

La modélisation dynamique en épidémiologie

1. Problématique de l'épidémiologie
2. Modélisation
3. Analyse du système

La modélisation dynamique en épidémiologie

1. **Problématique de l'épidémiologie**
2. Modélisation
3. Analyse du système

Pourquoi des études en épidémiologie?

- **Maladies infectieuses (M.I.): Toujours une cause majeure de mortalité**
 - Humaine (14 à 17 millions de morts.an⁻¹)
 - Animale
- **Recrudescence des M.I. depuis 1980**
 - Emergence de nouvelles maladies (Grippe Aviaire, Chikungunya...)
 - Réémergence de maladies (Tuberculose...)



M.I. inhérentes à la vie ⇒ relance l'étude sur les M.I.

Objectifs des études en épidémiologie

- **Comprendre:**

- l'apparition des M.I.
- les stratégies des pathogènes
- la dynamique des systèmes hôte-parasite

- **afin de:**

- prévoir le nombre de malades
- estimer l'efficacité de mesures de contrôle (vaccination...)

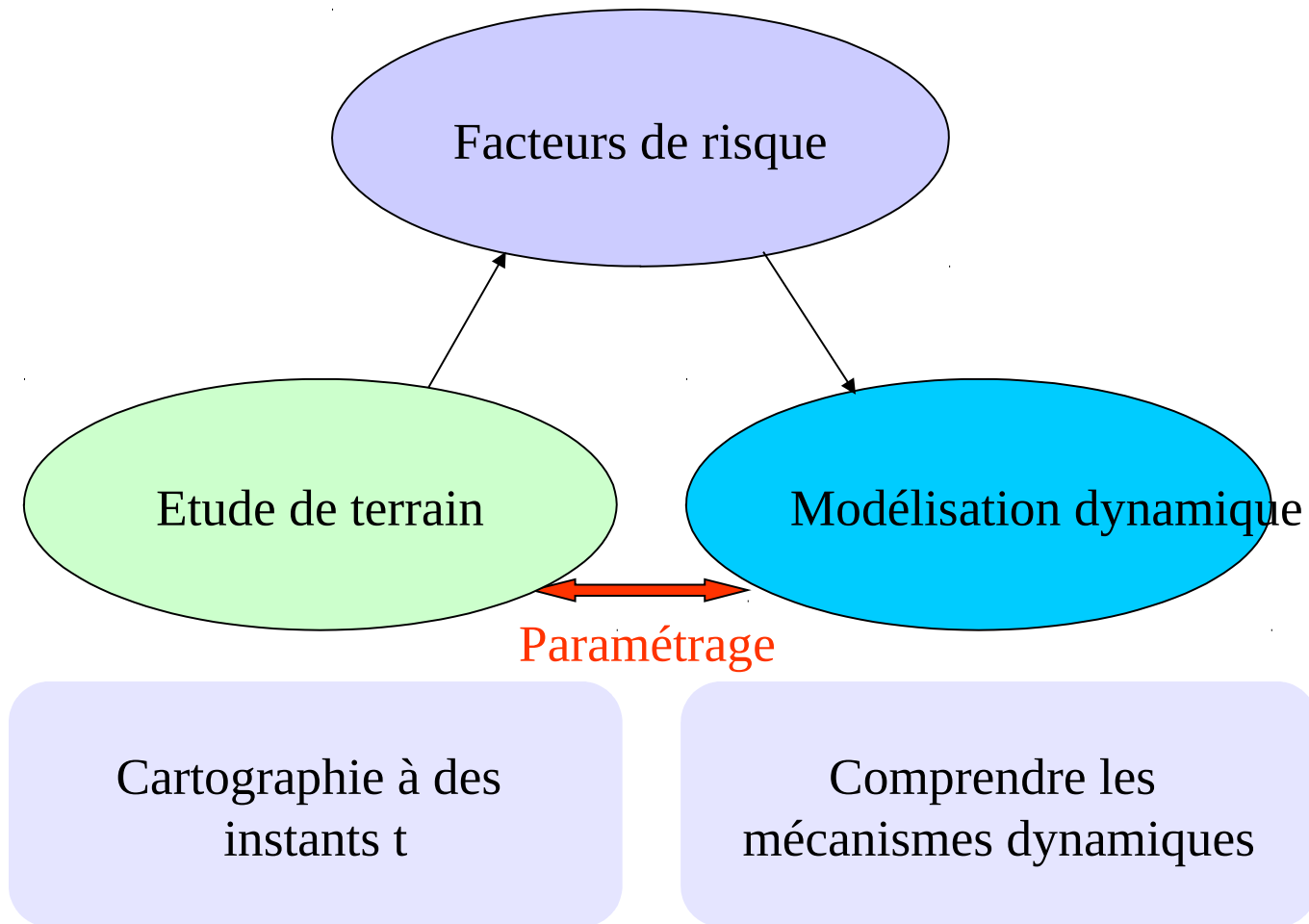


Ne peuvent être observés directement \Rightarrow Modèles mathématiques

La modélisation dynamique en épidémiologie

1. Problématique de l'épidémiologie
2. **Modélisation**
3. Analyse du système

Hypothèses sous-jacentes et paramétrage du modèle



Spécificité des systèmes hôte-parasite

- **Eléments nécessaires à la construction d'un modèle:**
 - dynamique démographique des hôtes
 - dynamique de propagation du parasite
- **Il faut donc modéliser:**
 - l'ensemble des entrées et des sorties d'hôtes dans la population au cours du temps
