - \beta_1 S(t)U_1(t) - \mu S(t) + \theta E(t) - u_1 \rho S(t)Z(t), \\ \dot{U}_1(t) = \beta_1 S(t)U_1(t) - pU_1(t) + \beta_2 U_1(t)U_2(t) - (\mu + \delta_1)U_1(t), \\ \dot{U}_2(t) = pU_1(t) - \beta_2 U_1(t)U_2(t) - (\mu + \delta_2)U_2(t), \\ \dot{E}(t) = u_1 \rho S(t)Z(t) - (\mu + \theta)E(t), \\ \dot{Z}(t) = \frac{aU_1(t)}{1 + bU_1(t)} - a_0 Z(t), \end{cases} \quad (2.1)$$

avec les conditions initiales positives :

$$S(0) = S_0, \quad U_1(0) = U_{10}, \quad U_2(0) = U_{20}, \quad E(0) = E_0 \quad \text{et} \quad Z(0) = Z_0.$$

La population totale $N(\cdot)$ est divisée en quatre compartiments :

$S(\cdot)$: Les individus susceptibles non intervenants dans l'éducation préventive.

$E(\cdot)$: Les individus susceptibles intervenants dans l'éducation préventive.

$U_1(\cdot)$: Les consommateurs de drogues qui ne reçoivent pas de traitement.

$U_2(\cdot)$: Les consommateurs de drogues qui suivent un traitement.

La fonction $Z(\cdot)$ représente la densité d'information diffusées dans la population.

Pour plus de détails, revoir la Section 1.2.

2.1.2 Description des paramètres

Les paramètres suivants caractérisent le modèle (2.1) :

$N(0)$: La population initiale.

Λ : Le taux de recrutement constant des individus susceptibles.

μ : Le taux de mortalité naturelle.

β_1 : Le taux pour laquelle un individu de la classe S devient un utilisateur de drogue (de classe U_1).

β_2 : Le taux pour laquelle un individu de la classe U_2 arrête son traitement et revient à la classe U_1 .

p : Le taux pour lequel un individu de classe U_1 (utilisateur de drogue) commence son traitement.

θ : Le taux pour lequel un individu de la classe E arrête l'éducation préventive et revient à la classe S .

δ_1 : Le taux pour lequel un individu de la classe U_1 meurt à cause de la drogue.

δ_2 : Le taux pour lequel un individu de la classe U_2 meurt à cause de la drogue.

$u_1\rho$: Le taux pour lequel un individu susceptible répond aux informations préventives diffusées.

ρ : Le taux d'interaction d'information pour lequel un individu susceptible change son opinion.

a : Le taux de croissance d'information diffusées.

b : La constante de saturation.

a_0 : Le taux d'oubli naturel de l'information qui se produit avec le temps.

Tout les paramètres précédents sont strictement positifs.

2.2 Positivité et bornétude de solution

Dans cette section, nous démontrons l'existence, l'unicité, la positivité et la bornétude de la solution du système étudié.

Théorème 2.1 *Supposons que (S, U_1, U_2, E, Z) sont continûment différentiables. Alors pour toute condition initiale positive, le système (2.1) admet une solution unique.*

Preuve du Théorème 2.1

En supposant que le second membre du modèle (2.1) est continûment différentiable sur le cône positif $I = \{(S, U_1, U_2, E, Z) \in \mathbb{R}^{+5}\}$, il est localement Lipschitzien sur I (voir Définition 1.1). Donc, par le théorème d'existence locale de Cauchy-Lipschitz (voir Théorème 1.1), il existe une solution locale unique du (2.1) définie dans I .

Biologiquement, cette solution n'a pas de sens que si elle est non négative :

Théorème 2.2 *Le domaine*

$$D = \left\{ (S, U_1, U_2, E, Z) \in \mathbb{R}_+^5 : 0 \leq N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} \quad \text{et} \quad 0 \leq Z(t) \leq \frac{a\Lambda}{a_0\mu} \right\}$$

est positivement invariant.

Preuve du Théorème 2.2

Pour toute condition initiale positive, le système (2.1) admet une solution unique avec :

$$\begin{aligned} \text{Si } S = 0; & \quad \dot{S}(t) = \Lambda + \theta E(t) \geq 0, \\ \text{Si } U_1 = 0; & \quad \dot{U}_1(t) = 0, \\ \text{Si } U_2 = 0; & \quad \dot{U}_2(t) = pU_1(t) \geq 0, \\ \text{Si } E = 0; & \quad \dot{E}(t) = u_1\rho S(t)Z(t) \geq 0, \\ \text{Si } Z = 0; & \quad \dot{Z}(t) = \frac{aU_1}{1 + bU_1} \geq 0. \end{aligned}$$

Alors pour tout $t \geq 0$:

$$S(t) \geq 0, U_1(t) \geq 0, U_2(t) \geq 0, E(t) \geq 0 \quad \text{et} \quad Z(t) \geq 0.$$

Par conséquent, la positivité de toutes les solutions commençant dans \mathbb{R}^{+5} est garantie. Soit

$$N(t) = S(t) + U_1(t) + U_2(t) + E(t)$$

avec $(S(t), U_1(t), U_2(t), E(t)) \geq 0$ et tous les paramètres du système (2.1) positifs aussi. Supposons que $0 \leq N(0) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$ et montrons que pour tout $t > 0 : 0 \leq N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$. On a :

$$\begin{aligned} \dot{N}(t) &= \dot{S}(t) + \dot{U}_1(t) + \dot{U}_2(t) + \dot{E}(t), \\ &= \Lambda - \beta_1 S(t)U_1(t) - \mu S(t) + \theta E(t) - u_1\rho S(t)Z(t) \\ &\quad + \beta_1 S(t)U_1(t) - pU_1(t) + \beta_2 U_1(t)U_2(t) - (\mu + \delta_1)U_1(t) \\ &\quad + pU_1(t) - \beta_2 U_1(t)U_2(t) - (\mu + \delta_2)U_2(t) \\ &\quad + u_1\rho S(t)Z(t) - (\mu + \theta)E(t), \\ &= \Lambda - \mu S(t) - \mu E(t) - (\mu + \delta_1)U_1(t) - (\mu + \delta_2)U_2(t), \\ &= \Lambda - \mu(S(t) + U_1(t) + U_2(t) + E(t)) - \delta_1 U_1(t) - \delta_2 U_2(t), \\ &= \Lambda - \mu N(t) - \delta_1 U_1(t) - \delta_2 U_2(t), \\ &\leq \Lambda - \mu N(t). \end{aligned}$$

Donc :

$$\dot{N}(t) + \mu N(t) \leq \Lambda.$$

En multipliant par le facteur intégrant $\exp(\mu t)$, on obtient :

$$\dot{N}(t) \exp(\mu t) + \mu N(t) \exp(\mu t) \leq \Lambda \exp(\mu t),$$

ce qui implique :

$$(N(t) \exp(\mu t))' \leq \Lambda \exp(\mu t).$$

En intégrant de 0 à t , on obtient :

$$\int_0^t (N(s) \exp(\mu s))' ds \leq \Lambda \int_0^t \exp(\mu s) ds,$$

c'est à dire :

$$N(t) \exp(\mu t) + N(0) \leq \left[\frac{\Lambda}{\mu} (\exp \mu t) - \frac{\Lambda}{\mu} \right]$$

. Ce qui implique :

$$N(t) \exp(\mu t) \leq N(0) + \frac{\Lambda}{\mu} (\exp \mu t - 1).$$

Donc

$$\begin{aligned} N(t) &\leq N(0) \exp(-\mu t) + \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{\Lambda}{\mu} \exp(-\mu t) \\ &\leq N(0) \exp(-\mu t) + \frac{\Lambda}{\mu} [1 - \exp(-\mu t)]. \end{aligned}$$

En supposant que : $0 \leq N(0) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$, on conclut que :

$$N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}, \quad \forall t \geq 0. \quad (2.2)$$

Supposons maintenant que $0 \leq Z(0) \leq \frac{a\Lambda}{a_0\mu}$ et montrons que pour tout $t > 0$:

$0 \leq Z(t) \leq \frac{a\Lambda}{a_0\mu}$: Pour $t \geq 0$, on a :

$$\dot{Z}(t) = \frac{aU_1(t)}{1 + bU_1(t)} - a_0Z(t).$$

Puisque $1 + bU_1(t) \geq 1$ alors :

$$\frac{aU_1(t)}{1 + bU_1(t)} \leq aU_1(t).$$

Donc :

$$\dot{Z}(t) \leq aU_1(t) - a_0Z(t).$$

D'après (2.2), on a :

$$U_1(t) \leq N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}.$$

Donc :

$$\dot{Z}(t) \leq \frac{a\Lambda}{\mu} - a_0Z(t),$$

alors :

$$\dot{Z}(t) + a_0Z(t) \leq \frac{a\Lambda}{\mu},$$

En multipliant par $\exp(a_0t)$, puis en intégrant de 0 à t , on obtient :

$$Z(t) \leq Z(0) \exp(a_0t) + \frac{a\Lambda}{\mu} - \frac{a\Lambda}{a_0\mu} \exp(a_0t).$$

En supposant que $0 \leq Z(0) \leq \frac{a\Lambda}{a_0\mu}$, on conclut que :

$$Z(t) \leq \frac{a\Lambda}{a_0\mu}, \quad \forall t \geq 0. \quad (2.3)$$

De (2.2) et (2.3), on conclut que le domaine D est positivement invariant et le système (2.1) est épidémiologiquement et mathématiquement bien posé.

2.3 Équilibre sans drogue : DFE

Pour étudier le comportement du modèle d'héroïne nous avons besoin de calculer ses points d'équilibres. Posons le coté droit du système (2.1) égal à zéro. Ceci donne $U_1^* = 0, U_2^* = 0, E^* = 0, Z^* = 0$, par conséquent, le point sans drogue (DFE) du modèle (2.1) est donné par : $\dot{S}(t) = \Lambda - \mu S(t) = 0$ ce qui implique $S = \frac{\Lambda}{\mu}$. Finalement :

$$E_0^* = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0 \right) \quad (2.4)$$

est l'équilibre sans drogue du système (2.1).

2.3.1 Nombre de reproduction R_0

Le nombre de reproduction de base, noté par R_0 , est un paramètre de seuil utilisé dans l'épidémiologie pour mesurer le potentiel de transmission d'une infection. Il est défini comme le nombre attendu de cas secondaires produits à partir d'une personne infectée lorsqu'elle est introduite dans une population susceptible pendant toute sa période d'infection. Ici, R_0 représente le nombre total de personnes que chaque utilisateur de l'héroïne peut leur transmettre l'habitude de consommation de la drogue lors de sa dépendance à cette dernière.

