

Rapport Modélisation en Epidémiologie

Kevyn Raynal

Clément Violet

Semestre 9 — Master MODE

Objectif du modèle

L'objectif de ce modèle est d'observer la dynamique de la transmission de la dengue par le moustique *Aedes albopictus*. Cette maladie infectieuse menace chaque année près de 40% de la population mondiale et infecte chaque année entre 50 et 100 millions de personnes selon l'OMS. L'originalité de ce modèle est qu'il ne s'intéresse pas à la principale espèce de moustique vecteur de la dengue qui est *Aedes aegypti*. Si les auteurs préfèrent s'intéresser à *Aedes albopictus*, c'est parce que cette espèce a été la cause de plusieurs épidémies de dengue, cette espèce est plus difficile à contrôler, elle a un taux de morsure supérieur et est plus compétitive qu'*A. aegypti*.

Les auteurs ont créé un premier modèle en couplant un modèle classique SEIR pour modéliser la dynamique de l'infection chez l'Homme avec un modèle SEI pour modéliser la dynamique de la maladie chez le vecteur.

Le modèle de dynamique chez l'Homme est le suivant :

$$\frac{dH_s}{dt} = \lambda H_t - H_s \left(\frac{cV_i}{H_t} + \mu_h \right) \quad (1)$$

$$\frac{dH_e}{dt} = H_s \frac{cV_i}{H_t} - H_e (\tau_{exh} + \mu_h) \quad (2)$$

$$\frac{dH_i}{dt} = H_e \tau_{exh} - H_i (\tau_{ih} + \alpha + \mu_h) \quad (3)$$

$$\frac{dH_r}{dt} = H_i (\tau_{ih}) - \mu_h H_r \quad (4)$$

Avec les équations 1, 2, 3, 4 faisant référence respectivement au nombre de personnes sensibles, exposées, infectées, immunisées. Le modèle de dynamique épidémiologique pour le moustique est celui-ci :

$$\frac{dV_s}{dt} = \mu_a V_t - V_s \left(\frac{cH_i}{H_t} + m u_a \right) \quad (5)$$

$$\frac{dV_e}{dt} = V_s \frac{cH_i}{H_t} - V_e (\tau_{ex\nu} + \mu_a) \quad (6)$$

$$\frac{dV_i}{dt} = V_e \tau_{ex\nu} - \mu_a V_i \quad (7)$$

Les équations 5, 6, 7 font quant à elles référence respectivement aux moustiques sensibles, exposés et infectés.

Les paramètres de ce modèle sont présentés dans le tableau 1 adapté de Erickson et al. (2010).

Table 1: Paramètres utilisés pour construire le modèle
1.

Nom de la variable	Variable	Valeur
Taux de croissance de la population humaine	λ	$5,8 \times 10^{-5}$
Taux de mortalité humaine	μ_h	1/28000 jours
Pourcentage journalier de vecteur nécessitant un second repas	s_f	0.03
Probabilité de mordre un humain	b_h	0,3
Probabilité de transmettre la dengue	t_p	0,4
Probabilité de contact	c	$b_h \times t_p$
Inverse du temps d'exposition de l'hôte	τ_{exh}	1/10 jours
Taux de mortalité des hôtes de la dengue	α	0,003
Inverse du temps d'infection de l'hôte	τ_{ih}	1/4 jours
Oeufs par ponte	e_p	30
Inverse du temps de développement des oeufs	τ_e	0,361
Taux de mortalité des oeufs	μ_e	0,05
Terme de capacité de charge	K	10^{-3}
Inverse du temps de développement des larves	τ_l	0,134
Taux de mortalité des larves	μ_l	0.025
Inverse du temps de développement des nymphes	τ_p	0,342
Taux de mortalité des nymphes	μ_p	0,0025
Inverse du temps de développement des adultes immatures	τ_i	1
Taux de mortalité des adultes	μ_a	0,0501
Inverse du temps d'exposition du vecteur	$\tau_{ex\nu}$	1/9 jours
Temps de nourrissage ou de gestation	τ_g	0.401
Inverse du temps de reproduction	τ_r	1

Ce premier modèle relativement simple a été ensuite largement modifié par les auteurs. Ces derniers ont créé un second modèle en divisant le cycle de vie du moustique *A. aegypti* en six stades de vie distincts :

1. Oeufs ;
2. Larves ;
3. Nymphes ;
4. Adultes immatures ;

5. Adultes en gestation ;
6. Adultes capable de se reproduire.

Seuls les deux derniers stades de ce cycle de vie peuvent donner lieu à l'infection d'un être humain sensible. En effet, les femelles ayant atteint ces stades de vies doivent consommer du sang pour pouvoir assurer la survie de leurs oeufs. Ce second modèle a été évalué par les auteurs à une température constante de 25°C.

