

Introduction à l'épidémiologie mathématique

CIMAD N'Djaména 2025 – Cours 01

Julien Arino

Département de mathématiques @ Université du Manitoba
Institut Maud Menten @ PIMS

julien.arino@umanitoba.ca

23 novembre 2025

The University of Manitoba campuses are located on original lands of Anishinaabeg, Ininew, Anisininew, Dakota and Dene peoples, and on the National Homeland of the Red River Métis. We respect the Treaties that were made on these territories, we acknowledge the harms and mistakes of the past, and we dedicate ourselves to move forward in partnership with Indigenous communities in a spirit of Reconciliation and collaboration.

Outline

Épidémiologie mathématique

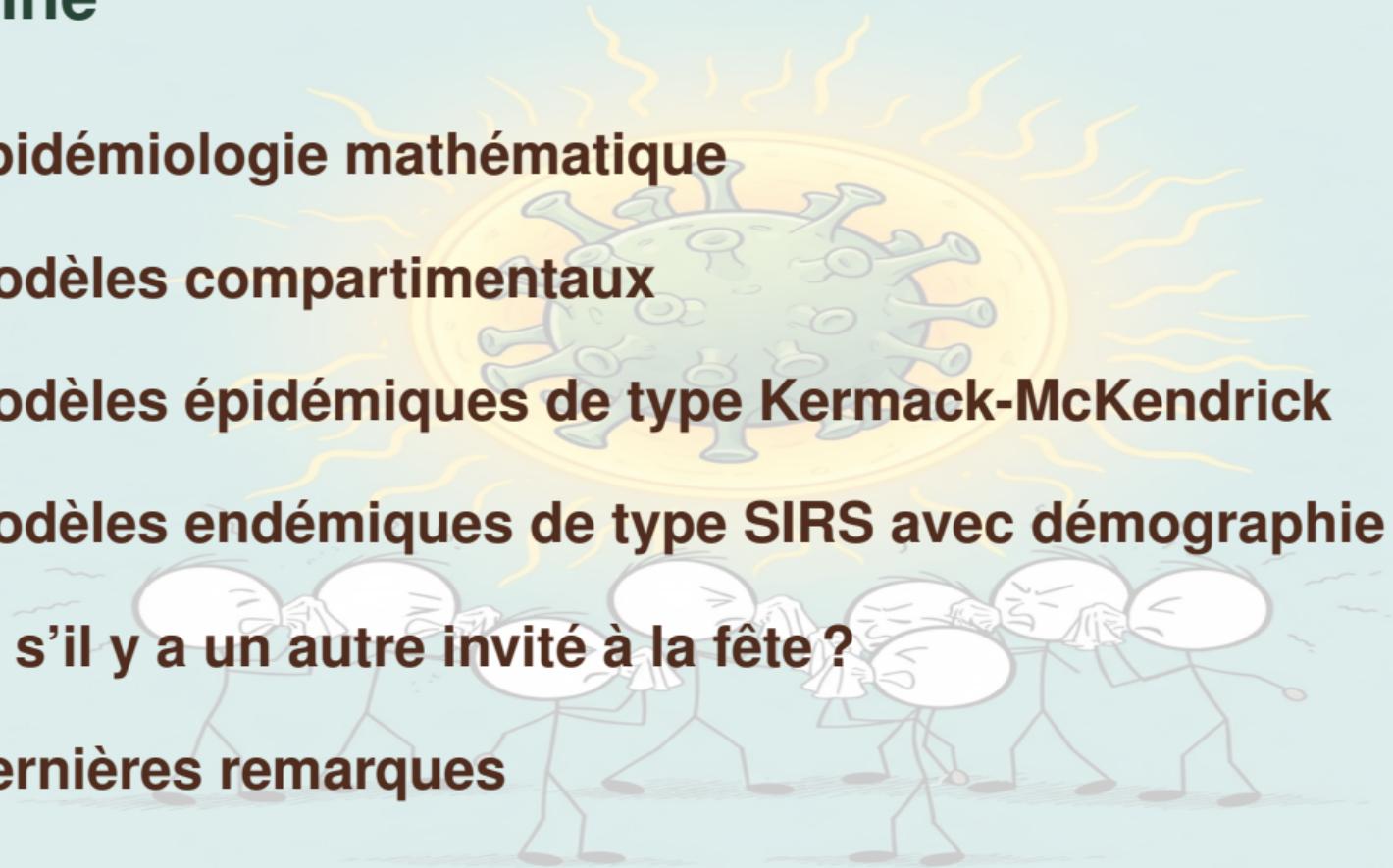
Modèles compartimentaux

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

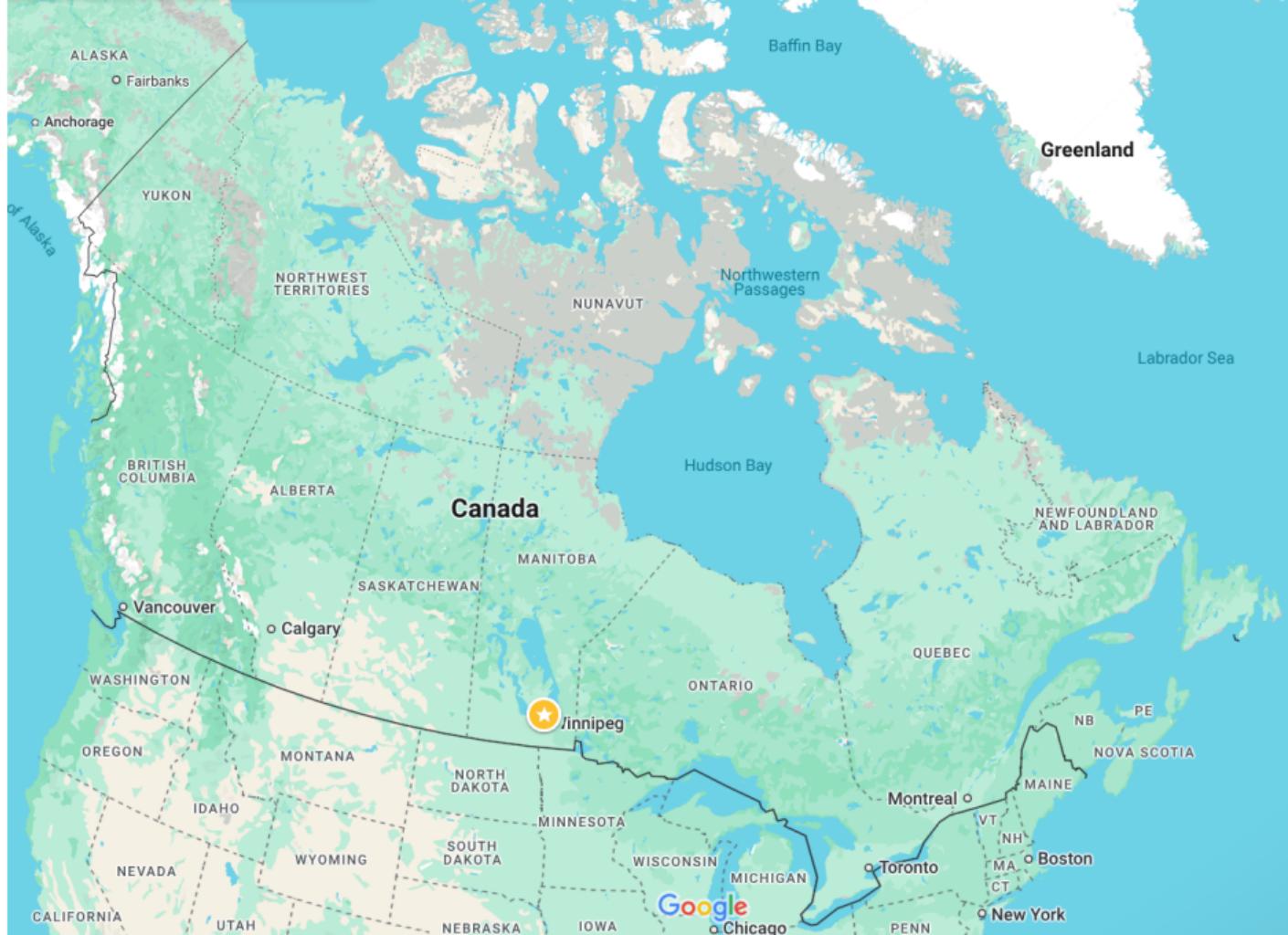
Et s'il y a un autre invité à la fête ?

Dernières remarques



D'où je viens (physiquement)

- ▶ Winnipeg (850K agglomération) est la capitale du Manitoba (1,5 million)
- ▶ Winnipeg (cri de l'ouest pour “eau boueuse”)
- ▶ 12,5% de la population est autochtone (Premières Nations, Métis, Inuits), 11,6% asiatiques du sud-est, 7,8% asiatiques du sud, 5% africains, 3,5% asiatiques de l'est. Le tagalog est la deuxième langue maternelle la plus courante. 25,4% des habitants sont nés hors du Canada
- ▶ L'Université du Manitoba a été fondée en 1877 (le Collège universitaire de Saint-Boniface - maintenant Université de Saint Boniface - a été fondé en 1818). UM a >30K étudiants, fait partie du U15. Étroitement associée au Laboratoire national de microbiologie (le seul BSL 4 du Canada)



Climate data for Winnipeg (Winnipeg James Armstrong Richardson International Airport)													[hide]
WMO ID: 71852; coordinates 49°55'N 97°14'W; elevation: 238.7 m (783 ft); 1991–2020 normals, extremes 1872–present [a]													
Month	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Year
Record high humidex	6.3	11.1	28.0	34.1	40.2	46.1	47.3	45.5	45.9	34.3	23.9	9.3	47.3
Record high °C (°F)	7.8 (46.0)	11.7 (53.1)	23.7 (74.7)	34.3 (93.7)	37.8 (100.0)	38.3 (100.9)	42.2 (108.0)	40.6 (105.1)	38.8 (101.8)	31.1 (88.0)	23.9 (75.0)	11.7 (53.1)	42.2 (108.0)
Mean daily maximum °C (°F)	-11.4 (11.5)	-8.8 (16.2)	-0.9 (30.4)	10.0 (50.0)	18.1 (64.6)	23.3 (73.9)	25.8 (78.4)	25.4 (77.7)	19.6 (67.3)	10.4 (50.7)	0.1 (32.2)	-8.2 (17.2)	8.6 (47.5)
Daily mean °C (°F)	-16.3 (2.7)	-14.1 (6.6)	-6.1 (21.0)	3.8 (38.8)	11.1 (52.0)	17.1 (62.8)	19.5 (67.1)	18.7 (65.7)	13.3 (55.9)	5.1 (41.2)	-4.4 (24.1)	-12.7 (9.1)	2.9 (37.2)
Mean daily minimum °C (°F)	-21.2 (-6.2)	-19.3 (-2.7)	-11.2 (11.8)	-2.5 (27.5)	4.2 (39.6)	10.9 (51.6)	13.2 (55.8)	11.9 (53.4)	6.9 (44.4)	-0.2 (31.6)	-8.8 (16.2)	-17.3 (0.9)	-2.8 (27.0)
Record low °C (°F)	-44.4 (-47.9)	-45.0 (-49.0)	-38.9 (-38.0)	-27.8 (-18.0)	-11.7 (10.9)	-6.1 (21.0)	1.1 (34.0)	-1.1 (30.0)	-8.3 (17.1)	-20.6 (-5.1)	-36.7 (-34.1)	-47.8 (-54.0)	-47.8 (-54.0)
Record low wind chill	-56.4	-57.1	-49.4	-35.8	-20.8	-7.9	0.0	0.0	-11.5	-24.2	-48.1	-50.6	-57.1
Average precipitation mm (inches)	18.0 (0.71)	13.3 (0.52)	25.5 (1.00)	32.5 (1.28)	69.5 (2.74)	74.3 (2.93)	76.6 (3.02)	74.3 (2.93)	53.2 (2.09)	38.1 (1.50)	24.7 (0.97)	19.4 (0.76)	519.2 (20.44)
Average rainfall mm (inches)	0.2 (0.01)	3.8 (0.15)	8.8 (0.35)	19.9 (0.78)	66.2 (2.61)	79.3 (3.12)	89.0 (3.50)	80.9 (3.19)	46.6 (1.83)	33.8 (1.33)	7.2 (0.28)	0.5 (0.02)	436.1 (17.17)
Average snowfall cm (inches)	25.0 (9.8)	11.8 (4.6)	19.2 (7.6)	13.6 (5.4)	4.1 (1.6)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	4.2 (1.7)	21.1 (8.3)	27.2 (10.7)	126.2 (49.7)

Objectif de ce cours

- ▶ Illustrer certains concepts en épidémiologie mathématique
- ▶ Le cours n'est pas une introduction complète à l'épidémiologie mathématique
- ▶ J'espère vous donner quelques notions (et peut-être vous recruter dans le domaine)

J'essaierai de vous donner deux perspectives

- ▶ **En tant que modélisateur et mathématicien** ce sont des problèmes amusants à étudier. Vous devez connaître la théorie pour mener à bien un travail pertinent
- ▶ **En tant que praticien de santé publique** ce sont des problèmes importants à étudier. En tant que modélisateur, vous serez appelé à fournir des conseils aux autorités de santé publique. Sachez ce que vous pouvez et ne pouvez pas faire. Sachez comment communiquer avec lesdites autorités

(En règle générale, connaissez votre public et adaptez-vous à lui, n'attendez pas qu'il s'adapte à vous)

Ces diapositives

- ▶ Il y a trois jeux de diapositives. Chaque jeu contient *beaucoup* trop de diapositives pour une seule conférence, je ne couvrirai qu'un sous-ensemble. Utilisez le reste si vous voulez en apprendre davantage. Tous les travaux cités dans un jeu de diapositives sont regroupés dans une bibliographie à la fin du jeu de diapositives
- ▶ Certaines diapositives montrent du code R ou julia utilisé pour produire les figures montrées ; elles peuvent être ignorées en toute sécurité si vous n'avez aucun intérêt pour le numérique (vous devriez, mais qui suis-je pour le dire !)
- ▶ Autant que possible, j'homogénéise les notations, désignant des paramètres similaires avec la même lettre grecque/romaine
- ▶ Les diapositives sont en Rnw : elles sont un mélange de R et L^AT_EX, qui est exécuté via R puis L^AT_EX. Vous avez accès à tout ce qui a été utilisé pour les créer...

Épidémiologie mathématique

Modèles compartimentaux

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

Et s'il y a un autre invité à la fête ?

Dernières remarques

Épidémiologie mathématique

Brèves remarques sur la terminologie

Épidémiologie mathématique – Les premières années

Épidémiologie computationnelle

Utilisation des données en épidémiologie mathématique





Toward Standardizing a Lexicon of Infectious Disease Modeling Terms

Rachael Milwid¹, Andreea Steriu², Julien Arino³, Jane Heffernan⁴, Ayaz Hyder⁵, Dena Schanzer⁶, Emma Gardner¹, Margaret Haworth-Brockman⁷, Harpa Isfeld-Kiely⁷, Joanne M. Langley⁸ and Seyed M. Moghadas^{9}*

¹ Department of Population Medicine, University of Guelph, Guelph, ON, Canada, ² International Programmes, London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London, London, UK, ³ Department of Mathematics, Centre for Disease Modelling, The University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada, ⁴ Department of Mathematics and Statistics, Centre for Disease Modelling, York University, Toronto, ON, Canada, ⁵ Division of Environmental Health Sciences, College of Public Health, The Ohio State University, Columbus, OH, USA, ⁶ Public Health Agency of Canada, Ottawa, ON, Canada, ⁷ National Collaborating Centre for Infectious Diseases, The University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada, ⁸ Canadian Center for Vaccinology, Dalhousie University, IWK Health Centre and Nova Scotia Health Authority, Halifax, NS, Canada, ⁹ Agent-Based Modelling Laboratory, York University, Toronto, ON, Canada

Incidence & Prévalence

Incidence : nombre de nouveaux cas dans une population générés au cours d'une certaine période de temps

Prévalence : nombre de cas d'une maladie à un instant donné dans une population

⇒ $I(t)$ dans un modèle épidémiologique est la **prévalence**, pas l'**incidence**

Exposition versus Exposé

- Un certain génie (je ne sais pas qui) dans les temps anciens : appelons **exposé** quelqu'un qui a contracté la maladie mais qui ne présente pas encore de symptômes (\Rightarrow modèle SEIR)
- Épidémiologiste «réel» : un individu est exposé s'il/elle a été en contact avec le virus (qu'elles aient contracté la maladie ou non)
- Je suis embarqué dans une quête quichottesque pour faire utiliser aux gens L au lieu de E , pour me faire dire par de vrais épidémiologistes qu'ils s'en fichent :) (voir cet article, cependant : Origins of the problematic E in SEIR epidemic models, D. Burke, IDM 2024)

Quelques termes pour «où »

- ▶ **Épidémie** : maladies qui *visitent* une population
- ▶ **Pandémie** : épidémie qui s'est répandue sur une grande région, par ex., plusieurs continents ou dans le monde entier
- ▶ **Endémique** : maladie qui *résidente dans* une population
- ▶ On ne dit pas «panendémique »

Les différentes étapes de propagation

Outbreak

sudden increase in occurrences of a disease in a particular time and place.

Endemic

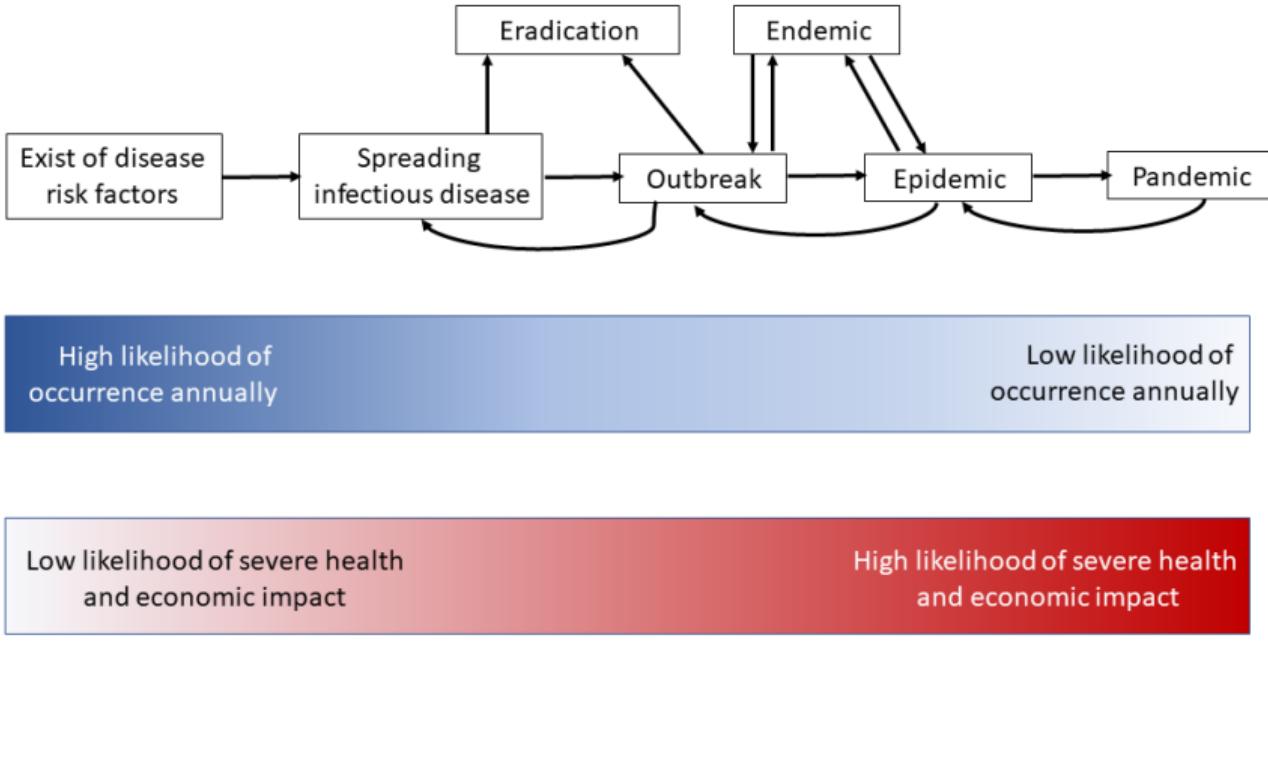
constant maintained increase in occurrences of a disease in a geographic area.

Epidemic

rapid spread of disease to a large number of people in a given population within a short period of time.

Pandemic

spread across a large region, for instance multiple continents, or worldwide.



Épidémiologie mathématique

Brèves remarques sur la terminologie

Épidémiologie mathématique – Les premières années

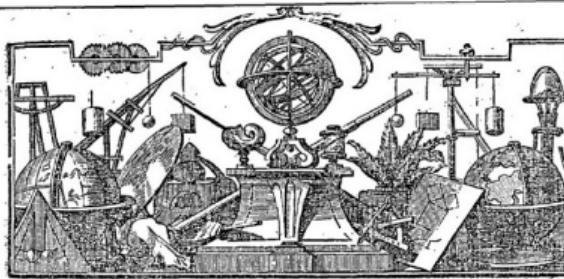
Épidémiologie computationnelle

Utilisation des données en épidémiologie mathématique



Daniel Bernoulli (1760)

- ▶ Scan BNF ou pdf
- ▶ Probablement le premier modèle épidémiologique
- ▶ À propos de l'inoculation de la petite vérole (variole)



MÉMOIRES DE MATHÉMATIQUE ET DE PHYSIQUE, *TIRÉS DES REGISTRES de l'Académie Royale des Sciences;* De l'Année M. DCCLX,

*ESSAI D'UNE NOUVELLE ANALYSE
De la mortalité causée par la petite Vérole, & des
avantages de l'Inoculation pour la prévenir.*

Par M. DANIEL BERNOUlli.

INTRODUCTION APOLOGÉTIQUE*.

C EUX qui ont fini tout l'avantage de l'Inoculation, ont imaginé différentes façons de représenter cet avantage, qui, quoique revenant au même, ne laissent pas de faire une

* Cette Introduction n'a été faite que long-temps après le Mémoire, écrit du 16 Avril 1765.

Mémo. 1760.

A

Ross (début 1900)

- Le 20 août 1897, observation de parasites du paludisme dans l'intestin d'un moustique nourri plusieurs jours auparavant sur un humain positif au paludisme
- Prix Nobel de médecine 1902
- A commencé à considérer l'éradication du paludisme à l'aide de modèles mathématiques ; pour un peu d'histoire, lire cet article de 2012



Kermack et McKendrick (1927+)

Le modèle dans ces diapositives est un cas particulier dans

- ▶ Kermack & McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics (1927)

Cet article a été suivi d'une série de «Contributions to the mathematical theory of epidemics.»

- ▶ II. The problem of endemicity (1932)
- ▶ III. Further studies of the problem of endemicity (1933)
- ▶ IV. Analysis of experimental epidemics of the virus disease mouse ectromelia (1937)
- ▶ V. Analysis of experimental epidemics of mouse-typoid; a bacterial disease conferring incomplete immunity (1939)

Macdonald, Dietz et le paludisme

- Lire par exemple cet article, qui présente l'histoire du développement du modèle dit de Ross-Macdonald
- Klaus Dietz a également beaucoup travaillé sur le paludisme

Une certaine activité plus tard, mais pas beaucoup jusqu'aux années 1990

- ▶ Ces dernières années, explosion
- ▶ Depuis le début de la COVID-19 : c'est fou

Quelques jalons en épidémiologie mathématique (opinion personnelle baisée)

- ▶ Macdonald. The epidemiology and control of malaria. 1957
- ▶ Baroyan, Rvachev et al. Deterministic epidemic models for a territory with a transport network. Kibernetika, 1967
- Hethcote. Qualitative analyses of communicable disease models. MBS 28, 1976
- ▶ Hethcote & Yorke. Gonorrhea Transmission Dynamics and Control. LNB 56, 1984
- ▶ Anderson & May. Infectious diseases of humans : dynamics and control. 1991
- ▶ Capasso. Mathematical Structures of Epidemic Systems. LNB 97, 1993
- ▶ Hethcote. The mathematics of infectious diseases. SIAM Review, 2000
- ▶ van den Driessche & Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. MBS, 2002

Épidémiologie mathématique

Brèves remarques sur la terminologie

Épidémiologie mathématique – Les premières années

Épidémiologie computationnelle

Utilisation des données en épidémiologie mathématique



Une tendance plus récente

- ▶ Quelques rares travaux numériques \leq années 1980, principalement simulation de modèles mathématiques
 - ▶ Baroyan, Rvachev et al. Computer modelling of influenza epidemics for the whole country (USSR). *Advances in Applied Probability* (1971)
 - ▶ Rvachev & Longini. A mathematical model for the global spread of influenza. *Mathematical Biosciences* (1986)
 - ▶ Flahault, Letrait et al. Modelling the 1985 influenza epidemic in France. *Statistics in Medicine* (1988)
- ▶ De plus en plus fréquent maintenant, au point que certaines études de modélisation sont purement basées sur la simulation

Modèles basés sur les agents (ABM)

- ▶ Au début de la vie de ces modèles, ils étaient appelés IBM (modèles basés sur les individus)
- ▶ Au fil des ans, une distinction «philosophique» a émergé :
 - ▶ Les IBM sont des modèles mathématiques qui considèrent les individus comme unités ; par ex., DTMC, CTMC, processus de branchement, etc.
 - ▶ Les ABM sont des modèles computationnels dont l'étude n'est, en général, possible que numériquement

Modèles de réseaux

- ▶ Les modèles de réseaux dotent les sommets de systèmes simples et les couplent via des graphes
- ▶ Peuvent être des ABM, mais certains réseaux peuvent aussi être étudiés analytiquement

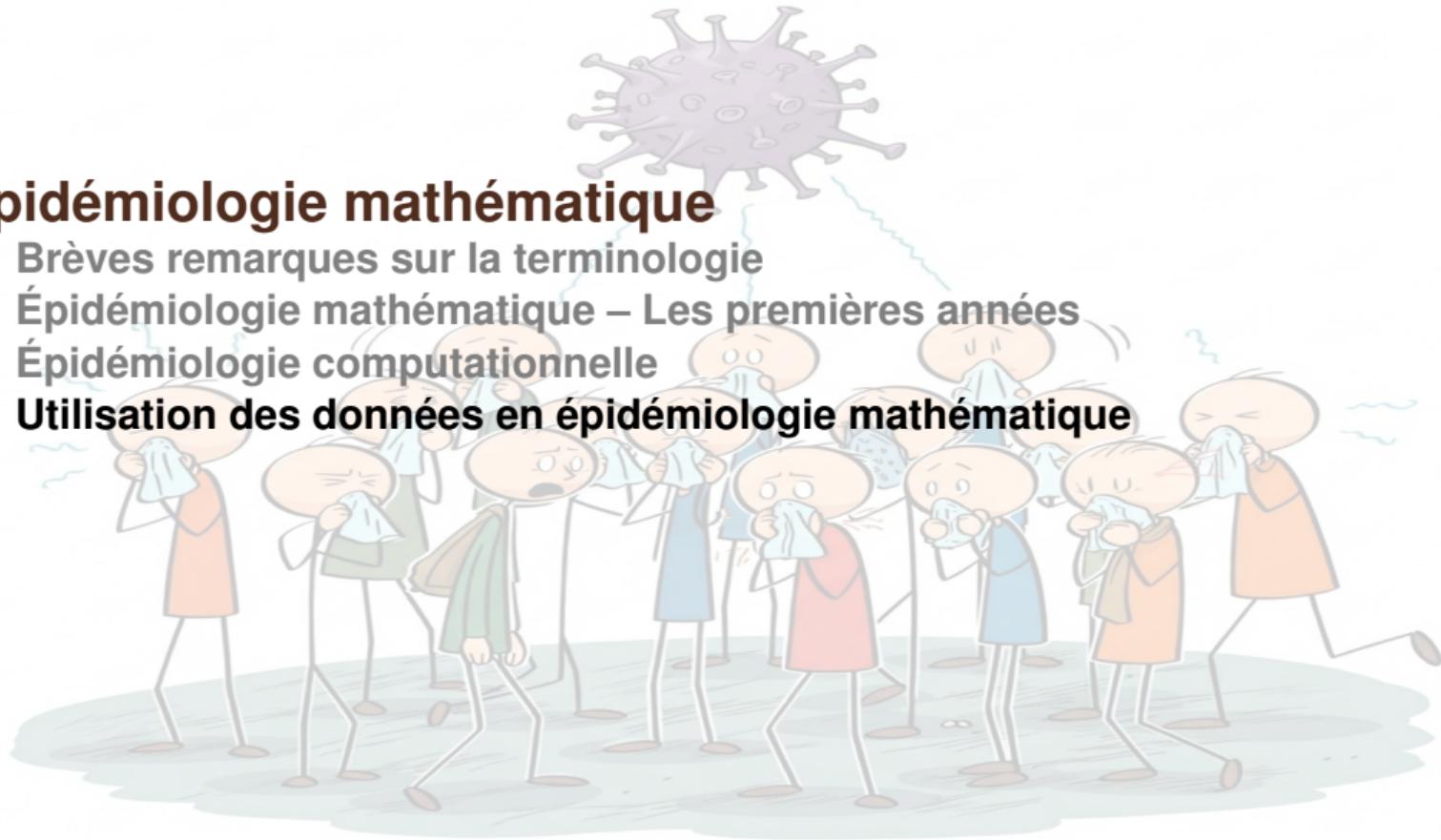
Épidémiologie mathématique

Brèves remarques sur la terminologie

Épidémiologie mathématique – Les premières années

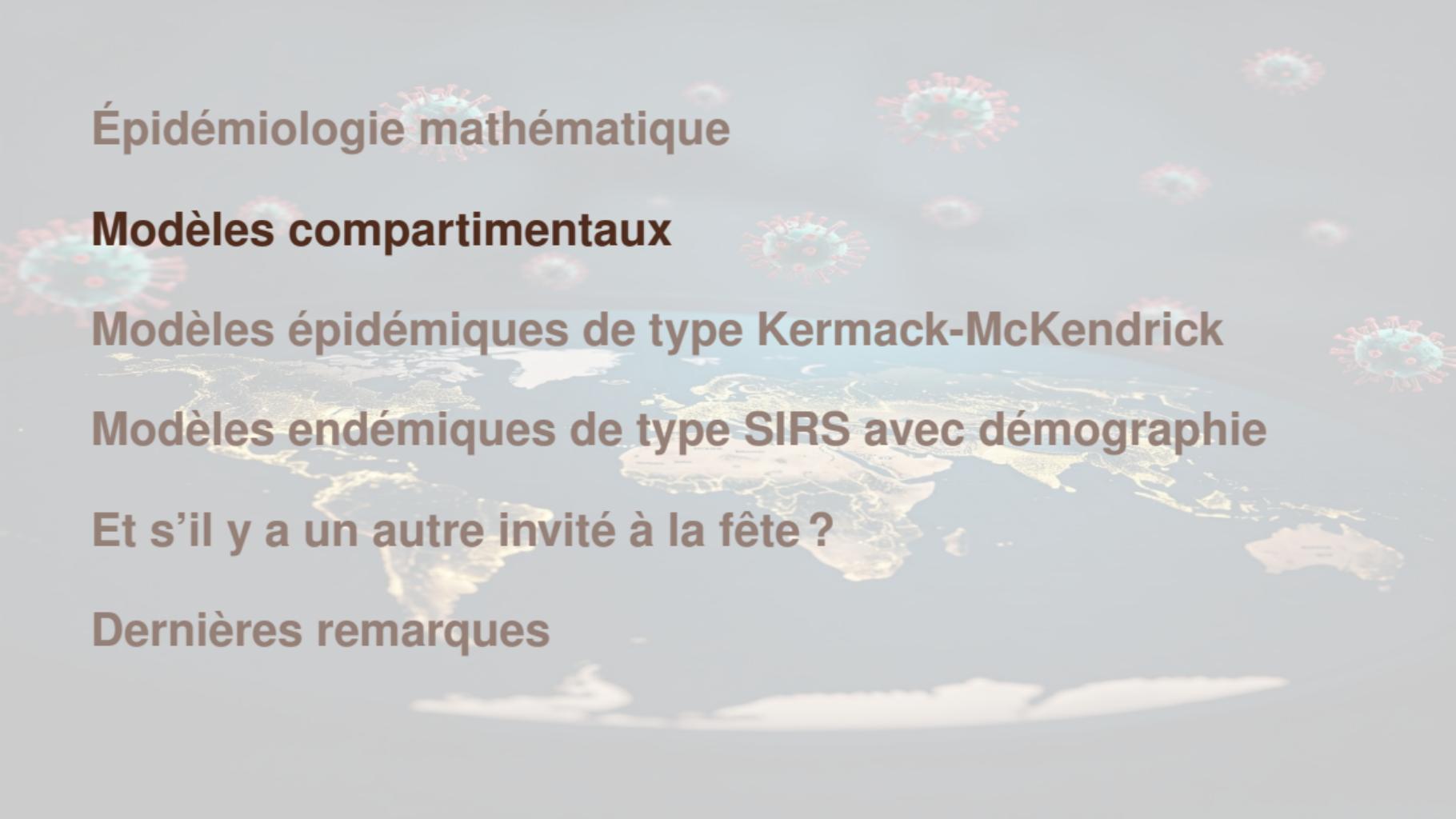
Épidémiologie computationnelle

Utilisation des données en épidémiologie mathématique



A toujours eu lieu, subit une transformation

- ▶ L'épidémiologie s'est longtemps appuyée sur les données
- ▶ De nombreux développements en statistiques y trouvent leur origine
- ▶ Les données ont traditionnellement été meilleures pour les maladies chroniques que pour les maladies infectieuses
- ▶ Surveillance en temps quasi réel des maladies infectieuses en cours depuis les années 1980 (par ex., Réseau Sentinelles)
- ▶ Le SRAS-CoV-1 a vu le début d'un mouvement vers des données en temps réel sur les maladies infectieuses émergentes
- ▶ Avec le SRAS-CoV-2, le système a vraiment beaucoup progressé, tant en termes de «science citoyenne» que d'initiatives gouvernementales



Épidémiologie mathématique

Modèles compartimentaux

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

Et s'il y a un autre invité à la fête ?