Définition 2.1 [31] *Le nombre de reproduction de base R_0 est le rayon spectrale (la plus grande valeur propre) de la matrice de prochaine génération.*

$$R_0 = \rho(FV^{-1}).$$

Soit $X = (U_1, U_2, S, E, Z)^T$, le système (2.1) peut être réécrit sous la forme :

$$\dot{X}(t) = F(X) - V(X)$$

où

$$F(X) = (\beta_1 S U_1 + \beta_2 U_1 U_2, 0, 0, 0, 0)^T$$

est le taux de nouvelles dépendances d'héroïne dans les différents compartiments et

$$V(t) = \left((p + \mu + \delta_1)U_1, -pU_1 + \beta_2 U_1 U_2 + (\mu + \delta_2)U_2, -\Lambda + \beta_1 S U_1 + \mu S \right. \\ \left. + u_1 \rho S Z - \theta E, -u_1 \rho S Z + (\mu + \theta)E, -\frac{aU_1}{1 + bU_1} + a_0 Z \right)^T$$

est le taux de transfert de personnes dans les différents compartiments.

Pour obtenir le nombre de reproduction de base R_0 , nous pouvons considérer uniquement les composantes $x = (U_1, U_2, S)$ puis calculer $\mathcal{F} := \frac{dF}{dx}(E_0^*)$ et $\mathcal{V} := \frac{dV}{dx}(E_0^*)$ [31]. Par conséquent, nous avons :

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad \mathcal{V} = \begin{pmatrix} Q_1 & 0 & 0 \\ -p & Q_2 & 0 \\ \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} & 0 & \mu \end{pmatrix}$$

avec :

$$Q_1 = p + \mu + \delta_1 \quad \text{et} \quad Q_2 = \mu + \delta_2. \quad (2.5)$$

La reproduction de base R_0 est donnée comme le rayon de spectral de la matrice $\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1}$ avec

$$\mathcal{V}^{-1} = \frac{1}{\det \mathcal{V}} (\text{coeff}(\mathcal{V}))^T.$$

On a :

$$\begin{aligned} \mathcal{V}^{-1} &= \frac{1}{Q_1 Q_2 \mu} \begin{pmatrix} Q_2 \mu & p\mu & Q_2 \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} \\ 0 & Q_1 \mu & 0 \\ 0 & 0 & Q_1 Q_2 \end{pmatrix}^T \\ &= \frac{1}{Q_1 Q_2 \mu} \begin{pmatrix} Q_2 \mu & 0 & 0 \\ p\mu & Q_1 \mu & 0 \\ Q_2 \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} & 0 & Q_1 Q_2 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} \frac{1}{Q_1} & 0 & 0 \\ \frac{p}{Q_1 Q_2} & \frac{1}{Q_2} & 0 \\ \frac{\beta_1 \Lambda}{Q_1 \mu^2} & 0 & \frac{1}{\mu} \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Donc

$$\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu Q_1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Sa plus grande valeur propre est

$$R_0 = \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + \delta_1 + p)}. \quad (2.6)$$

2.3.2 Analyse de stabilité

Maintenant nous discutons la stabilité du point d'équilibre sans drogue E_0^* du modèle (2.1).

Théorème 2.3 *Si $R_0 < 1$, alors l'équilibre sans héroïne (DFE) E_0^* est localement asymptotiquement stable.*

Preuve du Théorème 2.3

La matrice jacobienne du système (2.1) est donnée par : $J(S, U_1, U_2, E, Z) =$

$$\begin{pmatrix} -\beta_1 U_1 - \mu - u_1 \rho Z & -\beta_1 S & 0 & \theta & -u_1 \rho S \\ \beta_1 U_1 & \beta_1 S - p + \beta_2 U_2 - (\mu + \delta_1) & \beta_2 U_1 & 0 & 0 \\ 0 & p - \beta_2 U_2 & -\beta_2 U_1 - (\mu + \delta_2) & 0 & 0 \\ u_1 \rho Z & 0 & 0 & -(\mu + \theta) & u_1 \rho S \\ 0 & \frac{a(1+bU_1)-baU_1}{(1+bU_1)^2} & 0 & 0 & -a_0 \end{pmatrix}.$$

Au point d'équilibre E_0^* :

$$J(E_0^*) = \begin{pmatrix} -\mu & -\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} & 0 & \theta & -\frac{u_1 \rho \Lambda}{\mu} \\ 0 & \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} - p - (\mu + \delta_1) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & p & -(\mu + \delta_2) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -(\mu + \theta) & \frac{u_1 \rho \Lambda}{\mu} \\ 0 & a & 0 & 0 & -a_0 \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres de l'équation caractéristique de $J(E_0^*)$ sont :

$$\lambda_1 = -\mu, \quad \lambda_2 = -(\mu + \theta), \quad \lambda_3 = -a_0$$

et les solutions de l'équation :

$$\left[\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} - p - (\mu + \delta_1) - \lambda \right] [-(\mu + \delta_2) - \lambda] = 0 \quad (2.7)$$

Rappelons que :

$$R_0 = \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + p + \delta_1)}$$

alors

$$\mu(\mu + p + \delta_1) = \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu R_0}$$

ceci avec (2.7) donnent :

$$\begin{aligned} & \left[\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} - p - (\mu + \delta_1) - \lambda \right] [-(\mu + \delta_2) - \lambda] \\ &= \lambda^2 - \lambda \left[\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} - p - 2\mu - \delta_1 - \delta_2 \right] - \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) (\mu + \delta_2) \\ &= \lambda^2 - \lambda \left[\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} - p - 2\mu - \delta_1 - \delta_2 \right] - \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) (\mu + \delta_2) \\ &= 0. \end{aligned}$$

Cette équation est de la forme :

$$\lambda^2 + \zeta_1 \lambda + \zeta_2 = 0$$

avec

$$\zeta_1 = 2\mu + p + \delta_1 + \delta_2 - \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} \quad \text{et} \quad \zeta_2 = -\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} (\mu + \delta_2) \left(1 - \frac{1}{R_0}\right).$$

Par les conditions du théorème de Routh-Hurtwiz (voir Théorème 1.3), l'équation caractéristique (2.7) a deux racines à parties réelles négatives si, et seulement si, $\zeta_i > 0$ pour $i = 1, 2$. Remarquons que $\zeta_2 > 0$ découle directement du fait que $R_0 < 1$ et $\zeta_1 > 0$ est une condition du

$$R_0 = \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + p + \delta_1)} < 1 \implies \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} < \mu + p + \delta_1$$

et la positivité des paramètres μ et δ_2 .

Théorème 2.4 *Si $\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + \delta_1)} < 1$, alors l'équilibre sans héroïne (DFE) E_0^* est globalement asymptotiquement stable.*

Preuve du Théorème 2.4

Remarquons d'abord que

$$\text{si } \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + \delta_1)} < 1 \quad \text{alors} \quad R_0 = \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + \delta_1 + p)} < 1$$

ce qui, d'après le Théorème 2.3, assure la stabilité locale asymptotique.

Maintenant, pour démontrer la stabilité globale, nous utilisons la théorie de Liapounov. Soit la fonction suivante :

$$H(U_1, U_2) = U_1 + U_2.$$

Au point d'équilibre sans drogue, nous avons $H(E_0^*) = 0$ et si $X \neq E_0^*$, alors $H(U_1, U_2)|_{X \neq E_0^*} = U_1 + U_2 > 0$ par positivité des solutions. Pour dire que $H(U_1, U_2)$ est une fonction de Liapounov, il nous reste à démontrer que la dérivée temporelle $\frac{\partial H}{\partial t} \Big|_{X \neq E_0^*} \leq 0$ (voir Définition 1.7). On a :

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial t} &= \beta_1 S U_1 - (\mu + \delta_1) U_1 - (\mu + \delta_2) U_2 \\ &= \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} U_1 - (\mu + \delta_1) U_1 - (\mu + \delta_2) U_2 \\ &= \left[\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu} - (\mu + \delta_1) \right] U_1 - (\mu + \delta_2) U_2 \\ &= (\mu + \delta_1) \left[\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + \delta_1)} - 1 \right] U_1 - (\mu + \delta_2) U_2 \end{aligned}$$

Lorsque $\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + \delta_1)} < 1$, on obtient $\frac{\partial H}{\partial t} < 0$. Donc $H(U_1, U_2)$ est une fonction de Liapounov stricte du système (2.1) en E_0^* . De plus si $|U_1|$ et $|U_2|$ tendent vers l'infini, alors $H(U_1, U_2)$ tend vers l'infini aussi. Donc, d'après le théorème 1.2, l'équilibre sans drogue E_0^* est globalement asymptotiquement stable.

2.4 Équilibre endémique

Le point d'équilibre endémique $E_1^* = (S^*, U_1^*, U_2^*, E^*, Z^*)$ du système (2.1) est donné par :

$$0 = \Lambda - \beta_1 S^* U_1^* - \mu S^* + \theta E^* - u_1 \rho S^* Z^*, \quad (2.8)$$

$$0 = \beta_1 S^* U_1^* - p U_1^* + \beta_2 U_1^* U_2^* - (\mu + \delta_1) U_1^*, \quad (2.9)$$

$$0 = p U_1^* - \beta_2 U_1^* U_2^* - (\mu + \delta_2) U_2^*, \quad (2.10)$$

$$0 = u_1 \rho S^* Z^* - (\mu + \theta) E^*, \quad (2.11)$$

$$0 = \frac{a U_1^*}{1 + b U_1^*} - a_0 Z^*. \quad (2.12)$$

L'équation (2.12) implique :

$$Z^* = \frac{a U_1^*}{a_0 (1 + b U_1^*)}.$$

De même l'équation (2.11) donne :

$$E^* = \frac{u_1 \rho S^* Z^*}{\mu + \theta}.$$

De l'équation (2.10) on a :

$$U_2^* (\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2) = p U_1^*,$$

donc

$$U_2^* = \frac{p U_1^*}{\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2}.$$

L'équation (2.9) implique :

$$0 = \beta_1 S^* - [p - \beta_2 U_2^* + (\mu + \delta_1)],$$

alors

$$S^* = \frac{1}{\beta_1} [p - \beta_2 U_2^* + \mu + \delta_1].$$

En remplaçant U_2^* par sa valeur, on obtient :

$$\begin{aligned}
S^* &= \frac{1}{\beta_1} \left[p - \frac{\beta_2 p U_1^*}{\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2} + \mu + \delta_1 \right] \\
&= \frac{1}{\beta_1} \left[\frac{p\beta_2 U_1^* + p\mu + p\delta_2 - \beta_2 p U_1^* + \mu\beta_2 U_1^* + \mu^2 + \mu\delta_2 + \delta_1\beta_2 U_1^* + \delta_1\mu + \delta_1\delta_2}{\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2} \right] \\
&= \frac{1}{\beta_1} \left[\frac{(\mu + p + \delta_1)(\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2) - \beta_2 p U_1^*}{\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2} \right].
\end{aligned}$$

On a :

$$R_0 = \frac{\Lambda\beta_1}{\mu(\mu + p + \delta_1)} = \frac{\Lambda\beta_1}{\mu Q_1},$$

donc :

$$\frac{1}{\beta_1} = \frac{\Lambda}{\mu Q_1 R_0}$$

d'où :

$$\begin{aligned}
S^* &= \frac{\Lambda}{\mu Q_1 R_0} \left[\frac{Q_1(\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2) - \beta_2 p U_1^*}{\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2} \right] \\
&= \frac{\Lambda}{\mu R_0} \left[\frac{Q_1(\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2) - \beta_2 p U_1^*}{Q_1(\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2)} \right].
\end{aligned}$$