Dans un troisième temps, les auteurs de cet article ont modifié ce troisième modèle pour influencer certaines variables contrôlant le modèle 2. Les variables influencées par la température sont :

- Le temps de développement des oeufs ;
- Le temps de développement des larves ;
- Le temps de gestation des oeufs ;
- Le taux de mortalité des adultes.

Pour réaliser ces trois modèles, auteurs de cet article se basent sur quatre hypothèses :

- La population a une exposition homogène aux moustiques ;
- Il n'y a pas de migration humaine ;
- Il n'y a pas de migration de vecteur ;
- Il n'existe qu'un seul sérotype de la dengue.

L'hypothèse la plus contraignante pour le modèle est la dernière. Il existe en réalité plusieurs sérotypes pour ce virus. Or, si une personne a déjà été infectée par le passé elle devrait se trouver dans le compartiment immunisé et non pas susceptible. De plus, une personne déjà infectée par un sérotype peut être infecté par un autre sérotype. Si cette hypothèse était relaxée, elle complexifierait grandement les équations concernant les compartiments susceptibles et immunisés.

Reproductibilité de l'article

Pour ce projet, nous avons essayé de reproduire les principaux résultats de cet article à savoir les principaux graphiques de ce modèle. Le premier modèle a été codé en R, puisque le nombre d'équations est relativement restreint.

C'est en essayant de coder par nous-mêmes ce modèle que nous avons rencontré les points négatifs de cet article : la reproductibilité. Bien que les équations soient relativement simples dans le premier modèle, il existe déjà des erreurs de mise en page concernant les équations. Ces erreurs ont été facilement contournées grâce aux autres modèles de l'article qui ne sont qu'une extension du premier. Néanmoins, corriger ces premières erreurs n'a pas été suffisant pour faire fonctionner ce premier modèle : il y avait d'autres erreurs plus insidieuses.

Le tableau décrivant les valeurs des différents paramètres présenté dans l'article contient lui aussi des erreurs de mise en page, nous avons fait le choix de présenter un tableau corrigé (Tab. 1 1).