Dernières remarques

Qu'est-ce qu'un modèle ?

- Un **modèle** est une *représentation simplifiée* d'un système réel. C'est une abstraction conçue pour saisir les caractéristiques et la dynamique essentielles du système étudié

Objectifs :

- Comprendre des systèmes complexes
- Prédire le comportement futur
- Tester des hypothèses
- Orienter la conception expérimentale
- Informer les décisions de politique

Caractéristiques :

- Toujours une simplification
- Basé sur des hypothèses
- Spécifique au domaine
- Peut être mathématique, conceptuel ou physique

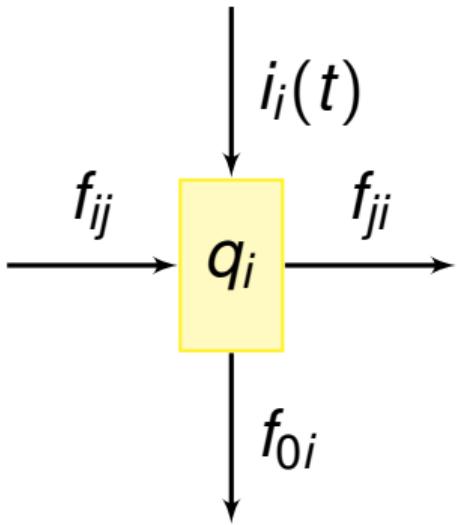
Modèles compartimentaux

- ▶ Sont devenus synonymes de modèles épidémiologiques
- ▶ Beaucoup de modèles épidémiologiques sont des modèles compartimentaux, mais le développement des modèles compartimentaux dans les années 1970-1980 n'était pas du tout spécifique à l'épidémiologie
- ▶ Voir en particulier les travaux de John Jacquez, Carl Simon, GG Walter
- ▶ Injustement tombés en désuétude : il y a de très beaux résultats dans ce domaine

Compartiment (traduit de Jacquez 1979)

*Un **compartiment** est une quantité de matériel qui agit cinétiquement comme une quantité de matériel distincte, homogène et bien mélangée. Un **système compartimental** est constitué d'un ou plusieurs compartiments qui interagissent en échangeant le matériel. Il peut y avoir des entrées dans un ou plusieurs compartiments depuis l'extérieur du système et il peut y avoir des excréptions depuis les compartiments du système.*

(Article qui vaut la peine d'être lu ne serait-ce que pour son Introduction)



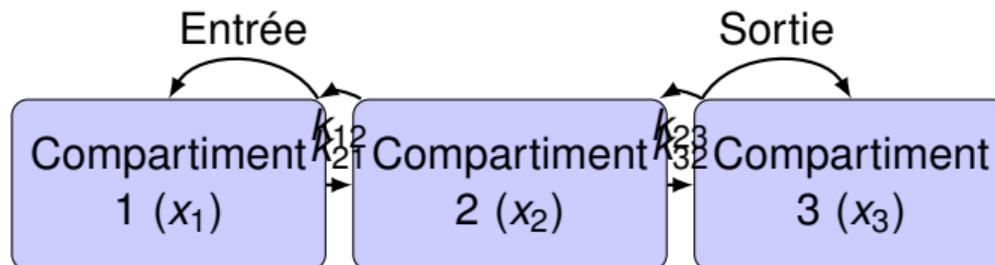
- ▶ $q_i \geq 0$ taille du compartiment, i.e., quantité de matériau cinétiquement homogène présent dans i
- ▶ f_{ij} et f_{ji} coefficients/fonctions de transfert
- ▶ f_{0i} coefficient/fonction d'excrétion
- ▶ $i_i(t)$ entrées depuis l'extérieur du système

Ce qui précède est un **diagramme de flux**, qui résume les différents flux agissant sur le compartiment

Qu'est-ce qu'un modèle compartimental ?

Definition 1 (Modèle compartimental)

Un modèle compartimental est un modèle mathématique qui divise un système en un nombre fini de sous-populations distinctes, homogènes et bien mélangées, appelées **compartiments**. Le modèle décrit le flux d'individus ou de matière entre ces compartiments au fil du temps



Hypothèse clé : La population dans chaque compartiment est instantanément et parfaitement mélangée

Histoire ancienne des idées compartimentales

- ▶ **Début du XXe siècle :** Origines en cinétique chimique et épidémiologie
 - ▶ **Ross (1911)** : A modélisé la transmission du paludisme
 - ▶ **Kermack & McKendrick (1927)** : Ont développé le modèle SIR fondateur pour les épidémies
- ▶ **Milieu du XXe siècle :** Formalisation et application en pharmacocinétique et physiologie
- ▶ **John A. Jacquez (1922-2002)** : Un pionnier de la théorie mathématique des systèmes compartimentaux
 - ▶ Auteur du texte fondateur "*Compartmental Analysis in Biology and Medicine*"
 - ▶ A formalisé les concepts de spécification de modèle, d'identifiabilité structurelle et de propriétés des systèmes linéaires
- ▶ **Carl P. Simon** : A travaillé extensivement sur l'analyse qualitative des systèmes dynamiques non linéaires, incluant les modèles épidémiologiques
 - ▶ A contribué significativement à la compréhension de la stabilité des équilibres et des phénomènes de seuil dans la dynamique des maladies
- ▶ **G. G. Walter** : A étudié les propriétés structurelles des modèles compartimentaux, particulièrement l'identifiabilité

Applications à travers les disciplines

Épidémiologie

- ▶ Modélisation de la propagation des maladies infectieuses (SIR, SEIR)
- ▶ Évaluation des stratégies de vaccination
- ▶ Prédiction des trajectoires pandémiques (par ex., COVID-19)

Pharmacologie

- ▶ Pharmacocinétique (PK) et Pharmacodynamique (PD)
 - ▶ Absorption, distribution, métabolisme et excrétion des médicaments (ADME)
- L'application de schémas

Écologie

- ▶ Cycle des nutriments dans les écosystèmes
- ▶ Dynamique des populations
- ▶ Flux de toxines dans les réseaux trophiques

Autres domaines

- ▶ Génie chimique (modèles de réacteurs)
- ▶ Économie (flux de capitaux)
- ▶ Cinétique des traceurs en physiologie

Modèles compartimentaux

Fondamentaux de la modélisation compartimentale

Propriétés mathématiques fondamentales

Analyse des modèles compartimentaux linéaires

Analyse des modèles non linéaires : épidémiologie

Sujets avancés et modernes

Conclusion

Les éléments de base

- ▶ **Compartiments (C_i)** : Sous-populations ou quantités de matière.
 - ▶ Exemple : Individus Susceptibles (S), Infectés (I), Rétablis (R).
- ▶ **Variables d'état ($x_i(t)$)** : La quantité ou concentration de matière dans le compartiment i au temps t . L'état du système est le vecteur
$$\mathbf{x}(t) = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)]^T.$$
- ▶ **Flux (Fluxes)** : Le taux de transfert de matière entre compartiments ou entre un compartiment et le monde extérieur (environnement).
 - ▶ Soit f_{ij} le taux de flux du compartiment j vers le compartiment i .
 - ▶ f_{0j} est le taux de flux du compartiment j vers l'environnement (excrétion/sortie).
 - ▶ f_{i0} est le taux de flux de l'environnement vers le compartiment i (entrée).
- ▶ **Constantes de taux (k_{ij})** : Paramètres qui déterminent le taux de flux. Dans les modèles linéaires, $f_{ij} = k_{ij}x_j$.

Formulation mathématique : le système EDO

La dynamique d'un système compartimental est décrite par un système d'équations différentielles ordinaires (EDO) du premier ordre.

Équation fondamentale de bilan

Pour chaque compartiment i , le taux de changement de sa variable d'état x_i est donné par :

$$\frac{dx_i}{dt} = (\text{Somme de tous les flux entrants dans } C_i) - (\text{Somme de tous les flux sortants de } C_i)$$

Mathématiquement, pour un système à n compartiments :

$$\frac{dx_i}{dt} = f_{i0}(t) + \sum_{j=1, j \neq i}^n f_{ij}(\mathbf{x}) - \sum_{j=0, j \neq i}^n f_{ji}(\mathbf{x})$$

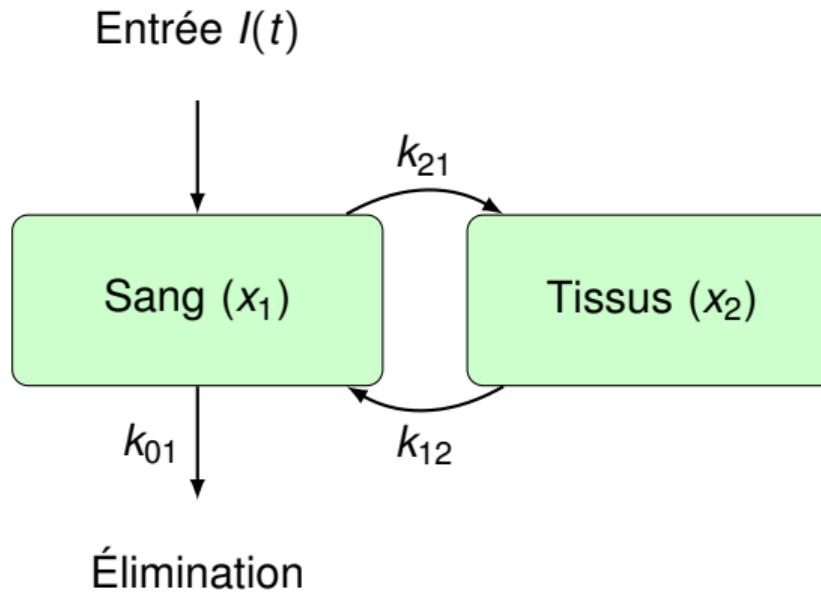
où :

- ▶ $f_{i0}(t)$ est l'entrée dans le compartiment i .

- ▶ $f_{ij}(\mathbf{x})$ est le flux de j vers i .

Exemple : un modèle simple à deux compartiments

Considérons un système où un médicament est injecté dans le sang (Compartiment 1) puis se déplace vers les tissus (Compartiment 2) et est également éliminé du sang.



En supposant une cinétique linéaire du premier ordre ($f_{ij} = k_{ij}x_j$) :

$$dx_1$$

Modèles linéaires vs. non linéaires

Modèles compartimentaux linéaires

- ▶ Tous les taux de flux f_{ij} sont des fonctions linéaires des variables d'état : $f_{ij} = k_{ij}x_j$.
- ▶ Le système d'EDO est linéaire :

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = A\mathbf{x} + \mathbf{b}(t)$$

- ▶ A est la matrice compartimentale.
- ▶ Analytiquement traitable.
- ▶ Courant en cinétique des traceurs et en pharmacocinétique.

Modèles compartimentaux non linéaires

- ▶ Au moins un taux de flux f_{ij} est une fonction non linéaire des variables d'état.
- ▶ Exemple : $f_{ij} = \frac{V_{max}x_j}{K_m+x_j}$ (cinétique de Michaelis-Menten) ou $f_{ij} = \beta x_i x_j$ (action de masse, comme en épidémiologie).
- ▶ Le système d'EDO est non linéaire.
- ▶ Nécessite souvent des méthodes numériques et une analyse qualitative.
- ▶ Essentiel pour modéliser la dynamique des populations, l'épidémiologie et la cinétique

Modèles compartimentaux

Fondamentaux de la modélisation compartimentale

Propriétés mathématiques fondamentales

Analyse des modèles compartimentaux linéaires

Analyse des modèles non linéaires : épidémiologie

Sujets avancés et modernes

Conclusion

L'espace d'état et la positivité

Definition 2 (Espace d'état)

L'espace d'état est l'ensemble de toutes les valeurs possibles que le vecteur d'état $\mathbf{x}(t)$ peut prendre.

Pour les modèles compartimentaux, les variables d'état représentent des quantités physiques (par ex., concentrations, populations), qui ne peuvent pas être négatives

Par conséquent, l'espace d'état physiquement significatif est l'orthant non négatif :

$$\Omega = \mathbb{R}_{\geq 0}^n = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n : x_i \geq 0 \text{ pour tout } i = 1, \dots, n\}$$

Positivité des solutions

Une propriété cruciale d'un modèle compartimental bien posé est que si le système commence avec des conditions initiales non négatives, $\mathbf{x}(0) \in \Omega$, alors la solution $\mathbf{x}(t)$ doit rester dans Ω pour tout $t > 0$. Ceci est également connu comme **l'invariance progressive** de $\mathbb{R}_{\geq 0}^n$.

Condition pour la positivité des solutions

Theorem 3 (Condition de positivité, souvent attribuée à Jacquez)

Considérons le système $\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ avec $\mathbf{x}(0) \geq 0$. L'orthant non négatif $\mathbb{R}_{\geq 0}^n$ est progressivement invariant si et seulement si pour chaque $i = 1, \dots, n$:

$$f_i(\mathbf{x}) \geq 0 \quad \text{lorsque} \quad \mathbf{x} \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n \text{ et } x_i = 0.$$

Interprétation :

- ▶ Si un compartiment est vide ($x_i = 0$), le flux net entrant doit être non négatif
- ▶ En d'autres termes, on ne peut pas avoir un flux net *sortant* d'un compartiment vide
- ▶ Pour les modèles linéaires $\frac{d\mathbf{x}}{dt} = A\mathbf{x}$, cette condition est équivalente à exiger que tous les éléments hors diagonale de la matrice compartimentale A soient non négatifs ($a_{ij} \geq 0$ pour $i \neq j$)

La matrice compartimentale (cas linéaire)

Pour un système linéaire $\frac{d\mathbf{x}}{dt} = A\mathbf{x}$, la matrice A a des propriétés spéciales.

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1, j \neq i}^n k_{ij}x_j - \left(k_{0i} + \sum_{j=1, j \neq i}^n k_{ji} \right) x_i$$

Les éléments de $A = [a_{ij}]$ sont :

- ▶ **Éléments hors diagonale** : $a_{ij} = k_{ij} \geq 0$ pour $i \neq j$. (Ceci assure la positivité).
- ▶ **Éléments diagonaux** : $a_{ii} = -k_{0i} - \sum_{j=1, j \neq i}^n k_{ji} \leq 0$. L'élément diagonal a_{ii} représente le flux fractionnaire total sortant du compartiment i .

Definition 4 (Matrice de Metzler)

Une matrice avec des éléments hors diagonale non négatifs est appelée une matrice de Metzler. Toutes les matrices compartimentales linéaires sont des matrices de Metzler.

Cette structure a des implications profondes pour la stabilité et le comportement du système.

Conservation de la masse

Definition 5 (Système fermé)

Un système compartimental est **fermé** s'il n'y a pas de flux vers ou depuis l'environnement. C'est-à-dire, $f_{i0} = 0$ et $f_{0j} = 0$ pour tous i, j .

Theorem 6 (Conservation de la masse)

Dans un système fermé, la quantité totale de matière est conservée.

$$\frac{d}{dt} \sum_{i=1}^n x_i = \sum_{i=1}^n \frac{dx_i}{dt} = 0$$

Par conséquent, $\sum_{i=1}^n x_i(t) = N$ (une constante) pour tout t .

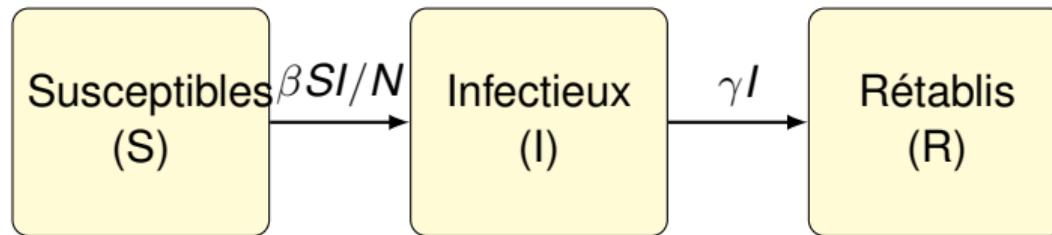
Esquisse de preuve : $\sum_i \dot{x}_i = \sum_i \sum_{j \neq i} (f_{ij} - f_{ji})$. Puisque chaque flux f_{ij} de j vers i est aussi un flux sortant de j , les termes s'annulent par paires.

Implication : Pour les systèmes fermés comme de nombreux modèles épidémiologiques de base (par ex., SIR), la population totale

Exemple épidémiologique : Le modèle SIR

Un exemple classique de modèle compartimental fermé et non linéaire.

- ▶ **S** : Individus susceptibles
- ▶ **I** : Individus infectieux
- ▶ **R** : Individus rétablis (et immunés)



Le système EDO :

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N}$$

(Terme non linéaire : action de masse)

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$

Modèles compartimentaux

Fondamentaux de la modélisation compartimentale

Propriétés mathématiques fondamentales

Analyse des modèles compartimentaux linéaires

Analyse des modèles non linéaires : épidémiologie

Sujets avancés et modernes

Conclusion

La forme matricielle et la solution

Un système compartimental linéaire invariant dans le temps peut s'écrire :

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = A\mathbf{x}(t), \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0$$

où A est la matrice compartimentale $n \times n$.

La solution générale

La solution de ce système est donnée par l'exponentielle matricielle :

$$\mathbf{x}(t) = e^{At} \mathbf{x}_0$$

$$\text{où } e^{At} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(At)^k}{k!}.$$

Les propriétés de la solution $\mathbf{x}(t)$ sont déterminées par les valeurs propres et vecteurs propres de la matrice A .

Valeurs propres et stabilité (Contribution de Jacquez)

Theorem 7 (Application du théorème des cercles de Gershgorin)

Soit A une matrice compartimentale. Les valeurs propres λ de A se trouvent dans l'union des disques de Gershgorin dans le plan complexe :

$$D_i = \left\{ z \in \mathbb{C} : |z - a_{ii}| \leq \sum_{j \neq i} |a_{ij}| = \sum_{j \neq i} a_{ij} \right\}$$

Puisque $a_{ii} = -k_{0i} - \sum_{j \neq i} k_{ji}$ et $a_{ij} = k_{ij}$ pour $j \neq i$:

$$a_{ii} = -k_{0i} - \sum_{j \neq i} a_{ji}$$

La somme des éléments hors diagonale dans une colonne est $\sum_{j \neq i} a_{ji}$. La diagonale est a_{ii} . La somme de colonne est $\sum_{j=1}^n a_{ji} = -k_{0i} \leq 0$.

Theorem 8 (Propriétés des valeurs propres de A , d'après Jacquez)

Interprétation physique des valeurs propres

La solution $\mathbf{x}(t)$ peut s'exprimer comme une somme de modes correspondant aux valeurs propres :

$$\mathbf{x}(t) = \sum_{i=1}^n c_i \mathbf{v}_i e^{\lambda_i t}$$

(en supposant des valeurs propres distinctes pour simplifier).

- ▶ Chaque λ_i détermine une constante de temps du système, $\tau_i = -1/\text{Re}(\lambda_i)$.
- ▶ Les valeurs propres représentent les taux intrinsèques auxquels le système retourne à l'équilibre après une perturbation.
- ▶ Les modes plus rapides (grand $\text{Re}(\lambda_i)$ négatif) décroissent rapidement.
- ▶ Les modes plus lents (petit $\text{Re}(\lambda_i)$ négatif) dominent le comportement à long terme.
- ▶ Les parties imaginaires des valeurs propres correspondent à un comportement oscillatoire. Pour les modèles compartimentaux, les oscillations sont amorties.

Propriétés structurelles : Atteignabilité et observabilité

Ces concepts de la théorie du contrôle ont été appliqués à l'analyse compartimentale, notamment par Jacquez. Ils concernent ce qui peut être connu et contrôlé du système.

Definition 9 (Atteignabilité)

Un état est **atteignable** s'il peut être atteint depuis l'origine en temps fini en utilisant une fonction d'entrée $\mathbf{b}(t)$. Un système est complètement atteignable si tous les états sont atteignables.

Question : Pouvons-nous conduire le système à n'importe quel état désiré (par ex., concentration de médicament) avec une entrée externe ?

Definition 10 (Observabilité)

Un système est **observable** si, pour tout état initial $\mathbf{x}(0)$, il est possible de déterminer cet état à partir de l'historique de la sortie $\mathbf{y}(t) = \mathbf{C}\mathbf{x}(t)$. La matrice \mathbf{C} définit quels compartiments sont mesurés.

Identifiabilité structurelle (Contribution de Walter et Jacquez)

Un problème plus fondamental en modélisation.

Definition 11 (Identifiabilité structurelle)

Un modèle est **structurellement identifiable** si ses paramètres inconnus peuvent être déterminés de manière unique à partir de données entrée-sortie parfaites (sans bruit), étant donnée la structure du modèle.

Le problème :

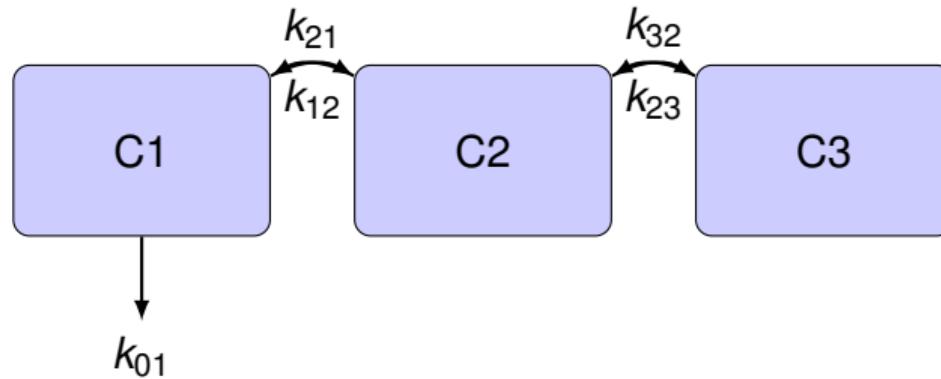
- ▶ Nous proposons une structure de modèle (par ex., le diagramme à 2 compartiments).
- ▶ Nous ne pouvons qu'injecter un traceur (entrée) et mesurer sa concentration dans un compartiment (sortie).
- ▶ Pouvons-nous trouver de manière unique les valeurs de toutes les constantes de taux (k_{ij}) à partir de cette expérience ?

Pourquoi c'est important

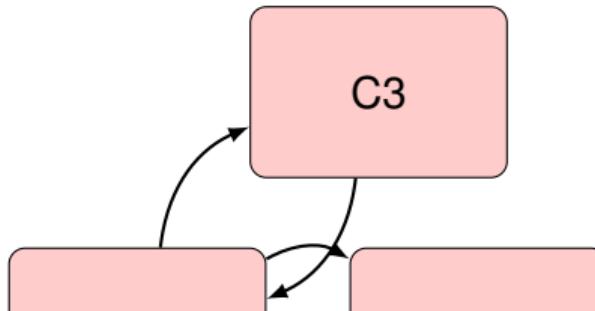
Si un modèle n'est pas structurellement identifiable, différents ensembles de

Exemple : Un modèle non identifiable

Considérons ce système "caténaire" où nous entrons dans C1 et observons C1.



La sortie de C1 est une somme d'exponentielles. Il s'avère que vous ne pouvez pas distinguer ce modèle de celui ci-dessous en n'observant que C1 :



Modèles compartimentaux

Fondamentaux de la modélisation compartimentale

Propriétés mathématiques fondamentales

Analyse des modèles compartimentaux linéaires

Analyse des modèles non linéaires : épidémiologie

Sujets avancés et modernes

Conclusion

Le besoin de non-linéarité

Les modèles linéaires supposent que les taux sont proportionnels au compartiment source uniquement. Cela échoue quand les interactions entre populations sont essentielles.

Épidémiologie : Le taux de nouvelles infections dépend du produit du nombre de personnes susceptibles et du nombre de personnes infectieuses.

$$\text{Taux de nouvelles infections} \propto S \times I$$

Ceci est un terme **bilinéaire**, rendant le système non linéaire.

Conséquences de la non-linéarité :

- ▶ Pas de solution analytique générale.
- ▶ Existence de multiples équilibres.
- ▶ Comportements complexes comme des seuils, bifurcations et cycles limites.
- ▶ L'analyse repose sur la théorie qualitative des systèmes dynamiques.

Équilibres et stabilité

Definition 12 (Équilibre)

Un équilibre (ou état stationnaire, point fixe) du système $\frac{dx}{dt} = \mathbf{f}(x)$ est un point x^* tel que $\mathbf{f}(x^*) = \mathbf{0}$. À l'équilibre, le système ne change pas.

Pour le modèle SIR ($\dot{S} = -\beta SI/N$, $\dot{I} = \beta SI/N - \gamma I$, $\dot{R} = \gamma I$) :

- ▶ **Équilibre sans maladie (DFE)** : Ceci correspond à l'absence de maladie.

Nous posons $I = 0$.

$$I^* = 0 \implies \dot{S} = 0, \dot{I} = 0, \dot{R} = 0$$

Le DFE est tout point $(S, 0, R)$ où $S + R = N$. Nous le désignons typiquement par $E_0 = (N, 0, 0)$.

- ▶ **Équilibre endémique (EE)** : Ceci correspond à la persistance de la maladie dans la population. Nous posons $I = 0$ avec $I \neq 0$.

$$\frac{\beta S^* I^*}{N} - \gamma I^* = 0 \implies \frac{\beta S^*}{N} = \gamma \implies S^* = \frac{\gamma N}{\beta}$$

Cet équilibre n'existe que si $S^* < N$, ce qui a des implications majeures.

Analyse de stabilité locale : la Jacobienne

Pour déterminer si un équilibre \mathbf{x}^* est stable, nous linéarisons le système autour de lui. Le comportement du système non linéaire près de \mathbf{x}^* est approché par le système linéaire :

$$\frac{d\mathbf{z}}{dt} = J(\mathbf{x}^*)\mathbf{z}, \quad \text{où } \mathbf{z} = \mathbf{x} - \mathbf{x}^*$$

$J(\mathbf{x}^*)$ est la **matrice Jacobienne** de \mathbf{f} évaluée en \mathbf{x}^* :

$$J_{ij} = \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}^*}$$

Theorem 13 (Hartman-Grobman, simplifié)

La stabilité de l'équilibre \mathbf{x}^ est déterminée par les valeurs propres de $J(\mathbf{x}^*)$:*

- ▶ Si toutes les valeurs propres ont des parties réelles **négatives**, \mathbf{x}^* est localement asymptotiquement stable
- ▶ Si au moins une valeur propre a une partie réelle **positive**, \mathbf{x}^* est instable
- ▶ Si certaines valeurs propres ont une partie réelle nulle, le test n'est pas concluant

Stabilité globale et fonctions de Lyapunov

La stabilité locale ne nous renseigne que sur le comportement près d'un équilibre.
La stabilité globale assure que le système converge vers l'équilibre depuis
(presque) toute condition initiale

Definition 14 (Fonction de Lyapunov)

Une fonction de Lyapunov $L(\mathbf{x})$ pour un équilibre \mathbf{x}^* est une fonction scalaire qui est définie positive ($L(\mathbf{x}) > 0$ pour $\mathbf{x} \neq \mathbf{x}^*$, $L(\mathbf{x}^*) = 0$) et dont la dérivée temporelle le long des trajectoires est semi-définie négative ($\frac{dL}{dt} \leq 0$)

Analogie : Une fonction de Lyapunov est comme l'"énergie" du système. Si l'énergie diminue toujours, le système doit éventuellement se stabiliser à son état d'énergie minimale (l'équilibre)

Trouver une fonction de Lyapunov est un art, mais pour de nombreux modèles épidémiologiques, elles peuvent être construites pour prouver la stabilité globale soit du DFE (quand $R_0 < 1$) soit de l'EE (quand $R_0 > 1$). Cela fournit des garanties beaucoup plus fortes sur le comportement du système

Modèles compartimentaux

Fondamentaux de la modélisation compartimentale

Propriétés mathématiques fondamentales

Analyse des modèles compartimentaux linéaires

Analyse des modèles non linéaires : épidémiologie

Sujets avancés et modernes

Conclusion

Modèles compartimentaux stochastiques

Les EDO sont déterministes : avec les mêmes conditions initiales, le résultat est toujours le même. La vraie vie est stochastique.

Sources d'aléatoire :

- ▶ **Stochasticité démographique** : Aléatoire provenant d'événements individuels (naissances, décès, transmissions) étant discrets. Important dans les petites populations.
- ▶ **Stochasticité environnementale** : Fluctuations aléatoires des paramètres du modèle (par ex., $\beta(t)$ varie aléatoirement autour d'une moyenne).

Approches de modélisation :

- ▶ **Chaînes de Markov à temps continu (CTMC)** : Le nombre d'individus dans chaque compartiment est un entier, et les transitions sont des événements probabilistes. C'est l'approche la plus détaillée.
- ▶ **Équations différentielles stochastiques (SDE)** : Ajoutent un terme de bruit aux EDO. Une bonne approximation pour les grandes populations.

Les modèles stochastiques peuvent prédire la probabilité d'extinction de la maladie, la taille des épidémies et fournir des intervalles de confiance pour les prédictions.

Modèles de réseaux et basés sur les agents

L'hypothèse "bien mélangée" est souvent irréaliste. Les gens interagissent au sein d'une structure de réseau social.

- ▶ **Modèles de réseaux :** Les individus sont des nœuds, et les contacts sont des arêtes. La maladie se propage le long du réseau.
 - ▶ Peut capturer le rôle des "super-propagateurs" (hubs dans le réseau).
 - ▶ La distribution des degrés du réseau influence fortement R_0 et la dynamique épidémique.
- ▶ **Modèles basés sur les agents (ABM) :** L'approche la plus détaillée. Chaque individu ("agent") est simulé avec ses propres attributs et comportements.
 - ▶ Intensif en calcul.
 - ▶ Peut incorporer des comportements humains complexes, la géographie et des structures sociales détaillées.
 - ▶ Floute la ligne avec les modèles compartimentaux traditionnels mais peut être vu comme une micro-simulation dont émergent les dynamiques compartimentales.

Assimilation de données et estimation de paramètres

Un modèle n'est aussi bon que ses paramètres.

- ▶ **Le problème inverse** : Étant donné des données du monde réel (par ex., nombres de cas quotidiens), quelles sont les valeurs de paramètres les plus probables (β, γ, \dots) ?
- ▶ C'est un problème d'estimation statistique.

Méthodes courantes :

- ▶ **Ajustement par moindres carrés** : Minimise la différence entre la sortie du modèle et les données. Sujet à rester bloqué dans des minima locaux.
- ▶ **Inférence bayésienne (MCMC)** : Une approche moderne et puissante. Traite les paramètres comme des variables aléatoires et trouve leur distribution de probabilité a posteriori étant donné les données.
 - ▶ Fournit non seulement une estimation ponctuelle mais une mesure d'incertitude (intervalles crédibles) pour chaque paramètre.
 - ▶ Peut incorporer des connaissances préalables sur les paramètres.

C'est là que le travail théorique sur l'identifiabilité structurelle de Jacquez et Walter devient critiquement important en pratique.

Modèles compartimentaux

Fondamentaux de la modélisation compartimentale

Propriétés mathématiques fondamentales

Analyse des modèles compartimentaux linéaires

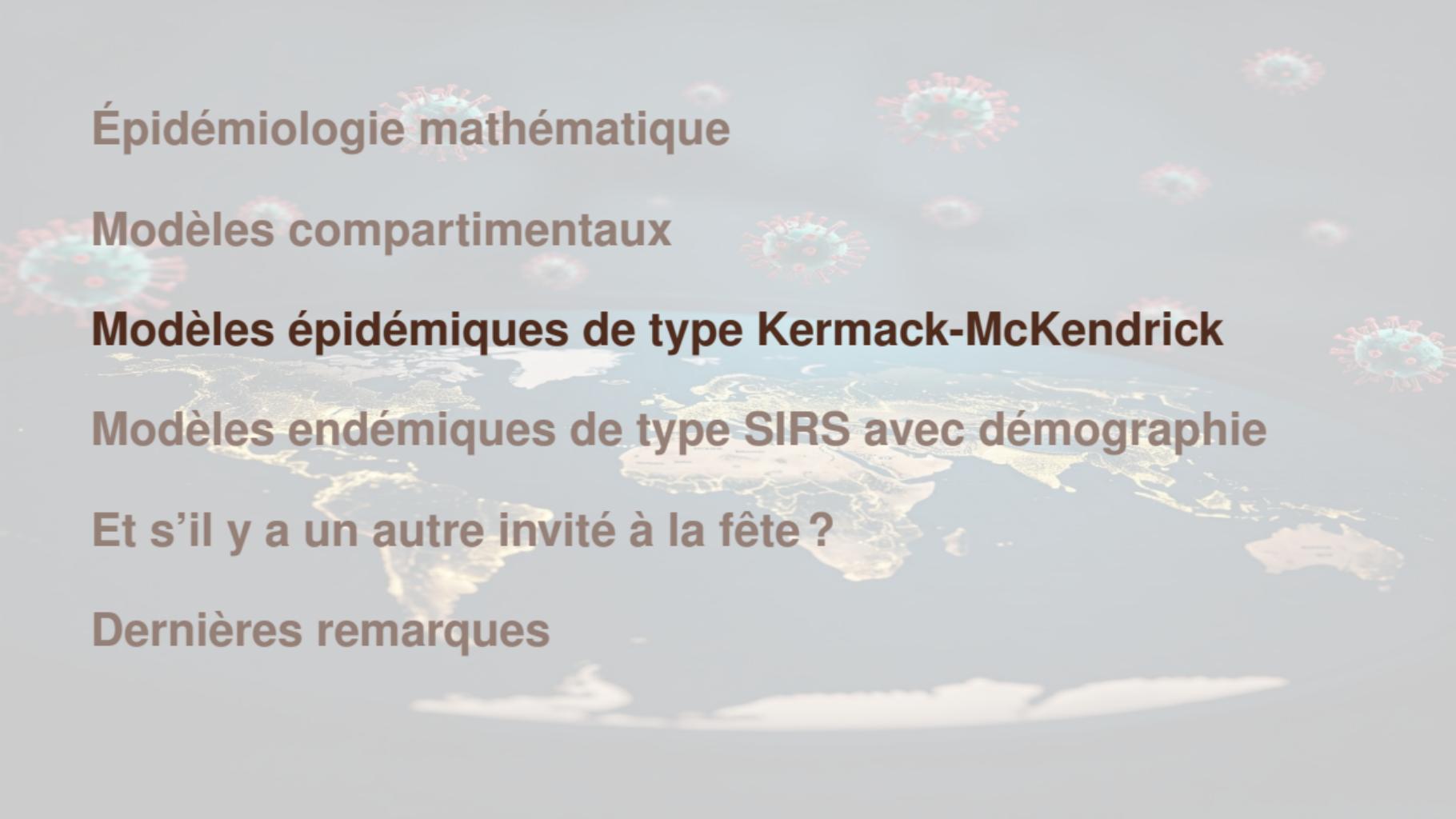
Analyse des modèles non linéaires : épidémiologie

Sujets avancés et modernes

Conclusion

Résumé des concepts clés

- ▶ Les **modèles compartimentaux** fournissent un cadre puissant pour comprendre les systèmes dynamiques en les simplifiant en sous-populations interagissantes.
- ▶ La fondation mathématique est un système d'**EDO**, qui peut être linéaire ou non linéaire.
- ▶ Les **modèles linéaires**, centraux au travail de Jacquez, sont analysés via la matrice compartimentale, ses valeurs propres, et les concepts d'identifiabilité et d'observabilité.
- ▶ Les **modèles non linéaires**, essentiels pour l'épidémiologie, sont analysés en utilisant les outils des systèmes dynamiques, comme mis en évidence par le travail de Simon.
- ▶ Le **nombre de reproduction de base (R_0)** est la quantité seuil fondamentale qui détermine si une maladie se propagera ou s'éteindra.
- ▶ Le domaine évolue pour inclure plus de réalisme à travers la **stochasticité, les réseaux et les paramètres variant dans le temps**.