Il nous reste l'expression de U_1^* . En remplaçant S^* , E^* et Z^* par leurs valeurs, l'équation (2.8) donne :

$$\begin{aligned}
0 &= \Lambda - \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu R_0} \left[\frac{Q_1(\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2) - \beta_2 p U_1^*}{Q_1(\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2)} \right] U_1^* \\
&\quad - \frac{\mu \Lambda}{\mu R_0} \left[\frac{Q_1(\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2) - \beta_2 p U_1^*}{Q_1(\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2)} \right] \\
&\quad + \frac{\theta u_1 \rho a U_1^* \Lambda [Q_1(\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2) - \beta_2 p U_1^*]}{a_0(1 + bU_1^*)(\mu + \theta)\mu R_0 Q_1(\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2)} \\
&\quad + \frac{u_1 \rho \Lambda [Q_1(\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2) - \beta_2 p U_1^*] a U_1^*}{a_0(1 + bU_1^*)\mu R_0 Q_1(\beta_2 U_1^* + \mu + \delta_2)}.
\end{aligned}$$

En simplifiant, nous obtenons une équation de la forme :

$$A_1 U_1^3 + A_2 U_1^2 + A_3 U_1 + A_4 = 0$$

avec

$$\begin{aligned}
A_1 &= a_0 Q_1 b \beta_2 (\mu + \theta) (\mu + \delta_1), \\
A_2 &= -\Lambda a_0 Q_1 b \beta_2 (\mu + \theta) \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \\
&\quad + Q_1 \beta_2 a_0 (\mu + \theta) (\mu + \delta_1) + Q_1^2 Q_2 a_0 b (\mu + \theta) \\
&\quad + \frac{\Lambda}{R_0} u_1 \rho a \beta_2 (\mu + \delta_1) - \frac{\Lambda}{R_0} \beta_2 p a_0 b (\mu + \theta), \\
A_3 &= -\Lambda a_0 Q_1 \beta_2 (\mu + \theta) \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) - \Lambda a_0 (\mu + \theta) b Q_1 Q_2 \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \\
&\quad - \frac{\Lambda}{R_0} \beta_2 p a_0 (\mu + \theta) + a_0 Q_1^2 Q_2 (\mu + \theta) + \frac{\Lambda}{R_0} u_1 \rho a \Lambda Q_1 Q_2, \\
A_4 &= -\Lambda a_0 Q_1 Q_2 (\mu + \theta) \left(1 - \frac{1}{R_0}\right),
\end{aligned}$$

où $Q_1 = \mu + \delta_1 + p$ et $Q_2 = \mu + \delta_2$. Pour toute les valeurs possibles des paramètres, on a toujours $A_1 > 0$. Si $R_0 > 1$, alors $A_4 < 0$. Maintenant, on utilise la règle des signes de Descartes (voir Théorème 1.4) pour conclure que :

- (i) Si $A_2 > 0$ et $A_3 > 0$, alors il existe exactement une racine positive ;
- (ii) Si $A_2 > 0$ et $A_3 < 0$, alors il existe exactement une racine positive ;
- (iii) Si $A_2 < 0$ et $A_3 > 0$, alors il existe trois ou une racine positive ;
- (iv) Si $A_2 < 0$ et $A_3 < 0$, alors il existe exactement une racine positive.

Par conséquent, U_1^* peut avoir une valeur positive non triviale si l'une quelconque des quatre conditions (i)-(iv) ci-dessus est satisfaite.

Théorème 2.5 *L'équilibre endémique $E_1^* = (S^*, U_1^*, U_2^*, E^*, Z^*)$ est localement asymptotiquement stable si $R_0 > 1$ et les conditions suivantes sont satisfaites :*

$$\begin{aligned}
\Theta_1 &> 0, \\
\Theta_1 \Theta_2 &> \Theta_3, \\
\Theta_1 \Theta_2 \Theta_3 + \Theta_1 \Theta_5 &> \Theta_3^2 + \Theta_1^2 \Theta_4, \\
(\Theta_1 \Theta_4 - \Theta_5) (\Theta_1 \Theta_2 \Theta_3 - \Theta_3^2 - \Theta_1^2 \Theta_4 + \Theta_1 \Theta_5) &> \Theta_5 (\Theta_1 \Theta_2 - \Theta_3)^2,
\end{aligned} \tag{2.13}$$

où

$$\begin{aligned}
\Theta_1 &= -a_{11} - a_{22} - a_{33} - a_{44} - a_{55} \\
\Theta_2 &= a_{11}(a_{44} + a_{33} + a_{22} + a_{55}) - a_{21}a_{12} - a_{14}a_{41} - a_{23}a_{32} + a_{55}a_{22} \\
&\quad + a_{33}(a_{22} + a_{55}) + a_{44}(a_{33} + a_{22} + a_{55}) \\
\Theta_3 &= a_{11}(a_{23}a_{32} - a_{33}a_{44} - a_{44}a_{22} - a_{44}a_{55} - a_{33}a_{22} - a_{33}a_{55} - a_{55}a_{22}) \\
&\quad - a_{21}a_{15}a_{52} - a_{33}a_{44}a_{22} - a_{55}(a_{33}a_{44} + a_{44}a_{22} + a_{33}a_{22}) \\
&\quad + a_{21}(a_{12}a_{33} + a_{12}a_{44} + a_{12}a_{55}) + a_{14}(a_{33}a_{41} + a_{41}a_{22} + a_{41}a_{55}) \\
&\quad + a_{23}a_{32}(a_{44} + a_{55}) \\
\Theta_4 &= a_{11}a_{44}(a_{33}a_{22} - a_{23}a_{32}) - a_{11}a_{55}(a_{23}a_{32} - a_{33}a_{44}) \\
&\quad + a_{11}a_{55}a_{22}(a_{44} + a_{33}) - a_{21}a_{12}(a_{33}a_{44} + a_{33}a_{55} + a_{44}a_{55}) \\
&\quad - a_{14}a_{33}a_{41}(a_{22} + a_{55}) - a_{21}a_{14}a_{45}a_{52} + a_{21}a_{15}a_{52}(a_{33} + a_{44}) \\
&\quad + a_{23}a_{32}(a_{14}a_{41}a_{44}a_{55}) + a_{55}a_{22}(a_{33} + a_{44} - a_{14}a_{41}) \\
\Theta_5 &= a_{11}a_{44}a_{55}(a_{23}a_{32} - a_{33}a_{22}) - a_{14}a_{41}a_{55}(a_{23}a_{32} - a_{33}a_{22}) \\
&\quad - a_{21}(a_{15}a_{33}a_{44}a_{52} - a_{12}a_{33}a_{44}a_{55} - a_{14}a_{45}a_{33}a_{52}),
\end{aligned} \tag{2.14}$$

avec

$$\begin{aligned}
a_{11} &= -\beta_1 U_1^* - \mu - u_1 \rho Z^*, & a_{12} &= -\beta_1 S^*, & a_{14} &= \theta, & a_{15} &= -u_1 \rho S^*, \\
a_{21} &= \beta_1 U_1^*, & a_{22} &= \beta_1 S^* + \beta_2 U_2^* - Q_1, & a_{23} &= \beta_2 U_1^*, \\
a_{32} &= p - \beta_2 U_2^*, & a_{33} &= -\beta_2 U_1^* - Q_2, \\
a_{41} &= u_1 \rho Z, & a_{44} &= -(\mu + \theta), & a_{45} &= u_1 \rho S^* \\
a_{52} &= \frac{a}{(1 + bU_1^*)^2}, & a_{55} &= -a_0,
\end{aligned} \tag{2.15}$$

et Q_1 et Q_2 donnés par (2.5).

Preuve du Théorème 2.5

La matrice Jacobienne du système (2.1) en E_1^* est :

$$J(E_1^*) = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & 0 & a_{14} & a_{15} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & 0 & 0 \\ 0 & a_{32} & a_{33} & 0 & 0 \\ a_{41} & 0 & 0 & a_{44} & a_{45} \\ 0 & a_{52} & 0 & 0 & a_{55} \end{pmatrix}$$

où les a_{ij} sont donnés par (2.15). L'équation caractéristique de $J(E_1^*)$ est donnée par

$$\lambda^5 + \Theta_1 \lambda^4 + \Theta_2 \lambda^3 + \Theta_3 \lambda^2 + \Theta_4 \lambda + \Theta_5 = 0$$

avec les Θ_i sont définis par (2.14). $\Theta_1 > 0$ pour tous S^* et U_2^* possibles. L'équilibre endémique du système est localement asymptotiquement stable si, et seulement si, le critère de Routh-Hurwitz (voir Théorème 1.3) est satisfait, c'est-à-dire que les conditions (2.13) sont vérifiées.

2.5 Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité du modèle épidémiologique est effectuée pour déterminer l'importance relative des paramètres du modèle pour la transmission de l'infection. Une telle analyse est importante pour découvrir les paramètres qui ont un impact élevé sur le R_0 et doivent être ciblés par des stratégies d'intervention.

Définition 2.2 [35] *L'indice de sensibilité directe normalisé d'une fonction u , qui dépend différentiellement d'un paramètre p , est défini comme :*

$$\gamma_p^u := \frac{\partial u}{\partial p} \frac{p}{u}.$$

$\gamma_p^u \in [-1, 1]$. Si $\gamma_p^u = +1$, alors une augmentation (diminution) de p de x pour cent augmente (diminue) u de x pour cent. Si $\gamma_p^u = -1$, alors une augmentation (diminution) de p de x pour cent diminue (augmente) u de x pour cent [26].

Le taux de reproduction de base du système (2.1)

$$R_0 = \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + \delta_1 + p)}$$

dépend du taux de recrutement des susceptibles Λ , de la probabilité β_1 de devenir utilisateur de drogue, du taux de mortalité naturelle μ , du taux p auquel les utilisateurs de drogue entrent en traitement, et sur le taux de mortalité induit δ_1 causée par l'héroïne.