 - la transmission du parasite entre les hôtes infectés et les hôtes sensibles au cours du temps
 - les éventuels effets et guérison de la maladie

Démarche de modélisation

- Identification de la question biologique
impact de la maladie, efficacité de la vaccination...
- Formulation des hypothèses et construction du modèle
choix du type de modèle, choix des compartiments, formes de la démographie et de la transmission, mise en équations...
- Exploitation du modèle
étude analytique du R_0 , des équilibres, de la stabilité des équilibres
détermination des valeurs numériques des paramètres...
- Discussion des résultats
cohérence des résultats avec la réalité; critique éventuelle du modèle en vue d'une amélioration, formulation de nouvelles questions biologiques...

Un modèle doit être simple, réaliste et généralisable \Rightarrow **compromis**

Les différents types de modèles mathématiques

- Ils peuvent être:
 - en temps **discret** ou en temps **continu**
 - **déterministes** (sans fluctuations aléatoires des paramètres et/ou variables) ou **stochastiques** (avec fluctuations)

- Ici, modèle en temps continu déterministe car:

- échelle de temps **courte de certains** événements (transmission...)
- recherche du comportement **moyen** avant de complexifier



Modèle en compartiments, très classique en épidémiologie

⇒ Le choix des compartiments découle des hypothèses retenues

Modèle en compartiments et équations différentielles (1/2)