Épidémiologie mathématique

Modèles compartimentaux

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

Et s'il y a un autre invité à la fête ?

Dernières remarques

A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics.

By W. O. KERMACK and A. G. MCKENDRICK.

(Communicated by Sir Gilbert Walker, F.R.S.—Received May 13, 1927.)

(From the Laboratory of the Royal College of Physicians, Edinburgh.)

Introduction.

(1) One of the most striking features in the study of epidemics is the difficulty of finding a causal factor which appears to be adequate to account for the magnitude of the frequent epidemics of disease which visit almost every population. It was with a view to obtaining more insight regarding the effects of the various factors which govern the spread of contagious epidemics that the present investigation was undertaken. Reference may here be made to the work of Ross and Hudson (1915–17) in which the same problem is attacked. The problem is here carried to a further stage, and it is considered from a point of view which is in one sense more general. The problem may be summarised as follows : One (or more) infected person is introduced into a community of individuals, more or less susceptible to the disease in question. The disease spreads from

Quelle est la *taille* d'une épidémie ?

- ▶ Si nous nous intéressons à la possibilité qu'une épidémie se produise
 - ▶ Un pic épidémique a-t-il toujours lieu ?
 - ▶ S'il a lieu, quelle est sa taille ?
- ▶ Si une épidémie traverse une population, tout le monde est-il affecté/infecté ?

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Le modèle de Kermack-McKendrick (KMK)

Analyse mathématique de KMK

La taille finale d'une épidémie KMK

Immunité collective dans KMK

Le modèle SLIAR

Calculer la taille finale plus efficacement

A variation on the SLIAR model

Un modèle avec vaccination

Antiviral resistance

Un modèle COVID-19

In this case the equations are

$$\frac{dx}{dt} = -\kappa xy \quad \left. \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right\}$$

$$\frac{dy}{dt} = \kappa xy - ly \quad \left. \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right\}$$

$$\frac{dz}{dt} = ly \quad \left. \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right\}$$

and as before $x + y + z = N$.

Le modèle SIR de Kermack-McKendrick sans démographie

- ▶ La période de temps considérée est suffisamment courte pour que la démographie puisse être négligée (on dit aussi que le modèle n'a *pas de dynamique vitale*)
- ▶ Les individus sont soit *susceptibles* à la maladie soit *infectés* par (et *infectieux* avec) la maladie
- ▶ Après guérison ou décès de la maladie, les individus sont *retirés* du compartiment infectieux (R)
- ▶ L'incidence est de type **action de masse** et prend la forme βSI

Les variables d'état

Nous formulons le modèle comme un système d'**équations différentielles**

Équations différentielles : les inconnues sont des *fonctions* (au lieu de scalaires, comme dans les équations algébriques)

Au temps $t \geq 0$ (on suppose typiquement que le temps commence à $t = 0$, mais on pourrait aussi considérer $t \geq t_0 > 0$), les **variables d'état**, dans le modèle actuel, sont les nombres d'individus qui sont

- ▶ susceptibles à la maladie : $S(t)$
- ▶ infectés et infectieux avec la maladie : $I(t)$
- ▶ retirés du compartiment infectieux : $R(t)$

Souvent, nous omettons la dépendance en t si elle n'est pas explicitement requise et écrivons S, I, R

Important – Fonctions d'incidence

L'incidence est le taux auquel de nouveaux cas apparaissent, la fonction d'incidence décrit alors comment les contacts conduisent à de nouvelles infections

S'il y a S individus susceptibles et I individus infectieux dans la population, nous utilisons une fonction de la forme

$$f(S, I)$$

La fonction peut aussi dépendre explicitement de la population totale N , c'est-à-dire $f(S, I, N)$

Nous revenons aux fonctions d'incidence dans Conférence 06

Pour l'instant, sachez juste que les fonctions d'incidence les plus courantes sont

- ▶ **incidence d'action de masse** $f(S, I, N) = \beta SI$
- ▶ **incidence standard (ou proportionnelle)** $f(S, I, N) = \beta SI/N$

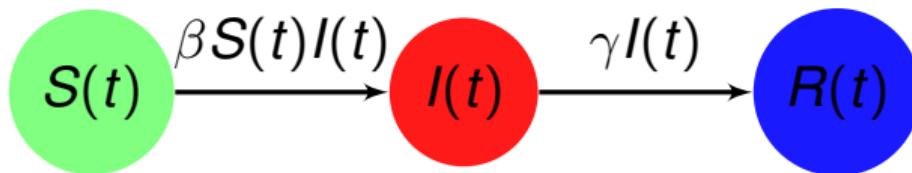
Le modèle de Kermack-McKendrick

Ce modèle est généralement appelé le **modèle SIR de Kermack-McKendrick** (KMK)

$$\frac{d}{dt}S(t) = -\beta S(t)I(t)$$

$$\frac{d}{dt}I(t) = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t)$$

$$\frac{d}{dt}R(t) = \gamma I(t)$$



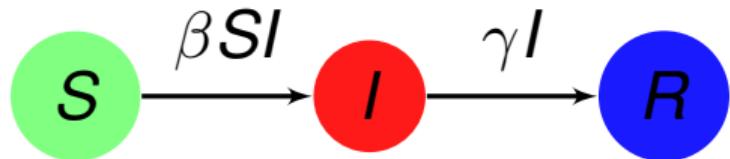
Le modèle de Kermack-McKendrick

Comme indiqué, nous omettons souvent la dépendance en t des variables d'état ; nous écrivons aussi $X' := dX(t)/dt$. Ainsi le modèle KMK s'écrit habituellement

$$S' = -\beta SI \tag{1a}$$

$$I' = \beta SI - \gamma I \tag{1b}$$

$$R' = \gamma I \tag{1c}$$



Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Le modèle de Kermack-McKendrick (KMK)

Analyse mathématique de KMK

La taille finale d'une épidémie KMK

Immunité collective dans KMK

Le modèle SLIAR

Calculer la taille finale plus efficacement

A variation on the SLIAR model

Un modèle avec vaccination

Antiviral resistance

Un modèle COVID-19

Réduction du modèle

3 compartiments, mais lorsqu'on les considère en détail, nous remarquons que les *retirés* n'ont pas d'influence directe sur la dynamique de S ou I , dans le sens où R n'apparaît pas dans (1a) ou (1b)

De plus, la population totale (incluant les décédés qui sont aussi dans R)
 $N = S + I + R$ satisfait

$$N' = (S + I + R)' = 0$$

Ainsi, N est constant et

$$S(t) + I(t) + R(t) = N_0, \quad t \geq 0. \tag{2}$$

donc la dynamique de R peut être déduite de $R = N - (S + I)$. Donc nous pouvons considérer

$$S' = -\beta SI \tag{3a}$$

$$I' = \beta SI - \gamma I \tag{3b}$$

Équilibres

Considérons les équilibres de

$$S' = -\beta SI \tag{3a}$$

$$I' = (\beta S - \gamma)I \tag{3b}$$

De (3b)

- ▶ soit $S^* = \gamma/\beta$
- ▶ soit $I^* = 0$

Substituons dans (3a)

- ▶ dans le premier cas, $(S^*, I^*) = (\gamma/\beta, 0)$
- ▶ dans le second cas, tout $S^* \geq 0$ est un EP

Le second cas est un *problème* : la linéarisation habituelle ne fonctionne pas lorsqu'il y a un *continuum* d'équilibres car les EP ne sont pas *isolés*

Quel est le problème avec les EP non isolés ?

Proposition 15

Le modèle SIR de Kermack-McKendrick (1) a le continuum d'équilibres

$$E_0^{KMK} := \{(S^*, I^*, R^*) = (S_\infty, 0, N_0 - S_\infty), \quad S_\infty \in [0, N_0]\} \quad (5)$$

Preuve

Considérons (1) et commençons avec $I = I^* = 0$. Substituons cette valeur dans (1a) à l'équilibre, donnant $0 = -\gamma S^* I^* (= 0)$, signifiant que toute valeur de S^* satisfait cette relation. De la conservation de la population totale (2), l'équilibre E_0^{KMK} prend la forme donnée par (5)

Considérons maintenant $S = S^* = \gamma/\beta$. Substituer cette valeur dans (1a) à l'équilibre donne $0 = -\gamma I^*$, d'où il suit que $I^* = 0$, et, en utilisant la conservation de la population totale (2),

$$(S^*, I^*, R^*) = \left(\frac{\gamma}{\beta}, 0, N_0 - \frac{\gamma}{\beta} \right) \quad (6)$$

est un équilibre de (1). L'équilibre (6) est biologiquement pertinent seulement quand $N_0 - \gamma/\beta \geq 0$. Notons que (5) inclut (6) lorsque ce dernier est biologiquement pertinent

En adaptant légèrement les définitions dans [15], considérons l'équation différentielle ordinaire

$$x' = f(x) \tag{7}$$

où $x(t) \in W$ et $f : W \rightarrow E$ est une fonction telle que les solutions de (7) existent de façon unique, par ex., une fonction C^1 , d'un ensemble ouvert W de l'espace vectoriel E dans E

Notons $x(t, x_0)$ la solution de (7) passant par la valeur initiale $x(t_0) = x_0$

Un point $x^* \in W$ est un **équilibre** si $f(x^*) = 0$

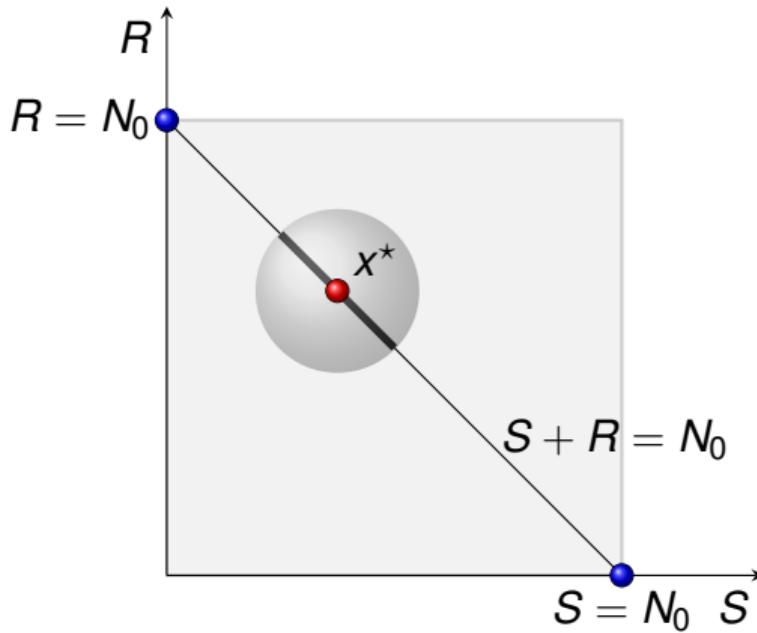
Definition 16 (Équilibre localement stable)

Un point d'équilibre x^* de (7) est **localement stable** (LS) si pour tout voisinage $\mathcal{N}(x^*)$ de x^* dans W , il existe un voisinage $\mathcal{N}_1 \subseteq \mathcal{N}(x^*)$ de x^* tel que toute solution $x(t, x_0)$ avec $x_0 \in \mathcal{N}_1$ est définie et dans $\mathcal{N}(x^*)$ pour tout $t > t_0$

Definition 17 (Équilibre localement asymptotiquement stable)

Si \mathcal{N}_1 peut être choisi de sorte qu'en plus des propriétés de la Définition 16, $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t, x_0) = x^*$ pour tout $x_0 \in \mathcal{N}_1$, alors x^* est **localement asymptotiquement stable** (LAS)

Les DFE (5) de (1) ne sont pas **isolés** : tout voisinage (ouvert) d'un équilibre contient une infinité d'autres équilibres



Voisinage $\mathcal{N}(x^*)$ de $x^* \in E_0^{\text{KMK}}$ se trouvant dans le plan $S - R$ (le voisinage s'étend au-dessus et en-dessous du plan $S - R$ dans la direction I , non montré ici). La ligne mince est E_0^{KMK} , la ligne épaisse est $E_0^{\text{KMK}} \cap \mathcal{N}(x^*)$

Proposition 18

Considérons un équilibre sans maladie $x^ \in E_0^{KMK}$ de (1). Alors x^* est LS mais pas LAS*

Cela signifie en particulier que considérer la matrice jacobienne de (1) au DFE **n'a aucun sens !**

Preuve

Soit $x_1^* \in E_0^{\text{KMK}}$ un équilibre de (1). Considérons $\mathcal{S}_{\mathcal{N}}(x_1^*) \subset E_0^{\text{KMK}}$, sous-ensemble ouvert de E_0^{KMK} contenant x_1^* . Prenons maintenant un certain $x_2^* \in \mathcal{S}_{\mathcal{N}}(x_1^*)$. Puisque $x_2^* \in \mathcal{S}_{\mathcal{N}}(x_1^*) \subset E_0^{\text{KMK}}$, x_2^* est un équilibre de (1) et donc $x(t, x_2^*) = x_2^* \in \mathcal{S}_{\mathcal{N}}(x_1^*)$ pour tout $t \geq t_0$. En conséquence, x_1^* est localement stable

\Rightarrow tout voisinage ouvert $\mathcal{N}(x_1^*)$ contient $\mathcal{S}_{\mathcal{N}} = \mathcal{N}(x_1^*) \cap E_0^{\text{KMK}}$

Considérons alors un certain $x_2^* \in \mathcal{S}_{\mathcal{N}}$. Puisque $x_2^* \in \mathcal{S}_{\mathcal{N}}$, x_2^* est un équilibre et en conséquence, $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t, x_2^*) = x_2^*$. Par conséquent, tout voisinage ouvert de x_1^* contient des points x_0 tels que $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t, x_0) \neq x_1^* \implies x_1^*$ est LS mais pas LAS

La méthode de la matrice de prochaine génération dans ce contexte

Considérons la méthode de [21]

Pour construire \mathcal{R}_0 , ils exigent la *stabilité locale*

Le Théorème 2 de [21] concernant la LAS, d'autre part, a une hypothèse (hypothèse A5) selon laquelle le DFE doit être *localement asymptotiquement stable*, avec l'hypothèse que toutes les valeurs propres de la linéarisation près d'un équilibre sans maladie ont des parties réelles négatives

Clairement, ceci ne peut pas être vrai avec (1)

Une autre approche – Étudier dI/dS

$$S' = -\beta SI \tag{3a}$$

$$I' = \beta SI - \gamma I \tag{3b}$$

Quelle est la dynamique de dI/dS ?

$$\frac{dI}{dS} = \frac{dI}{dt} \frac{dt}{dS} = \frac{I'}{S'} = \frac{\beta SI - \gamma I}{-\beta SI} = \frac{\gamma}{\beta S} - 1 \tag{8}$$

pourvu que $S \neq 0$

Note – Rappelons que S et I sont $S(t)$ et $I(t)$. (8) décrit donc la relation entre S et I le long des solutions de l'EDO originale (3)

Intégrer (8) et obtenir les trajectoires dans l'espace d'état

$$I(S) = \frac{\gamma}{\beta} \ln S - S + C$$

avec $C \in \mathbb{R}$

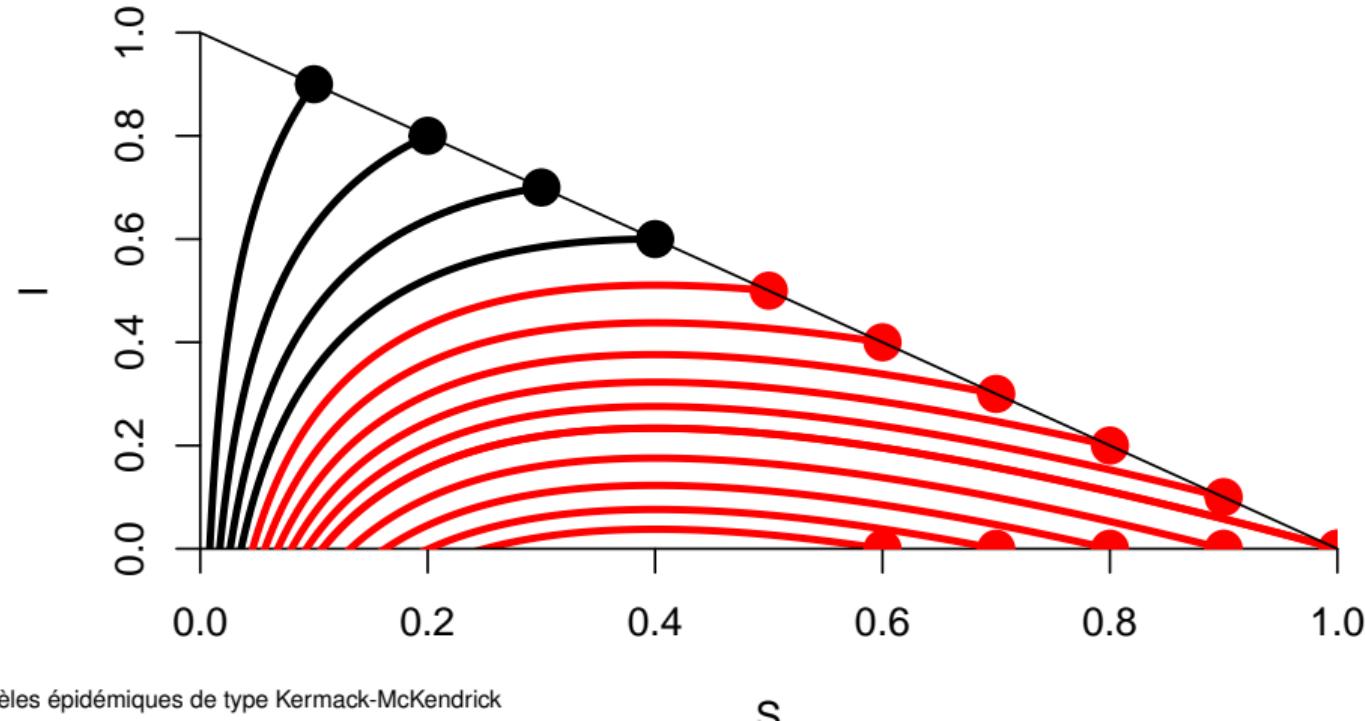
Cl $I(S_0) = I_0 \Rightarrow C = S_0 + I_0 - \frac{\gamma}{\beta} \ln S_0$ et la solution de (1) est, en fonction de S

$$I(S) = S_0 + I_0 - S + \frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{S}{S_0}$$

$$R(S) = N - S - I(S) = R_0 - \frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{S}{S_0}$$

(puisque $N_0 = S_0 + I_0 + R_0$)

Trajectoires de (3) dans l'espace (S, I) , normalisé, avec CI $(S_0, 1 - S_0)$ et $\beta/\gamma = 2.5$



Étudions

$$I(S) = S_0 + I_0 - S + \frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{S}{S_0}$$

Nous avons

$$\frac{d}{dS} I(S) = \frac{\gamma}{\beta S} - 1$$

Ainsi, dans les courbes précédentes, le max de $I(S)$ se produit quand $S = \gamma/\beta$
($S = 0.4$ dans l'exemple)

À ce point,

$$I(S) = I_0 + \left(1 - \frac{1}{R_0} - \frac{\ln(R_0)}{R_0}\right) S_0$$

Theorem 19 (Epidemic or no epidemic ?)

Let $(S(t), I(t))$ be a solution to (3) and \mathcal{R}_0 defined by

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\gamma} S_0 \quad (9)$$

- ▶ Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, alors $I(t) \searrow 0$ quand $t \rightarrow \infty$
- ▶ Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors $I(t)$ atteint d'abord un maximum

$$I_0 + \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} - \frac{\ln(\mathcal{R}_0)}{\mathcal{R}_0}\right) S_0 \quad (10)$$

puis tend vers 0 quand $t \rightarrow \infty$

```

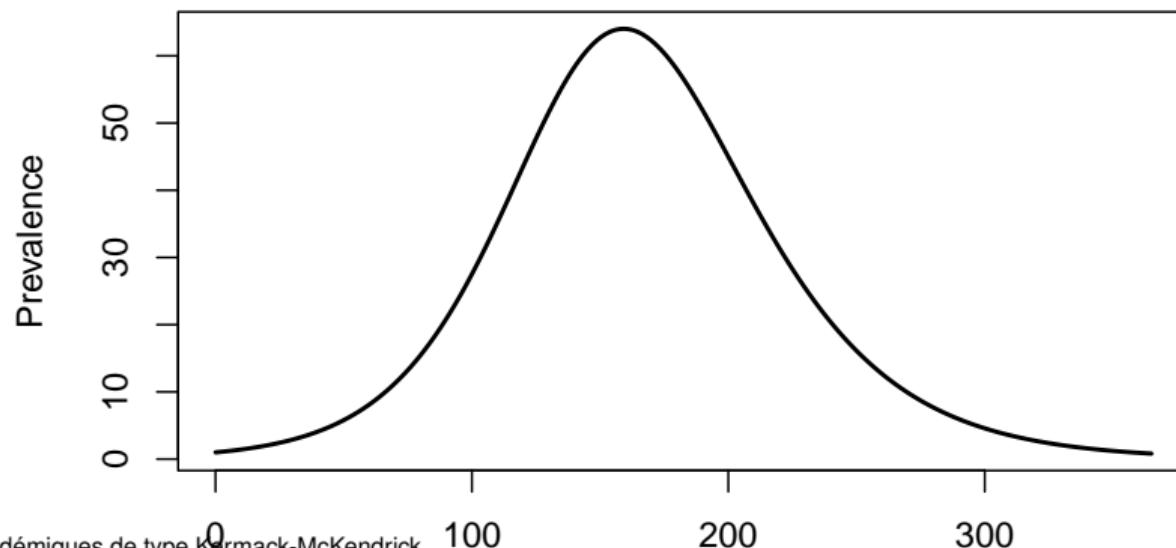
rhs_SIR_KMK <- function(t, x, p) {
  with(as.list(c(x, p)), {
    dS = - beta * S * I
    dI = beta * S * I - gamma * I
    dR = gamma * I
    return(list(c(dS, dI, dR)))
  })
}

# Initial condition for S (to compute R_0)
S0 = 1000
gamma = 1/14
# Set beta so that R_0 = 1.5
beta = 1.5 * gamma / S0
params = list(gamma = gamma, beta = beta)
IC = c(S = S0, I = 1, R = 0)
times = seq(0, 365, 1)
sol_KMK <- ode(IC, times, rhs_SIR_KMK, params)

```

```
plot(sol_KMK[, "time"], sol_KMK[, "I"],  
     type = "l", lwd = 2,  
     main = TeX("Kermack-McKendrick SIR, $R_0=1.5$"),  
     xlab = "Time (days)", ylab = "Prevalence")
```

Kermack–McKendrick SIR, $R_0 = 1.5$



Le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0

- ▶ Indicateur souvent utilisé en épidémiologie. Verbalement
nombre moyen de cas secondaires d'infection produits lorsqu'un seul individu infectieux est introduit dans une population entièrement susceptible
- ▶ Si $\mathcal{R}_0 < 1$, alors chaque individu infectieux infecte en moyenne moins d'1 personne et l'épidémie a de fortes chances de s'éteindre
- ▶ Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors chaque individu infectieux infecte en moyenne plus d'1 personne et une épidémie a de fortes chances de se produire

Quelques valeurs types de \mathcal{R}_0

\mathcal{R}_0 can be estimated from data (from the Anderson & May book)

Infection	Location	Period	\mathcal{R}_0
Measles	Cirencester, England	1947-50	13-14
	England and Wales	1950-68	16-18
	Kansas, USA	1918-21	5-6
	Ontario, Canada	1912-3	11-12
	Willesden, England	1912-3	11-12
	Ghana	1960-8	14-15
	East Nigeria	1960-8	16-17

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Le modèle de Kermack-McKendrick (KMK)

Analyse mathématique de KMK

La taille finale d'une épidémie KMK

Immunité collective dans KMK

Le modèle SLIAR

Calculer la taille finale plus efficacement

A variation on the SLIAR model

Un modèle avec vaccination

Antiviral resistance

Un modèle COVID-19

Taille finale d'une épidémie

Pour une fonction intégrable à valeurs non négatives $w(t)$, notons

$$w_0 = w(0), \quad w_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} w(t), \quad \hat{w} = \int_0^\infty w(t) dt$$

Dans le sous-système

$$S' = -\beta SI \tag{3a}$$

$$I' = \beta SI - \gamma I \tag{3b}$$

calculons la somme de (3a) et (3b), en veillant à montrer la dépendance temporelle

$$\frac{d}{dt}(S(t) + I(t)) = -\gamma I(t)$$

Intégrons de 0 à ∞ :

$$\int_0^\infty \frac{d}{dt}(S(t) + I(t)) dt = - \int_0^\infty \gamma I(t) dt$$

Le côté gauche donne

$$\int_0^\infty \frac{d}{dt}(S(t) + I(t)) dt = S_\infty + I_\infty - S_0 - I_0 = S_\infty - S_0 - I_0$$

puisque $I_\infty = 0$

Le côté droit prend la forme

$$- \int_0^\infty \gamma I(t) dt = -\gamma \int_0^\infty I(t) dt = -\gamma \hat{I}$$

We thus have

$$S_\infty - S_0 - I_0 = -\gamma \hat{I} \tag{11}$$

Maintenant considérons (3a) :

$$S' = -\beta SI$$

Divisons les deux côtés par S :

$$\frac{S'(t)}{S(t)} = -\beta I(t)$$

Intégrons de 0 à ∞ :

$$\ln S_\infty - \ln S_0 = -\beta \hat{I} \quad (12)$$

Express (11) and (12) in terms of $-\hat{I}$ and equate

$$\frac{\ln S_\infty - \ln S_0}{\beta} = \frac{S_\infty - S_0 - I_0}{\gamma}$$

Thus we have

$$(\ln S_0 - \ln S_\infty) S_0 = (S_0 - S_\infty) \mathcal{R}_0 + I_0 \mathcal{R}_0 \quad (13)$$

Theorem 20 (Final size relation)

Let $(S(t), I(t))$ be a solution to (3) and \mathcal{R}_0 defined by (9)

The number $S(t)$ of susceptible individuals is a nonincreasing function and its limit S_∞ is the only solution in $(0, S_0)$ of the transcendental equation

$$(\ln S_0 - \ln S_\infty) S_0 = (S_0 - S_\infty) \mathcal{R}_0 + I_0 \mathcal{R}_0 \quad (13)$$

L'équation (transcendante) de taille finale

Rewrite the final size equation

$$(\ln S_0 - \ln S_\infty)S_0 = (S_0 - S_\infty)\mathcal{R}_0 + I_0\mathcal{R}_0 \quad (13)$$

as

$$T(S_\infty) = (\ln S_0 - \ln S_\infty)S_0 - (S_0 - S_\infty)\mathcal{R}_0 - I_0\mathcal{R}_0 \quad (14)$$

Ainsi, nous cherchons les zéros de la fonction $T(S_\infty)$

Nous cherchons S_∞ dans $(0, S_0]$ t.q. $T(S_\infty) = 0$, avec

$$T(S_\infty) = (\ln S_0 - \ln S_\infty)S_0 - (S_0 - S_\infty)\mathcal{R}_0 - I_0\mathcal{R}_0 \quad (14)$$

Notons pour commencer que

$$\lim_{S_\infty \rightarrow 0} T(S_\infty) = \lim_{S_\infty \rightarrow 0} -S_0 \ln(S_\infty) = \infty$$

En dérivant T par rapport à S_∞ , nous obtenons

$$T'(S_\infty) = \mathcal{R}_0 - S_0/S_\infty$$

Quand $S_\infty \rightarrow 0$, $\mathcal{R}_0 - S_0/S_\infty < 0$, donc T décroît jusqu'à $S_\infty = S_0/\mathcal{R}_0$

Donc si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, la fonction T est décroissante sur $(0, S_0)$, tandis qu'elle a un minimum si $\mathcal{R}_0 > 1$

Cas $\mathcal{R}_0 \leq 1$

$$T(S_\infty) = (\ln S_0 - \ln S_\infty)S_0 - (S_0 - S_\infty)\mathcal{R}_0 - I_0\mathcal{R}_0 \quad (14)$$

- ▶ Nous avons vu que T décroît sur $(0, S_0]$
 - ▶ Aussi, $T(S_0) = -I_0\mathcal{R}_0 < 0$ ($I_0 = 0$ est trivial et n'est pas considéré)
 - ▶ T est continue
- ⇒ il existe un unique $S_\infty \in (0, S_0]$ t.q. $T(S_\infty) = 0$

Cas $\mathcal{R}_0 > 1$

$$T(S_\infty) = (\ln S_0 - \ln S_\infty)S_0 - (S_0 - S_\infty)\mathcal{R}_0 - I_0\mathcal{R}_0 \quad (14)$$

- ▶ Nous avons vu que T décroît sur $(0, S_0/\mathcal{R}_0]$
 - ▶ Pour $S_\infty \in [S_0/\mathcal{R}_0], T' > 0$
 - ▶ Comme avant, $T(S_\infty) = -I_0\mathcal{R}_0$
 - ▶ T est continue
- ⇒ il existe un unique $S_\infty \in (0, S_0]$ t.q. $T(S_\infty) = 0$. Plus précisément, dans ce cas, $S_\infty \in (0, S_0/\mathcal{R}_0)$

Nous résolvons numériquement. Nous avons besoin d'une fonction

```
final_size_eq = function(S_inf, S0 = 999, I0 = 1, R_0 = 2.5) {  
  OUT = S0*(log(S0)-log(S_inf)) - (S0+I0-S_inf)*R_0  
  return(OUT)  
}
```

et résolvons facilement en utilisant `uniroot` :

```
uniroot(f = final_size_eq, interval = c(0.05, 999))
```

```
## $root  
## [1] 106.8819  
##  
## $f.root  
## [1] -2.649285e-07  
##  
## $iter  
## [1] 10  
##
```

Une fonction pour utiliser ceci..

```
final_size = function(L) {  
  with(as.list(L), {  
    S_inf = uniroot(f = function(x)  
      final_size_eq(S_inf = x,  
                     S0 = S0, I0 = I0,  
                     R_0 = R_0),  
      interval = c(0.05, S0))  
    return(S_inf$root)  
  })  
}
```

A figure with all the information

```
NO = 1000
IO = 1
S0 = NO-IO
R_0 = 0.8
S = seq(0.1, S0, by = 0.1)
fs = final_size_eq(S, S0 = S0, IO = IO, R_0 = R_0)
S_inf = uniroot(f = function(x) final_size_eq(S_inf = x,
                                              S0 = S0, IO = IO,
                                              R_0 = R_0),
                  interval = c(0.05, S0))
plot(S, fs, type = "l", ylab = "Value of equation (10)")
abline(h = 0)
points(x = S_inf$root, y = 0, pch = 19)
text(x = S_inf$root, y = 0, labels = "S_inf", adj = c(-0.25, -1))
```

$$\mathcal{R}_0 = 0.8$$

Value of equation (10)