D'un point de vue biologique, nous ne pouvons pas contrôler Λ (taux de recrutement), ni μ (mortalité naturelle) ni δ_1 (mortalité causée par l'héroïne). Par contre, la situation change pour β_1 et p . Nous avons :

$$\begin{aligned} \frac{\partial R_0}{\partial \beta_1} &= \frac{\Lambda}{\mu(\mu + \delta_1 + p)} > 0, \\ \frac{\partial R_0}{\partial p} &= -\frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + \delta_1 + p)^2} < 0. \end{aligned}$$

Afin de réduire la charge médicamenteuse, nous accordons plus d'attention aux paramètres d'indice de sensibilité les plus élevés. Par conséquent, nous calculons l'indice de sensibilité γ^{R_0} pour les paramètres β_1 et p comme suit :

$$\gamma_{\beta_1}^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \beta_1} \frac{\beta_1}{R_0} = 1.$$

Il est à noter que le nombre de reproduction de base R_0 est plus sensible aux changements de β_1 , c'est-à-dire la probabilité de devenir utilisateur de drogue. Si β_1 augmente, alors R_0 augmentera. De même, si β_1 diminue, alors R_0 diminuera. D'autre part,

$$\begin{aligned} \gamma_p^{R_0} &= \frac{\partial R_0}{\partial p} \frac{p}{R_0} \\ &= - \frac{\mu \beta_1 \Lambda}{(\mu(\mu + \delta_1 + p))^2} \frac{p}{R_0} \\ &= - \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + \delta_1 + p)^2} \frac{p}{R_0} \\ &= - \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu(\mu + \delta_1 + p)^2} \frac{\mu(\mu + \delta_1 + p)p}{\beta_1 \Lambda} \\ &= - \frac{p}{(\mu + \delta_1 + p)} < 0. \end{aligned}$$

Ici R_0 est moins sensible aux variations de p . p c'est le taux de contact entre l'utilisateur de drogue sans traitement et l'utilisateur de drogue avec traitement. De plus, $\gamma_p^{R_0}$ suggère qu'une augmentation de p diminuera R_0 et qu'une diminution de p augmentera R_0 .

Comme R_0 est plus sensible aux changements de β_1 que ceux de p , nous choisissons de nous concentrer davantage sur β_1 . De plus, $\frac{\partial R_0}{\partial p} \frac{p}{R_0} < 0$ implique que l'amélioration du taux de rentrée au traitement est un remède efficace contre la dépendance de la drogue et ses troubles associés.

Enfin, cette analyse de sensibilité nous indique qu'empêcher (ou) contrôler les individus de consommer de la drogue est plus efficace que toutes autres stratégies.

2.6 Simulation numérique

Nous commençons par illustrer numériquement le théorème 2.3 qui montre la stabilité du point d'équilibre sans drogue dans le cas de $R_0 < 1$.

Nous considérons les conditions initiales comme suit :

$$S(0) = 18.0, \quad U_1(0) = 5.0, \quad U_2(0) = 2.0, \quad E(0) = 1.25 \quad \text{et} \quad Z(0) = 30.0$$

et nous supposons que la population totale reste constante tout au long de la période étudiée (150 jours).

Soient les valeurs des paramètres données dans le tableau 2.1, pour les quelles la reproduction de base (2.6) est inférieur à un ($R_0 = 0.0174$).

En accord avec le théorème 2.3, sous la condition que $R_0 < 1$, nous remarquons sur la figure 2.1 la stabilité du système autour de l'équilibre sans droge $E_0^* = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0\right) = (16, 0, 0, 0, 0)$.

Paramètres	valeurs	Unités	Références
Λ	2.0	personnes par jour	supposé
β_1	0.0002	par jour	supposé
β_2	0.0001	par jour	supposé
μ	0.125	par jour	supposé
ρ	0.04	par jour	supposé
δ_1	0.05	personnes par jour	[32]
δ_2	0.06	personnes par jour	[32]
θ	0.001	par jour	[28]
a	0.01	-	[28]
b	1.0	-	[28]
a_0	0.06	-	[28]
p	0.009	-	supposé
u_1	1	-	supposé

Tableau 2.1 – Paramètres pour lesquels $R_0 < 1$.

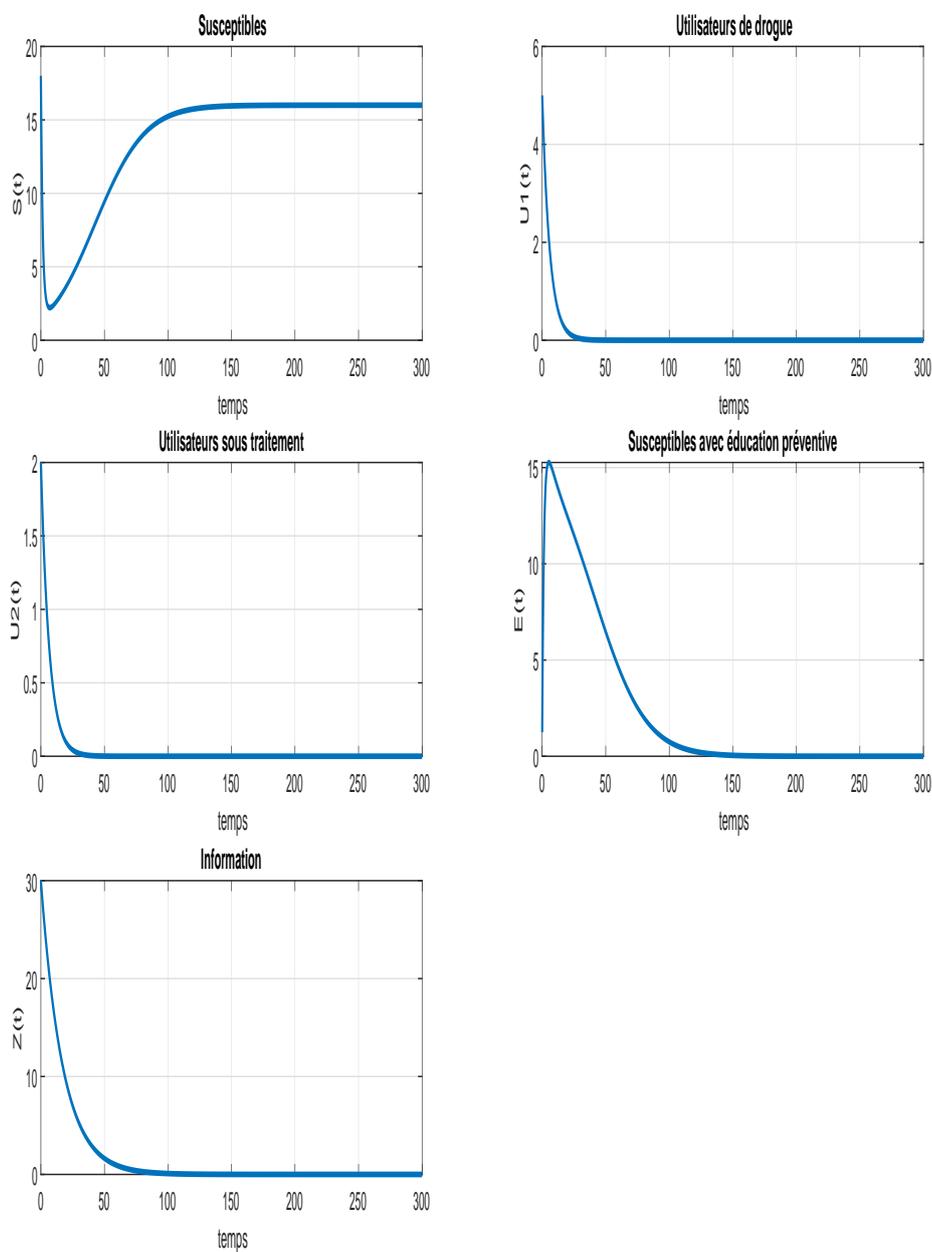


FIGURE 2.1 – Stabilité locale du point d'équilibre sans drogue pour $R_0 < 1$ (Théorème 2.3).

Maintenant, nous reprenons les mêmes valeurs du tableau 2.1 en augmentant β_1 de 0.0002 à 0.02. D'après l'étude de sensibilité de R_0 par rapport à β_1 , une telle augmentation de β_1 (100 fois sa valeur initiale) augmente R_0 de la même proportion (100 fois aussi), donc R_0 croît de 0.0174 à 1.7391. Comme R_0 dépasse 1, nous n'avons plus la stabilité du point d'équilibre sans drogue, cependant nous avons la stabilité locale du point d'équilibre endémique sous les conditions du théorème 2.5. La figure 2.2 illustre ce résultat.

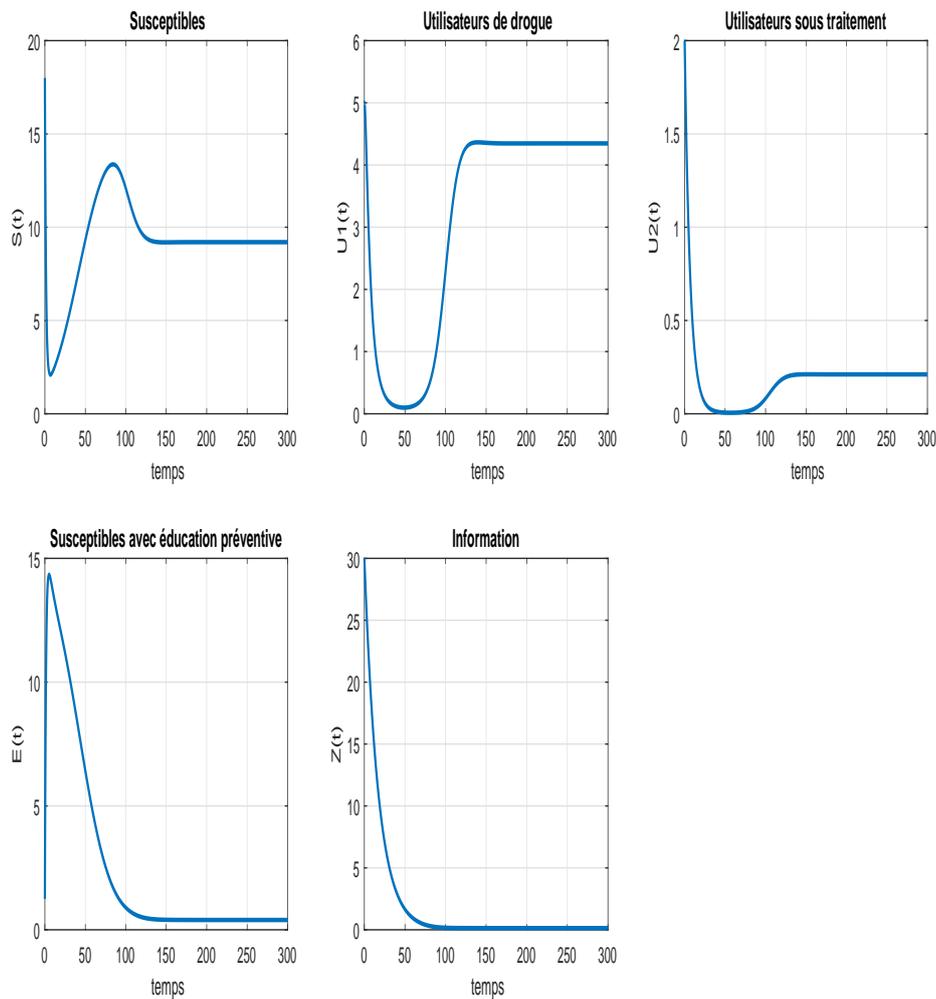


FIGURE 2.2 – Stabilité locale du point d'équilibre endémique pour $R_0 > 1$ sous certaines conditions (Théorème 2.5).