- **Caractéristiques:**

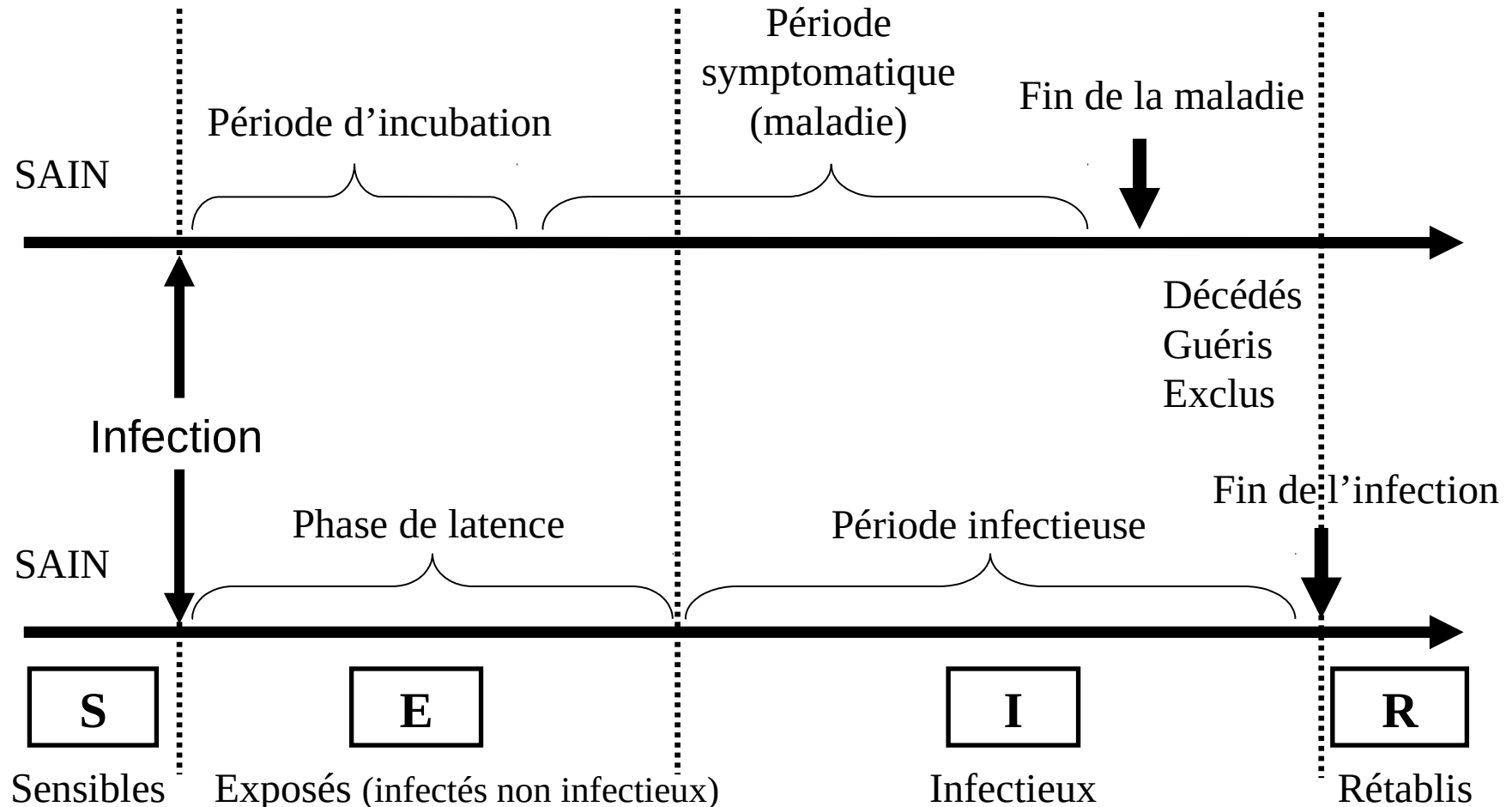
- individus répartis en \neq classes (compartiments)
- tous les individus d'une classe donnée sont équivalents
- les entrées et sorties des compartiments sont des flux d'individus

- **Cas d'un modèle déterministe:**

- ici, l'évolution du système dans le temps est complètement déterminée par le système d'équations différentielles et les conditions initiales
⇒ pas d'aléas dans la survenue des événements
- ce modèle est utile dans l'étude du comportement moyen du système

Dynamique de l'infection et choix des compartiments

Ne pas confondre maladie et pathogène pour la dynamique!



Caractéristiques de l'infection

- **Virulence**

- Aptitude du parasite à provoquer des troubles chez l'hôte :
 - mortalité additive provoquée par l'infection
 - pathologie
 - baisse de la fertilité
 - ...
- Caractéristique de l'interaction hôte-parasite
(« sous-produit » de l'exploitation de l'hôte par le parasite)

- **Mode de transmission du parasite**

- **contagion directe**: horizontale vs verticale (de la mère à l'enfant)
- **contagion indirecte**: eau, sol, arthropode non hématophage
- par **vecteur**: arthropode

Modèle en compartiments et équations différentielles (2/2)

- **Vocabulaire:**

- **flux** : quantité passant d'un compartiment à un autre, représentée sur nos schémas par une flèche
s'exprime ici en nombre d'individus/unité de temps

- **taux** : pour un flux considéré, proportion du compartiment de départ concernée par unité de temps

ex: taux de mortalité m d'une population de taille N signifie qu'à chaque instant le flux sortant de la population est $m.N$

- **temps de séjour moyen dans un compartiment:**
c'est l'inverse du taux de sortie de ce compartiment

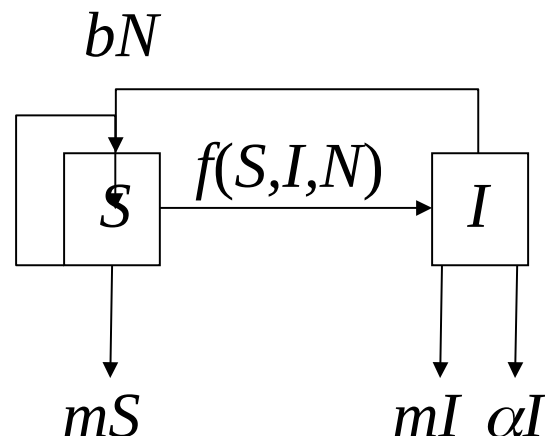
ex: si m est le taux de mortalité, le temps de séjour moyen dans la population est $1/m$. Rem: dans cet exemple, $1/m$ est donc l'espérance de vie!