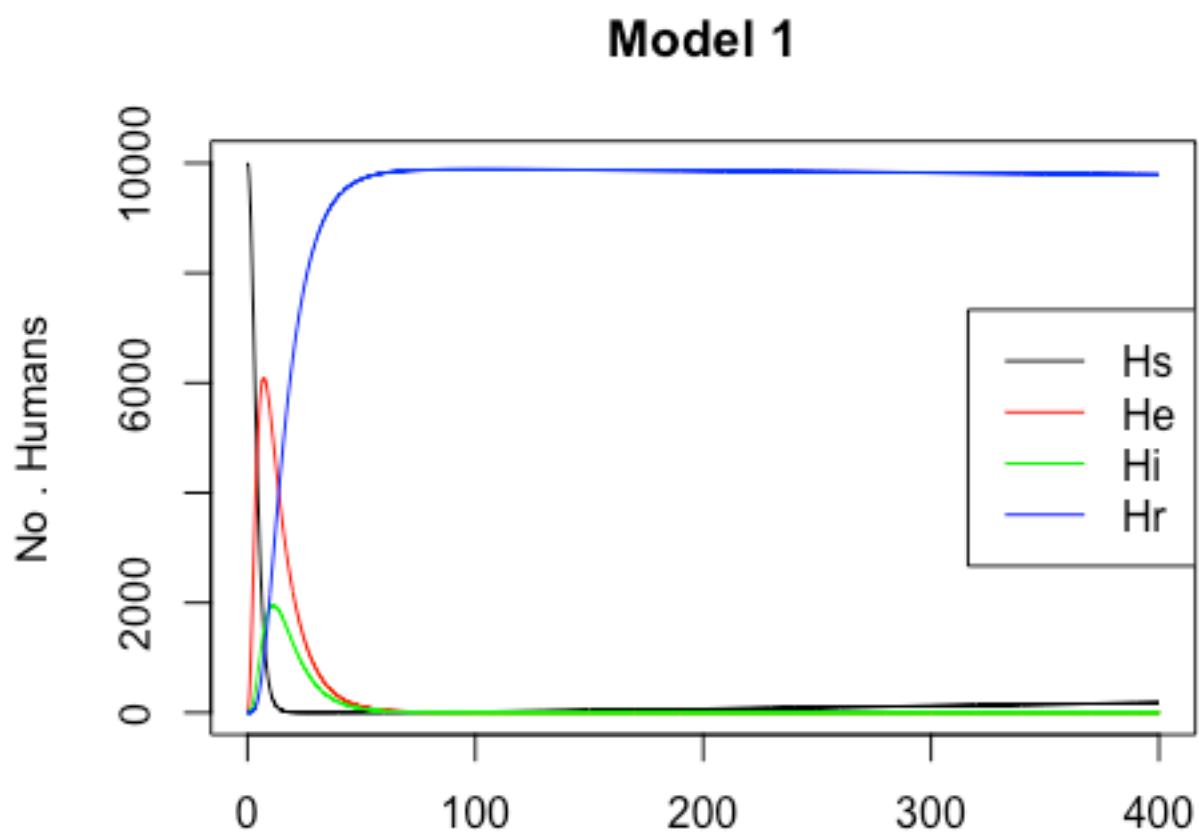


Figure 1: Reproduction de la figure 3c de l'article.

Le premier modèle ne contenait qu'une seule erreur dans les paramètres, mais la trouver nous a pris plusieurs heures. La correction quant à elle était simple à mettre en place. Finalement, nous avons réussi à recréer les résultats pour ce premier modèle (Fig. 1).

Pour le modèle 2, nous n'avons pas réussi à reproduire les résultats des auteurs, car nous avons décelé dans les équations pas moins de 6 fautes différentes. Nous avons essayé de les corriger au mieux, mais nos résultats ne convergent pas vers ceux trouvés par les auteurs (Fig. 2).