6000

2000

0

0

200

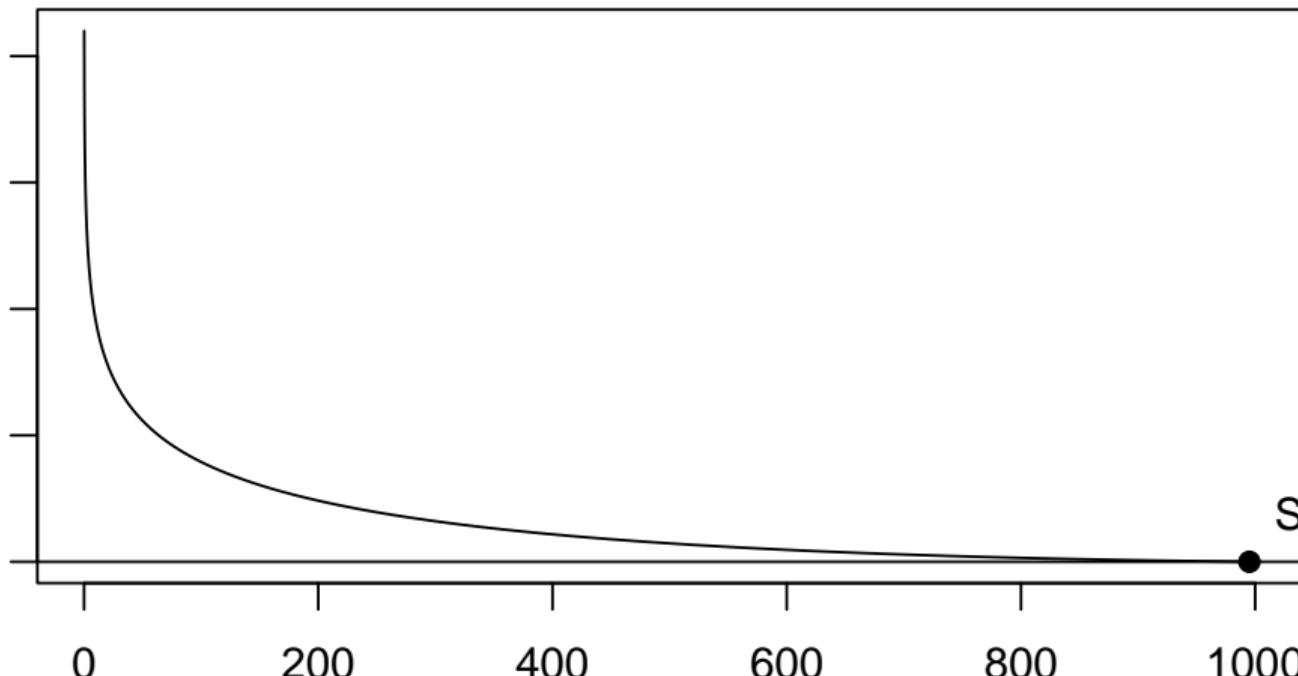
400

600

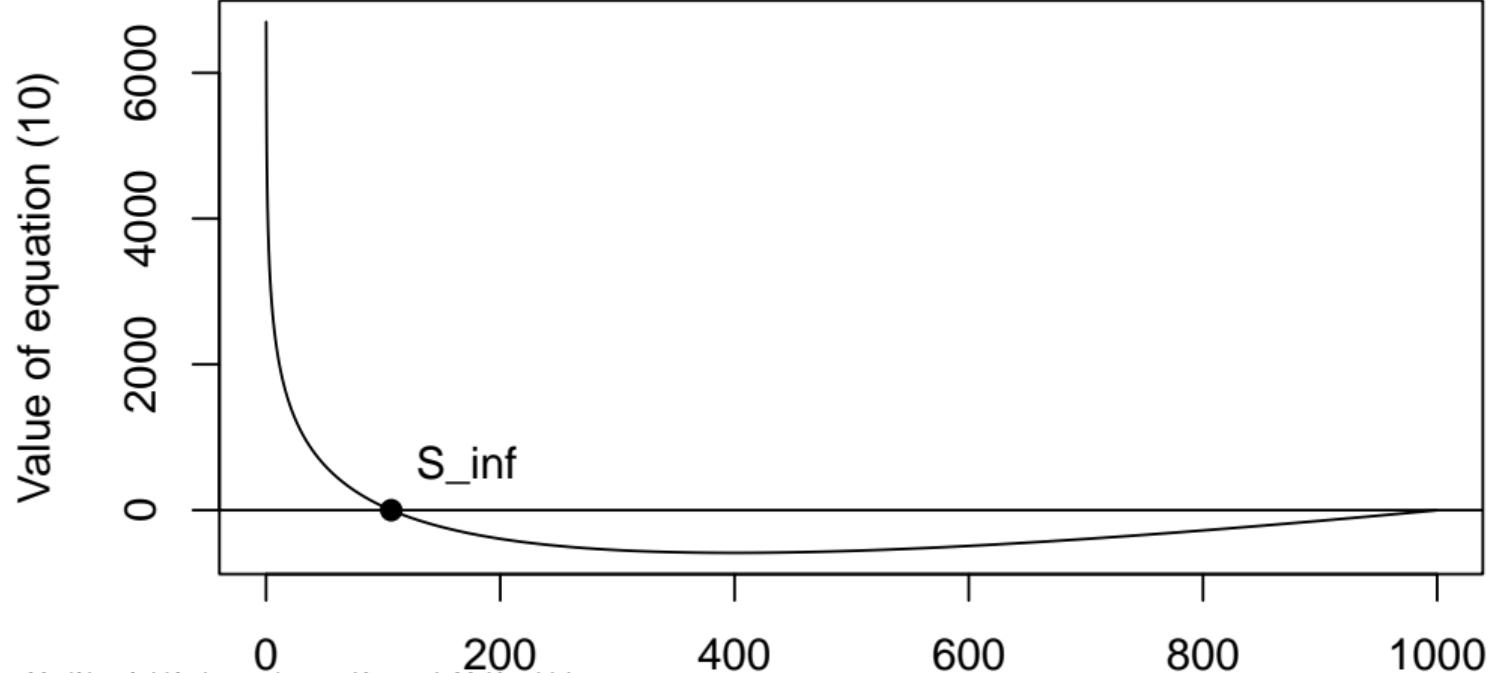
800

1000

s



$$\mathcal{R}_0 = 2.4$$



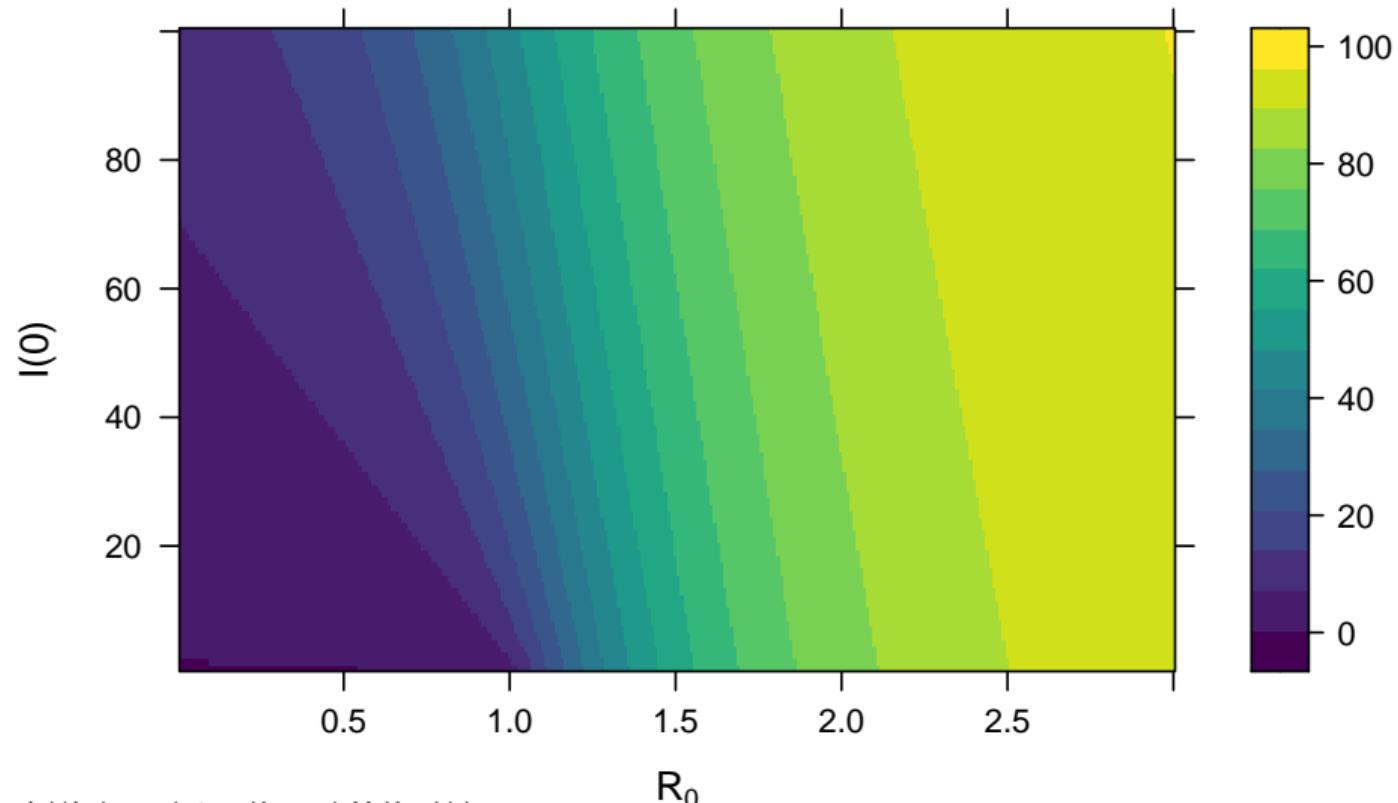
A little nicer

```
values = expand.grid(
  R_0 = seq(0.01, 3, by = 0.01),
  I0 = seq(1, 100, 1)
)
values$S0 = N0-values$I0
L = split(values, 1:nrow(values))
values$S_inf = sapply(X = L, FUN = final_size)
values$final_size = values$S0-values$S_inf+values$I0
values$attack_rate = (values$final_size / N0)*100

p = levelplot(attack_rate ~ R_0*I0, data = values,
               xlab = TeX("$R_0$"), ylab = "I(0)",
               col.regions = viridis(100))
print(p)
```

(requires lattice, viridis and latex2exp librairies)

Taux d'attaque (en %)



Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Le modèle de Kermack-McKendrick (KMK)

Analyse mathématique de KMK

La taille finale d'une épidémie KMK

Immunité collective dans KMK

Le modèle SLIAR

Calculer la taille finale plus efficacement

A variation on the SLIAR model

Un modèle avec vaccination

Antiviral resistance

Un modèle COVID-19

Le modèle de vaccination le plus simple

Pour implémenter la vaccination dans KMK, supposons que la vaccination réduit le nombre de susceptibles

Soit une population totale N avec S_0 initialement susceptibles

Vaccinons une fraction $p \in [0, 1]$ des individus susceptibles

CI originale (pour simplifier, $R(0) = 0$)

$$CI : (S(0), I(0), R(0)) = (S_0, I_0, 0) \quad (15)$$

CI post-vaccination

$$CI : (S(0), I(0), R(0)) = ((1 - p)S_0, I_0, pS_0) \quad (16)$$

Nombre de reproduction avec vaccination

Without vaccination

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\gamma} S_0 \quad (9)$$

With vaccination, denoting \mathcal{R}_v the reproduction number,

$$\mathcal{R}_v = \frac{\beta}{\gamma} (1 - p) S_0 \quad (17)$$

Puisque $p \in [0, 1]$, $\mathcal{R}_v \leq \mathcal{R}_0$

Immunité collective

Par conséquent

- ▶ $\mathcal{R}_v < \mathcal{R}_0$ si $p > 0$
- ▶ Pour contrôler la maladie, \mathcal{R}_v doit prendre une valeur inférieure à 1

Pour faire en sorte que \mathcal{R}_v soit inférieur à 1

$$\mathcal{R}_v < 1 \iff p > 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \quad (18)$$

En vaccinant une fraction $p > 1 - 1/\mathcal{R}_0$ de la population susceptible, nous sommes donc dans une situation où un pic épidémique est exclu (ou, à tout le moins, la taille finale est réduite)

C'est l'**immunité collective**

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Le modèle de Kermack-McKendrick (KMK)

Analyse mathématique de KMK

La taille finale d'une épidémie KMK

Immunité collective dans KMK

Le modèle SLIAR

Calculer la taille finale plus efficacement

A variation on the SLIAR model

Un modèle avec vaccination

Antiviral resistance

Un modèle COVID-19

Simple models for containment of a pandemic

Julien Arino^{1,*}, Fred Brauer², P. van den Driessche³, James Watmough⁴
and Jianhong Wu⁵

¹*Department of Mathematics, University of Manitoba, Winnipeg,
Manitoba R3T 2N2, Canada*

²*Department of Mathematics, University of British Columbia,
Vancouver, British Columbia V6T 1Z2, Canada*

³*Department of Mathematics and Statistics, University of Victoria,
Victoria, British Columbia V8W 3P4, Canada*

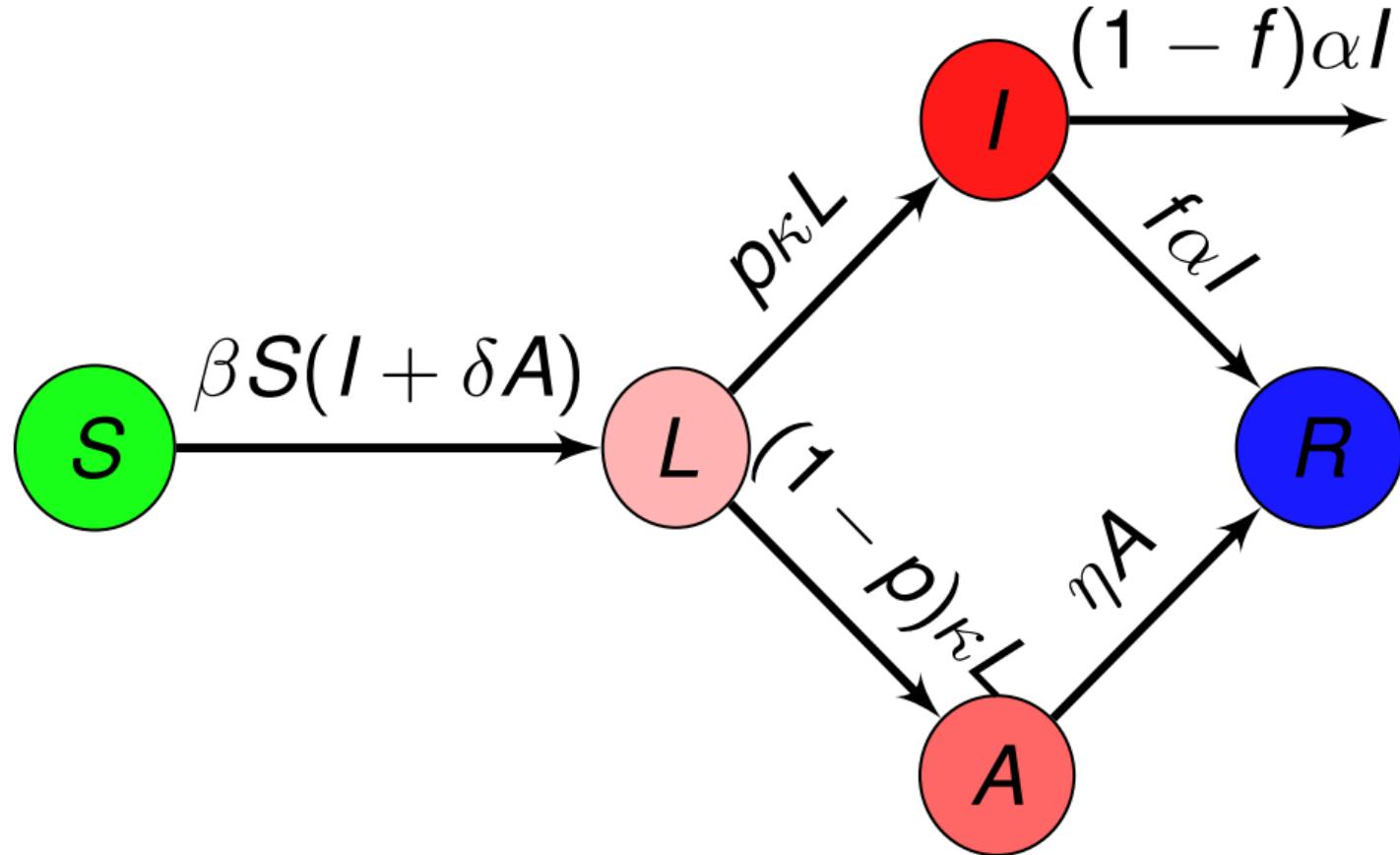
⁴*Department of Mathematics and Statistics, University of New Brunswick,
Fredericton, New Brunswick E3B 5A3, Canada*

⁵*Department of Mathematics and Statistics, York University,
Toronto, Ontario M3J 1P3, Canada*

SIR est un peu trop simple pour de nombreuses maladies :

- ▶ Pas de période d'incubation
- ▶ Beaucoup de maladies infectieuses (en particulier respiratoires) ont des formes légères et moins légères selon le patient

⇒ modèle avec SIR mais aussi des individus L(atents) et (A)symptomatiques, dans lequel I sont maintenant des individus symptomatiques



Nombre de reproduction de base & Taille finale

Nous trouvons le nombre de reproduction de base

$$\mathcal{R}_0 = \beta \left(\frac{p}{\alpha} + \frac{\delta(1-p)}{\eta} \right) S_0 = \frac{\beta\rho}{\alpha} S_0 \quad (19)$$

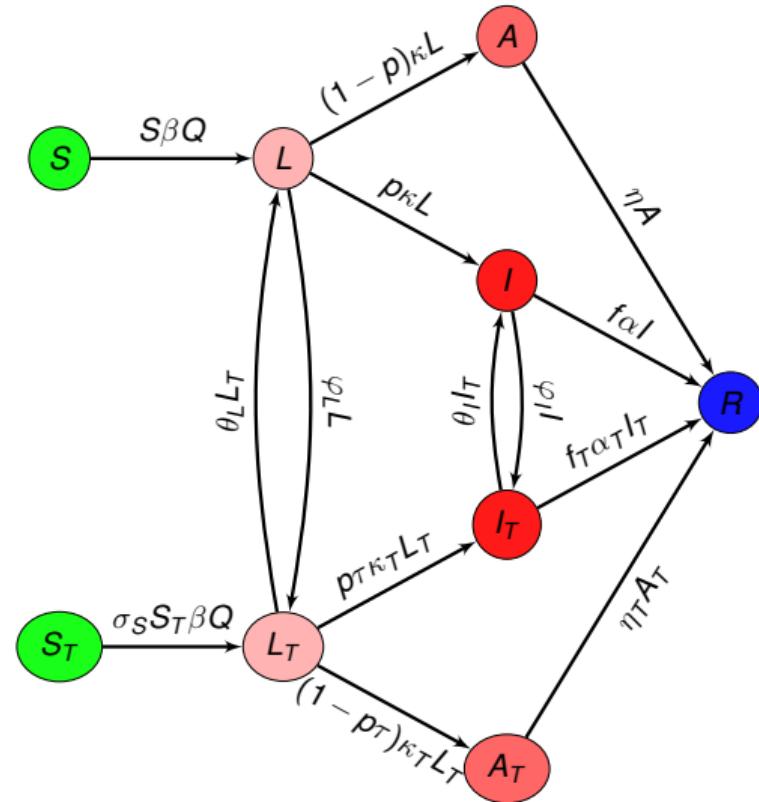
where

$$\rho = \alpha \left(\frac{p}{\alpha} + \frac{\delta(1-p)}{\eta} \right)$$

La relation de taille finale prend la forme

$$S_0(\ln S_0 - \ln S_\infty) = \mathcal{R}_0(S_0 - S_\infty) + \frac{\mathcal{R}_0 I_0}{\rho} \quad (20)$$

Ajout d'un traitement



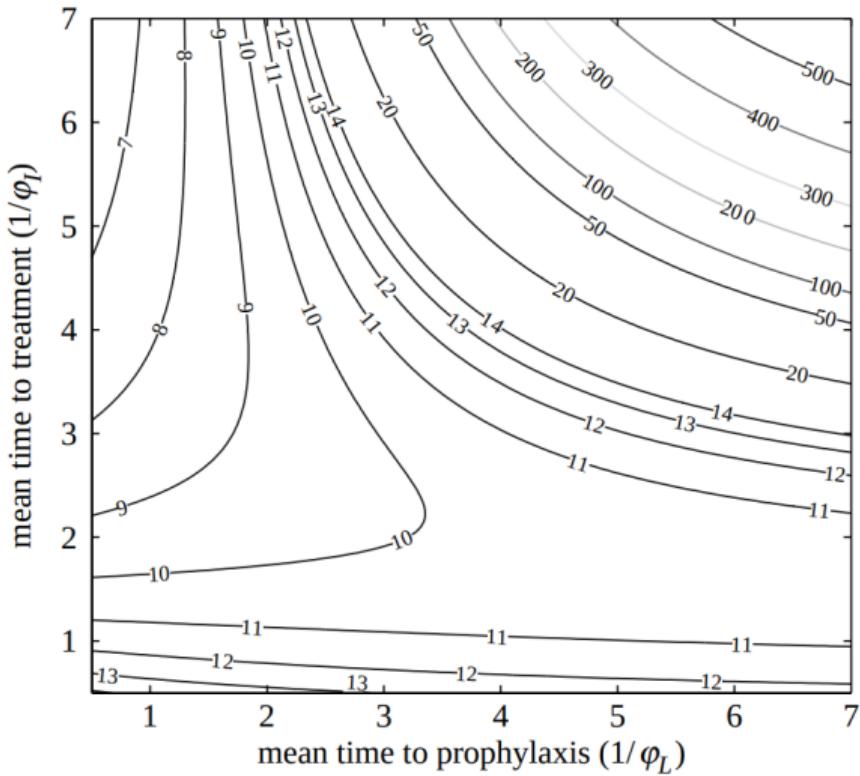


Figure 3. Total number of doses used in a population of 1000 individuals over the course of the outbreak as a function of the mean times to treatment and prophylaxis (in days), for $\mathcal{R}_0 = 1.5$, with $S_0 = 999$ and $I_0 = 1$.

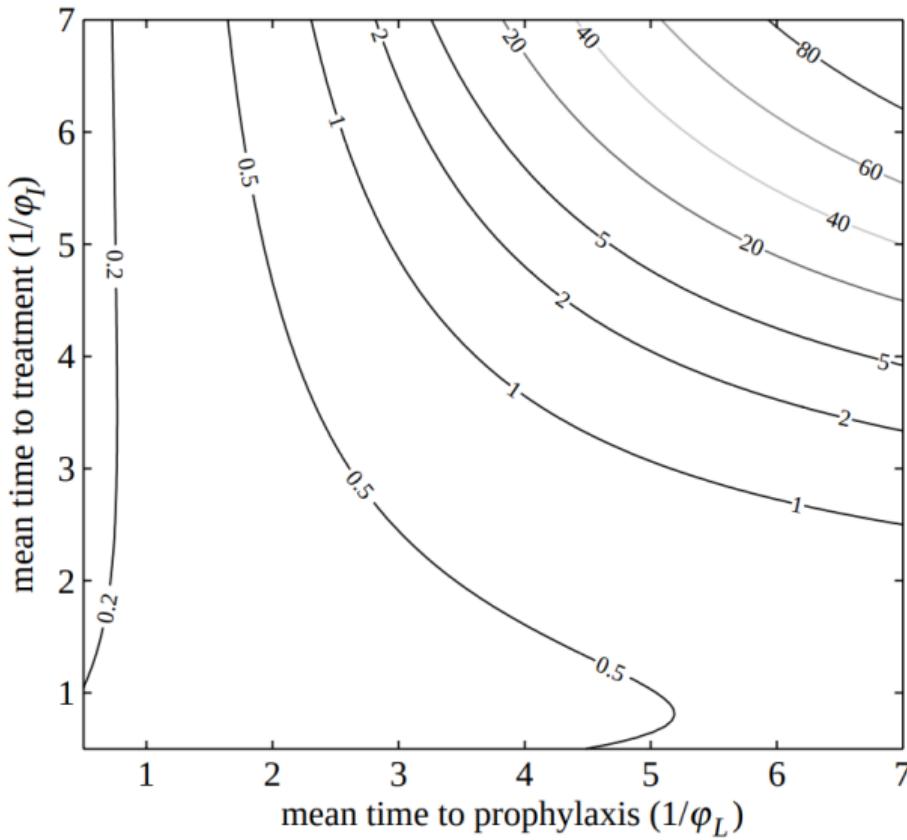


Figure 4. Total cases as a function of the treatment rates, for $\mathcal{R}_0=1.5$, with $S_0=999$ and $I_0=1$.

5. CONCLUSIONS

Compartmental models facilitate the analysis of sensitivity of the model to errors in measuring parameters or to changes in the control parameters. This is particularly valuable before the beginning of an epidemic when the values of some parameters are only guesses. For example, a sensitivity analysis of our model shows the importance of estimating the parameter p representing the fraction of latent members that will develop symptoms. This parameter is almost impossible to determine accurately, and it is taken to be $2/3$ in Longini *et al.* (2004) and $1/2$ in Ferguson *et al.* (2005). In view of the many uncertainties in estimating parameters for pandemic influenza, it is important to consider a large range of values, and the simplicity of calculation offered by a deterministic compartmental model lends itself to doing this as an initial step before more complicated models such as those of Ferguson *et al.* (2005) and Longini *et al.* (2005) are invoked. The calculations reported here involve nothing more complicated than the solution of a system of two transcendental equations.

In Memoriam - Fred Brauer

Fred Brauer was a friend and mentor to many worldwide and an *éminence grise* of Mathematical Epidemiology in Canada

I was privileged to learn from him and teach math epi with him all over the place

Fred passed away 2021-10-17. He would have loved to teach you about about math epi and share pearls of wisdom from the *Eminent Modern Philosopher Yogi Berra!*

When you learn to use a hammer,
everything looks like a nail [A. Maslow]



Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Le modèle de Kermack-McKendrick (KMK)

Analyse mathématique de KMK

La taille finale d'une épidémie KMK

Immunité collective dans KMK

Le modèle SLIAR

Calculer la taille finale plus efficacement

A variation on the SLIAR model

Un modèle avec vaccination

Antiviral resistance

Un modèle COVID-19

A FINAL SIZE RELATION FOR EPIDEMIC MODELS

JULIEN ARINO

Department of Mathematics, University of Manitoba
Winnipeg, Manitoba R3T 2N2, Canada

FRED BRAUER

Department of Mathematics, University of British Columbia
Vancouver, BC V6T 1Z2, Canada

P. VAN DEN DRIESEN

Department of Mathematics and Statistics, University of Victoria
Victoria, B.C. V8W 3P4, Canada

JAMES WATMOUGH

Department of Mathematics and Statistics, University of New Brunswick
Fredericton, N.B. E3B 5A3, Canada

JIANHONG WU

Department of Mathematics and Statistics, York University
Toronto, Ontario M3J 1P3, Canada

(Communicated by Zhilan Feng)

Une méthode pour calculer \mathcal{R}_0 dans les modèles épidémiques

- ▶ Cette méthode n'est pas universelle ! Elle fonctionne dans une classe relativement large de modèles, mais pas partout
- ▶ Si elle ne fonctionne pas, la méthode de la matrice de prochaine génération fonctionne, **mais** ne devrait être considérée que pour obtenir le nombre de reproduction, pas pour en déduire la LAS
- ▶ Ici, je change la notation dans l'article, pour plus de commodité

Forme standard du système

Supposons que le système peut s'écrire sous la forme

$$\mathbf{S}' = \mathbf{b}(\mathbf{S}, \mathbf{I}, \mathbf{R}) - \mathbf{D}\mathbf{S}\beta(\mathbf{S}, \mathbf{I}, \mathbf{R})\mathbf{h}\mathbf{I} \quad (21a)$$

$$\mathbf{I}' = \Pi \mathbf{D}\mathbf{S}\beta(\mathbf{S}, \mathbf{I}, \mathbf{R})\mathbf{h}\mathbf{I} - \mathbf{V}\mathbf{I} \quad (21b)$$

$$\mathbf{R}' = \mathbf{f}(\mathbf{S}, \mathbf{I}, \mathbf{R}) + \mathbf{W}\mathbf{I} \quad (21c)$$

où $\mathbf{S} \in \mathbb{R}^m$, $\mathbf{I} \in \mathbb{R}^n$ et $\mathbf{R} \in \mathbb{R}^k$ sont les compartiments susceptibles, infectés et retirés, respectivement

Les CI sont ≥ 0 avec au moins une des composantes de $\mathbf{I}(0)$ positive

$$\mathbf{S}' = \mathbf{b}(\mathbf{S}, \mathbf{I}, \mathbf{R}) - \mathbf{D}\mathbf{S}\beta(\mathbf{S}, \mathbf{I}, \mathbf{R})\mathbf{h}\mathbf{I} \quad (21a)$$

- ▶ $\mathbf{b} : \mathbb{R}_+^m \times \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^k \rightarrow \mathbb{R}^m$ fonction continue codant le recrutement et la mort des individus non infectés
- ▶ $\mathbf{D} \in \mathbb{R}^{m \times m}$ diagonale avec entrées diagonales $\sigma_i > 0$ les susceptibilités relatives des compartiments susceptibles, avec la convention que $\sigma_1 = 1$
- ▶ Fonction scalaire $\beta : \mathbb{R}_+^m \times \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^k \rightarrow \mathbb{R}_+$ représente l'infectivité, avec, par ex., $\beta(\mathbf{S}, \mathbf{I}, \mathbf{R}) = \beta$ pour l'action de masse
- ▶ $\mathbf{h} \in \mathbb{R}^n$ vecteur ligne des transmissions horizontales relatives

$$I' = \Pi D S \beta(S, I, R) h I - V I \quad (21b)$$

- ▶ $\Pi \in \mathbb{R}^{n \times m}$ a pour entrée (i, j) la fraction d'individus dans le $j^{\text{ème}}$ compartiment susceptible qui entrent dans le $i^{\text{ème}}$ compartiment infecté lors de l'infection
- ▶ $D \in \mathbb{R}^{m \times m}$ diagonale avec entrées diagonales $\sigma_i > 0$ les susceptibilités relatives des compartiments susceptibles, avec la convention que $\sigma_1 = 1$
- ▶ Fonction scalaire $\beta : \mathbb{R}_+^m \times \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^k \rightarrow \mathbb{R}_+$ représente l'infectivité, avec, par ex., $\beta(S, I, R) = \beta$ pour l'action de masse
- ▶ $h \in \mathbb{R}^n$ vecteur ligne des transmissions horizontales relatives
- ▶ $V \in \mathbb{R}^{n \times n}$ décrit les transitions entre états infectés et les retraits de ces états dus à la guérison ou au décès

$$\mathbf{R}' = \mathbf{f}(\mathbf{S}, \mathbf{I}, \mathbf{R}) + \mathbf{W}\mathbf{I} \quad (21c)$$

- ▶ $\mathbf{f} : \mathbb{R}_+^m \times \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^k \rightarrow \mathbb{R}^k$ fonction continue codant les flux entrants et sortants des compartiments retirés en raison de l'immunisation ou de processus similaires
- ▶ $\mathbf{W} \in \mathbb{R}^{k \times n}$ a pour entrée (i, j) le taux auquel les individus du $j^{\text{ème}}$ compartiment infecté passent dans le $i^{\text{ème}}$ compartiment retiré

Supposons que \mathbf{E}_0 soit un équilibre sans maladie (DFE) localement stable du système sans maladie, c'est-à-dire, un EP de

$$\mathbf{S}' = \mathbf{b}(\mathbf{S}, \mathbf{0}, \mathbf{R})$$

$$\mathbf{R}' = \mathbf{f}(\mathbf{S}, \mathbf{0}, \mathbf{R})$$

Theorem 21

Soit

$$\mathcal{R}_0 = \beta(\mathbf{S}_0, \mathbf{0}, \mathbf{R}_0) \mathbf{h} \mathbf{V}^{-1} \boldsymbol{\Pi} \mathbf{D} \mathbf{S}_0 \quad (22)$$

- ▶ Si $\mathcal{R}_0 < 1$, le DFE \mathbf{E}_0 est un EP localement asymptotiquement stable de (21)
- ▶ Si $\mathcal{R}_0 > 1$, le DFE \mathbf{E}_0 de (21) est instable

S'il n'y a pas de démographie (modèle épidémique), alors juste \mathcal{R}_0 , bien sûr

Relations de taille finale

Supposons qu'il n'y a pas de démographie, alors le système peut s'écrire comme

$$\mathbf{S}' = -\mathbf{DS}\beta(\mathbf{S}, \mathbf{I}, \mathbf{R})\mathbf{hI} \quad (23a)$$

$$\mathbf{I}' = \mathbf{ID}\mathbf{S}\beta(\mathbf{S}, \mathbf{I}, \mathbf{R})\mathbf{hI} - \mathbf{VI} \quad (23b)$$

$$\mathbf{R}' = \mathbf{WI} \quad (23c)$$

Pour $w(t) \in \mathbb{R}_+^n$ continue, définissons

$$w_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} w(t) \quad \text{and} \quad \hat{w} = \int_0^\infty w(t) \, dt$$

Définissons le vecteur ligne

$$\mathbb{R}^m \ni \boldsymbol{\Gamma} = (\Gamma_1, \dots, \Gamma_m) = \beta(\mathbf{S}_0, \mathbf{0}, \mathbf{R}_0) \mathbf{h} \mathbf{V}^{-1} \boldsymbol{\Pi} \mathbf{D}$$

then

$$\mathcal{R}_0 = \boldsymbol{\Gamma} \mathbf{S}(0)$$

Supposons que l'incidence est à action de masse, i.e., $\beta(\mathbf{S}, \mathbf{I}, \mathbf{R}) = \beta$ et $m > 1$

Alors pour $i = 1, \dots, m$, exprimer $\mathbf{S}_i(\infty)$ comme fonction de $\mathbf{S}_1(\infty)$ en utilisant

$$\mathbf{S}_i(\infty) = \mathbf{S}_i(0) \left(\frac{\mathbf{S}_1(\infty)}{\mathbf{S}_1(0)} \right)^{\sigma_i/\sigma_1}$$

then substitute into

$$\begin{aligned} \frac{1}{\sigma_i} \ln \left(\frac{\mathbf{S}_i(0)}{\mathbf{S}_i(\infty)} \right) &= \boldsymbol{\Gamma} \mathbf{D}^{-1} (\mathbf{S}(0) - \mathbf{S}(\infty)) + \beta \mathbf{h} \mathbf{V}^{-1} \mathbf{I}(0) \\ &= \frac{1}{\sigma_1} \ln \left(\frac{\mathbf{S}_1(0)}{\mathbf{S}_1(\infty)} \right) \end{aligned}$$

qui est une relation de taille finale pour le système général quand $\mathbf{S}_i(0) > 0$