Etude de l'exemple d'une infection chronique

- **Hypothèses**

- Population hôte close
- Paramètres démographiques de l'hôte : natalité b , mortalité m
- Transmission directe dont la fonction de transmission est $FT = f(S, I, N)$
- Pas de guérison, donc pas d'acquisition d'immunité de long-terme
- Surmortalité des individus infectieux au taux α
- *Exemple de maladie rassemblant ces caractéristiques?*

- **Schéma du modèle:**



Etude de l'exemple d'une infection chronique

- **Ecriture du système d'équations différentielles**
 - Obtenu en écrivant, pour chaque compartiment:
dérivée de effectif = somme des flux entrants moins somme des flux sortant
 - Il traduit l'évolution des effectifs des compartiments au cours du temps
 - Il permet d'obtenir la dynamique du système au cours du temps

Dans notre exemple, il est le suivant:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = b \cdot (S + I) - m \cdot S - f(S, I, N) \\ \frac{dI}{dt} = f(S, I, N) - (m + \alpha) \cdot I \end{cases}$$

Fonction d'incidence (1/2)

- **Incidence** : c'est le nombre de nouveaux cas d'infection ou de maladie observés par unité de temps

Dans le modèle :

$$\boxed{S} \xrightarrow{f(S,I,N)} \boxed{I}$$

l'incidence vaut $f(S,I,N)$ et f est appelée **fonction d'incidence**.

- **Taux individuel de contact efficace λ** : $\lambda(N) = c(N) \cdot e_c \cdot e_d$, où:

- $c(N)$ = fréquence individuelle des contacts à risque
- e_c = proportion des contacts à risque avec un I conduisant à la contamination du S
- e_d = proportion des contaminations aboutissant au développement du virus dans son nouvel hôte

Donc:
$$\boxed{f(S,I,N) = \lambda(N) \cdot \frac{I}{N} \cdot S}$$

$\lambda(N)$: Taux de contact efficace
 $\frac{I}{N}$: Proportion des contacts se faisant avec un infectieux
 S : Nombre de sensibles pouvant être infectés

Fonction d'incidence (2/2)

- Représentation de la transmission de l'agent infectieux :**

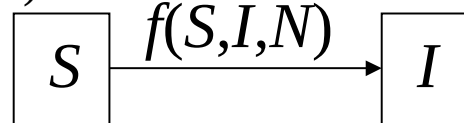
les 2 types de représentation classiques

Action de masse: $\lambda(N) = \beta \cdot N$

➤ la fréquence des contacts est proportionnelle à la taille ou à la densité de la population $c(N) = c \cdot N$

$$f(S, I, N) = \beta \cdot S \cdot I$$

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta \cdot S \cdot I \\ \frac{dI}{dt} = \beta \cdot S \cdot I \end{cases}$$



$$f(S, I, N) = \lambda(N) \cdot \frac{I}{N} \cdot S$$

ou

Mélange proportionné: $\lambda(N) = \beta$

➤ la fréquence des contacts est indépendante de la taille ou de la densité de la population: $c(N) = c$

$$f(S, I, N) = \beta \cdot S \cdot \frac{I}{N}$$

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\frac{\beta \cdot S \cdot I}{S + I} \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta \cdot S \cdot I}{S + I} \end{cases}$$

Choix du modèle de fonction d'incidence

- **Mélange proportionné**
 - MST
- **Action de masse**
 - Transmission par aérosol
 - Transmises par vecteurs
- **Mélange des deux**
 - Transmises par contact agressif (à complexifier dans l'idéal)

Règles vaguement générales, à déterminer au cas par cas

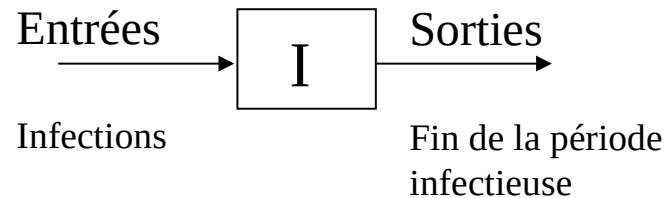
La modélisation dynamique en épidémiologie

1. Problématique de l'épidémiologie
2. Modélisation
3. Analyse du système

Étude de la propagation de la maladie (1/2)

- **Définition du R_0**

R_0 est le nombre d'infections générées par **1 individu** infecté au cours de sa période infectieuse, après son introduction dans une **population totalement sensible**.



