

# Introduction aux méthodes semi-algébriques en épidémiologie mathématique

PAR MARIE-FRANÇOISE ROY

IRMAR

CNRS/Université de Rennes 1

Exposé dans le cadre du

Groupe de travail interdisciplinaire

sur les Applications des mathématiques en biologie

le 6 février 2008

Résultat du travail récent d'un groupe comprenant à part moi

- Thierry van Effelterre (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgique),
- M'hamed el Kahoui (Université de Marrakech),
- Otto Adamou (doctorant, Niamey-Rennes),

dans le cadre du RAGAAD (Réseau Africain de Géométrie et Algèbre Appliqué au Développement).

## 1 Ensembles semi-algébriques

### 1.1 Résultats généraux

On se place dans le royaume semi-algébrique: les objets sont tous décrits par une combinaison booléenne d'inégalités polynomiales [3]. Ce royaume est très stable: une

union finie, intersection finie ou complémentaire d'ensembles semi-algébriques est semi-algébrique. Plus remarquable est le fait que la projection, et plus généralement l'image d'un ensemble semi-algébrique est semi-algébrique.

C'est lié au résultat fameux de Tarski d'élimination des quantificateurs.

Par exemple la formule

$$\exists x \quad a x^2 + b x + c = 0, a \neq 0$$

est équivalente à la formule

$$b^2 - 4 a c \geq 0, a \neq 0.$$

On a éliminé un quantificateur existentiel et par la même occasion

-ramené un problème a priori infini -car pour décider l'existence d'une racine réelle on pourrait avoir besoin de faire une infinité de tests- à un problème fini: tester une inégalité polynomiale entre les paramètres du problème

-calculé la projection de l'ensemble de  $\mathbb{R}^4$  défini par

$$a x^2 + b x + c = 0, a \neq 0$$

sur  $\mathbb{R}^3$ , qui est l'ensemble défini par la positivité du discriminant,  $b^2 - 4 a c \geq 0, a \neq 0$ .

Le théorème d'élimination des quantificateurs de Tarski est une vaste généralisation de ce résultat. Il s'agit de construire des *discriminants généralisés* i.e. des expressions polynomiales des paramètres dont le signe contrôle le nombre de racines réelles vérifiant des contraintes polynomiales et d'éliminer ainsi les quantificateurs l'un après l'autre.

On peut ainsi caractériser par des conditions de signes portant sur des expressions polynomiale des paramètres (i.e. les coefficients d'un polynôme en une variables) les conditions pour qu'un polynôme ait

- un nombre fixé de racines réelles
- un nombre fixé de racines positives
- etc ...

## 1.2 Domaine de stabilité

Quand on considère une équation différentielle linéaire à coefficients dépendant de paramètres  $a_i$

$$a_p y^{(p)}(t) + a_{p-1} y^{(p-1)}(t) + \dots + a_0 y(t) = 0, a_p \neq 0, \quad (1)$$

il est souvent important de déterminer pour quelles valeurs du paramètre toutes les racines de l'équation caractéristique

$$P = a_p X^p + a_{p-1} X^{p-1} + \dots + a_0 = 0, a_p \neq 0, \quad (2)$$

ont des parties réelles négatives. En effet si  $x_1, \dots, x_r$  sont les racines complexes de  $P$  de multiplicités respectives  $\mu_1, \dots, \mu_r$ , les fonctions

$$e^{x_i t}, \dots, t^{\mu_i-1} e^{x_i t}, i = 1, \dots, r$$

forment une base des solutions de l'Equation (1) et quand tous les  $x_i$  ont des parties réelles négatives, toutes les solutions de l'Equation (1) tendent vers 0 quand  $t$  tend vers  $+\infty$ , pour toute valeur initiale. C'est la raison pour laquelle on appelle l'ensemble des polynômes de degré  $p$  qui ont toutes leurs racines complexes avec partie réelle négatives le **domaine de stabilité** de degré  $p$ .

**Théorème 1. [Liénard/Chipart] [2] Le polynôme**

$$P = a_p X^p + \dots + a_0, a_p > 0,$$

appartient au domaine de stabilité de degré  $p$  si et seulement si  $a_i > 0$ ,  $i = 0, \dots, p$ , et

$$\begin{cases} \text{sRes}_{m-1}(F, G) > 0, \dots, \text{sRes}_0(F, G) > 0 & \text{si } p = 2m, \\ \text{sRes}_m(XG, F) > 0, \dots, \text{sRes}_0(XG, F) > 0 & \text{si } p = 2m + 1 \end{cases}$$

avec  $P(X) = F(X^2) + XG(X^2)$  et les  $\text{sRes}_j(F, G)$  sont des sous-résultants (des déterminants extraits de la matrice de Sylvester qui sert à calculer le classique résultant, dont les entrées sont des coefficients de  $F$  et  $G$  (et donc de  $P$ ))