Chapitre 3

Étude du modèle avec contrôle optimal

Dans cette section, nous commençons par formuler un problème de contrôle optimal avec “l’intensité de la réponse aux informations” et “le traitement” comme interventions de contrôle. Ensuite, nous prouvons l’existence d’un contrôle optimal et sa caractérisation par le principe du maximum de pontryagin. Nous terminons par des simulations numériques pour illustrer les résultats obtenus.

3.1 Fonctionnelle coût

Notre objectif principal est de réduire le nombre d’usagers de drogues et le coût de la mise en oeuvre des deux interventions de contrôle. Par conséquent, nous considérons le coût total fonctionnel J à minimiser suivant :

$$J(u_1(\cdot), u_2(\cdot)) = \int_{t_0}^{t_f} (B_1 U_1 + B_2 u_1^4(t) + B_3 u_2^2(t)) dt \longrightarrow \min \quad (3.1)$$

soumis au système du contrôle :

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = \Lambda - \beta_1 S(t)U_1(t) - \mu S(t) + \theta E(t) - u_1(t)\rho S(t)Z(t), \\ \dot{U}_1(t) = \beta_1 S(t)U_1(t) - u_2(t)U_1(t) + \beta_2 U_1(t)U_2(t) - (\mu + \delta_1)U_1(t), \\ \dot{U}_2(t) = u_2(t)U_1(t) - \beta_2 U_1(t)U_2(t) - (\mu + \delta_2)U_2(t), \\ \dot{E}(t) = u_1(t)\rho S(t)Z(t) - (\mu + \theta)E(t), \\ \dot{Z}(t) = \frac{aU_1(t)}{1 + bU_1(t)} - a_0 Z(t), \end{cases} \quad (3.2)$$

avec les conditions initiales positives fixées :

$$S(0) = S_0, \quad U_1(0) = U_{10}, \quad U_2(0) = U_{20}, \quad E(0) = E_0 \quad \text{et} \quad Z(0) = Z_0. \quad (3.3)$$

Ici, t_f est le temps terminal fixé. Le rapport détaillé des trois composantes du coût fonctionnel (3.1) est le suivant :

- (i) Le coût induit par le fardeau de l'héroïne lui même est $\int_0^{t_f} B_1 U_1(t) dt$, qui est proportionnel au nombre d'usages de drogue. Il comprend également la conduite sous l'effet de la drogue, créant un impact sur l'environnement, l'économie nationale, perte de santé de l'individu, perte de carrière comme l'éducation, l'emploi et la productivité, les soins sociaux, ect. Le coefficient B_1 représente la constante de poids positive de l'utilisateur d'héroïne.
- (ii) L'éducation préventive des personnes susceptibles et la prévention de l'abus de drogues aident la population à vivre plus longtemps, plus heureuse et en meilleure santé. Cela contribue également à une meilleure croissance de l'économie, ce qui la rend plus forte. Par conséquent, fournir des informations sur les risques de la consommation de drogue, ses troubles associés et principalement de sa prévention, comme une participation effective à l'éducation préventive, qui comprend des systèmes de protection auto-protectrice, constitue un changement de comportement parmi la population susceptible. Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour accroître la prévention et la transformer plus efficacement pour contrôler l'habitude de la consommation de drogues. Principalement, les facteurs préventifs et protecteurs devraient inclure le contrôle de la surveillance des parents, la compétence académique, les politiques antiprogratoires et la fixation de quartier sécurisé. Ici, toutes les personnes susceptibles sont sensibilisées à l'éducation préventive grâce à la propagation des informations. Dans notre modèle, le contrôle $u_1(t)$ est l'intensité de la réponse aux informations dans le but de maximiser la réponse comportementale individuelle et de minimiser ses coûts. Le coût $\int_0^{t_f} B_2 u_1^4(t) dt$ est impliqué dans le processus de diffusion de l'information, à travers l'éducation préventive et sa participation. Cela peut être par l'installation de campagnes, la masse des médias, les réseaux sociaux, ect. Il représente également le coût de la diffusion de l'information, qui comprend la sensibilisation aux facteurs à haut risque de l'abus d'héroïne et à ses causes. De plus, cela renseigne sur le comportement de l'utilisateur d'héroïne et, principalement, sur ses mesures de protection. Le coût est comparativement plus élevé en raison des efforts supplémentaires nécessaires pour convaincre les individus d'un changement de comportement. Par conséquent, nous considérons la non-linéarité d'ordre quatre $u_1^4(t)$ [28]. Cela représente les dépenses et les efforts élevés pour diffuser l'information. Ici, le coefficient B_2 représente la constante de poids positive associée à la diffusion de l'information.
- (iii) Le traitement médical des utilisateurs de drogue, le nombre d'utilisateurs de drogue et les troubles associés à la consommation peuvent être abaissés d'un certain niveau en subissant des procédures médicales. Cela implique

une hospitalisation, un diagnostic, des médicaments et d'autres traitements ultérieurs, comme la psychologie de la gestion des contingences, les incitations motivationnelles, etc. Ici, on considère le taux de traitement p comme la variable de contrôle $u_2(t)$, qui mesure l'intensité du traitement. Le coût $\int_0^{t_f} B_3 u_2^2(t) dt$ est impliqué dans la fourniture du traitement. Il représente le coût du traitement médical. Pour traiter les utilisateurs de drogue, des médicaments psychologiques et pharmacologiques sont inclus. On considère une non-linéarité d'ordre deux, $u_2^2(t)$, dans le coût du traitement [16]. Le coefficient B_3 représente la constante de poids positive associé au traitement. Ainsi, la fonction lagrangienne L pour notre problème de contrôle optimal est donnée par

$$L(S, U_1, U_2, E, Z, u_1, u_2) = B_1 U_1 + B_2 u_1^4 + B_3 u_2^2. \quad (3.4)$$

Les variables de contrôle $u_1(t)$ et $u_2(t)$ appartiennent à l'ensemble de contrôle admissible $U_{ad} = L^2([t_0, t_f]; U)$ avec

$$U = \left\{ (u_1, u_2) : [t_0, t_f] \rightarrow \mathbb{R} \mid \forall t \in [0, t_f] : 0 \leq u_i(t) \leq u_{i_{max}}, i = 1, 2 \right\},$$

où $u_{1_{max}}$ et $u_{2_{max}}$ sont des constantes positives fixées.

3.2 Existence d'un contrôle optimal

Dans cette sous-section, nous prouvons qu'il existe un couple de contrôle optimal u_1^* et u_2^* qui minimise le coût J en temps fini.

Théorème 3.1 *Il existe un couple de contrôle optimal u_1^* et u_2^* en U_{ad} tel que $J(u_1^*, u_2^*) = \min \{J(u_1, u_2)\}$, solution du problème de contrôle optimal (3.1)-(3.3).*

Preuve du Théorème 3.1

Pour prouver l'existence de la solution, il faut satisfaire les conditions suivantes :

- (1) L'ensemble admissible des commandes U_{ad} et l'ensemble des solutions du système (3.2) sont non vides.
- (2) L'ensemble U est fermé et convexe et pour tout contrôle admissible et tout $t \in [t_0, t_f]$, la solution du système d'état est bornée.
- (3) L'intégrande L du coût (3.1) est minorée sur son domaine de définition, convexe sur l'ensemble des contrôles U_{ad} et

$$L(S, U_1, U_2, E, Z, u_1, u_2) \geq h(u_1, u_2)$$

où $h(u_1, u_2)$ est continue et coercive, c'est à dire

$$\exists \alpha > 0 : \forall (u_1, u_2) \in U_{ad} : h(u_1, u_2) \geq \alpha |(u_1, u_2)|.$$

Par définition, l'ensemble des contrôles admissibles U_{ad} est non vide, fermé et convexe. Les solutions du système 3.2 existent et sont bornées (voir Chapitre 2). La fonctionnelle L est convexe en raison de la nature biquadratique de u_1 et de la nature quadratique de u_2 . Aussi, on a

$$L(S, U_1, U_2, E, Z, u_1, u_2) \geq B_2 u_1^4 + B_3 u_2^2.$$

Soit $c = \min(B_2, B_3) > 0$ et $h(u_1, u_2) = c(u_1^4 + u_2^2)$. Alors, la condition (3) est également satisfaite. Ainsi, [11], il existe un couple de contrôle u_1^* et u_2^* tel que $J(u_1^*, u_2^*) = \min J(u_1, u_2)$.

3.3 Caractérisation des contrôles optimaux

Maintenant, nous dérivons les conditions d'optimalité nécessaires en utilisant le *Principe du maximum de Pontryagin (PMP)* [12]. En particulier, nous caractérisons la paire de contrôle optimale u_1^* et u_2^* pour le problème (3.1)-(3.3).

Théorème 3.2 *Soient u_1^* et u_2^* des contrôles optimaux du problème (3.1)-(3.3) et soient*

$S^, U_1^*, U_2^*, E^*, Z^*$ les trajectoires d'état optimales correspondantes satisfaisant (3.2)-(3.3). Alors, il existe une variable adjointe λ telle que $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5) \in \mathbb{R}^{+5}$ qui vérifie les équations suivantes :*

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\lambda_1}{dt} = \lambda_1 \beta_1 U_1^* + \lambda_1 \mu + \lambda_1 u_1^* \rho Z^* - \lambda_2 \beta_1 U_1^* - \lambda_4 u_1^* \rho Z^*, \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = \lambda_1 \beta_1 S^* - \lambda_2 \beta_1 S^* + \lambda_2 u_2^* - \lambda_2 \beta_2 U_2^* + \lambda_2 \mu + \lambda_2 \delta_1 \\ \quad - \lambda_3 u_2^* + \lambda_3 \beta_2 U_2^* - \lambda_5 \frac{a}{(1 + bU_1^*)^2} - B_1, \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = -\lambda_2 \beta_2 U_1^* + \lambda_3 \beta_2 U_1^* + \lambda_3 \mu + \lambda_3 \delta_2, \\ \frac{d\lambda_4}{dt} = \lambda_4 \mu + \lambda_4 \theta - \lambda_1 \theta, \\ \frac{d\lambda_5}{dt} = \lambda_1 u_1^* \rho S^* - \lambda_4 u_1^* \rho S^* + \lambda_5 a_0, \end{array} \right. \quad (3.5)$$

avec des conditions de transversalité

$$\lambda_i(t_f) = 0, \quad i = 1, \dots, 5. \quad (3.6)$$

De plus, les contrôles optimaux u_1^* et u_2^* sont donnés par :

$$\begin{aligned} u_1^*(t) &= \min \left\{ \max \left\{ 0, \left(\frac{\rho S^*(t) Z^*(t)}{4B_2} (\lambda_1(t) - \lambda_4(t)) \right)^{\frac{1}{3}} \right\}, u_{1_{max}} \right\}, \\ u_2^*(t) &= \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{(\lambda_2(t) - \lambda_3(t)) U_1^*(t)}{2B_3} \right\}, u_{2_{max}} \right\}, \end{aligned} \quad (3.7)$$