Si l'incidence est à action de masse et $m = 1$ (un seul compartiment susceptible), se réduit à la forme KMK

$$\ln \left(\frac{S_0}{S_\infty} \right) = \frac{\mathcal{R}_0}{S_0} (S_0 - S_\infty) + \beta \mathbf{h} \mathbf{V}^{-1} \mathbf{I}_0 \quad (24)$$

Dans le cas de fonctions d'incidence plus générales, les relations de taille finale sont des inégalités de la forme, pour $i = 1, \dots, m$,

$$\ln \left(\frac{\mathbf{S}_i(0)}{\mathbf{S}_i(\infty)} \right) \geq \sigma_i \boldsymbol{\Gamma} \mathbf{D}^{-1} (\mathbf{S}(0) - \mathbf{S}(\infty)) + \sigma_i \beta(K) \mathbf{h} \mathbf{V}^{-1} \mathbf{I}(0)$$

where K is the initial total population

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Le modèle de Kermack-McKendrick (KMK)

Analyse mathématique de KMK

La taille finale d'une épidémie KMK

Immunité collective dans KMK

Le modèle SLIAR

Calculer la taille finale plus efficacement

A variation on the SLIAR model

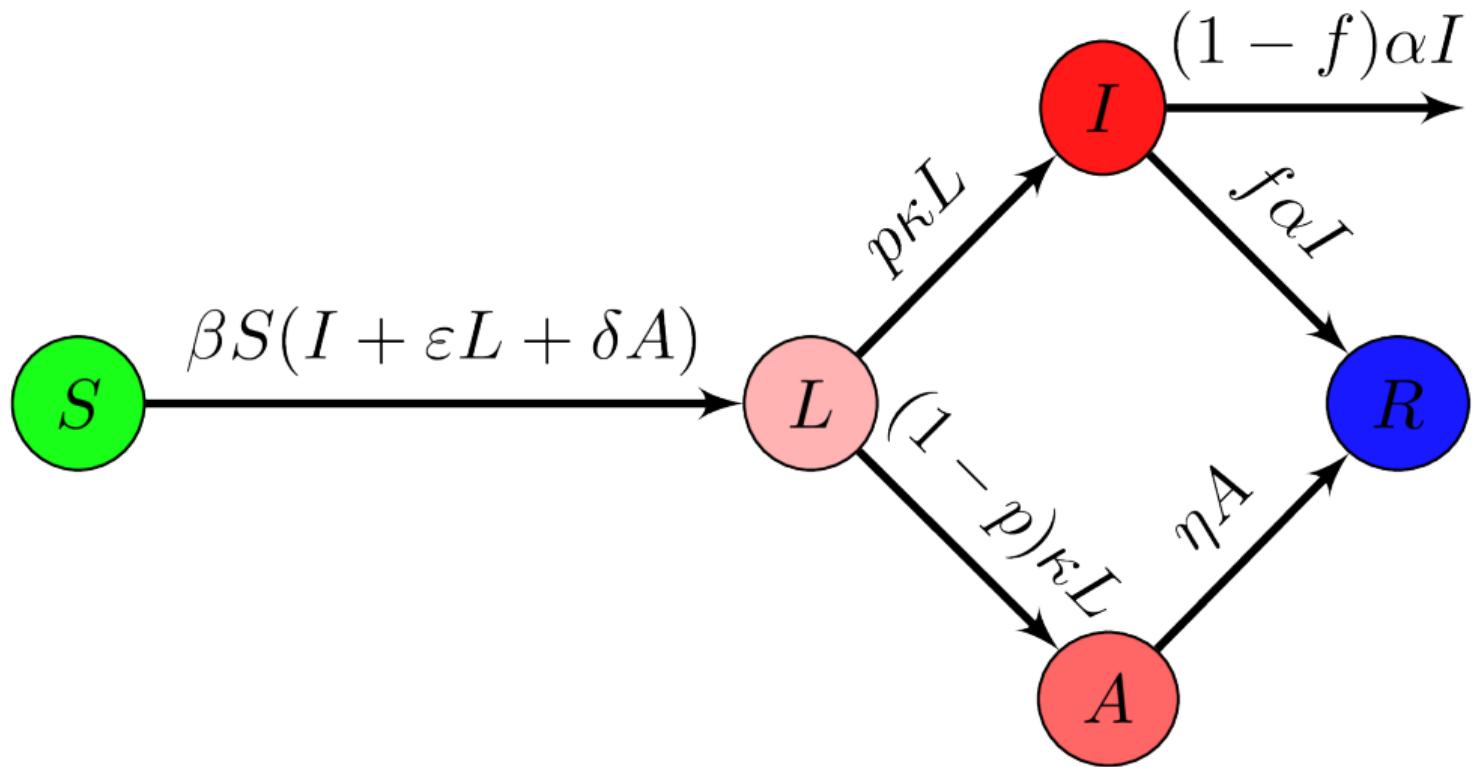
Un modèle avec vaccination

Antiviral resistance

Un modèle COVID-19

Le modèle SLIAR

- ▶ Paper we have already seen : Arino, Brauer, PvdD, Watmough & Wu. Simple models for containment of a pandemic, *Journal of the Royal Society Interface* (2006)
- ▶ Cependant, supposons de plus que les L sont également infectieux



Here, $\mathbf{S} = S$, $\mathbf{I} = (L, I, A)^T$ and $\mathbf{R} = R$, so $m = 1$, $n = 3$ and

$$\mathbf{h} = [\varepsilon \ 1 \ \delta], \quad \mathbf{D} = 1, \quad \boldsymbol{\Pi} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{and} \quad \mathbf{V} = \begin{pmatrix} \kappa & 0 & 0 \\ -p\kappa & \alpha & 0 \\ -(1-p)\kappa & 0 & \eta \end{pmatrix}$$

L'incidence est à action de masse donc $\beta(\mathbf{E}_0) = \beta$ et ainsi

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_0 &= \beta \mathbf{h} \mathbf{V}^{-1} \boldsymbol{\Pi} \mathbf{D} \mathbf{S}_0 \\ &= \beta [\varepsilon \ 1 \ \delta] \begin{pmatrix} 1/\kappa & 0 & 0 \\ p/\alpha & 1/\alpha & 0 \\ (1-p)/\eta & 0 & 1/\eta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} S_0 \\ &= \beta S_0 \left(\frac{\varepsilon}{\kappa} + \frac{p}{\alpha} + \frac{\delta(1-p)}{\eta} \right) \end{aligned}$$

Pour la taille finale, puisque $m = 1$, nous pouvons utiliser (24) :

$$\ln \left(\frac{S_0}{S_\infty} \right) = \frac{\mathcal{R}_0}{S_0} (S_0 - S_\infty) + \beta \mathbf{h} \mathbf{V}^{-1} \mathbf{I}_0$$

Suppose $\mathbf{I}_0 = (0, I_0, 0)$, then

$$\ln \left(\frac{S_0}{S_\infty} \right) = \mathcal{R}_0 \frac{S_0 - S_\infty}{S_0} + \frac{\beta}{\alpha} I_0$$

If $\mathbf{I}_0 = (L_0, I_0, A_0)$, then

$$\ln \left(\frac{S_0}{S_\infty} \right) = \mathcal{R}_0 \frac{S_0 - S_\infty}{S_0} + \beta \left(\frac{\varepsilon}{\kappa} + \frac{p}{\alpha} + \frac{\delta(1-p)}{\eta} \right) L_0 + \frac{\beta \delta}{\eta} A_0 + \frac{\beta}{\alpha} I_0$$

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Le modèle de Kermack-McKendrick (KMK)

Analyse mathématique de KMK

La taille finale d'une épidémie KMK

Immunité collective dans KMK

Le modèle SLIAR

Calculer la taille finale plus efficacement

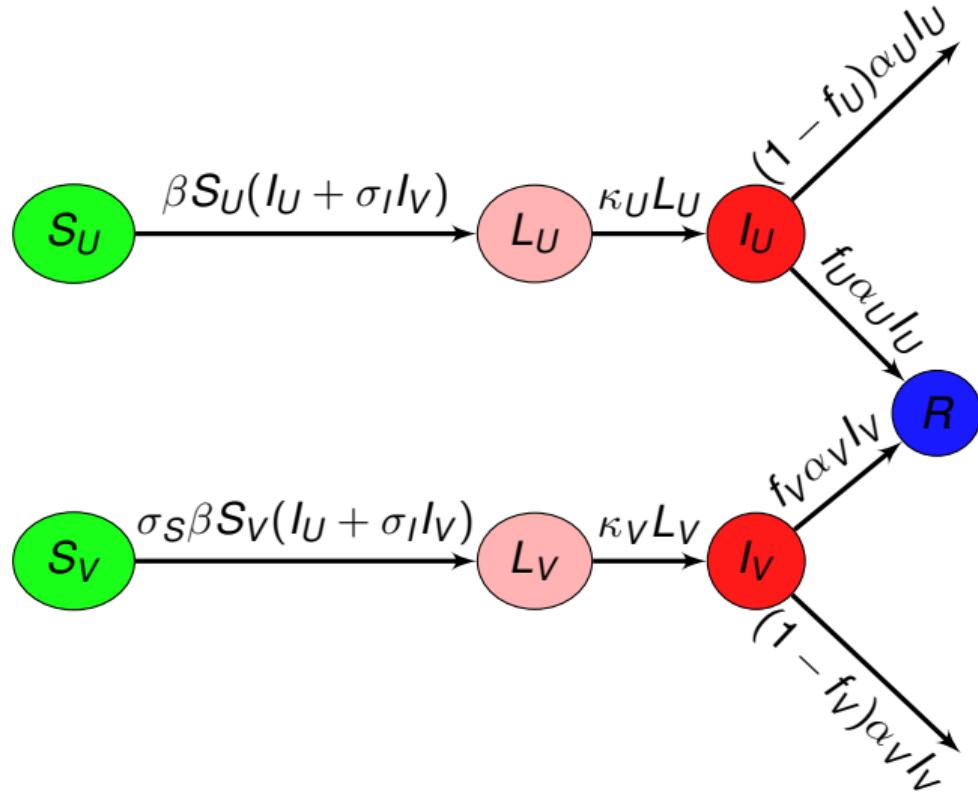
A variation on the SLIAR model

Un modèle avec vaccination

Antiviral resistance

Un modèle COVID-19

Un modèle avec vaccination



Un modèle avec vaccination

Une fraction γ de S_0 est vaccinée avant l'épidémie ; la vaccination réduit la probabilité et la durée de l'infection, l'infectiosité et réduit la mortalité

$$S_U' = -\beta S_U [I_U + \sigma_I I_V] \quad (25a)$$

$$S_V' = -\sigma_S \beta S_V [I_U + \sigma_I I_V] \quad (25b)$$

$$L_U' = \beta S_U [I_U + \sigma_I I_V] - \kappa_U L_U \quad (25c)$$

$$L_V' = \sigma_S \beta S_V [I_U + \sigma_I I_V] - \kappa_V L_V \quad (25d)$$

$$I_U' = \kappa_U L_U - \alpha_U I_U \quad (25e)$$

$$I_V' = \kappa_V L_V - \alpha_V I_V \quad (25f)$$

$$R' = f_U \alpha_U I_U + f_V \alpha_V I_V \quad (25g)$$

with $S_U(0) = (1 - \gamma)S_0$ and $S_V(0) = \gamma S_0$

Here, $m = 2$, $n = 4$,

$$\mathbf{h} = [0 \ 0 \ 1 \ \sigma_I], \quad \mathbf{D} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & \sigma_S \end{pmatrix}, \quad \boldsymbol{\Pi} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

and

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} \kappa_U & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \kappa_V & 0 & 0 \\ -\kappa_U & 0 & \alpha_U & 0 \\ 0 & -\kappa_V & 0 & \alpha_V \end{pmatrix}$$

So

$$\Gamma = \begin{bmatrix} \beta & \sigma_I \sigma_S \beta \\ \alpha_U & \alpha_V \end{bmatrix}, \quad \mathcal{R}_c = S_0 \beta \left(\frac{1 - \gamma}{\alpha_U} + \frac{\sigma_I \sigma_S \gamma}{\alpha_V} \right)$$

et la relation de taille finale est

$$\begin{aligned} \ln \left(\frac{(1 - \gamma) S_U(0)}{S_U(\infty)} \right) &= \\ &\frac{\beta}{\alpha_U} [(1 - \gamma) S_U(0) - S_U(\infty)] \\ &+ \frac{\sigma_I \beta}{\alpha_V} [\gamma S_V(0) - S_V(\infty)] + \frac{\beta}{\alpha_U} I_0 \end{aligned}$$

$$S_V(\infty) = \gamma S_U(0) \left(\frac{S_U(\infty)}{(1 - \gamma) S_0} \right)^{\sigma_S}$$

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Le modèle de Kermack-McKendrick (KMK)

Analyse mathématique de KMK

La taille finale d'une épidémie KMK

Immunité collective dans KMK

Le modèle SLIAR

Calculer la taille finale plus efficacement

A variation on the SLIAR model

Un modèle avec vaccination

Antiviral resistance

Un modèle COVID-19

Research article

Open Access

Antiviral resistance during pandemic influenza: implications for stockpiling and drug use

Julien Arino^{1,2}, Christopher S Bowman^{2,3} and Seyed M Moghadas*^{2,4,5}

Address: ¹Department of Mathematics, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba R3T 2N2, Canada , ²Institute for Biodiagnostics, National Research Council Canada, Winnipeg, Manitoba R3B 1Y6, Canada , ³Department of Electrical and Computer Engineering, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba R3T 5V6, Canada , ⁴Department of Mathematics and Statistics, University of Winnipeg, Winnipeg, Manitoba R3B 2E9, Canada and ⁵Department of Statistics, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba R3T 2N2, Canada

Email: Julien Arino - arinoj@cc.umanitoba.ca; Christopher S Bowman - chris.bowman@nrc-cnrc.gc.ca;
Seyed M Moghadas* - seyed.moghadas@nrc-cnrc.gc.ca

* Corresponding author

Published: 22 January 2009

Received: 5 August 2008

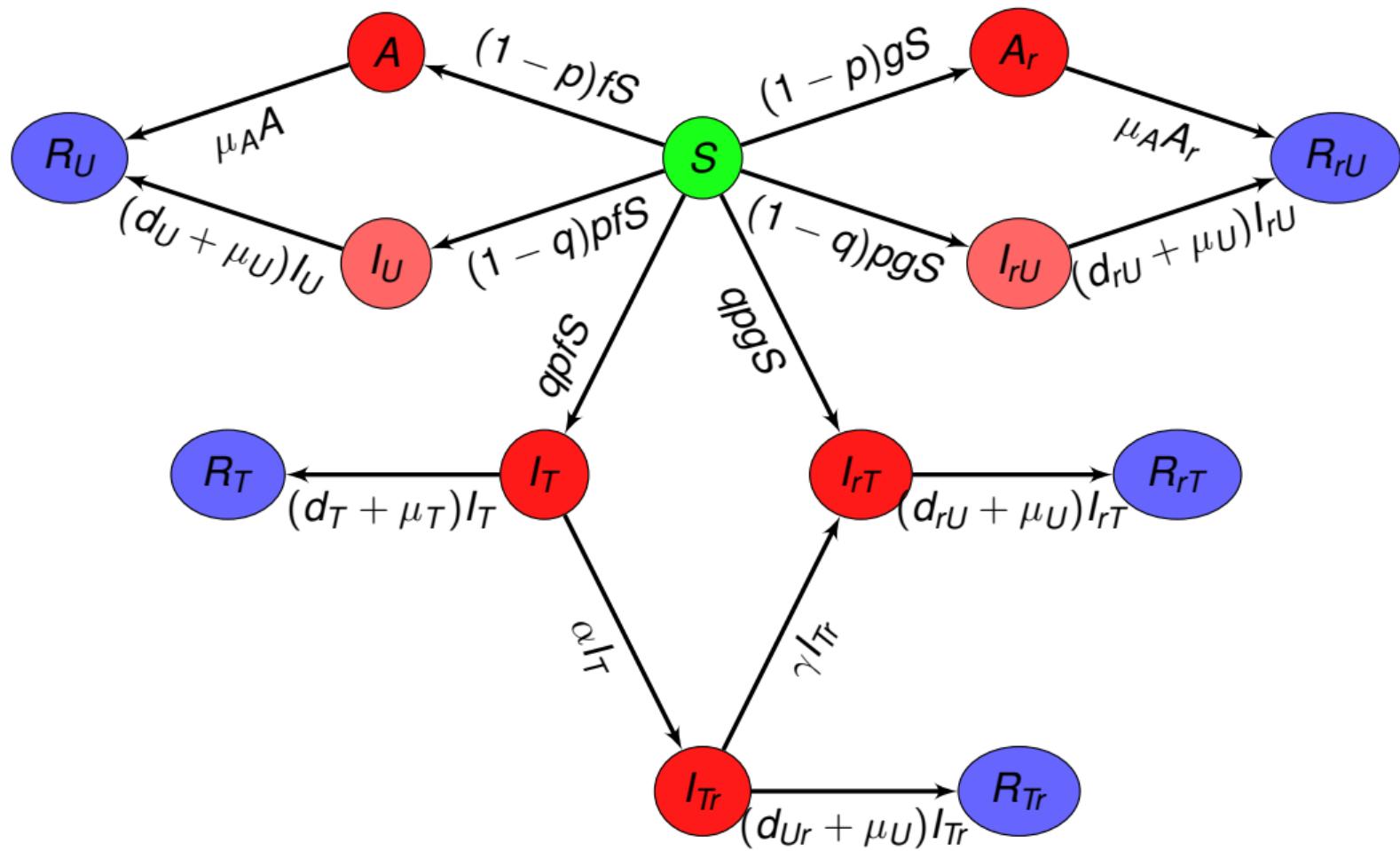
BMC Infectious Diseases 2009, 9:8 doi:10.1186/1471-2334-9-8

Accepted: 22 January 2009

Adapter le traitement pour contrer l'émergence de résistance

Ce travail a été entrepris à la demande de l'Agence de la santé publique du Canada pendant la phase de préparation à la pandémie avant la pandémie p-H1N1 de 2009

Problème : nous avons des antiviraux à utiliser contre la grippe, soit à titre prophylactique, soit curatif. L'utilisation de ces antiviraux peut favoriser l'émergence de souches résistantes aux antiviraux. Comment minimiser ce risque ?



Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Le modèle de Kermack-McKendrick (KMK)

Analyse mathématique de KMK

La taille finale d'une épidémie KMK

Immunité collective dans KMK

Le modèle SLIAR

Calculer la taille finale plus efficacement

A variation on the SLIAR model

Un modèle avec vaccination

Antiviral resistance

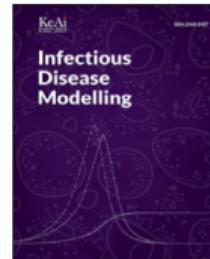
Un modèle COVID-19

Contents lists available at [ScienceDirect](#)



Infectious Disease Modelling

journal homepage: www.keaipublishing.com/idm



A simple model for COVID-19

Julien Arino ^{a, b, c, *}, Stéphanie Portet ^a



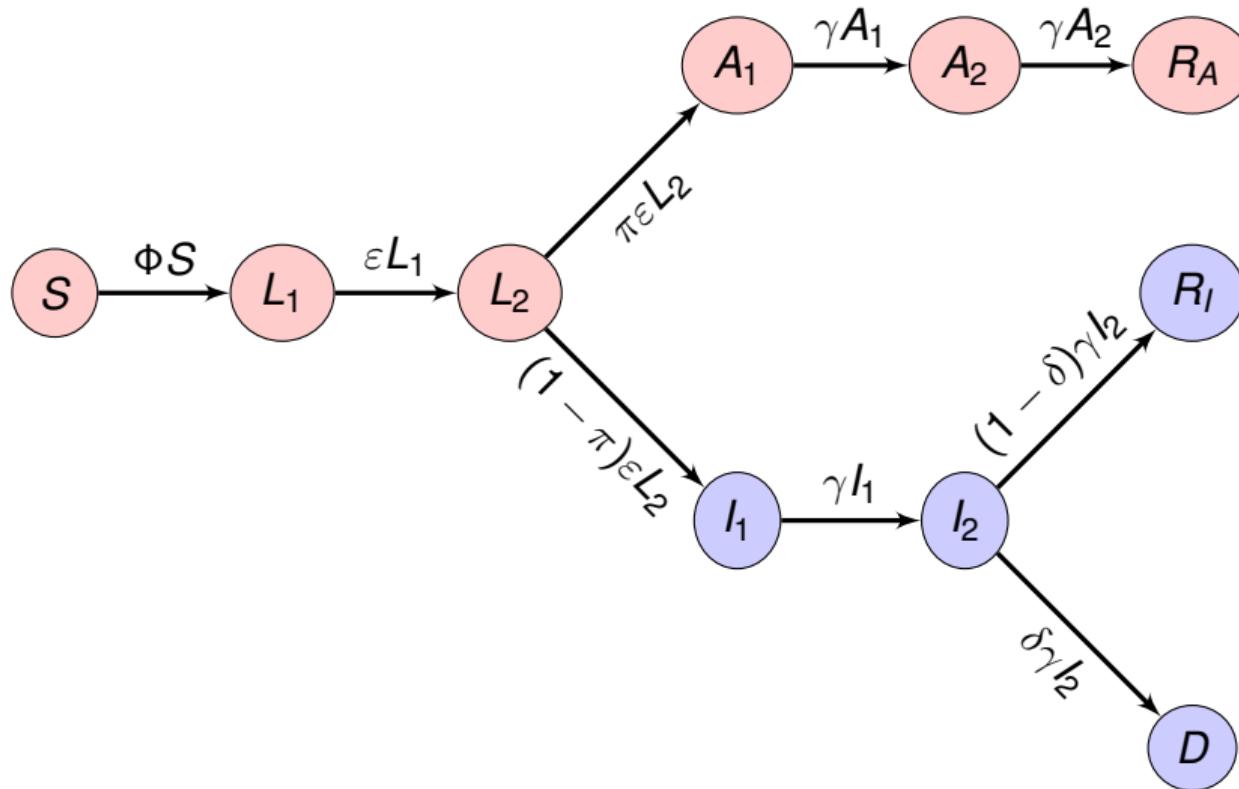
^a Department of Mathematics & Data Science NEXUS, University of Manitoba, Canada

^b Centre for Disease Modelling, Canada

^c Canadian COVID-19 Mathematical Modelling Task Force, Canada

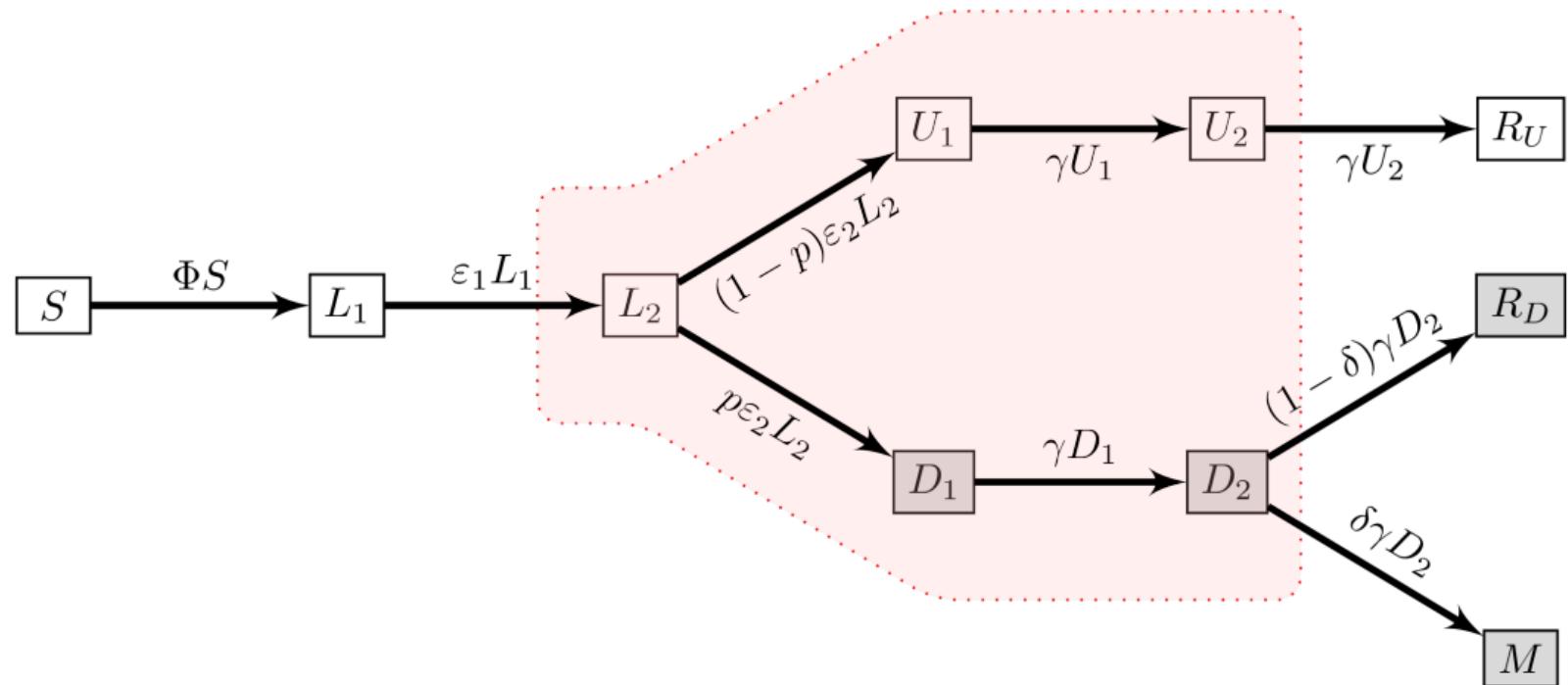
Étend le modèle SLIAR pour tenir compte des durées de stade non exponentiellement distribuées (voir cours 02)

Le modèle original (enfin, presque le premier)



Réinterprétation des termes

Ici D signifie *détecté*, U est *non détecté*



Déterminer quand le premier cas de COVID-19 s'est produit

- ▶ Détails de l'émergence et chronologie précise avant le début de l'amplification inconnus
- ▶ Amplification à Wuhan
 - ▶ Groupe de cas de pneumonie principalement liés au marché de fruits de mer Huanan
 - ▶ 27 décembre 2019 : premier signalement au gouvernement local
 - ▶ 31 décembre 2019 : publication
 - ▶ 8 janvier 2020 : identification du SARS-CoV-2 comme agent causal
 - ▶ ~ 23 janvier 2020 : confinement de Wuhan et de la province du Hubei + mandats de masques faciaux
- ▶ By 2020-01-29, virus in all provinces of mainland CHN

Preuves d'une propagation plus précoce

- ▶ Signalement aux autorités de Wuhan le 27 décembre 2019
- ▶ Premières détections d'exportation en Thaïlande et au Japon les 13 et 16 janvier 2020 (avec importations réelles les 8 et 6 janvier)
 - ⇒ l'amplification devait se produire depuis plus longtemps
- ▶ France : échantillon prélevé d'un homme de 42 ans (dernier voyage à l'étranger en Algérie en août 2019) qui s'est présenté aux soins intensifs le 27 décembre 2019
- ▶ Études rétrospectives au Royaume-Uni et en Italie ont également montré des cas de COVID-19 non détectés dans la période prépandémique

Démêlage de la question du premier cas

- ▶ Robert, Rossman & Jaric. Dating first cases of COVID-19. *PLoS Pathogens* (2021)
Trouvent que le moment probable du premier cas de COVID-19 en Chine est le 17 novembre (IC 95% 4 octobre)
 - ▶ Pekar, Worobey, Moshiri, Scheffler & Wertheim. Timing the SARS-CoV-2 index case in Hubei province. *Science* (2021)
La période entre mi-octobre et mi-novembre 2019 est un intervalle plausible pour l'apparition du premier cas de SARS-CoV-2 dans la province de Hubei
- Important pour comprendre la propagation mondiale, donc je vais illustrer avec le modèle que j'ai utilisé, en tenant compte de l'évolution du modèle depuis

Retro-calcul du début de la propagation (exemple de la Chine)

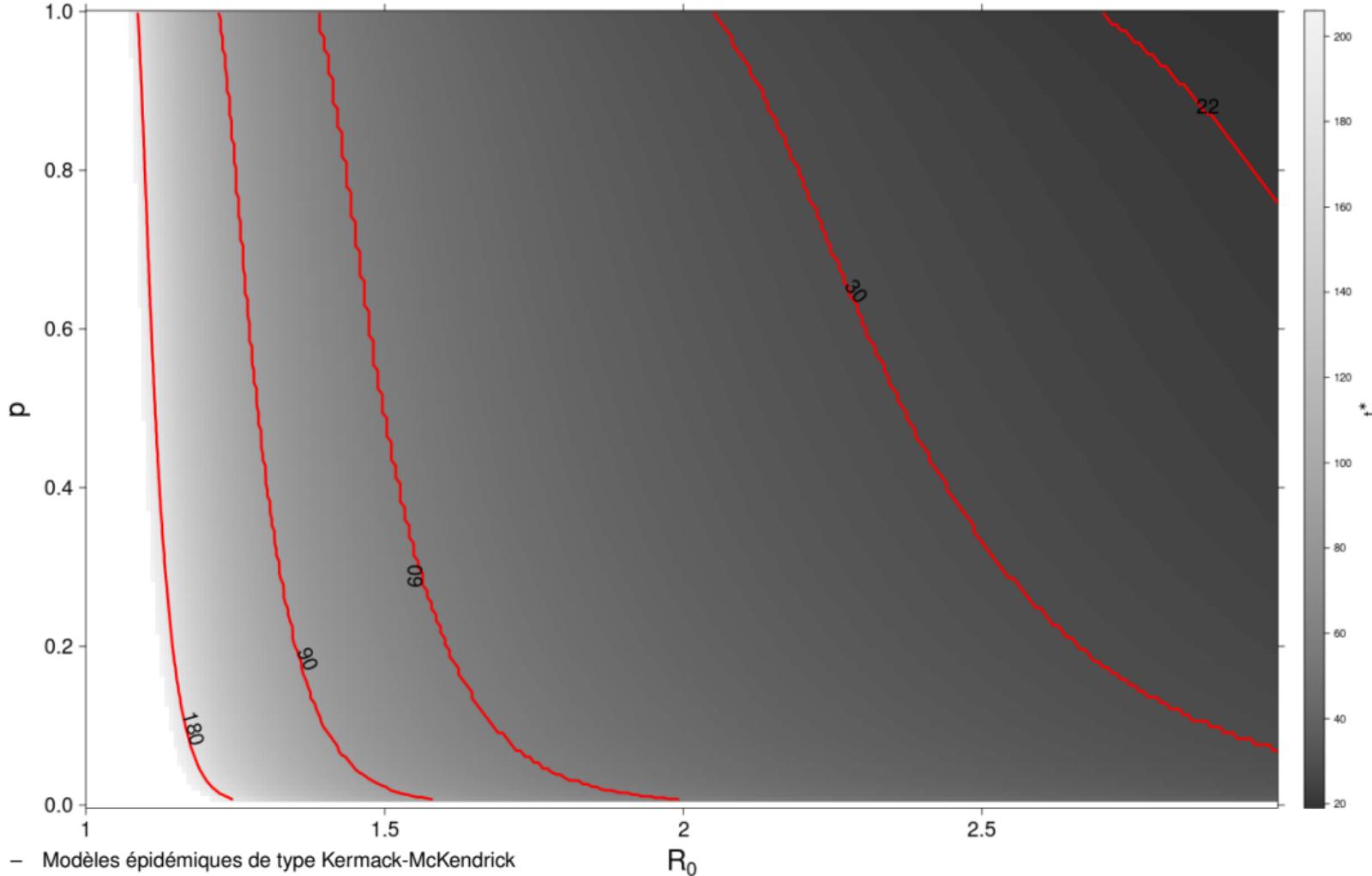
Le nombre cumulatif de cas confirmés en Chine rapporté à l'OMS était $c = 547$ cas le $t_c = 2020-01-22$

Soit u un point dans l'espace des paramètres. Résoudre l'EDO numériquement sur $[0, t]$, avec $S(0)$ la population de la Chine, $L_1(0) = 1$ et les autres variables d'état à 0. Cela donne une solution $x(t, t_0 = 0, u)$

En extrayant $L_2(t, t_0 = 0, u)$ de cette solution, obtenir le nombre cumulatif de nouvelles détections comme

$$C(t) = \int_{t_0=0}^t p\varepsilon_2 L_2(s, t_0, u) \, ds$$

Soit t^* tel que $C(t^*) = 547$; alors $t_i = 2020-01-22 - t^*$



Épidémiologie mathématique

Modèles compartimentaux

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

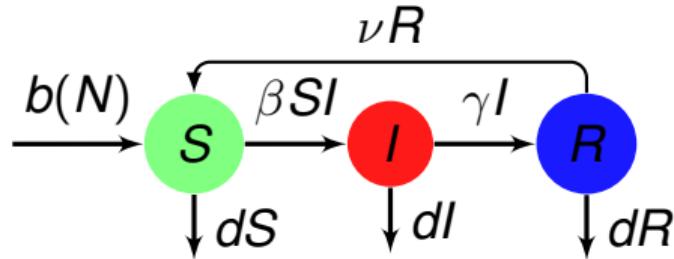
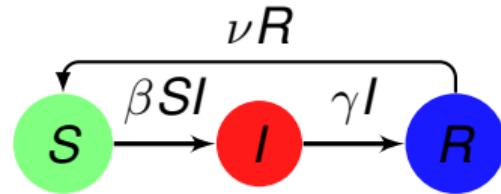
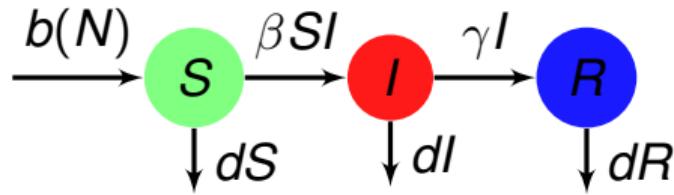
Et s'il y a un autre invité à la fête ?