Mathématiquement,

$$\begin{aligned}
 R_0 &= (\text{nb d'infections par unité de temps}) \times (\text{durée moyenne de la maladie}) \\
 &= (\text{flux entrant en } I) / (\text{flux sortant de } I), \text{ pour } \mathbf{I=1} \text{ et } \mathbf{S=N}
 \end{aligned}$$

R_0 est appelé **le nombre reproductif de base** (*basic reproduction number*)

Étude de la propagation de la maladie (2/2)

- **Si $R_0 > 1$**

Un infectieux va provoquer plusieurs cas de maladies avant de ne plus être contagieux: il y a **propagation de l'infection**, c'est-à-dire épidémie. Si au contraire $R_0 < 1$, la maladie va s'éteindre.

Mathématiquement, $R_0 > 1$ signifie:

(flux entrant en I) / (flux sortant de I) > 1 pour $I=1$ et $S=N$

(flux entrant en I) - (flux sortant de I) > 0 pour $I=1$ et $S=N$

$$\text{or, } \left. \frac{dI}{dt} \right|_{\substack{I=1 \\ S \approx N}} = (\text{flux entrant en I}) - (\text{flux sortant de I}) \text{ donc } \left. \frac{dI}{dt} \right|_{\substack{I=1 \\ S \approx N}} > 0$$

ce qui signifie que le nombre d'infectieux I augmente. Si au contraire $R_0 < 1$, $\left. \frac{dI}{dt} \right|_{\substack{I=1 \\ S \approx N}} < 0$ et la fonction I est décroissante.

On retrouve donc $R_0 > 1$ comme **condition pour qu'il y ait épidémie**.

Étude des équilibres: l'endémie est-elle possible?

- L'état du système à un instant t est caractérisé par les effectifs dans **chacune** des classes.
Ex: pour un modèle SIR, l'état à t est donné par le **triplet** $(S(t), I(t), R(t))$
- A l'équilibre, le système n'évolue plus, *i.e.* la variation d'effectif est nulle dans chacun des compartiments, donc toutes les dérivées sont nulles:
 (S^*, I^*, R^*) est point d'équilibre ssi
$$\begin{cases} \frac{dS}{dt}(S^*, I^*, R^*) = 0 \\ \frac{dI}{dt}(S^*, I^*, R^*) = 0 \\ \frac{dR}{dt}(S^*, I^*, R^*) = 0 \end{cases}$$
- Le maintien du pathogène dans la population hôte est possible s'il existe un état d'équilibre endémique, *i.e.* pour lequel $I^* \neq 0$.

Etude de l'exemple d'une infection chronique

- **Expression du R_0**

Calcul pour $I=1$ et $S \approx N$:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = b \cdot (S + I) - m \cdot S - \beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - (m + \alpha) \cdot I \end{cases}$$

$$R_0 = \frac{\beta \cdot S \cdot I}{(m + \alpha) \cdot I} \approx \frac{\beta \cdot N \cdot 1}{(m + \alpha) \cdot 1} = \frac{\beta \cdot N}{m + \alpha}$$

- **Recherche des points d'équilibre**

Calcul pour $dS/dt = dI/dt = 0$

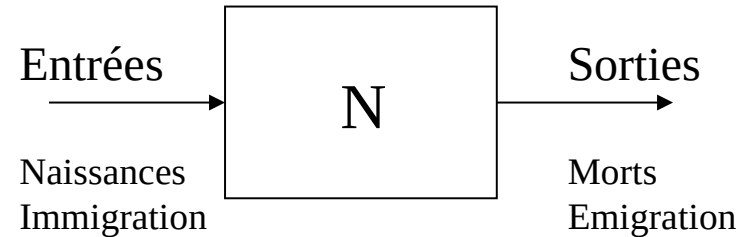
Deux points d'équilibre ici, $(S=0, I=0)$ et

$$\left(S^* = \frac{m + \alpha}{\beta}, I^* = \frac{(b - m) \cdot (m + \alpha)}{\beta \cdot (m + \alpha - b)} \right)$$

⇒ Mais le modèle démographique est peu réaliste...: gardez l'esprit critique!