Preuve du Théorème 3.2

Nous définissons la fonction Hamiltonienne comme suit :

$$H : \mathbb{R}^5 \times U \times \mathbb{R}^5 \rightarrow \mathbb{R}$$

$$H(S, U_1, U_2, E, Z, u_1, u_2, \lambda) = \langle \lambda, f(S, U_1, U_2, E, Z, u_1, u_2) \rangle + L(S, U_1, U_2, E, Z, u_1, u_2).$$

Donc

$$\begin{aligned} H(S, U_1, U_2, E, Z, u_1, u_2, \lambda) = & \lambda_1(\Lambda - \beta_1 S U_1 - \mu S + \theta E - u_1 \rho S Z) \\ & + \lambda_2(\beta_1 S U_1 - u_2 U_1 + \beta_2 U_1 U_2 - (\mu + \delta_1) U_1) \\ & + \lambda_3(u_2 U_1 - \beta_2 U_1 U_2 - (\mu + \delta_2) U_2) \\ & + \lambda_4(u_1 \rho S Z - (\mu + \theta) E) \\ & + \lambda_5 \left(\frac{a U_1}{1 + b U_1} - a_0 Z \right) \\ & + B_1 U_1 + B_2 u_1^4(t) + B_3 u_2^2(t), \end{aligned}$$

où L est la fonction Lagrangienne (3.4). Soient u_1^* et u_2^* les contrôles optimaux et $S^*, U_1^*, U_2^*, E^*, Z^*$ les variables d'état optimales correspondantes. Du PMP, il existe des fonctions $\lambda_1, \dots, \lambda_5$ qui vérifient les équations adjointes

$$\frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial S}, \quad \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial U_1}, \quad \frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial U_2}, \quad \frac{d\lambda_4}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial E}, \quad \frac{d\lambda_5}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial Z},$$

évalués aux contrôles optimaux et aux variables d'état correspondantes, sous réserve de la conditions de transversalité

$$\lambda_i(t_f) = 0, \quad i = 1, \dots, 5.$$

On obtient donc le système adjoint (3.5) et les conditions terminales (3.6). Enfin, ayant à l'esprit que

$$\frac{\partial H}{\partial u_1} = 4B_2 u_1^3 - \lambda_1 \rho Z S + \lambda_4 \rho S Z = 4B_2 u_1^3 + (\lambda_4 - \lambda_1) \rho S Z$$

et

$$\frac{\partial H}{\partial u_2} = 2B_3 u_2 - \lambda_2 U_1 + \lambda_3 U_1 = 2B_3 u_2 + (\lambda_3 - \lambda_2) U_1,$$

on obtient de la condition de minimalité de PMP que (3.7) est vérifiée.

En conclusion, les conditions d'optimalité consistent en un système d'états (3.2) avec conditions initiales (3.3), système adjoint (3.5) avec conditions de transversalité (3.6), et des fonctions de commande optimales (3.7). Dans la section suivante, nous résolvons numériquement le système d'optimalité obtenu (3.2), (3.3), (3.5), (3.6) et (3.7).

3.4 Résultats numériques et discussion

Ici nous illustrons numériquement les résultats analytiques de l'implication des variables de contrôle. Nous nous intéressons à la situation endémique lorsque $R_0 > 1$ d'où la théorie du contrôle optimal joue un rôle important.

Nous utilisons l'algorithme de Runge-Kutta du quatrième ordre (voir Définition 1.8) pour résoudre le système d'état (3.2) avec ces conditions initiales (3.3). Puis nous utilisons le schéma d'Euler explicite pour résoudre le système adjoint (3.5) avec ces conditions de transversalité (3.6). Nous répétons ce processus d'itération en mettant à jour les contrôles à l'aide des valeurs d'états et adjointes et l'équation (3.7). Ce processus continuera jusqu'à ce que les valeurs de l'état, de l'adjoint et des contrôles convergent.

Les valeurs initiales des inconnues que nous utilisons sont données par

$$S(0) = 18, \quad U_1(0) = 5, \quad U_2(0) = 2, \quad E(0) = 1.25 \quad \text{et} \quad Z(0) = 30.$$

Les profils de population et les interventions de contrôle sont tracées pour une période de temps de $t_f = 30$ jours. Nous utilisons l'ensemble des valeurs dans le Tableau 3.1 avec un petit pas de temps $h = 0,03$. Notez qu'ici les poids positifs dans la fonctionnelle objective (3.1) sont supposés.

Pour examiner l'efficacité de chaque contrôle supposé nous définissons trois approches différentes :

- 1^{ier} cas : Implémentation de u_1 seulement ($u_2 \equiv 0$).
- 2^{ème} cas : Implémentation de u_2 seulement ($u_1 \equiv 0$).
- 3^{ème} cas : Implémentation de u_1 et u_2 .

Paramètres	valeurs	Unités	Références
Λ	0.7	personnes par jour	supposé
β_1	0.01	par jour	supposé
β_2	0.0008	par jour	supposé
μ	0.07	par jour	supposé
ρ	0.04	par jour	supposé
δ_1	0.05	personnes par jour	[32]
δ_2	0.06	personnes par jour	[32]
θ	0.001	par jour	[28]
a	0.01	-	[28]
b	1.0	-	[28]
a_0	0.06	-	[28]
B_1	6	-	supposé
B_2	120	-	supposé
B_2	30	-	supposé
$u_{1\max}$	1.0	-	supposé
$u_{2\max}$	1.0	-	supposé

Tableau 3.1 – Paramètres utilisés pour la situation endémique et le contrôle optimal

3.4.1 Implémentation de u_1 seulement ($u_2 \equiv 0$)

En utilisant les mêmes paramètres que dans le tableau 3.1, les poids positifs et les conditions initiales mentionnés ci-dessus, nous résolvons le système numériquement avec contrôle u_1 seulement pour discuter l'efficacité de l'intervention des information éducatives. L'évolution correspondante des densités de population du système est illustrée à la figure 3.1. Nous observons à partir de la figure 3.1-(d) que la population avec éducation préventive augmente progressivement avec le contrôle u_1 que sans contrôle. De plus, nous observons également d'après la figure 3.1-(a, b) une diminution modérée de la population de personnes

susceptibles et des utilisateurs de drogues.

La figure 3.2 montre le niveau d'information avec et sans contrôle u_1 .

La figure 3.3 illustre le comportement du contrôle optimale u_1 dans le cas $u_2 = 0$.

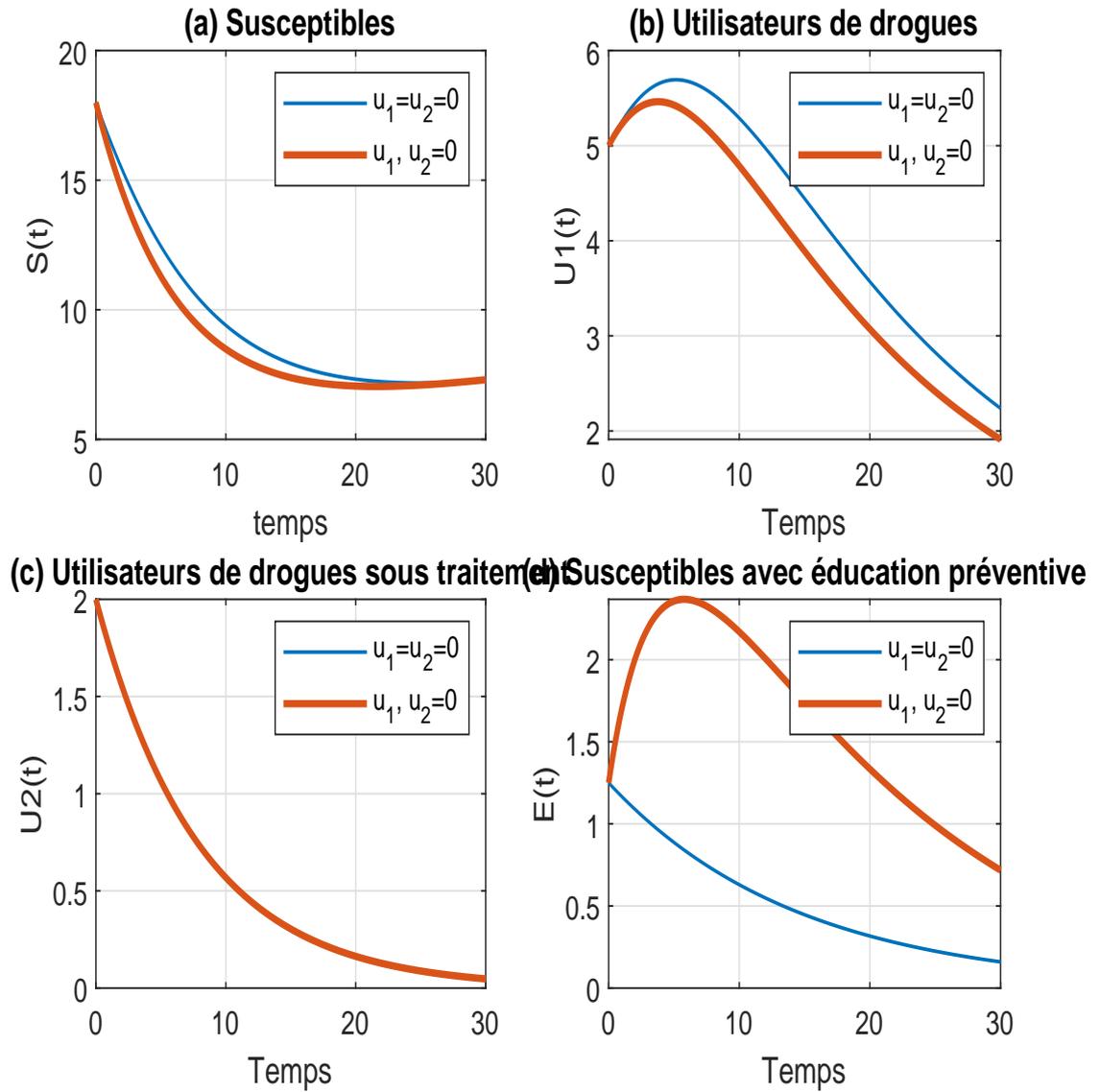


FIGURE 3.1 – Profile de la population sans contrôle et avec implémentation du contrôle u_1 seulement.

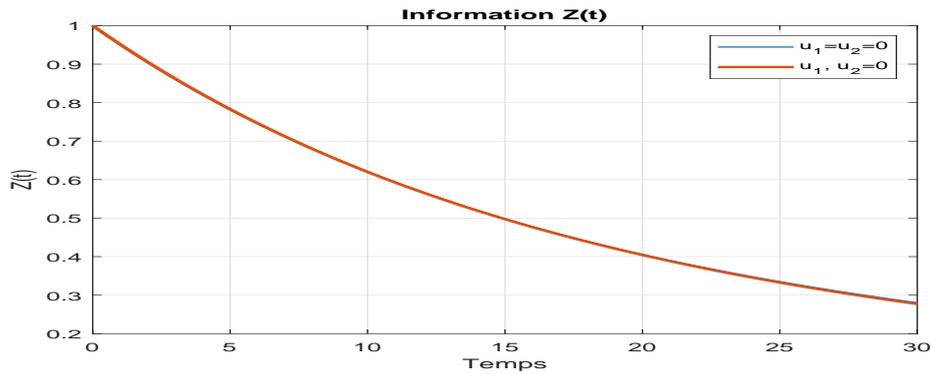


FIGURE 3.2 – Niveau d’information avec et sans contrôles optimal u_1 .