Dernières remarques

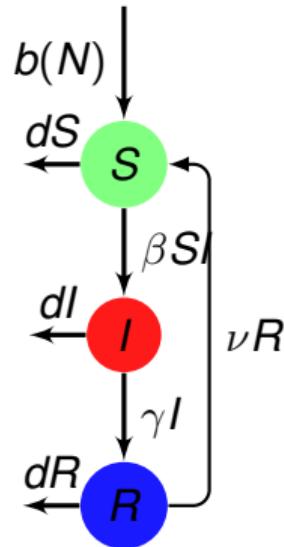
Deux variations potentielles sur le modèle de Kermack-McKendrick

- ▶ Ajouter une *dynamique vitale*, c'est-à-dire considérer des processus démographiques
- ▶ Les individus ne meurent pas de la maladie ; après guérison, les individus sont *immunisés* contre l'infection pendant un certain temps
- ▶ Nous pouvons bien sûr combiner les deux !

Variations potentielles



Le modèle



$$S' = b(N) + \nu R - dS - \beta SI \quad (26a)$$

$$I' = \beta SI - (d + \gamma)I \quad (26b)$$

$$R' = \gamma I - (\nu + d)R \quad (26c)$$

Considérons le problème de valeur initiale constitué de (26) auquel nous adjoignons les conditions initiales $S(0) = S_0 \geq 0$, $I(0) = I_0 \geq 0$ et $R(0) = R_0 \geq 0$

Généralement, nous supposons $N_0 = S_0 + I_0 + R_0 > 0$ pour éviter un cas trivial

Naissance et mort sont *relatifs*

Remark that the notions of *birth* and *death* are relative to the population under consideration

Par exemple, considérons un modèle pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans une population à risque de consommateurs de drogues intraveineuses.
Alors

- ▶ la naissance est le moment où le comportement à risque commence
- ▶ le décès est le moment où le comportement à risque cesse, que ce soit par un « vrai décès » ou parce que l'individu arrête de consommer des drogues

Choisir une forme pour la démographie

Avant de procéder à l'analyse proprement dite, nous devons discuter de la nature des hypothèses sur la démographie

Pour ce faire, nous considérons le comportement de la population totale

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$$

Comportement de la population totale

En sommant les équations dans (26)

$$N' = b(N) - dN \quad (27)$$

Il y a trois façons courantes de définir $b(N)$ dans (27)

1. $b(N) = b$
2. $b(N) = bN$
3. $b(N) = bN - cN^2$

Le cas 3 conduit à une dynamique logistique de la population totale et n'est pas discuté ici

Cas d'un taux de naissance constant *per capita*

Si $b(N) = bN$, alors la naissance dans (27) satisfait $N'/N = b$; nous disons que la naissance est **constante per capita**

Dans ce cas, (27) prend la forme

$$N' = bN - dN = (b - d)N$$

with initial condition $N(0) = N_0$

La solution de cette EDO scalaire autonome est facile

$$N(t) = N_0 e^{(b-d)t}, \quad t \geq 0$$

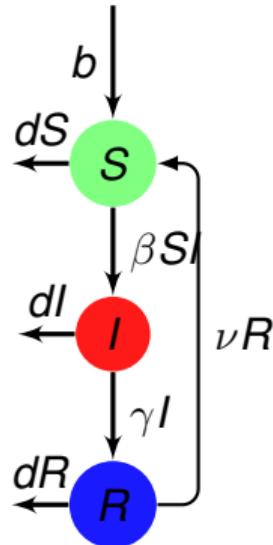
Ainsi il y a 3 possibilités :

- ▶ si $b > d$, $N(t) \rightarrow \infty$, la population totale explose
- ▶ si $b = d$, $N(t) \equiv N_0$, la population totale reste constante
- ▶ si $b < d$, $N(t) \rightarrow 0$, la population totale s'effondre

Désormais, supposons $b(N) = b$

- ▶ Nous voulons un cas raisonnable, nous pourrions donc supposer que $b(N) = d$, ce qui conduirait à une population totale constante
- ▶ Cependant, ceci est un peu réducteur, alors nous choisissons plutôt $b(N) = b$, ce qui, nous verrons, fonctionne aussi bien même si on peut initialement penser que ce n'est pas très réaliste

Le modèle (pour de bon cette fois)



$$S' = b + \nu R - dS - \beta SI \quad (28a)$$

$$I' = \beta SI - (d + \gamma)I \quad (28b)$$

$$R' = \gamma I - (d + \nu)R \quad (28c)$$

Considérons le problème de valeur initiale constitué de (28) auquel nous adjoignons les conditions initiales $S(0) = S_0 \geq 0$, $I(0) = I_0 \geq 0$ et $R(0) = R_0 \geq 0$

Typiquement, nous supposons $N_0 = S_0 + I_0 + R_0 > 0$ pour éviter un cas trivial

Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

Le(s) modèle(s) SIRS

Analyse mathématique du modèle SIRS

Un peu de numérique avec le modèle SIRS

Herd immunity in the SIRS model

Modèle SLIRS avec population constante

Calculer \mathcal{R}_0 plus efficacement

A better vaccination model ?

Le système est-il bien posé ?

Pour un modèle épidémiologique EDO

- ▶ Les solutions de (28) existent-elles et sont-elles uniques ?
- ▶ Le cône positif est-il invariant sous le flot de (28) ?
- ▶ Les solutions de (28) sont-elles bornées ? Certains modèles ont des solutions non bornées mais ils sont rares et devront être considérés spécifiquement

Les solutions existent et sont uniques

- Le champ de vecteurs est toujours C^1 , ce qui implique que les solutions existent et sont uniques

Si nous avions plutôt considéré une incidence de la forme $f(S, I, N) = \beta SI/N$ et, disons, une démographie avec $b(N) = bN$, alors une certaine discussion aurait pu être nécessaire si $b < d$

Invariance de \mathbb{R}_+^3 sous le flot (1)

Commençons par supposer que $I(0) = I_0 = 0$. Alors (28b) reste $I' = 0$, ce qui signifie que le plan SR (c'est-à-dire, l'ensemble $\{I = 0\}$) est positivement invariant sous le flot de (28)

Sur ce plan, (28) se réduit à

$$S' = b + \nu R - dS \quad (29a)$$

$$R' = -(d + \nu)R \quad (29b)$$

\implies une solution avec $I_0 > 0$ ne peut pas entrer dans le plan $\{I = 0\}$. En effet, supposons que $I_0 > 0$ mais $\exists t_\star > 0$ tel que $I(t_\star) = 0$. Alors en $(S(t_\star), I(t_\star) = 0, R(t_\star))$, il y a deux solutions à (28) : celle que nous venons de générer ainsi que celle régie par (29)

Ceci contredit l'unicité des solutions de (28)

Invariance de \mathbb{R}^3_+ sous le flot (2)

Nous avons vu que $I(t) > 0$ si $I(0) > 0$

Supposons maintenant que $S = 0$. L'équation (28a) est alors

$$S' = b + \nu R > 0$$

Donc si $S(0) = S_0 > 0$, alors $S(t) > 0$ pour tout t . Si, d'autre part, $S_0 = 0$, alors $S(t) > 0$ pour $t > 0$ petit ; d'après ce que nous venons de voir, ceci est alors aussi vrai pour tout $t > 0$

On dit que le champ de vecteurs pointe *vers l'intérieur*

$\implies S$ ne peut pas devenir nul

Faire de même pour R

Pour résumer, pour l'invariance

Pour simplifier, notons $\mathbb{R}^* = \mathbb{R} \setminus \{0\}$

► Si $(S(0), I(0), R(0)) \in \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}_+$, alors $\forall t > 0$,

$$(S(t), I(t), R(t)) \in (\mathbb{R}_+^*)^3$$

► Si $(S(0), I(0), R(0)) \in \mathbb{R}_+ \times \{0\} \times \mathbb{R}_+$, alors $\forall t \geq 0$,

$$(S(t), I(t), R(t)) \in \mathbb{R}_+^* \times \{0\} \times \mathbb{R}_+$$

Le modèle est donc satisfaisant en ce qu'il ne permet pas aux solutions de devenir négatives

Remarque – Connaissez votre auditoire

Ce raisonnement a sa place dans un mémoire de maîtrise ou de doctorat : vous devez démontrer que vous savez quoi faire et comment le faire

Dans un article de recherche, ce n'est pas vraiment nécessaire et en fait souvent superflu ; l'énoncé *il est facile de montrer que les solutions existent de manière unique et que l'orthant positif est invariant sous le flot du système* est typiquement suffisant

(Cependant, assurez-vous de couvrir vos bases : ne montrez pas la preuve dans l'article mais ayez-la dans vos notes.. *il est facile de montrer* peut être une déclaration dangereuse si ce n'est pas facile...)

La population totale est asymptotiquement constante

Puisque $b(N) = b$, l'équation de la population totale (27) prend la forme

$$N' = b - dN$$

Cette équation a un unique équilibre $N^* = b/d$ et il est très facile de vérifier que cet équilibre est GAS : il s'agit d'une équation scalaire autonome, donc les solutions sont monotones ; elles augmentent vers N^* si $N_0 < N^*$ et diminuent vers N^* si $N_0 > N^*$

Donc nous pouvons travailler à la limite N^* où $R = N^* - (S + I)$ et ainsi éliminer l'équation pour R

Il suit de ce que nous venons de voir que le cône positif \mathbb{R}_+^3 est (positivement) invariant sous le flot de (28)

Puisque $N(t) \rightarrow N^*$, nous déduisons que les solutions de (28) sont bornées

Recherche d'équilibres

Nous cherchons $S = S^*$, $I = I^*$, $R = R^*$ tels que

$$0 = b + \nu R - dS - \beta SI \quad (30a)$$

$$0 = \beta SI - (d + \gamma)I \quad (30b)$$

$$0 = \gamma I - (d + \nu)R \quad (30c)$$

De (30b), soit $I^* = 0$ soit $\beta S - (d + \gamma) = 0$, c'est-à-dire, $S^* = (d + \gamma)/\beta$

Lorsque $I^* = 0$, substituer $I^* = 0$ dans (30c) implique que $R^* = 0$ et, à son tour, substituer $I^* = R^* = 0$ dans (30c) donne $S^* = b/d$. Ceci donne l'équilibre sans maladie (DFE)

$$\mathbf{E}_0 := (S^*, I^*, R^*) = \left(\frac{b}{d}, 0, 0 \right) \quad (31)$$

Nous revenons à $S^* = (d + \gamma)/\beta$ dans un moment

Méthode classique pour calculer \mathcal{R}_0

\mathcal{R}_0 est la surface dans l'espace des paramètres où le DFE perd sa LAS

Pour trouver \mathcal{R}_0 , nous étudions donc la LAS du DFE

Dans un (S, I, R) arbitraire, la matrice jacobienne de (28) prend la forme

$$J_{(S,I,R)} = \begin{pmatrix} -d - \beta I & -\beta S & \nu \\ \beta I & \beta S - (d + \gamma) & 0 \\ 0 & \gamma & -(d + \nu) \end{pmatrix} \quad (32)$$

La LAS du DFE dépend du signe des parties réelles des valeurs propres de (32) à ce point d'équilibre, donc nous évaluons

$$J_{E_0} = \begin{pmatrix} -d & -\beta S^* & \nu \\ 0 & \beta S^* - (d + \gamma) & 0 \\ 0 & \gamma & -(d + \nu) \end{pmatrix} \quad (33)$$

Block upper triangular matrix \implies eigenvalues are $-d < 0$, $-(d + \nu) < 0$ and $\beta S^* - (d + \gamma)$

\implies LAS of the DFE determined by sign of $\beta S^* - (d + \gamma)$

Signe de $\beta S^* - (d + \gamma)$

Rappelons qu'au DFE (31), $S^* = b/d$, donc

$$\text{sign}(\beta S^* - (d + \gamma)) = \text{sign} \left(\beta \frac{b}{d} - (d + \gamma) \right)$$

Donc le DFE est LAS si

$$\beta \frac{b}{d} < d + \gamma \iff \frac{\beta}{d + \gamma} \frac{b}{d} < 1$$

Dénote

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{d + \gamma} \frac{b}{d} \tag{34}$$

(We sometimes emphasise that $b/d = N^*$, the total population, and thus write $\mathcal{R}_0 = \beta N^*/(d + \gamma)$)

Recherche d'équilibres (2)

Considérons maintenant le second EP où $S^* = (d + \gamma)/\beta = N^*/\mathcal{R}_0$

Écrivons (30c) comme $R^* = \gamma I^*/(d + \nu)$

Puisque $S^* + I^* + R^* = N^*$, cela signifie que

$$N^* - S^* - I^* = \gamma I^*/(d + \nu)$$

donc en substituant $S^* = N^*/\mathcal{R}_0$,

$$\left(1 + \frac{\gamma}{d + \nu}\right) I^* = \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) N^*$$

Donc finalement

$$I^* = \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) \frac{d + \nu}{d + \nu + \gamma} N^*$$

Le PEE

L'**équilibre endémique** (EEP) de (28) est

$$\begin{aligned} \mathbf{E}_\star := (S^*, I^*, R^*) = \\ \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0} N^*, \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) \frac{d + \nu}{d + \nu + \gamma} N^*, N^* - (S^* + I^*) \right) \quad (35) \end{aligned}$$

Remarquer que \mathbf{E}_\star n'est **pas biologiquement pertinent** lorsque $\mathcal{R}_0 \leq 1$

Theorem 22

Let the basic reproduction number be

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{d + \gamma} N^* \quad (34)$$

et considérons l'EP de (28) : le DFE

$$\mathbf{E}_0 = \left(\frac{b}{d}, 0, 0 \right) \quad (31)$$

and the EEP

$$\mathbf{E}_* = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0} N^*, \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \right) \frac{d + \nu}{d + \nu + \gamma} N^*, N^* - (S^* + I^*) \right) \quad (35)$$

- ▶ If $\mathcal{R}_0 < 1$, then \mathbf{E}_0 is LAS and \mathbf{E}_* is not biologically relevant
- ▶ If $\mathcal{R}_0 > 1$, then \mathbf{E}_0 is unstable and \mathbf{E}_* is biologically relevant

Comme vous pouvez probablement le deviner, si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors E_* est non seulement biologiquement pertinent mais aussi LAS

Rappelons la jacobienne

$$\begin{aligned} J_{(S,I,R)} &= \begin{pmatrix} -d - \beta I & -\beta S & \nu \\ \beta I & \beta S - (d + \gamma) & 0 \\ 0 & \gamma & -(d + \nu) \end{pmatrix} & (32) \\ &= \begin{pmatrix} -\beta I & -\beta S & \nu \\ \beta I & \beta S - \gamma & 0 \\ 0 & \gamma & -\nu \end{pmatrix} - d\mathbb{I} \end{aligned}$$

De cela, nous obtenons que $-d$ est une valeur propre de J

- ▶ il existe un théorème qui nous dit que si $\lambda \in \sigma(M)$, alors $\lambda + k \in \sigma(M + k\mathbb{I})$
 $(\sigma(M)$ est le spectre de M , l'ensemble des valeurs propres de M)
- ▶ la première matrice sur la deuxième ligne a toutes les sommes de colonnes nulles donc a une valeur propre nulle

Nous pourrions continuer et après un peu de sang, de sueur et de larmes, obtenir que J_{E_*} a ses valeurs propres avec des parties réelles négatives quand E_* est biologiquement pertinent, c'est-à-dire, quand $\mathcal{R}_0 > 1$

Avec encore plus de sang, de sueur et de larmes, nous pouvons réellement montrer que le résultat est *global*

Nous exprimons cela dans la diapositive suivante

Theorem 23

Soit le nombre de reproduction de base défini par (34) et considérons le DFE (31) et l'EEP (35)

- ▶ If $\mathcal{R}_0 < 1$, then E_0 is globally asymptotically stable (GAS) and E_* is not biologically relevant
- ▶ If $\mathcal{R}_0 > 1$, then E_0 is unstable and E_* is GAS

En d'autres termes

- ▶ quand $\mathcal{R}_0 < 1$, alors toutes les solutions vont vers le DFE, la maladie s'**éteint**
- ▶ quand $\mathcal{R}_0 > 1$, alors toutes les solutions vont vers le EEP, la maladie devient **endémique**

Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

Le(s) modèle(s) SIRS

Analyse mathématique du modèle SIRS

Un peu de numérique avec le modèle SIRS

Herd immunity in the SIRS model

Modèle SLIRS avec population constante

Calculer \mathcal{R}_0 plus efficacement

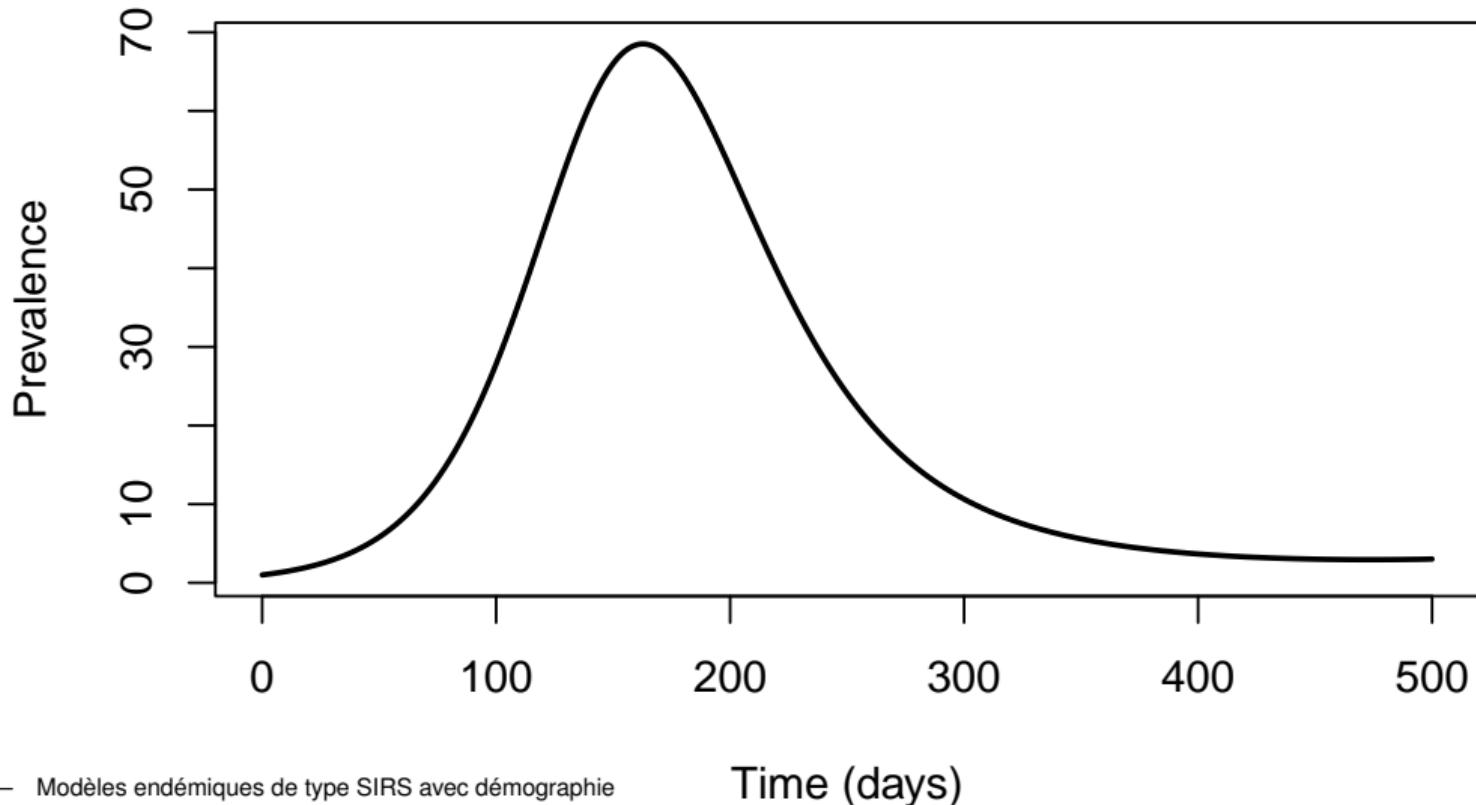
A better vaccination model ?

```

library(deSolve)
rhs_SIRS <- function(t, x, p) {
  with(as.list(c(x, p)), {
    dS = b + nu * R - d * S - beta * S * I
    dI = beta * S * I - (d + gamma) * I
    dR = gamma * I - (d + nu) * R
    return(list(c(dS, dI, dR)))
  })
}
# Initial conditions
NO = 1000
IO = 1
RO = 0
IC = c(S = NO-(IO+RO), I = IO, R = RO)
# "Known" parametres
d = 1/(80*365.25)
b = NO * d

```

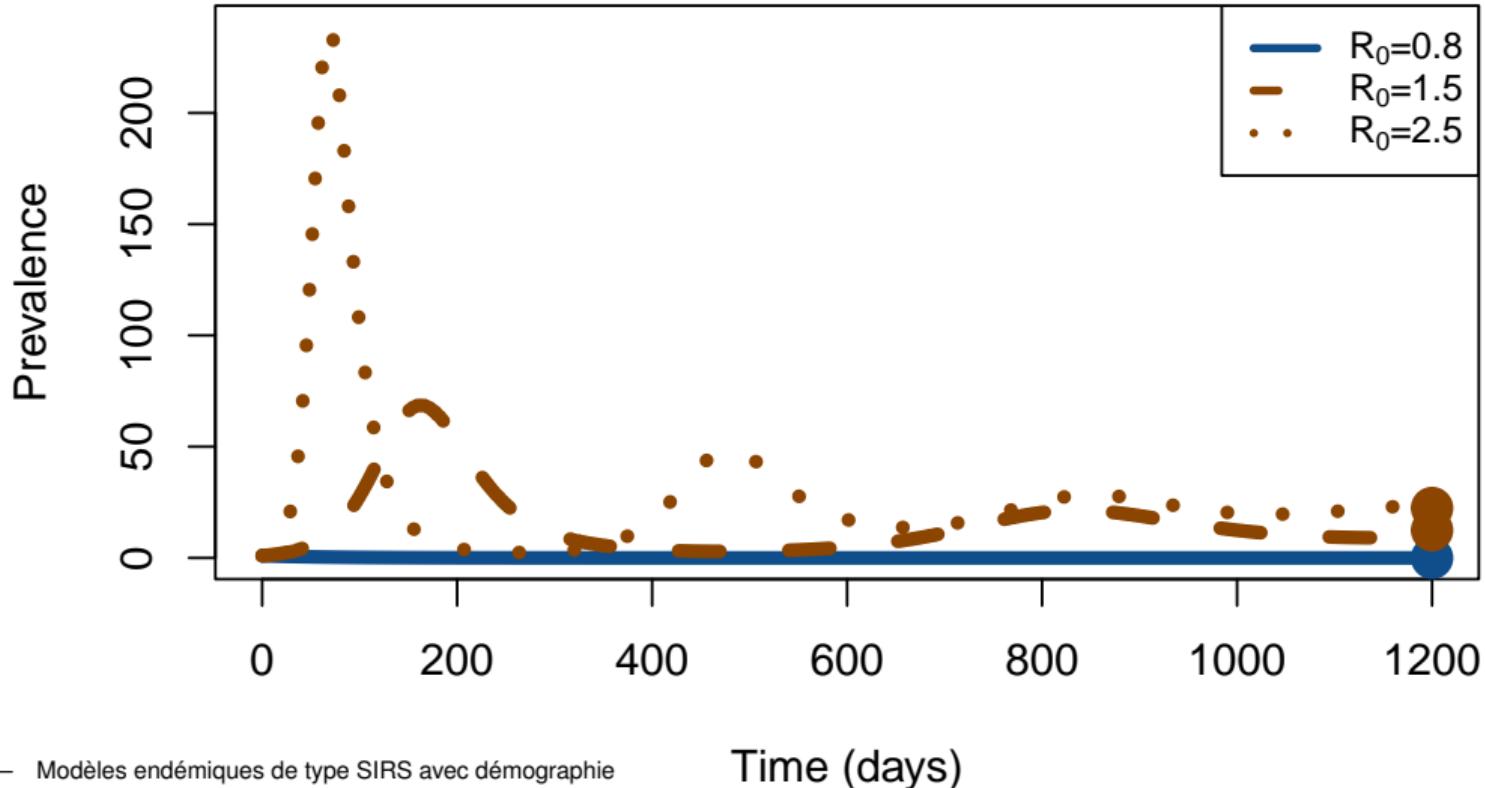
```
gamma = 1/14
nu = 1/365.25
# Set beta s.t. R_0 = 1.5
R_0 = 1.5
beta = R_0 * (d + gamma) / (N0-I0-R0)
params = list(b = b, d = d, gamma = gamma, beta = beta, nu = nu)
times = seq(0, 500, 1)
# Call the numerical integrator
sol_SIRS <- ode(y = IC, times = times, func = rhs_SIRS,
                  parms = params, method = "ode45")
# Plot the result
plot(sol_SIRS[, "time"], sol_SIRS[, "I"],
      type = "l", lwd = 2,
      xlab = "Time (days)", ylab = "Prevalence")
```



Je viens de faire ...

Ce que je conseille de ne pas faire : illustrer un résultat mathématique sans rien ajouter au résultat lui-même

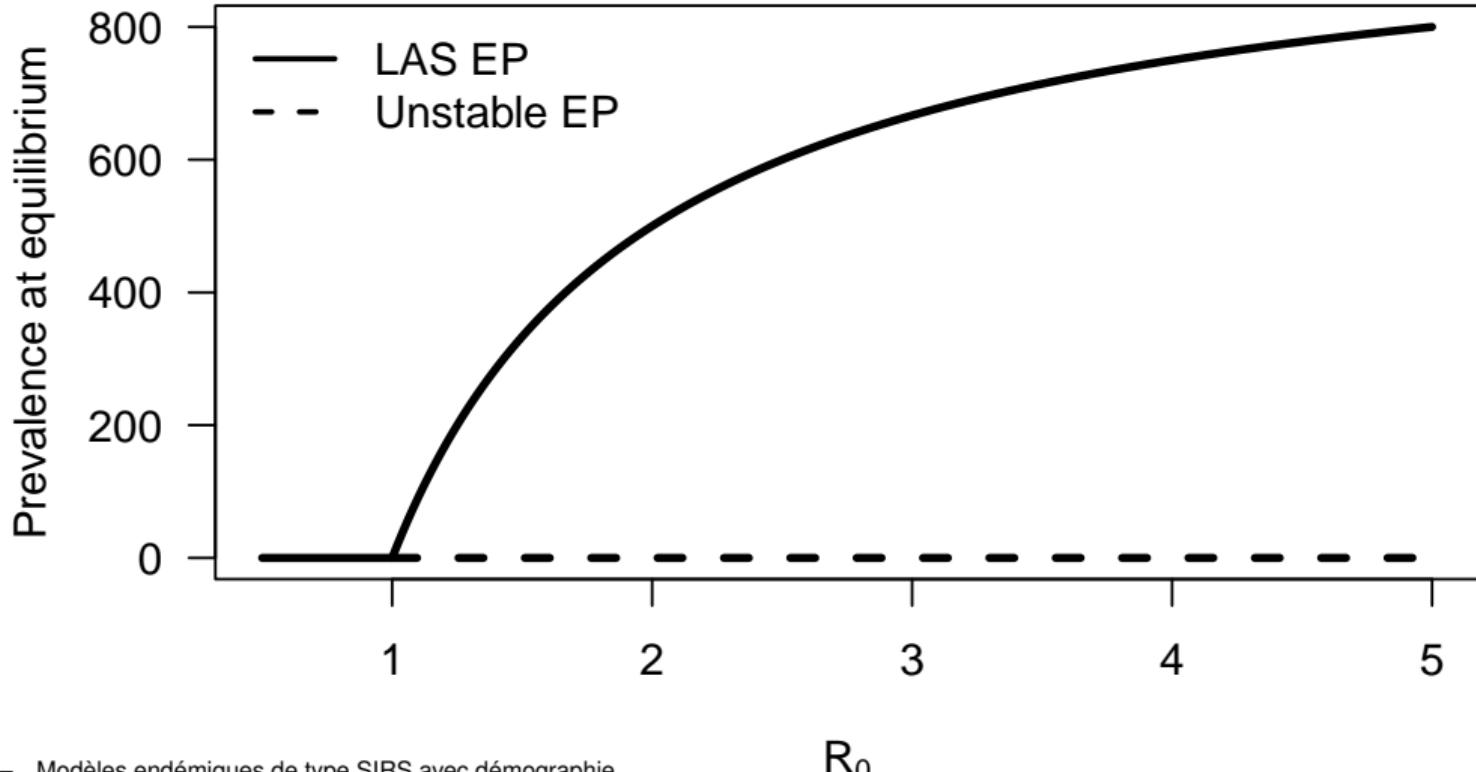
Rendons les choses un peu meilleures. Voir le code



Nous pourrions continuer, mais avec un modèle aussi simple, il y a peu à faire de plus : les 3 paramètres du système sont combinés dans \mathcal{R}_0 et ce dernier résume bien la dynamique

Nous allons montrer quelque chose d'important : le diagramme de bifurcation

Nous avons vu que quand $\mathcal{R}_0 < 1$, $I \rightarrow 0$, alors que quand $\mathcal{R}_0 > 1$, $I \rightarrow (1 - 1/\mathcal{R}_0)N$. Représentons cela (code)



Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

Le(s) modèle(s) SIRS

Analyse mathématique du modèle SIRS

Un peu de numérique avec le modèle SIRS

Herd immunity in the SIRS model

Modèle SLIRS avec population constante

Calculer \mathcal{R}_0 plus efficacement

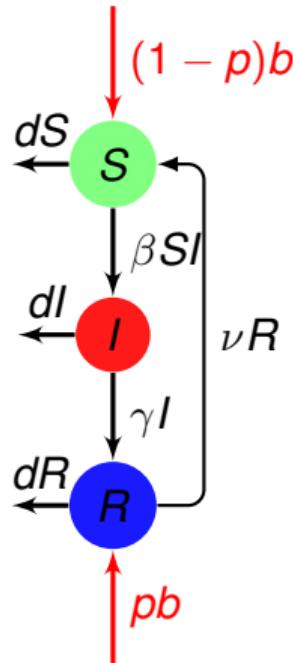
A better vaccination model ?

Un modèle SIRS avec vaccination

Prenons le modèle SIRS (28) et supposons ce qui suit

- ▶ La vaccination prend les individus nouveau-nés et les déplace directement dans le compartiment retiré, sans qu'ils deviennent infectés/infectieux
- ▶ Une fraction p est vaccinée à la naissance

Le modèle



$$S' = (1 - p)b + \nu R - dS - \beta SI \quad (36a)$$

$$I' = \beta SI - (d + \gamma)I \quad (36b)$$

$$R' = bp + \gamma I - (d + \nu)R \quad (36c)$$

Considérons le problème de valeur initiale consistant en (36) auquel nous adjoignons les conditions initiales $S(0) = S_0 \geq 0$, $I(0) = I_0 \geq 0$ et $R(0) = R_0 \geq 0$

Typiquement, nous supposons $N_0 = S_0 + I_0 + R_0 > 0$ pour éviter un cas trivial

Cette modification ne change pas grand-chose

L'équation (27) pour la population totale est inchangée

La jacobienne (32) en un point arbitraire est également inchangée

Le DFE est affecté, cependant ; en conséquence, le nombre de reproduction l'est aussi

Le DFE pour le modèle SIRS avec vaccination

Considérant (36) à l'équilibre et substituant $I^* = 0$ dans ce système donne

$$0 = (1 - p)b + \nu R^* - dS^*$$

$$0 = bp - (d + \nu)R^*$$

que nous réécrivons comme le système linéaire

$$\begin{pmatrix} d & -\nu \\ 0 & d + \nu \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S^* \\ R^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (1 - p)b \\ bp \end{pmatrix}$$

Ainsi

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} S^* \\ R^* \end{pmatrix} &= \frac{1}{d(d + \nu)} \begin{pmatrix} d + \nu & \nu \\ 0 & d \end{pmatrix} \begin{pmatrix} (1 - p)b \\ pb \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{d(d + \nu)} \begin{pmatrix} (d + \nu)(1 - p)b + pb\nu \\ pbd \end{pmatrix} \end{aligned}$$

En conséquence, le DFE prend la forme

$$\mathbf{E}_0^\nu := (S^*, I^*, R^*) = \left(\left(1 - p + \frac{p\nu}{d + \nu} \right) N^*, 0, \frac{pd}{d + \nu} N^* \right) \quad (37)$$

Substituting (37) into the eigenvalue that determines stability of the DFE, $\beta S^* - (d + \gamma)$, we get

$$\begin{aligned} \beta S^* - (d + \gamma) < 0 &\iff \frac{\beta}{d + \gamma} S^* < 1 \\ &\iff \frac{\beta}{d + \gamma} \left(1 - p + \frac{p\nu}{d + \nu} \right) N^* < 1 \end{aligned}$$

Donc nous définissons

$$\mathcal{R}_0^\nu = \frac{\beta}{d + \gamma} \left(1 - p + \frac{p\nu}{d + \nu} \right) N^* \quad (38)$$

Immunité collective

Par conséquent

- ▶ $\mathcal{R}_0^v < \mathcal{R}_0$ si $p > 0$
- ▶ Pour contrôler la maladie, \mathcal{R}_v doit prendre une valeur inférieure à 1, c'est-à-dire,

$$\mathcal{R}_v < 1 \iff p > 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \quad (39)$$

En vaccinant une fraction $p > 1 - 1/\mathcal{R}_0$ de nouveau-nés, nous sommes ainsi dans une situation où la maladie est éventuellement éradiquée

C'est l'**immunité collective** (*bis repetita*)

Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

Le(s) modèle(s) SIRS

Analyse mathématique du modèle SIRS

Un peu de numérique avec le modèle SIRS

Herd immunity in the SIRS model

Modèle SLIRS avec population constante

Calculer \mathcal{R}_0 plus efficacement

A better vaccination model ?