Représentation de la démographie hôte (1/3)

- **Schéma du modèle:**



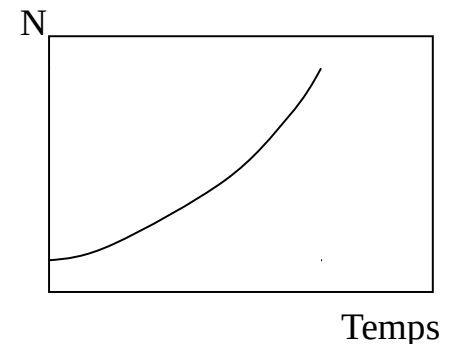
- **Temps continu \Rightarrow équations différentielles:**

- **Croissance exponentielle:**

- Exemple d'une population close (sans migrations)
- Soit des taux de natalité b et de mortalité m , alors:

$$\frac{dN}{dt} = bN - mN = (b - m)N = rN$$

- En intégrant, on trouve $N = N_0 e^{rt}$, la population croît exponentiellement. r est le taux de croissance



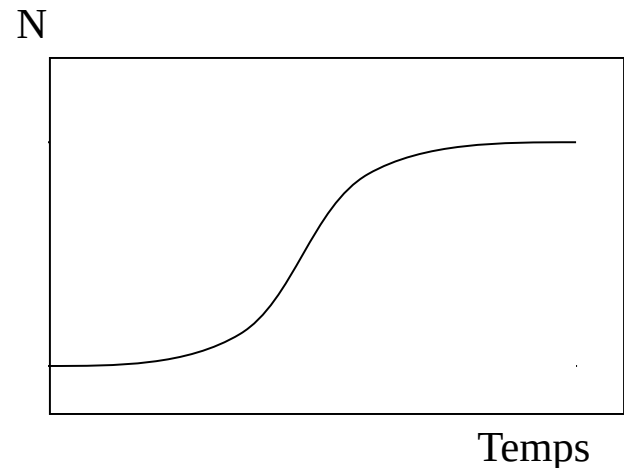
Représentation de la démographie hôte (2/3)

- **Croissance logistique:**

- en réalité, la croissance n'est pas infinie
- elle est ralentie à fortes densités (terme de frein)
- la régulation est densité-dépendante
- on définit une capacité d'accueil maximale du milieu (fonction des ressources, abris...), notée K

- l'équation devient
$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K} \right)$$

où $-rN/K$ est le terme de frein



Représentation de la démographie hôte (3/3)

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = b \cdot (S + I) - m \cdot S - \beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - (m + \alpha) \cdot I \end{cases}$$



Introduction de densité dépendance:

$$m(N) = m_0 + aN$$

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = b \cdot (S + I) - (m_0 + a(S + I)) \cdot S - \beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - (m_0 + a(S + I) + \alpha) \cdot I \end{cases}$$

Stabilité des équilibres

- L'existence d'un équilibre ne signifie pas qu'on l'atteint nécessairement.

Pour être réaliste biologiquement, *i.e.* une bonne approximation de la réalité, un équilibre doit être **stable**: on vérifie qu'à proximité de cet équilibre on ne s'en éloigne pas trop.

- Pour tester si un équilibre est stable, on calcule la **Jacobienne**, matrice des dérivées partielles.

Ex: ici, dans un modèle SIR:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = f(S, I, R) \\ \frac{dI}{dt} = g(S, I, R) \\ \frac{dR}{dt} = h(S, I, R) \end{cases} \quad J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial S} & \frac{\partial f}{\partial I} & \frac{\partial f}{\partial R} \\ \frac{\partial g}{\partial S} & \frac{\partial g}{\partial I} & \frac{\partial g}{\partial R} \\ \frac{\partial h}{\partial S} & \frac{\partial h}{\partial I} & \frac{\partial h}{\partial R} \end{pmatrix}$$

On regarde ensuite **les signes des valeurs propres de $J(S^*, I^*, R^*)$** , où (S^*, I^*, R^*) est l'équilibre dont on étudie la stabilité :

- si toutes les valeurs propres sont de partie réelle < 0 \Rightarrow STABILITE
- si au moins une valeur propre est de partie réelle > 0 \Rightarrow INSTABILITE