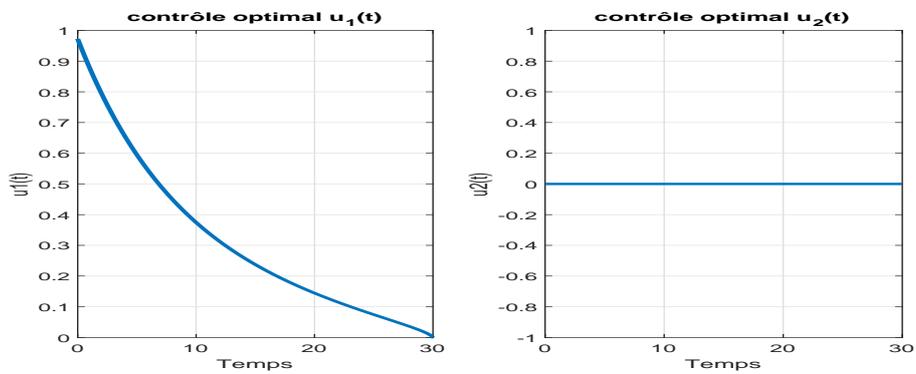


FIGURE 3.3 – Profile du contrôle optimale u_1 seulement.

3.4.2 Implémentation de u_2 seulement ($u_1 \equiv 0$)

Nous poursuivons les simulations numériques en utilisant les mêmes valeurs des paramètres que comme nous l’avons fait auparavant mais avec le contrôle u_2 seulement. Ensuite, l’évolution des densités de population correspondante du système de contrôle optimal est illustrée à la figure 3.4. Nous comprenons ici que le nombre d’utilisateurs de drogues en traitement augmente rapidement au fil du temps par rapport à la section 3.4.1, voir la figure 3.4-(c). De plus, l’influence du contrôle u_2 est également présente dans d’autres densités de population du modèle (voir la figure 3.4-(a)). Nous concluons que le traitement médical joue un rôle crucial pour réduire la population d’utilisateurs d’héroïne (voir la figure 3.4-(b)).

La figure 3.5 montre le niveau d’information avec et sans contrôle optimal u_2 (traitement des utilisateurs de drogue).

Le profil du contrôle optimal correspondant est donné sur la figure 3.6. Il montre que la prise en charge des utilisateurs de drogues diminue rapidement dans temps puis passe à zéro.

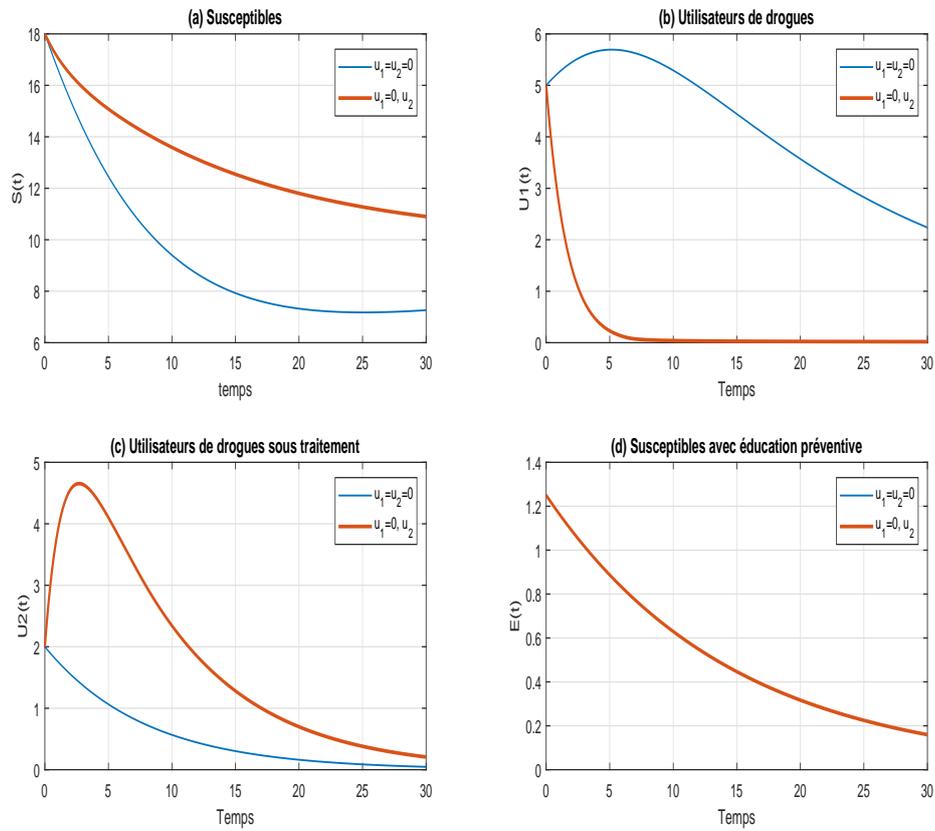


FIGURE 3.4 – Profile de la population sans contrôle et avec implémentation du contrôle u_2 seulement.

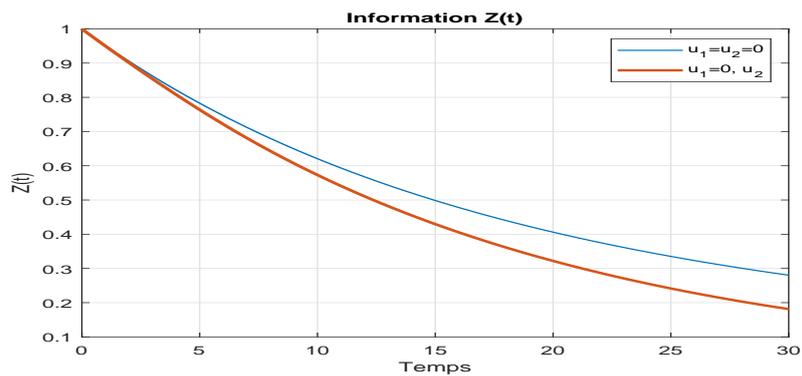


FIGURE 3.5 – Niveau d'information avec et sans contrôles optimal u_2 .

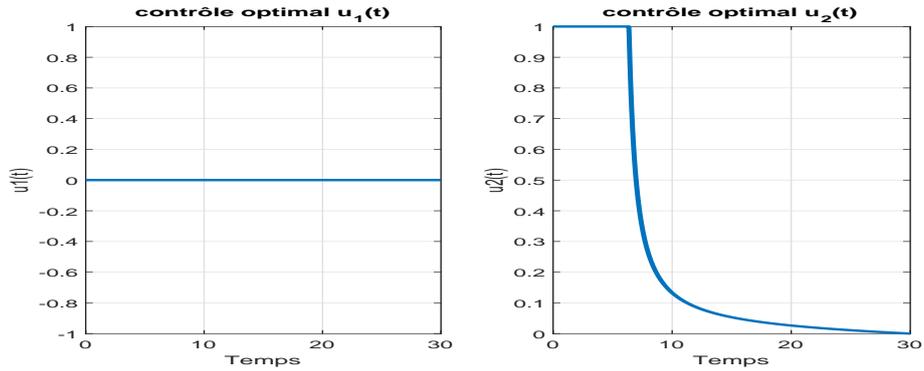


FIGURE 3.6 – Profile du contrôle optimale u_2 seulement.

3.4.3 Implémentation de u_1 et u_2

Dans ce cas, on prend les deux interventions de contrôles non nulles, c'est-à-dire que nous mettons la solution du problème de contrôle optimal exactement comme discuté dans la section précédente. De plus, nous continuons les simulations avec les mêmes valeurs de paramètres que dans les deux cas précédents. L'évolution des densités de population est représentée dans la figure 3.7. Comme prévu, l'influence des deux contrôles est plus efficace que les deux autres cas déjà discutés.

La figure 3.8 montre le niveau d'information avec des politiques optimales par rapport à sans aucune mesure de contrôle.

Le profil des contrôles optimaux est décrit dans la figure 3.9.

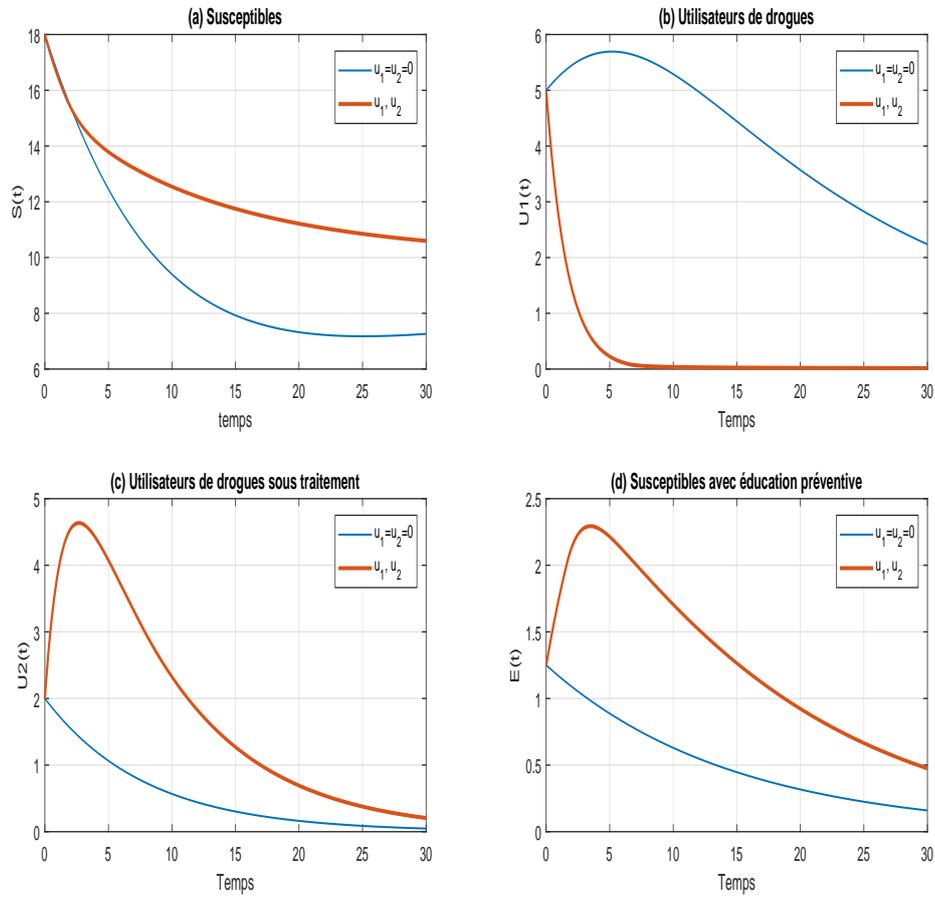


FIGURE 3.7 – Profile de la population sans contrôle et avec implémentation des contrôles u_1 et u_2 .