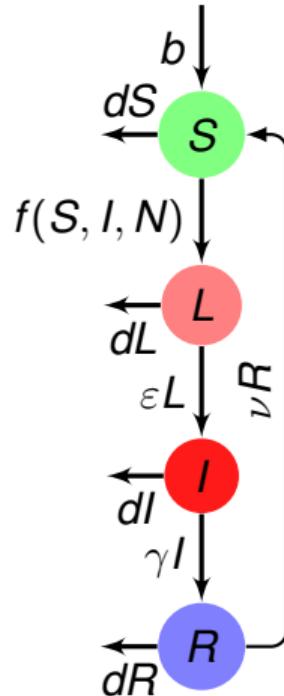
Périodes d'incubation

- ▶ SIS et SIR : progression de S à I est instantanée
- ▶ Plusieurs périodes d'incubation :

Maladie	Période d'incubation
Yersinia Pestis	2-6 jours
Fièvre hémorragique Ebola (HF)	2-21 jours
Marburg HF	5-10 jours
Fièvre de Lassa	1-3 semaines
Tse-tse	semaines–mois
VIH/SIDA	mois–années

Hypothèses

- ▶ Il y a de la démographie
- ▶ De nouveaux individus naissent à un taux constant b
- ▶ Il n'y a pas de transmission verticale : tous les « nouveau-nés » sont susceptibles
- ▶ La maladie n'est pas létale, elle ne cause aucune mortalité supplémentaire
- ▶ Les nouvelles infections se produisent au taux $f(S, I, N)$
- ▶ Il y a une période d'incubation pour la maladie
- ▶ Il y a une période de temps après la guérison pendant laquelle la maladie confère une immunité à la réinfection (période immune)



Le modèle est le suivant :

$$S' = b + \nu R - dS - f(S, I, N) \quad (40a)$$

$$L' = f(S, I, N) - (d + \varepsilon)L \quad (40b)$$

$$I' = \varepsilon L - (d + \gamma)I \quad (40c)$$

$$R' = \gamma I - (d + \nu)R \quad (40d)$$

Signification des paramètres :

- ▶ $1/\varepsilon$ durée moyenne de la période d'incubation
- ▶ $1/\gamma$ durée moyenne de la période infectieuse
- ▶ $1/\nu$ durée moyenne de la période immunitaire

Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

Le(s) modèle(s) SIRS

Analyse mathématique du modèle SIRS

Un peu de numérique avec le modèle SIRS

Herd immunity in the SIRS model

Modèle SLIRS avec population constante

Calculer \mathcal{R}_0 plus efficacement

A better vaccination model ?



Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission

P. van den Driessche ^{a,1}, James Watmough ^{b,* ,2}

^a Department of Mathematics and Statistics, University of Victoria, Victoria, BC, Canada V8W 3P4

^b Department of Mathematics and Statistics, University of New Brunswick, Fredericton, NB, Canada E3B 5A3

Received 26 April 2001; received in revised form 27 June 2001; accepted 27 June 2001

Dedicated to the memory of John Jacquez

Le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0

Utilisé fréquemment en épidémiologie (pas seulement mathématique)

Definition 24 (\mathcal{R}_0)

Le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 est le nombre moyen de cas secondaires générés par l'introduction d'un individu infectieux dans une population entièrement susceptible

- ▶ Si $\mathcal{R}_0 < 1$, alors en moyenne, chaque individu infectieux infecte moins d'une autre personne, donc l'épidémie a des chances de s'éteindre
- ▶ Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors en moyenne, chaque individu infectieux infecte plus d'une autre personne et la maladie peut s'établir dans la population (ou il y aura une épidémie majeure)

Calcul de \mathcal{R}_0

Mathématiquement, \mathcal{R}_0 est un paramètre de bifurcation agrégeant certains des paramètres du modèle et tel que l'équilibre sans maladie (DFE) perd sa stabilité asymptotique locale lorsque $\mathcal{R}_0 = 1$ est franchi de gauche à droite

- ▶ En conséquence, \mathcal{R}_0 se trouve en considérant le spectre de la matrice jacobienne du système évaluée au DFE
- ▶ La matrice devient rapidement difficile à manipuler (taille et absence de «motif ») et la forme obtenue n'est pas unique, ce qui est gênant lors de l'interprétation de \mathcal{R}_0

Configuration préliminaire de PvdD & Watmough 2002

$x = (x_1, \dots, x_n)^T$, $x_i \geq 0$, avec les premiers $m < n$ compartiments étant les infectés

X_s l'ensemble de tous les états sans maladie :

$$X_s = \{x \geq 0 | x_i = 0, i = 1, \dots, m\}$$

Distinguer les nouvelles infections de tous les autres changements dans la population

- ▶ $F_i(x)$ taux d'apparition de nouvelles infections dans le compartiment i
- ▶ $V_i^+(x)$ taux de transfert d'individus dans le compartiment i par tous les autres moyens
- ▶ $V_i^-(x)$ taux de transfert d'individus hors du compartiment i

Supposer que chaque fonction est continument différentiable au moins deux fois dans chaque variable

$$x'_i = f_i(x) = F_i(x) - V_i(x), \quad i = 1, \dots, n$$

$$\text{où } V_i = V_i^- - V_i^+$$

Quelques hypothèses

- **(A1)** Si $x \geq 0$, alors $F_i, V_i^+, V_i^- \geq 0$ pour $i = 1, \dots, n$

Puisque chaque fonction représente un transfert dirigé d'individus, toutes sont non négatives

- **(A2)** Si $x_i = 0$ alors $V_i^- = 0$. En particulier, si $x \in X_s$, alors $V_i^- = 0$ pour $i = 1, \dots, m$

Si un compartiment est vide, il ne peut y avoir de transfert d'individus hors du compartiment par décès, infection, ni aucun autre moyen

► (A3) $F_i = 0$ si $i > m$

L'incidence de l'infection pour les compartiments non infectés est nulle

► A4 Si $x \in X_s$ alors $F_i(x) = 0$ et $V_i^+(x) = 0$ pour $i = 1, \dots, m$

Supposer que si la population est exempte de maladie alors la population restera exempte de maladie ; c'est-à-dire, il n'y a pas d'immigration (indépendante de la densité) d'individus infectés

Une dernière hypothèse pour la route

Soit x_0 un DFE du système, c'est-à-dire, une solution d'équilibre (localement asymptotiquement) stable du modèle sans maladie, c'est-à-dire, le système restreint à X_s . Nous n'avons pas besoin de supposer que le modèle a un DFE unique

Soit $Df(x_0)$ la matrice jacobienne $[\partial f_i / \partial x_j]$. Certaines dérivées sont unilatérales, puisque x_0 est sur la frontière du domaine

(A5) Si $F(x)$ est mis à zéro, alors toutes les valeurs propres de $Df(x_0)$ ont des parties réelles négatives

Note : si la méthode échoue, c'est généralement avec (A5) que réside le problème

Stabilité du DFE en fonction de \mathcal{R}_0

Theorem 25

Supposons que le DFE existe. Soit alors

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1})$$

avec les matrices F et V obtenues comme indiqué. Supposons que les conditions (A1) à (A5) sont satisfaites. Alors

- ▶ si $\mathcal{R}_0 < 1$, alors le DFE est LAS
- ▶ si $\mathcal{R}_0 > 1$, le DFE est instable

Important de souligner la nature *locale* de la stabilité qui est déduite de ce résultat. Nous verrons plus tard que même quand $\mathcal{R}_0 < 1$, il peut y avoir plusieurs équilibres positifs

Direction de la bifurcation à $\mathcal{R}_0 = 1$

μ paramètre de bifurcation tel que $\mathcal{R}_0 < 1$ pour $\mu < 0$ et $\mathcal{R}_0 > 1$ pour $\mu > 0$ et x_0 DFE pour toutes les valeurs de μ et considérons le système

$$x' = f(x, \mu) \tag{41}$$

Write

$$D_x f(x_0, 0) = D(\mathcal{F}(x_0) - \mathcal{V}(x_0))|_{\mathcal{R}_0=1}$$

comme matrice bloc

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad D\mathcal{V}(x_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

Écrire $[\alpha_{\ell k}]$, $\ell = m+1, \dots, n$, $k = 1, \dots, m$ l'entrée $(\ell-m, k)$ de $-J_4^{-1} J_3$ et soient v et w les vecteurs propres gauche et droit de $D_x f(x_0, 0)$ tels que $vw = 1$

Soit

$$a = \sum_{i,j,k=1}^m v_i w_j w_k \left(\frac{1}{2} \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_j \partial x_k}(x_0, 0) + \sum_{\ell=m+1}^n \alpha_{\ell k} \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_j \partial x_\ell}(x_0, 0) \right) \quad (42)$$

$$b = v D_{x_\mu} f(x_0, 0) w = \sum_{i,j=1}^n v_i w_j \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_j \partial \mu}(x_0, 0) \quad (43)$$

Theorem 26

Considérons le modèle (41) avec $f(x, \mu)$ satisfaisant les conditions (A1)–(A5) et μ comme décrit ci-dessus

Supposons que la valeur propre nulle de $D_x f(x_0, 0)$ est simple

Définissons a et b par (42) et (43) ; supposons que $b \neq 0$. Alors $\exists \delta > 0$ tel que

- ▶ si $a < 0$, alors il existe des équilibres endémiques LAS près de x_0 pour $0 < \mu < \delta$
- ▶ si $a > 0$, alors il existe des équilibres endémiques instables près de x_0 pour $-\delta < \mu < 0$

Example of the SLIRS model (40)

Variation of the infected variables in (40) are described by

$$\begin{aligned}L' &= f(S, I, N) - (\varepsilon + d)L \\I' &= \varepsilon L - (d + \gamma)I\end{aligned}$$

Write

$$\mathcal{I}' = \begin{pmatrix} L \\ I \end{pmatrix}' = \begin{pmatrix} f(S, I, N) \\ 0 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} (\varepsilon + d)L \\ (d + \gamma)I - \varepsilon L \end{pmatrix} =: \mathcal{F} - \mathcal{V} \quad (44)$$

Denote

$$f_L^* := \frac{\partial}{\partial L} f \Big|_{(S,I,R)=\mathbf{E}_0} \quad f_I^* := \frac{\partial}{\partial I} f \Big|_{(S,I,R)=\mathbf{E}_0}$$

the values of the partials of the incidence function at the DFE \mathbf{E}_0

Calculer les matrices jacobiniennes des vecteurs \mathcal{F} et \mathcal{V} au DFE \mathbf{E}_0

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} f_L^* & f_I^* \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{and} \quad \mathcal{V} = \begin{pmatrix} \varepsilon + d & 0 \\ -\varepsilon & d + \gamma \end{pmatrix} \quad (45)$$

Thus

$$V^{-1} = \frac{1}{(d + \varepsilon)(d + \gamma)} \begin{pmatrix} d + \gamma & 0 \\ \varepsilon & d + \varepsilon \end{pmatrix}$$

Aussi, dans le cas où N est constant, $\partial f / \partial L = 0$ et donc

$$FV^{-1} = \frac{f_I^*}{(d + \varepsilon)(d + \gamma)} \begin{pmatrix} \varepsilon & d + \varepsilon \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

As a consequence,

$$\mathcal{R}_0 = \varepsilon \frac{f_I^*}{(d + \varepsilon)(d + \gamma)}$$

Theorem 27

Let

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\varepsilon f_I^*}{(d + \varepsilon)(d + \gamma)} \quad (46)$$

Then

- ▶ if $\mathcal{R}_0 < 1$, the DFE is LAS
- ▶ if $\mathcal{R}_0 > 1$, the DFE is unstable

Il est important ici de souligner que le résultat que nous obtenons concerne la stabilité asymptotique **locale**. Nous verrons plus tard que même quand $\mathcal{R}_0 < 1$, il peut y avoir plusieurs équilibres localement asymptotiquement stables

Application

The DFE is

$$(\bar{S}, \bar{I}, \bar{R}) = (N, 0, 0, 0)$$

- ▶ Mass action incidence (frequency-dependent contacts) :

$$f_I^* = \beta \bar{S} \Rightarrow \mathcal{R}_0 = \frac{\epsilon \beta N}{(\epsilon + d)(\gamma + d)}$$

- ▶ Standard incidence (proportion-dependent contacts) :

$$f_I^* = \frac{\beta \bar{S}}{N} \Rightarrow \mathcal{R}_0 = \frac{\epsilon \beta}{(\epsilon + d)(\gamma + d)}$$

Links between SLIRS-type models

$$S' = b + \nu R - dS - f(S, I, N)$$

$$L' = f(S, I, N) - (d + \varepsilon)L$$

$$I' = \varepsilon L - (d + \gamma)I$$

$$R' = \gamma I - (d + \nu)R$$

SLIR	SLIRS where $\nu = 0$
SLIS	Limit of SLIRS when $\nu \rightarrow \infty$
SLI	SLIR where $\gamma = 0$
SIRS	Limit of SLIRS when $\varepsilon \rightarrow \infty$
SIR	SIRS where $\nu = 0$
SIS	Limit of SIRS when $\nu \rightarrow \infty$
	Limit SLIS when $\varepsilon \rightarrow \infty$
SI	SIS where $\nu = 0$

Values of \mathcal{R}_0

$(\bar{S}, \bar{I}, \bar{N})$ values of S , I and N at DFE. Denote $\bar{f}_I = \partial f / \partial I(\bar{S}, \bar{I}, \bar{N})$.

SLIRS	$\frac{\varepsilon \bar{f}_I}{(d+\varepsilon)(d+\gamma)}$
SLIR	$\frac{\varepsilon \bar{f}_I}{(d+\varepsilon)(d+\gamma)}$
SLIS	$\frac{\varepsilon \bar{f}_I}{(d+\varepsilon)(d+\gamma)}$
SLI	$\frac{\varepsilon \bar{f}_I}{(d+\varepsilon)(d+\gamma)}$
SIRS	$\frac{\varepsilon \bar{f}_I}{d+\gamma}$
SIR	$\frac{\bar{f}_I}{d+\gamma}$
SIS	$\frac{\bar{f}_I}{d+\gamma}$
SI	$\frac{\bar{f}_I}{d+\gamma}$

Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

Le(s) modèle(s) SIRS

Analyse mathématique du modèle SIRS

Un peu de numérique avec le modèle SIRS

Herd immunity in the SIRS model

Modèle SLIRS avec population constante

Calculer \mathcal{R}_0 plus efficacement

A better vaccination model ?

GLOBAL RESULTS FOR AN EPIDEMIC MODEL WITH VACCINATION THAT EXHIBITS BACKWARD BIFURCATION*

JULIEN ARINO[†], C. CONNELL MCCLUSKEY[†], AND P. VAN DEN DRIESSCHE[†]

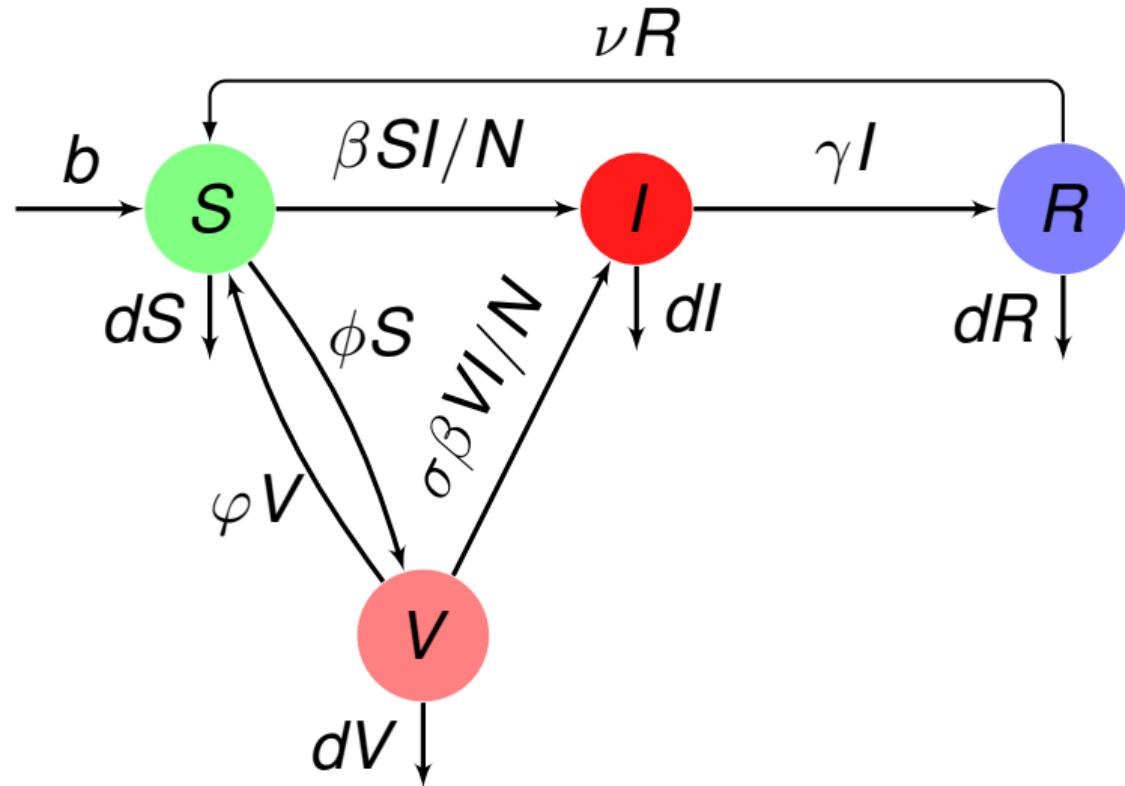
Abstract. Vaccination of both newborns and susceptibles is included in a transmission model for a disease that confers immunity. The interplay of the vaccination strategy together with the vaccine efficacy and waning is studied. In particular, it is shown that a backward bifurcation leading to bistability can occur. Under mild parameter constraints, compound matrices are used to show that each orbit limits to an equilibrium. In the case of bistability, this global result requires a novel approach since there is no compact absorbing set.

Key words. epidemic model, vaccination, backward bifurcation, compound matrices, global dynamics

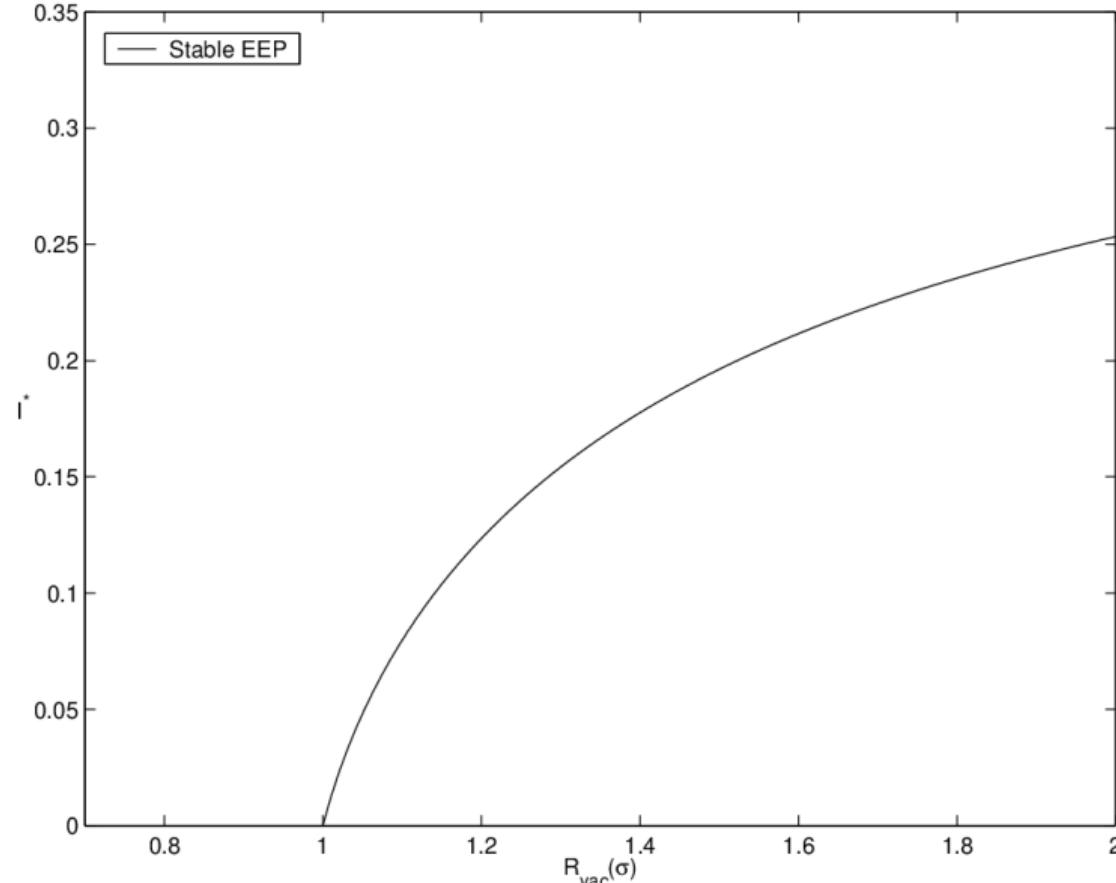
AMS subject classifications. 92D30, 34D23

DOI. 10.1137/S0036139902413829

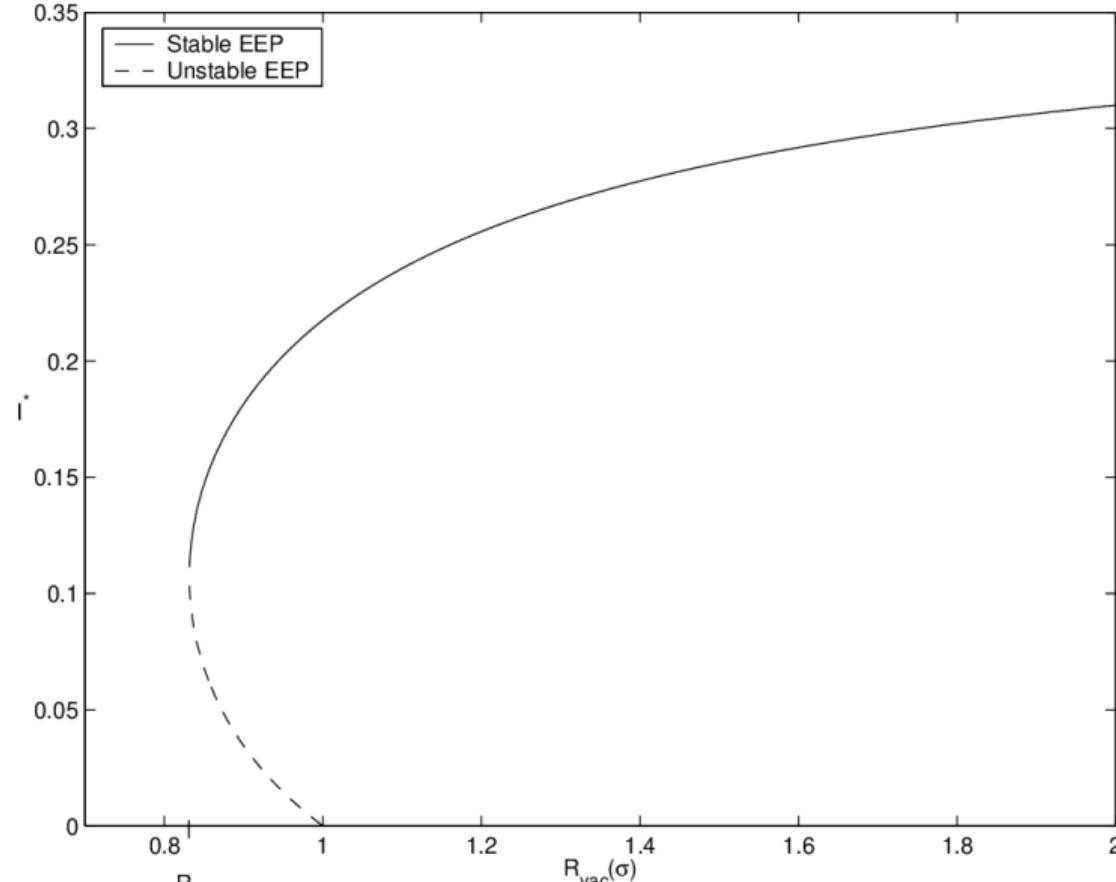
SLIRS avec vaccination



La situation habituelle



Ce qui peut arriver avec la vaccination – Bifurcation arrière



Épidémiologie mathématique

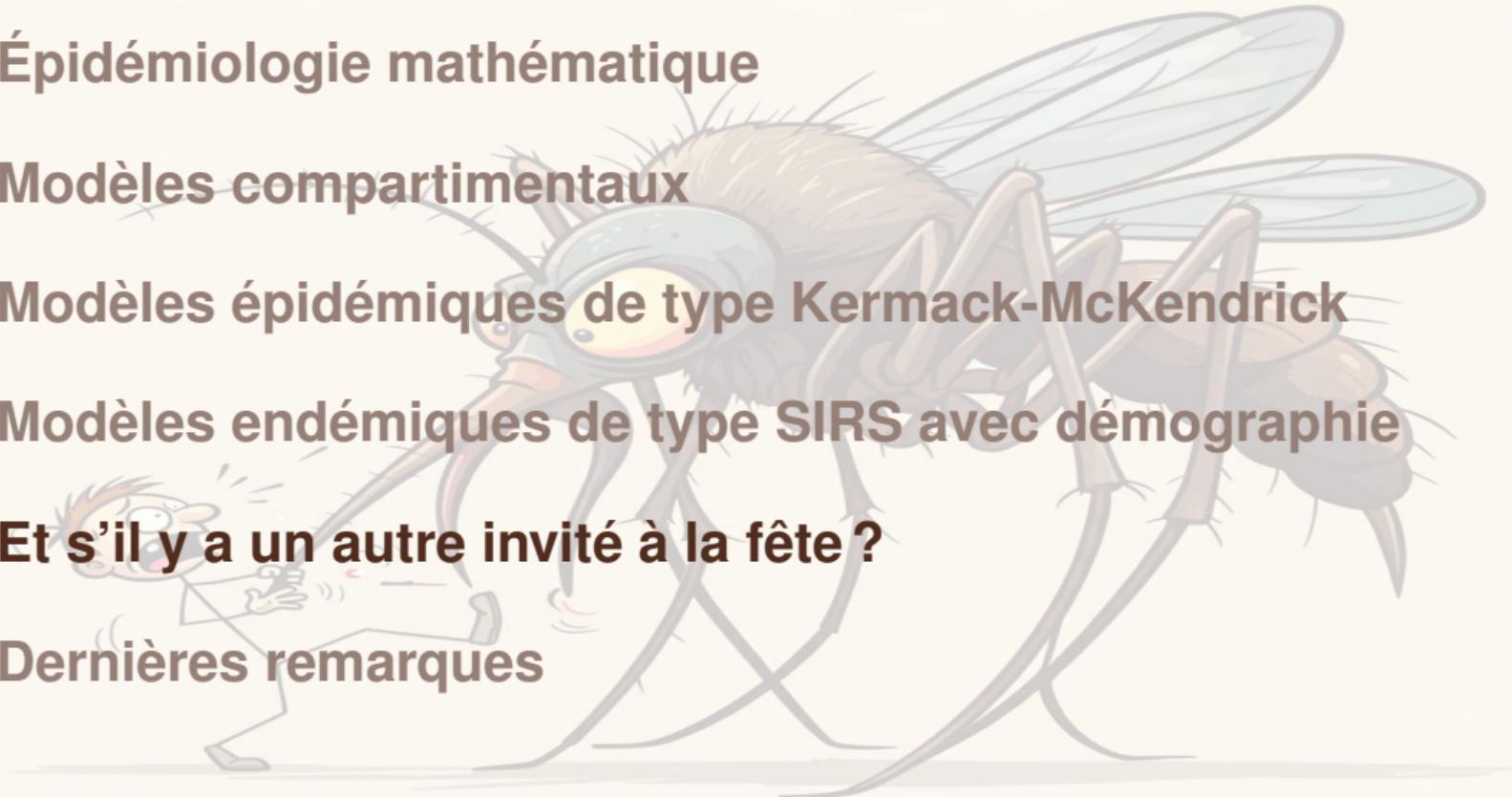
Modèles compartimentaux

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

Et s'il y a un autre invité à la fête ?

Dernières remarques





Et s'il y a un autre invité à la fête ?

Deux modèles de type Ross-Macdonald

Une petite complexification de Ross-Macdonald

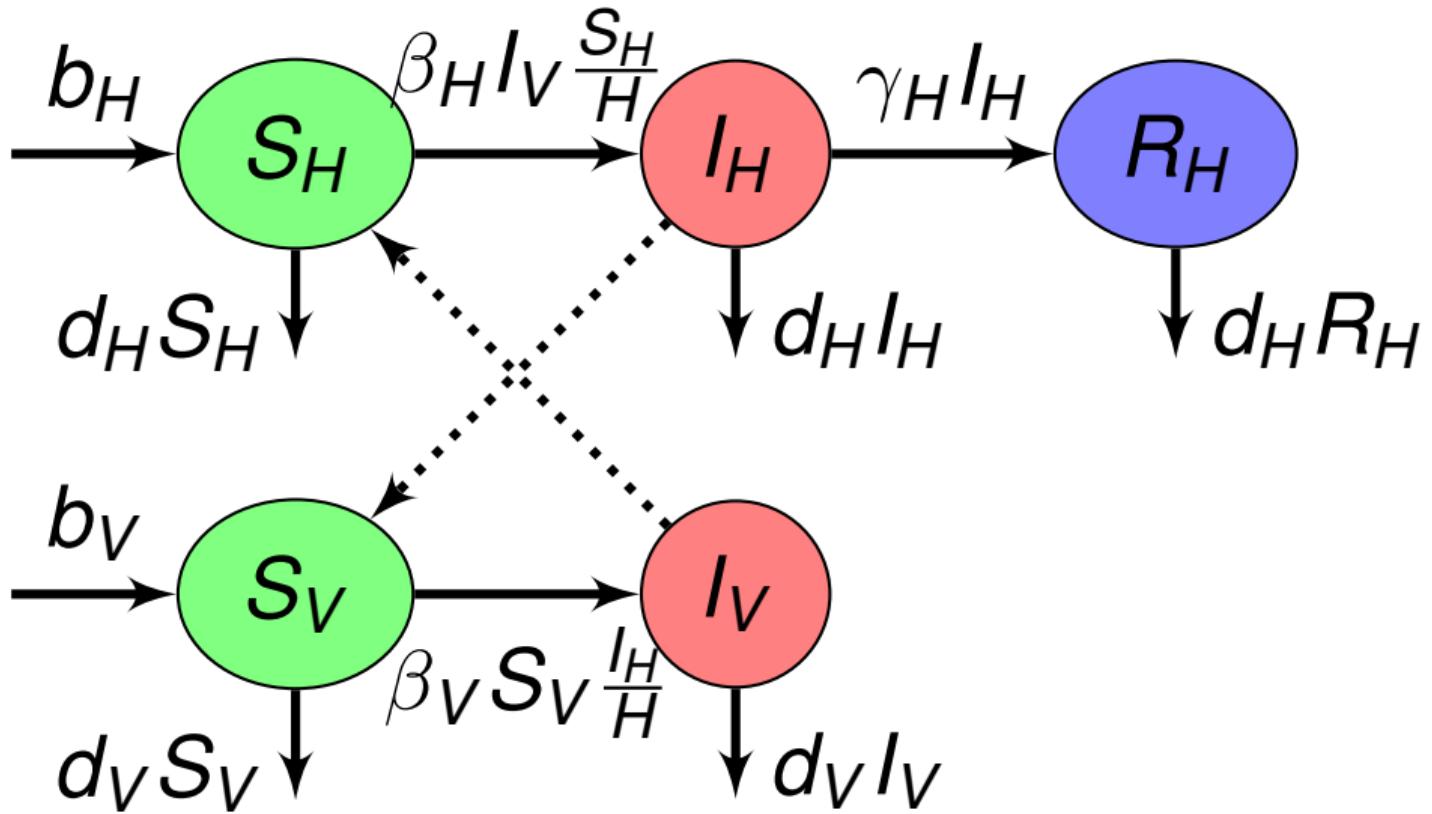
Un modèle pour le choléra

Un modèle pour la transmission zoonotique de maladies hydriques

Voir, par ex., Simoy & Aparicio, Ross-Macdonald models: Which one should we use?, *Acta Tropica* (2020)

Ross a introduit le modèle en 1911. Plus tard « ajusté » par Macdonald pour inclure la période de latence du moustique

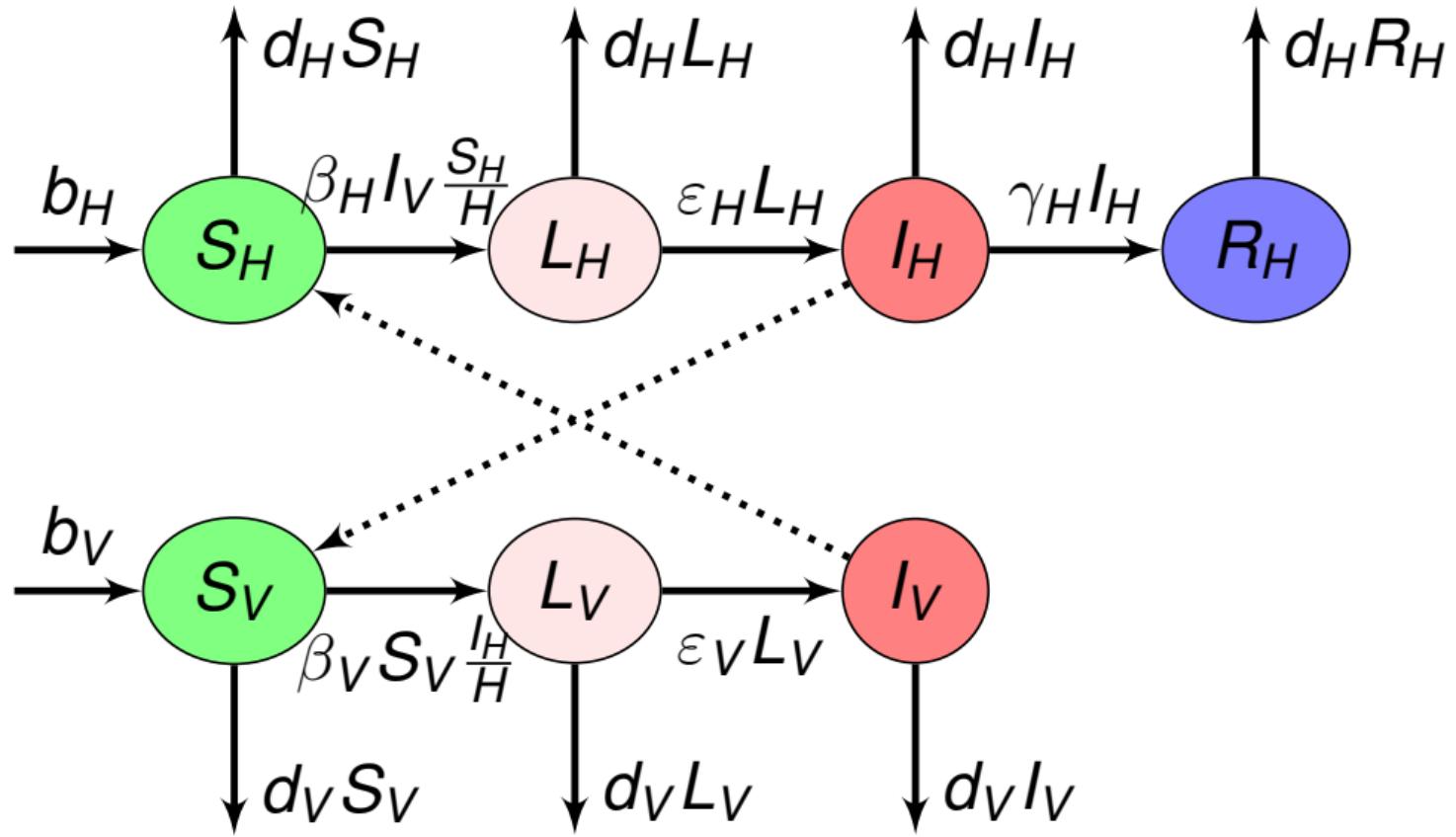
Ici, je montre une version dans l'article cité, avec quelques changements de notation



Nombre de reproduction

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta_H \beta_V}{(\gamma_H + \gamma_V) d_V} \frac{V^*}{H^*} \quad (47)$$

où H^* et V^* sont les populations totales d'hôtes et de vecteurs, respectivement



Nombre de reproduction

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta_H \beta_V}{(\gamma_H + \gamma_V) d_V} \frac{\varepsilon_V}{d_V + \varepsilon_V} \frac{\varepsilon_H}{d_H + \varepsilon_H} \frac{V^*}{H^*} \quad (48)$$

où H^* et V^* sont les populations totales d'hôtes et de vecteurs, respectivement

Ici

$$f_X = \frac{\varepsilon_X}{d_X + \varepsilon_X}$$

sont les fractions d'individus latents (de type $X = \{V, H\}$) qui survivent à la période de latence

Et s'il y a un autre invité à la fête ?