**Exemples de domaine de stabilité**

- a) degré 1: tous les coefficients de  $P$  sont positifs
- b) degré 2: tous les coefficients de  $P$  sont positifs (les coefficients de  $P$  sont l'opposé de la somme et le produit des racines; considérer séparément le cas de deux racines réelles et de deux racines complexes conjuguées)
- c) degré 3:

$$P = aX^3 + bX^2 + cX + d,$$

$$F = bX + d, G = aX + c$$

les conditions de stabilité:

$$a, b, c, d, R$$

doivent tous être positifs où

$$R = bcd - ad^2 = \begin{vmatrix} a & c & 0 \\ 0 & b & d \\ b & d & 0 \end{vmatrix}$$

- d) degré 4:

$$P = aX^4 + bX^3 + cX^2 + dX + e,$$

$F = aX^2 + cX + e, G = bX + d,$   
les conditions de stabilité:

$$a, b, c, d, e, R$$

doivent tous être positifs où

$$R = -b^2 e - a d^2 + b c d = \begin{vmatrix} a & c & e \\ 0 & b & d \\ b & d & 0 \end{vmatrix}$$

- e) si le polynôme se factorise, il sera plus simple de chercher les conditions de stabilité pour chaque facteur.

## 2 Etude des équilibres dans les modèles épidémiologiques

### 2.1 Phénomènes typiques en épidémiologie

Les modèles pour l'épidémiologie ne sont pas régis par des équations différentielles linéaires, mais bilinéaires : l'infection se transmet proportionnellement au nombre des infectieux  $I$  et au nombre des susceptibles  $S$ , on trouvera donc des termes en  $IS$  dans les équations [5].

On étudie traditionnellement les états d'équilibres de ces modèles ainsi que leur stabilité: est-ce que la matrice jacobienne du système au point d'équilibre a un polynôme caractéristique dans le domaine de stabilité ? Si c'est le cas l'équilibre est appelé stable. En pratique, il se maintient quand le temps passe même s'il y a des petites perturbations.

Dans ces conditions, on observe pour des modèles épidémiologiques très simples les phénomènes suivants

- il y a des équilibres sans maladie et des équilibres endémiques (où une certaine proportion de malades se maintient égale à elle même)

- ces équilibres peuvent être stables ou instables suivant le signe de certaines expressions polynomiales en les paramètres.

Si on considère des familles de modèles avec des paramètres, l'existence des équilibres sans maladie ou endémiques est donc du ressort des techniques semi-algébriques.

## 2.2 Le modèle MSEIRS

Différents groupes sont identifiés et on considère leur taux de présence (%) dans la population totale

- M: % de nouveaux nés protégés par les anticorps maternels dans la population totale
- S: % de susceptibles d'attraper la maladie
- E: % d'exposés
- I: % d'infectieux
- R: % d'immunisés

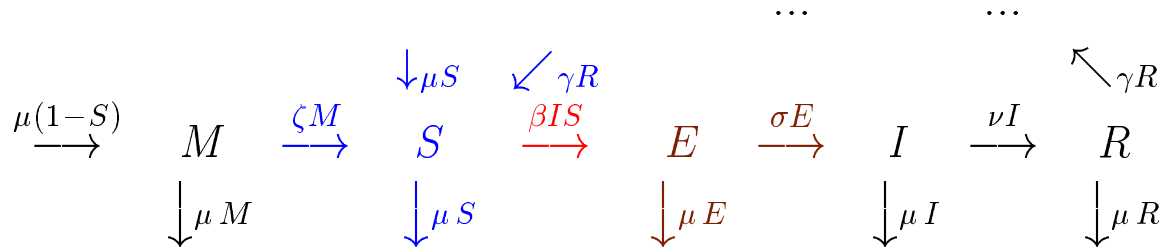
Les paramètres du modèle

- $\beta$ : paramètre de transmission
- $\mu$ : taux de mortalité =taux de natalité
- $\zeta$ : taux de perte de protection par l'anticorps maternel
- $\sigma$ : taux de passage des exposés aux infectieux

→  $\gamma$ : taux de perte d'immunité

→  $\nu$ : taux de perte d'infectiosité

Le schéma de transmission



Les équations

$$\begin{aligned}
 \dot{M} &= \mu(1-S) - (\zeta + \mu)M \\
 \dot{S} &= \mu S + \zeta M + \gamma R - \mu S - \beta I S \\
 \dot{E} &= \beta I S - (\mu + \sigma)E \\
 \dot{I} &= \sigma E - (\nu + \mu)I \\
 \dot{R} &= \nu I - (\gamma + \mu)R
 \end{aligned}$$

cinq équations en cinq inconnues (on a mis en rouge les termes bilinéaires)

Les états d'équilibre correspondent à

$$\begin{aligned}
 0 &= \mu(1-S) - (\zeta + \mu)M \\
 0 &= \mu S + \zeta M + \gamma R - \mu S - \beta I S \\
 0 &= \beta I S - (\mu + \sigma)E \\
 0 &= \sigma E - (\nu + \mu)I \\
 0 &= \nu I - (\gamma + \mu)R
 \end{aligned}$$

C'est un système d'équations polynomiales dépendant de paramètres [4]. Si on résoud le système en utilisant un calcul de bases de Grobner avec un ordre convenable sur les variables [1], on trouve une équation du second degré en  $S$ , les autres variables s'exprimant en fonction de  $S$ .