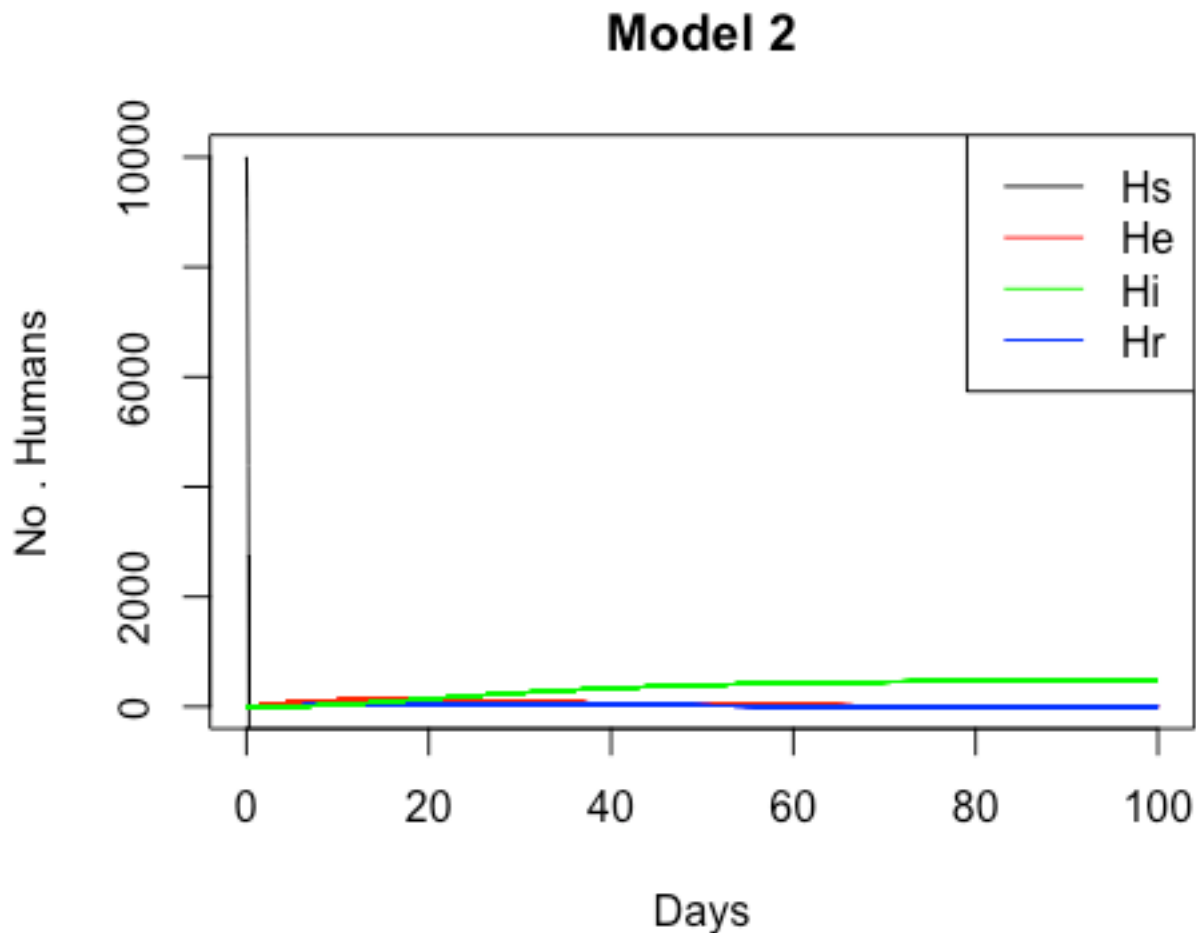


Figure 2: Résultats du modèle 2

Il est possible que nos corrections soient également erronées, ou bien alors qu'il y ait d'autres erreurs dans les paramètres du modèle. Certains paramètres sont des fonctions dépendantes de la température. Or l'article ne contient pas ces fonctions mathématiques. L'article contient uniquement leurs images pour une température de 25°C. Nous supposons qu'il y a également des erreurs de typographie pour les images de ces fonctions. Pour les paramètres concernés, nous avons essayé de nombreuses autres valeurs, mais aucune ne convenait. Les auteurs indiquent seulement que nous pouvons trouver ces équations dans le mémoire de master de l'auteur principal. Cependant, aucune version de ce mémoire n'est disponible en ligne.

Pour le dernier modèle, même s'il nous avait été possible de faire fonctionner le deuxième mod-

èle, nous n'aurions pas pu le reproduire. En effet, les auteurs de cet article expliquent avoir fait varier la température grâce à la température de l'air moyenne de la ville de Lubbock au Texas. Bien que ces données soient disponibles sur internet, le fait de ne pas avoir accès aux fonctions mathématiques dont les images servent de paramètres aux modèles 2 et 3 nous empêche de les reproduire.

Modélisation complémentaire

Nous avons choisi d'effectuer une analyse de sensibilité car celle-ci permet de valider le modèle utilisé, d'identifier les paramètres les plus influents et éventuellement de simplifier le modèle par exemple. La méthode de Morris (Morris 1991) a été choisie car c'est une méthode qui ne requiert pas d'hypothèse concernant le modèle et qui est peu coûteuse en simulations et est une méthode de screening plus représentative que l'OAT par exemple. En effet, les trajectoires sont choisies aléatoirement et l'exploration de l'espace est différente et plus satisfaisante que l'OAT. Nous avons librement adapté le script du site nanhung.rbind.io (2018) à notre modèle. En effet, après avoir essayé de développer nous-même l'analyse de sensibilité, celle-ci s'est révélée infructueuse. Nous avons donc choisi d'opter cette approche qui ne s'est cependant pas finalisé sur des résultats concluants non plus. Effectivement, nous n'avons pas réussi à régler les erreurs sorties lors de l'exécution du script.

Synthèse

La tentative de reproduire les résultats de cet article scientifique nous a permis de nous confronter à un problème qui fait grand bruit dans la communauté scientifique : la crise de la reproductibilité (Baker 2016). Nous avons échoué à pouvoir reproduire l'ensemble des résultats de cet article.

Ce travail nous a permis de nous rendre compte qu'écrire un article n'est pas seulement présenter les résultats de ses travaux. Cela va au-delà en permettant à tout chercheur de reproduire les résultats obtenus. Il faut donc prendre le plus grand soin à vérifier que toutes les données nécessaires sont facilement disponibles : équations, code source, tout devrait être en libre accès. De plus, lors du processus de publication, chaque chercheur devrait relire avec attention les épreuves envoyées par l'éditeur de la revue afin de s'assurer qu'aucune erreur de mise en page n'empêcherait de reproduire les résultats.

Bibliographie

Baker. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature*. Springer Science; Business Media LLC; 533:452-4.

Erickson et al. A dengue model with a dynamic aedes albopictus vector population. *Ecological Modelling*. Elsevier BV; 221:2899-908.

Morris. Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Technometrics*. JS-TOR; 33:161.

(2018). Sensitivity analysis for pbpk model [Internet]. *Nan Hung*.