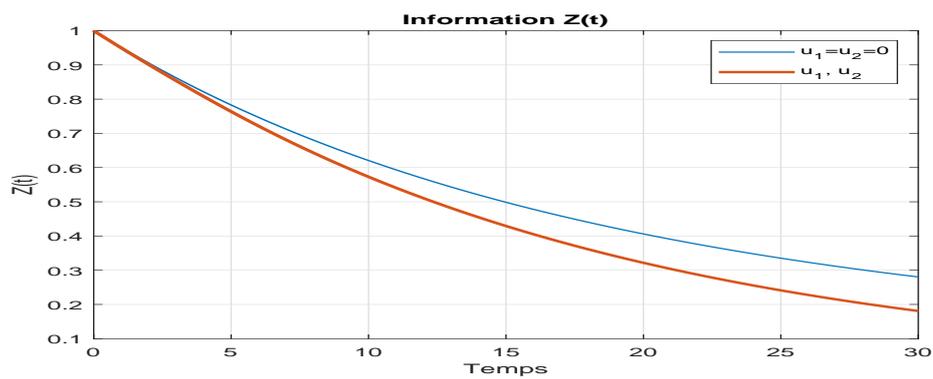


FIGURE 3.8 – Niveau d'information avec et sans contrôles optimaux u_1 et u_2 .

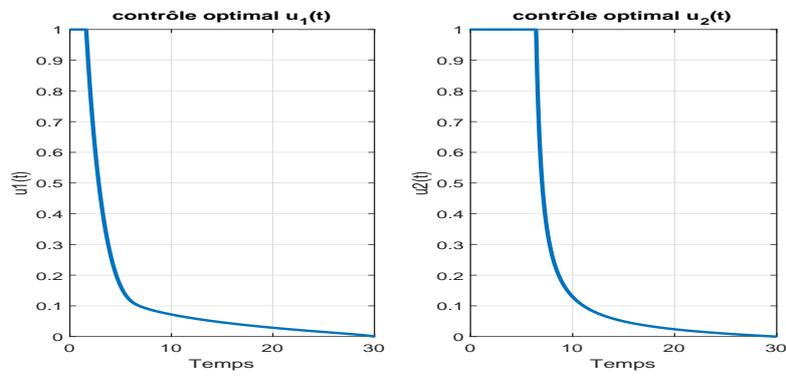


FIGURE 3.9 – Profile des contrôles optimaux u_1 et u_2 dans les trois cas discutés.

Conclusion générale

Dans ce travail, nous formulons un modèle mathématique de l'épidémie d'héroïne caractérisé par cinq équations différentielles ordinaires décrivant les comportements des susceptibles sans et avec éducation préventive, des utilisateurs de drogues sans et sous traitement médical et des informations contre cette épidémie.

D'abord, nous étudions l'existence, la positivité et la bornétude de la solution de ce modèle. Ensuite, nous discutons l'existence et la stabilité de ces points d'équilibres (sans et avec drogue).

En outre, nous calculons le nombre de reproduction R_0 et son indice de sensibilité par rapport aux différents paramètres. Nous remarquons que le taux de contact entre les susceptibles et les utilisateurs de drogue β_1 et le taux pour lequel un utilisateur de drogue commence son traitement médical p sont les paramètres les plus influents sur R_0 . Les résultats théoriques sont validés par des simulations numériques faites dans le chapitre 2.

Pour réduire le nombre des utilisateurs de drogue, nous mettons en place des mesures de contrôle, ce qui fait l'objectif du chapitre 3. Les contrôles supposés sont l'intensité de la réponse aux informations par les susceptibles et le traitement médical des consommateurs de drogue. Le coût à minimiser se compose des utilisateurs de drogue sans traitement et des coûts de mesure en place de ses contrôles.

Dans le chapitre 3, nous analysons la théorie du contrôle optimale : nous démontrons l'existence d'un couple de contrôle optimale puis nous utilisons la fonction Hamiltonienne et le principe du maximum de Pontryagin pour le caractériser. Pour discuter l'efficacité de chacun des deux contrôles optimaux, nous faisons des simulations numériques dans trois cas différents : présence du premier contrôle seulement, présence du deuxième contrôle seulement et présence des deux contrôles. Les résultats numériques montrent que les deux contrôles sont nécessaires pour avoir un meilleur résultat.

Bibliographie

- [1] AUGER, Pierre; LETT, Christophe; POGGIALE, Jean-Christophe. *Modélisation mathématique en écologie-2e éd. : Cours et exercices corrigés*. Dunod, 2015.
- [2] BATTISTA, Nicholas A.; PEARCY, Leigh B.; STRICKLAND, W. Christopher. Modeling the prescription opioid epidemic. *Bulletin of mathematical biology*, 2019, 81 : 2258-2289.
- [3] BONYAH, Ebenezer; BADU, Kingsley; ASIEDU-ADDO, Samuel Kwesi. Optimal control application to an Ebola model. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2016, 6.4 : 283-289.
- [4] BRODIE, Scott E. Descartes' rule of signs. 1999.
- [5] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, et al. Today's heroin epidemic. *Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention*, 2015.
- [6] DARKE, Shane. Pathways to heroin dependence : time to re-appraise self-medication. *Addiction*, 2013, 108.4 : 659-667.
- [7] DARKE, Shane, et al. Patterns and correlates of attempted suicide by heroin users over a 3-year period : findings from the Australian treatment outcome study. *Drug and alcohol dependence*, 2007, 87.2-3 : 146-152.
- [8] DEGENHARDT, Louisa; HALL, Wayne. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *The Lancet*, 2012, 379.9810 : 55-70.

- [9] FALCONET, Hugo, et al. Modéliser la propagation d'une épidémie. *sous la direction d'Amandine Veber et Vincent Calvez*. thèse, 2015.
- [10] FANG, Bin, et al. Global asymptotic properties of a heroin epidemic model with treat-age. *Applied Mathematics and Computation*, 2015, 263 : 315-331.
- [11] GAFF, Holly D. ; SCHAEFER, Elsa ; LENHART, Suzanne. Use of optimal control models to predict treatment time for managing tick-borne disease. *Journal of Biological Dynamics*, 2011, 5.5 : 517-530.
- [12] GAMKRELIDZE, R. V. ; PONTRJAGIN, Lev Semenovich ; BOLTJANSKIJ, Vladimir Grigor'evic. *The mathematical theory of optimal processes*. Macmillan Company, 1964.
- [13] GOYAL, Pawan ; BENNER, Peter. Discovery of nonlinear dynamical systems using a Runge-Kutta inspired dictionary-based sparse regression approach. *Proceedings of the Royal Society A*, 2022, 478.2262 : 20210883.
- [14] HUBBARD, John H ; WEST, Beverly H. *Differential equations : a dynamical systems approach : higher-dimensional systems*. Springer Science and Business Media, 2012.
- [15] JOSHI, Hem Raj, et al. Optimal control of an SIR model with changing behavior through an education campaign. 2015.
- [16] KASSA, Semu Mitiku ; OUHINO, Aziz. The impact of self-protective measures in the optimal interventions for controlling infectious diseases of human population. *Journal of mathematical biology*, 2015, 70 : 213-236.
- [17] KHAN, Asaf, et al. Optimal control strategies for a heroin epidemic model with age-dependent susceptibility and recovery-age. *AIMS Mathematics*, 2021, 6.2 : 1377-1394.
- [18] KHALIL, Hassan K. *Nonlinear Systems : Hauptbd*. Prentice Hall, 2002.
- [19] LI, Xiaoming ; ZHOU, Yong ; STANTON, Bonita. Illicit drug initiation among institutionalized drug users in China. *Addiction*, 2002, 97.5 : 575-582.

- [20] LIPARI, Rachel N.; HUGHES, Arthur. Trends in heroin use in the United States : 2002 to 2013. 2016.
- [21] MOMOH, Abdulfatai A.; FÜGENSCHUH, Armin. Optimal control of intervention strategies and cost effectiveness analysis for a Zika virus model. *Operations Research for Health Care*, 2018, 18 : 99-111.
- [22] NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, et al. National Institute of Drug Abuse. *Overdose death rates. Available at :)(Accessed August 10, 2016) <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates> View in Article, 2017.*
- [23] NERSESOV, Sergey G.; HADDAD, Wassim M. On the stability and control of nonlinear dynamical systems via vector Lyapunov functions. *IEEE Transactions on automatic control*, 2006, 51.2 : 203-215.
- [24] NIDA InfoFacts. Heroin. [cited 2018 Jan]. Available from : <http://www.nida.nih.gov/infofacts/heroin.html>
- [25] RAJASEKAR, S. P.; PITCHAIMANI, M.; ZHU, Quanxin. Dynamic threshold probe of stochastic SIR model with saturated incidence rate and saturated treatment function. *Physica A : Statistical Mechanics and its Applications*, 2019, 535 : 122300.
- [26] ROSA, Silvério; TORRES, Delfim FM. Optimal control and sensitivity analysis of a fractional order TB model. *arXiv preprint arXiv :1812.04507*, 2018.
- [27] SAHA, Sangeeta; SAMANTA, G. P. Synthetic drugs transmission. *Letters in Biomathematics*, 2019, 6.2 : 1-31.
- [28] SAHA, Sangeeta; SAMANTA, G. P. Modelling and optimal control of HIV/AIDS prevention through PrEP and limited treatment. *Physica A : Statistical Mechanics and its Applications*, 2019, 516 : 280-307.
- [29] SHAND, Fiona L.; DEGENHARDT, Louisa; SLADE, Tim, et al. Sex differences amongst dependent heroin users : histories, clinical characteristics and predictors of other substance dependence. *Addictive behaviors*, 2011,

36.1-2 : 27-36.

- [30] SOWNDARRAJAN, Puthur Thangaraj, et al. Optimal control of a heroin epidemic mathematical model. *Optimization*, 2022, 71.11 : 3107-3131.
- [31] VAN DEN DRIESSCHE, Pauline; WATMOUGH, James. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*, 2002, 180.1-2 : 29-48.
- [32] WANG, Xiaoyan; YANG, Junyuan; LI, Xuezhi. Dynamics of a heroin epidemic model with very population. *Applied Mathematics*, 2011, 2.6 : 732.
- [33] WANG, Xiaoshen. A simple proof of Descartes's rule of signs. *The American Mathematical Monthly*, 2004, 111.6 : 525.
- [34] WANGARI, Isaac Mwangi; STONE, Lewi. Analysis of a heroin epidemic model with saturated treatment function. *Journal of Applied Mathematics*, 2017, 2017.
- [35] WHITE, Emma; COMISKEY, Catherine. Heroin epidemics, treatment and ODE modelling. *Mathematical biosciences*, 2007, 208.1 : 312-324.
- [36] ZAMAN, Gul; SAITO, Yasuhisa; KHAN, Madad. Optimal vaccination of an endemic model with variable infectivity and infinite delay. *Zeitschrift für Naturforschung A*, 2013, 68.10-11 : 677-685.