Deux modèles de type Ross-Macdonald

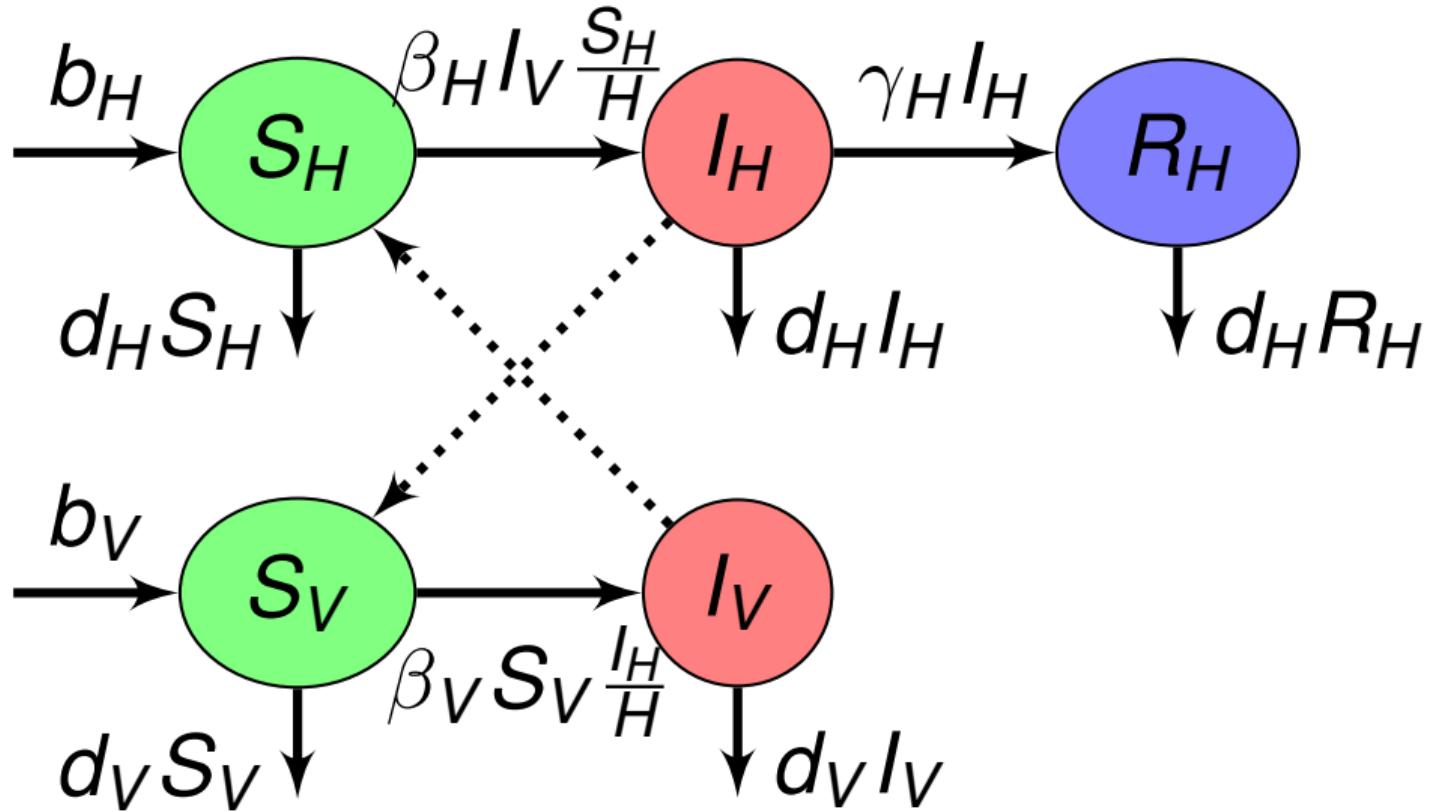
Une petite complexification de Ross-Macdonald

Un modèle pour le choléra

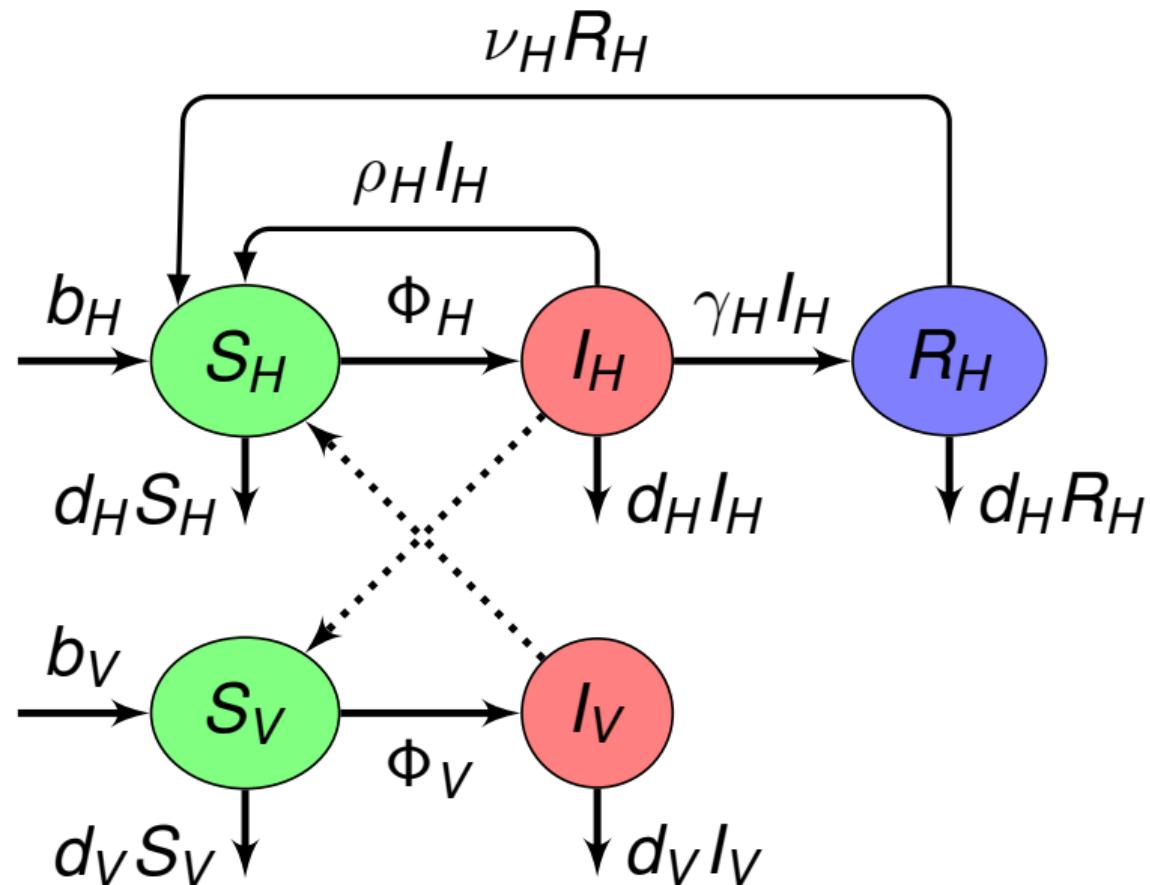
Un modèle pour la transmission zoonotique de maladies hydriques



Vous vous souvenez de celui-ci ?



Ajoutons quelques flèches



Arino, Ducrot & Zongo, A metapopulation model for malaria with transmission-blocking partial immunity in hosts, Journal of Mathematical Biology (2012)

Les fonctions d'incidence prennent la forme

$$\Phi_H = b_H(H, V) \sigma_{VH} \frac{I_V}{V}$$

and

$$\Phi_V = b_V(H, V) \left(\sigma_{HV} \frac{I_H}{H} + \hat{\sigma}_{HV} \frac{R_H}{H} \right)$$

où b_H et b_V sont les nombres par unité de temps de piqûres de moustiques qu'un humain reçoit et le nombre d'humains qu'un moustique pique, respectivement

Paramètres de la fonction d'incidence

- ▶ σ_{HV} probabilité de transmission du parasite (sous forme de gamétocyte) d'un humain infectieux à un moustique susceptible
- ▶ $\hat{\sigma}_{HV}$ probabilité de transmission du parasite (sous forme de gamétocyte) d'un humain semi-immun à un moustique susceptible
- ▶ σ_{VH} probabilité de transmission du parasite (sous forme de sporozoïte) d'un moustique infectieux à un humain susceptible

Paramètre additionnel qui peut être pris en compte (tous par unité de temps)

- ▶ a_H nombre maximum de piqûres de moustiques qu'un humain peut recevoir
- ▶ a_V nombre de fois qu'un moustique « voudrait » piquer des humains
- ▶ a nombre moyen de piqûres données aux humains par chaque moustique

Personnes à lire pour les modèles de paludisme (ÀMAO)

Voir aussi les travaux de

- ▶ Gideon Ngwa à l'Université de Buea
- ▶ Nakul Chitnis au Swiss Tropical and Public Health Institute

Beaucoup d'autres...

Des modèles plus complexes peuvent être nécessaires pour le paludisme

Le calendrier des processus est critique dans le paludisme

Le cycle de vie du Plasmodium dans le moustique est commensurable avec la durée de vie du moustique

Besoin de modèles capables de tenir compte de cela, car les EDO ne sont pas vraiment bonnes pour cela (voir le début de la conférence sur les systèmes stochastiques)

Mathematics becomes more complicated

Et s'il y a un autre invité à la fête ?

Deux modèles de type Ross-Macdonald

Une petite complexification de Ross-Macdonald

Un modèle pour le choléra

Un modèle pour la transmission zoonotique de maladies hydriques

Research article

Endemic and epidemic dynamics of cholera: the role of the aquatic reservoir

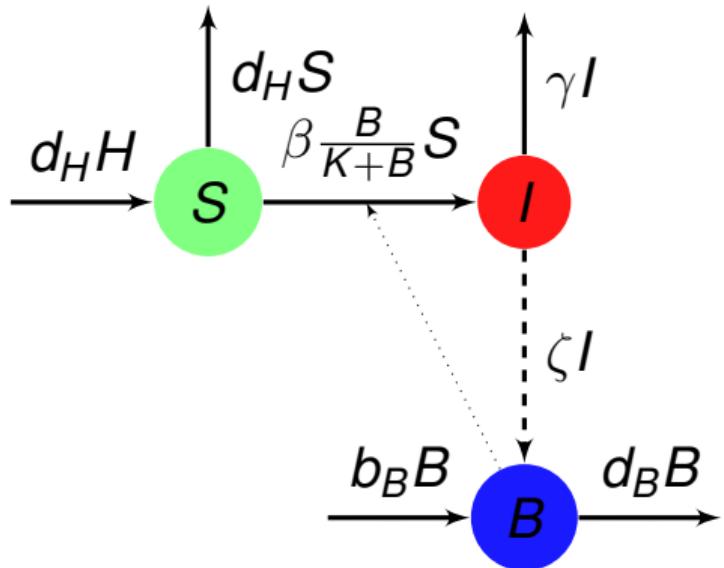
Cláudia Torres Codeço*

Address: Programa de Computação Científica Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

E-mail: Cláudia Torres Codeço* - codeco@malaria.procc.fiocruz.br

*Corresponding author

Codeço's model



$$S' = d_H(H - S) - \beta \frac{B}{K + B} S \quad (49a)$$

$$I' = \beta \frac{B}{K + B} S - \gamma I \quad (49b)$$

$$B' = (b_B - d_B)B + \zeta I \quad (49c)$$

K concentration de choléra dans l'eau
donnant 50% de chance de l'attraper

Notez que la flèche pointillée de I à B n'est pas un flux : les individus ne se convertissent pas en *vibrio cholerae*

Et s'il y a un autre invité à la fête ?

Deux modèles de type Ross-Macdonald

Une petite complexification de Ross-Macdonald

Un modèle pour le choléra

Un modèle pour la transmission zoonotique de maladies hydriques



ORIGINAL ARTICLE

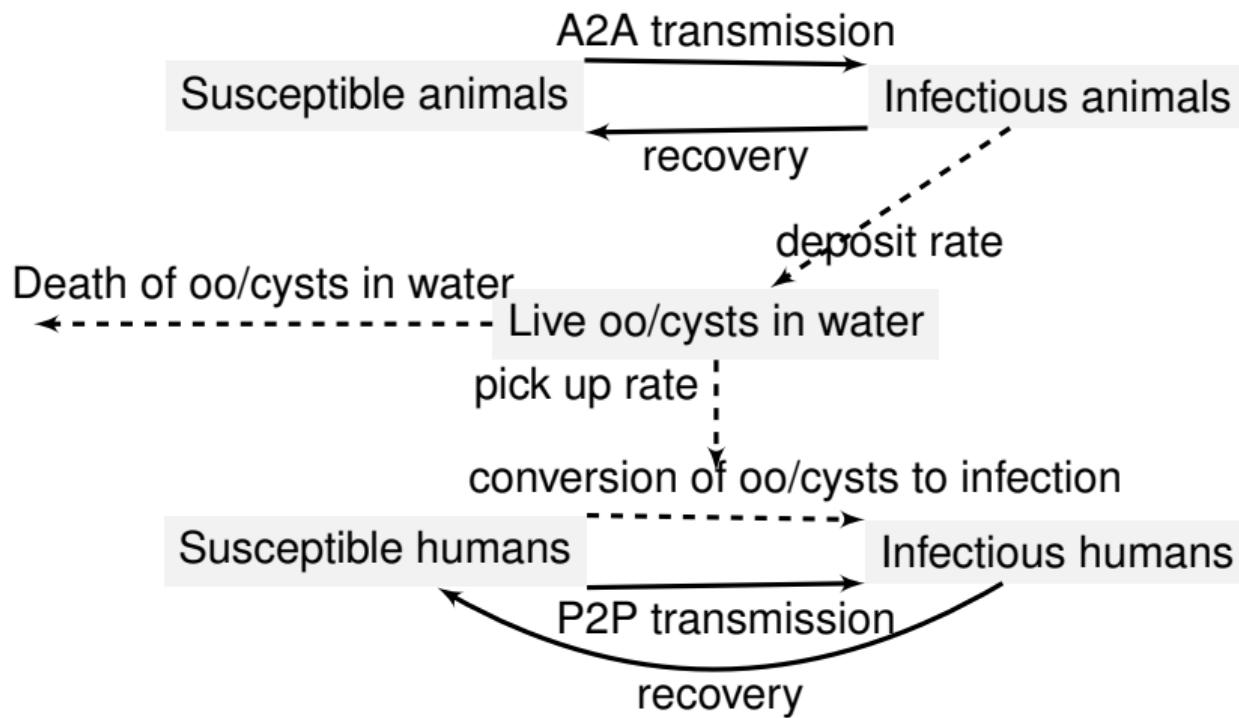
Zoonotic Transmission of Waterborne Disease: A Mathematical Model

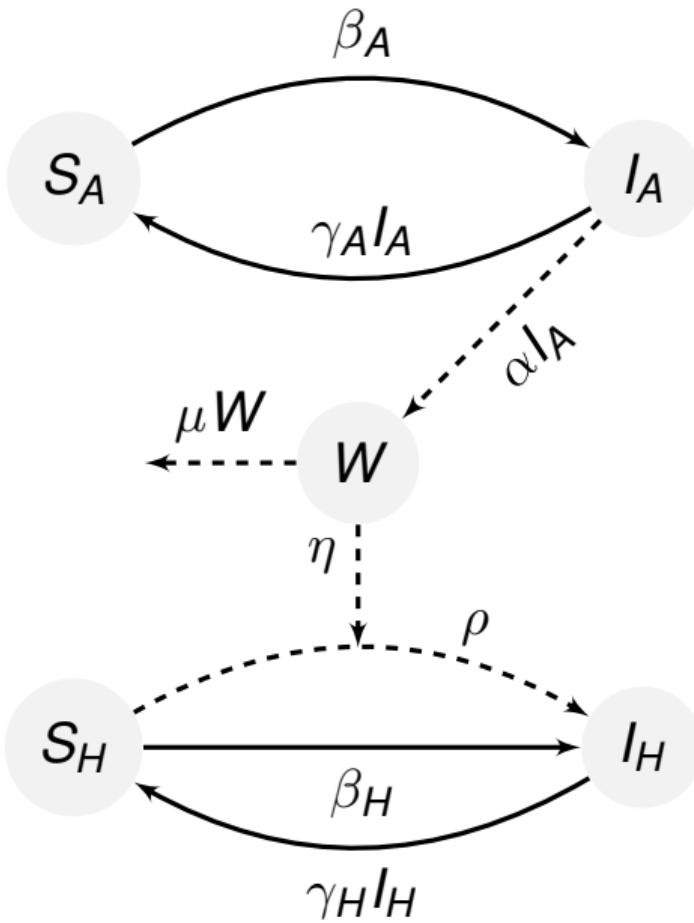
Edward K. Waters¹  · Andrew J. Hamilton² ·
Harvinder S. Sidhu³ · Leesa A. Sidhu³ ·
Michelle Dunbar⁴

Transmission zoonotique de maladies hydriques

Les zoonoses sont des maladies animales transmises aux humains

Modèle utilisé ici par exemple pour modéliser la transmission de la Giardia des opossums aux humains





The full model

$$S_A' = -\beta_A S_A I_A + \gamma_A I_A \quad (50a)$$

$$I_A' = \beta_A S_A I_A - \gamma_A I_A \quad (50b)$$

$$W' = \alpha I_A - \eta W(S_H + I_H) - \mu W \quad (50c)$$

$$S_H' = -\rho\eta W S_H - \beta_H S_H I_H + \gamma_H I_H \quad (50d)$$

$$I_H' = \rho\eta W S_H + \beta_H S_H I_H - \gamma_H I_H \quad (50e)$$

Considered with $N_A = S_A + I_A$ and $N_H = S_H + I_H$ constant

Simplified model

Because N_A and N_H are constant, (50) can be simplified :

$$I_A' = \beta_A N_A I_A - \gamma_A I_A - \beta_A I_A^2 \quad (51a)$$

$$W' = \alpha I_A - \eta W N_H - \mu W \quad (51b)$$

$$I_H' = \rho \eta W (N_H - I_H) + \beta_H N_H I_H - \gamma_H I_H - \beta_H I_H^2 \quad (51c)$$

Trois EP : DFE (0, 0, 0) ; maladie endémique chez les humains en raison de la transmission H2H ; endémique à la fois chez H et A en raison de W

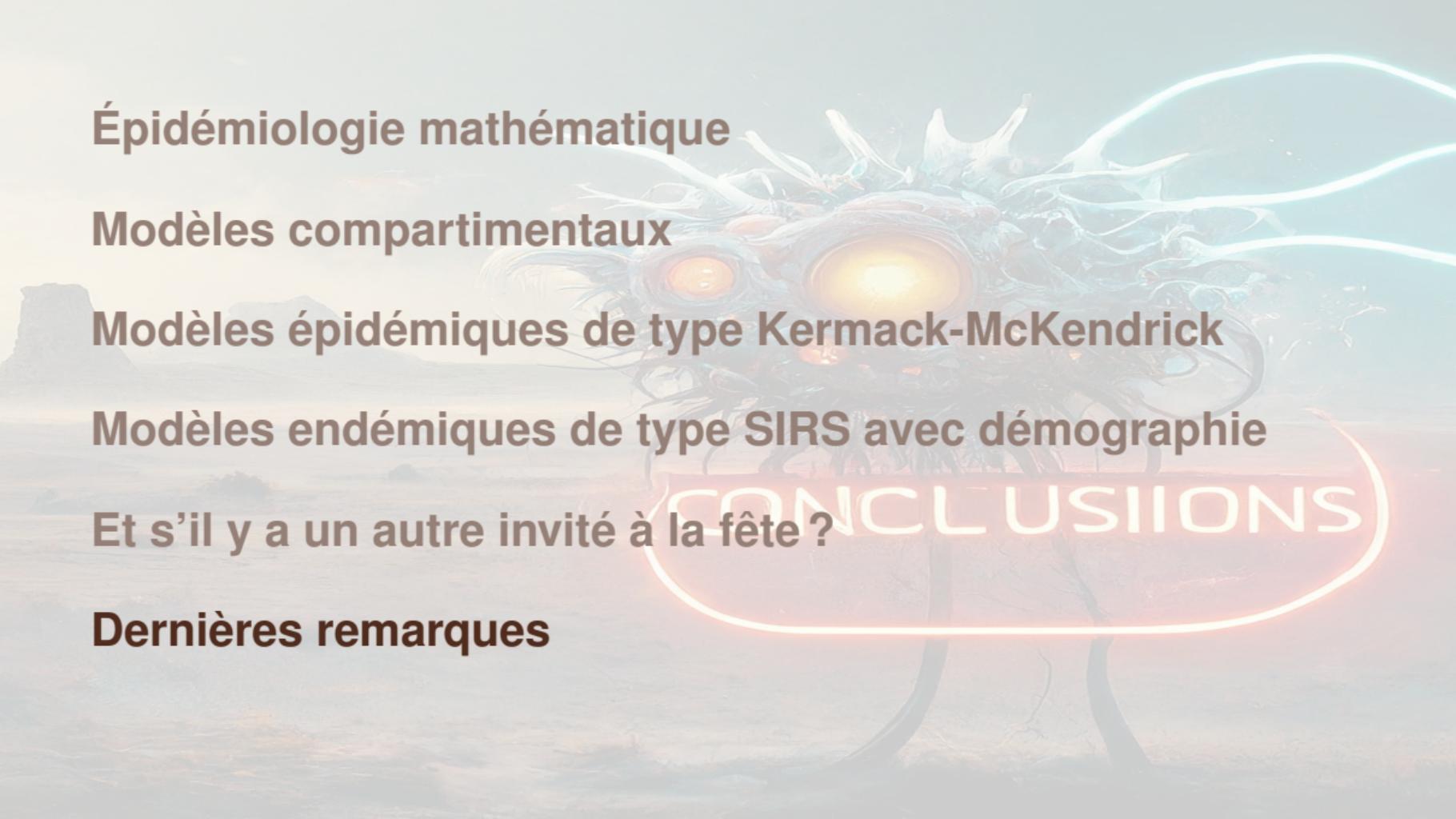
Trois EP : DFE (0, 0, 0) ; maladie endémique chez les humains en raison de la transmission H2H ; endémique à la fois chez H et A en raison de W

Let

$$\mathcal{R}_{0A} = \frac{\beta_A}{\gamma_A} N_A \quad \text{and} \quad \mathcal{R}_{0H} = \frac{\beta_H}{\gamma_H} N_H \quad (52)$$

- ▶ DFE LAS if $\mathcal{R}_{0A} < 1$ and $\mathcal{R}_{0H} < 1$, unstable if $\mathcal{R}_{0A} > 1$ or $\mathcal{R}_{0H} > 1$
- ▶ If $\mathcal{R}_{0H} > 1$ and $\mathcal{R}_{0A} < 1$, (51) goes to EP with endemicity only in humans
- ▶ Endemic EP with both A and H requires $\mathcal{R}_{0A} > 1$ and $\mathcal{R}_{0H} < 1$

Note that proof is **not** global



Épidémiologie mathématique

Modèles compartimentaux

Modèles épidémiques de type Kermack-McKendrick

Modèles endémiques de type SIRS avec démographie

Et s'il y a un autre invité à la fête ?

CONCLUSIONS

Dernières remarques

Simplifier ou ne pas simplifier ?

- ▶ Dans le modèle épidémique KMK (1) et le modèle endémique SIRS (28), puisque la population totale est constante ou asymptotiquement constante, il est possible d'omettre l'une des variables d'état car $N^* = S + I + R$
- ▶ Nous utilisons souvent $R = N^* - S - I$
- ▶ Cela peut grandement simplifier certains calculs
- ▶ Le faire ou non est une question de préférence

Normaliser ou ne pas normaliser ?

- ▶ Dans le modèle épidémique KMK (1) et le modèle endémique SIRS (28), puisque la population totale est constante ou asymptotiquement constante, il est possible de normaliser à $N = 1$
- ▶ Cela peut grandement simplifier certains calculs
- ▶ Cependant, je ne suis pas un grand fan : il est important d'avoir toujours les «tailles »des objets à l'esprit
- ▶ Si vous normalisez, au moins pour un article destiné à la biologie mathématique, faites toujours un «retour à la biologie », c'est-à-dire interprétez vos résultats sous un éclairage biologique, ce qui implique souvent de revenir aux valeurs originales

Où nous en sommes

- ▶ Un modèle SIR *épidémique* (le SIR KMK) dans lequel la présence ou l'absence d'une vague épidémique est caractérisée par la valeur de \mathcal{R}_0
- ▶ Le SIR KMK a des solutions explicites (dans un certain sens). **C'est une exception !**
- ▶ Un modèle SIRS *endémique* dans lequel le seuil $\mathcal{R}_0 = 1$ est tel que, quand $\mathcal{R}_0 < 1$, la maladie s'éteint, tandis que quand $\mathcal{R}_0 > 1$, la maladie s'établit dans la population
- ▶ Quelques variations simples sur ces modèles
- ▶ Quelques modèles pour les maladies à transmission vectorielle ou hydrique

PUIS-JE AVOIR CECI EMBALLÉ POUR EMPORTER ?

Pour finir, nous utilisons la commande `purl` pour générer un fichier R (`course-01-introduction-math-epi.R`) dans le répertoire CODE avec tous les morceaux de code dans ce fichier Rnw

```
# De https://stackoverflow.com/questions/36868287/purl-within-knit-duplicate
rmd_chunks_to_r_temp <- function(file){
  callr::r(function(file, temp){
    out_file = sprintf("../CODE/%s", gsub(".Rnw", ".R", file))
    knitr::purl(file, output = out_file, documentation = 1)
  }, args = list(file))
}
rmd_chunks_to_r_temp("cours-01-introduction-epi-math.Rnw")
## [1] "../CODE/cours-01-introduction-epi-math.R"
```

About that R file

Sourcer le fichier course-01-introduction-math-epi.R (dans le répertoire CODE) dans R pour reproduire tous les résultats dans ces diapositives

Quelques petits changements sont nécessaires ; par exemple, lors du sourcing (au lieu de knitting ou de manière interactive), certaines figures sont créées mais ne sont pas imprimées, donc dans le fichier R, vous devez les imprimer “manuellement” (définir la sortie sur une variable et les print)

```
pp = ggplot(...)  
print(pp)
```

Bibliographie I

-  R.M. Anderson and R.M. May. *Infectious Diseases of Humans*. Oxford University Press, 1991.
-  J. Arino, C.S. Bowman, and S.M. Moghadas. Antiviral resistance during pandemic influenza : implications for stockpiling and drug use. *BMC Infectious Diseases*, 9(8), 2009.
-  J. Arino, F. Brauer, P. van den Driessche, J. Watmough, and J. Wu. Simple models for containment of a pandemic. *Journal of the Royal Society Interface*, 3(8) :453–457, 2006.
-  J. Arino, F. Brauer, P. van den Driessche, J. Watmough, and J. Wu. A final size relation for epidemic models. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 4(2) :159–175, 2007.

Bibliographie II

-  J. Arino, A. Ducrot, and P. Zongo. A metapopulation model for malaria with transmission-blocking partial immunity in hosts. *Journal of Mathematical Biology*, 64(3) :423–448, 2012.
-  J. Arino, C.C. McCluskey, and P. van den Driessche. Global results for an epidemic model with vaccination that exhibits backward bifurcation. *SIAM J Appl Math*, 64(1) :260–276, 2003.
-  J. Arino and S. Portet. A simple model for COVID-19. *Infectious Disease Modelling*, 5 :309–315, 2020.
-  V.O Baroyan and L.A Rvachev. Deterministic epidemic models for a territory with a transport network. *Kibernetika*, 3 :67–73, 1967.
-  V.O. Baroyan, L.A. Rvachev, U.V. Basilevsky, V.V. Ezmakov, K.D. Frank, M.A. Rvachev, and V.A. Shaskov. Computer modeling of influenza epidemics for the whole country (USSR). *Adv. App. Prob.*, 3 :224–226, 1971.

Bibliographie III

-  D. Bernoulli. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir. *Hist. Acad. R. Sci. Paris*, pages 1–45, 1760.
-  C.T. Codeço. Endemic and epidemic dynamics of cholera : the role of the aquatic reservoir. *BMC Infectious Diseases*, 1 :1–14, 2001.
-  H.W. Hethcote. Qualitative analyses of communicable disease models. *Mathematical Biosciences*, 28 :335–356, 1976.
-  H.W. Hethcote. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review*, 42(4) :599–653, 2000.
-  H.W. Hethcote and J.A. Yorke. *Gonorrhea Transmission Dynamics and Control*, volume 56 of *Lecture Notes in Biomathematics*. Springer-Verlag, 1984.

Bibliographie IV

-  M. Hirsch and S. Smale. *Differential Equations, Dynamical Systems, and Linear Algebra*. Academic Press, 1974.
-  J. Jacquez and C. Simon. Qualitative theory of compartmental systems. *SIAM Review*, 35(1) :43–79, 1993.
-  J.A. Jacquez. Compartmental models of biological systems : Linear and nonlinear. In *Applied Nonlinear Analysis*, pages 185–205. Elsevier, 1979.
-  W.O. Kermack and A.G. McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. London, Ser. A*, 115 :700–721, 1927.
-  W.O. Kermack and A.G. McKendrick. Contributions to the mathematical theory of epidemics. II. The problem of endemicity. *Proc. Roy. Soc. London, Ser. A*, 138 :55–83, 1932.

Bibliographie V

-  R. Milwid, A. Steriu, J. Arino, J. Heffernan, A. Hyder, D. Schanzer, E. Gardner, M. Haworth-Brockman, H. Isfeld-Kiely, J.M. Langley, and S.M. Moghadas. Toward standardizing a lexicon of infectious disease modeling terms. *Frontiers in Public Health*, 4 :213, 2016.
-  P. van den Driessche and J. Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180(1-2) :29–48, 2002.
-  E.K. Waters, A.J. Hamilton, H.S. Sidhu, L.A. Sidhu, and M. Dunbar. Zoonotic transmission of waterborne disease : a mathematical model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 78 :169–183, 2016.