Il y a une première racine  $S = 1$  pour lequel toutes les autres variables sont nulles, c'est un équilibre sans maladie. Pour étudier sa stabilité on cherche le polynôme caractéristique de la matrice jacobienne lorsque  $S = 1$ ,  $I = 0$ . La matrice jacobienne est

$$\begin{bmatrix} -(\zeta + \mu) & -\mu & 0 & 0 & 0 \\ \zeta & 0 & 0 & -\beta & \gamma \\ 0 & 0 & \mu - \sigma & \beta & 0 \\ 0 & 0 & \sigma & -(\nu + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \nu & -(\mu + \gamma) \end{bmatrix}$$

son polynôme caractéristique qui est de degré 5 se factorise en trois morceaux du premier degré et un morceau du second degré

$$x^2 + (2\mu + \sigma + \nu)x + \mu^2 + \mu\sigma + \nu\mu + \nu\sigma - \beta\sigma.$$

L'équilibre sans maladie est donc stable si

$$B = \mu^2 + \mu\sigma + \nu\mu + \nu\sigma - \beta\sigma > 0$$

c'est à dire si le taux de transmission  $\beta$  est suffisamment petit par rapport aux autres paramètres.

Dans ce cas l'autre racine  $S = \frac{\mu^2 + \mu\sigma + \nu\mu + \nu\sigma}{\beta\sigma}$  est plus grande que 1 et il n'y a pas d'équilibre endémique.

Si au contraire

$$B = \mu^2 + \mu\sigma + \nu\mu + \nu\sigma - \beta\sigma < 0$$



c'est à dire si le taux de transmission  $\beta$  est suffisamment grand l'équilibre sans maladie est instable et il y a un équilibre endémique.

Pour étudier la stabilité de cet équilibre endémique on calcule le polynôme caractéristique de la matrice jacobienne

$$\begin{bmatrix} -(\zeta + \mu) & -\mu & 0 & 0 & 0 \\ \zeta & -\beta I & 0 & -\beta S & \gamma \\ 0 & \beta I & \mu - \sigma & \beta & 0 \\ 0 & 0 & \sigma & -(\nu + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \nu & -(\mu + \gamma) \end{bmatrix}$$

avec  $S = \frac{\mu^2 + \mu\sigma + \nu\mu + \nu\sigma}{\beta\sigma}$  et  $I$  une expression rationnelle des paramètres. Ce polynôme de degré 5 se factorise en un morceau de degré 1 et un morceau de degré 4 appelé  $P$ . Le théorème de Lienardt Chipart s'applique et il faut considérer les signes de certaines expressions polynomiales en les paramètres:

- les coefficients de  $P$
- un sous-résultant  $R$  qui est un déterminant dont les entrées sont des coefficients de  $P$ .

Certaines de ces quantités sont visiblement positives mais le signe de  $R$  est plus délicat à étudier. On peut considérer cela comme une problème d'élimination des quantificateurs

$$\forall(\beta, \mu, \zeta, \sigma, \gamma, \nu) \text{ tout positifs, } B < 0 \implies R > 0$$

mais les calculs ne sont pas praticables.

On s'en sort en effectuant la division euclidienne de  $R$  par  $-B$  [1] et on finit par conclure que si  $B < 0$ , l'équilibre endémique est stable.

Donc la situation est entièrement caractérisée par le signe de  $B = \mu^2 + \mu\sigma + \nu\mu + \nu\sigma - \beta\sigma$

- si  $B > 0$ , il y a un seul équilibre sans maladie qui est stable
- si  $B < 0$ , il y a deux équilibres, un équilibre sans maladie instable et un équilibre endémique stable.

### 3 Quelques commentaires

- Les méthodes semi-algébriques sont très générales et permettent de traiter en principe un nombre quelconque de paramètres. On est toutefois limité par la taille des calculs qui deviennent rapidement énormes. On espère utiliser ces techniques pour des exemples significatifs que les autres méthodes ne permettent pas d'atteindre.
- En écologie et dans de nombreux autres domaines on a une situation similaire de systèmes différentiels bilinéaires dépendant de paramètres, cf le prochain exposé à Rennes de Pierre Auger dans le groupe de travail.
- Depuis deux ans, il y a des conférences internationales en Algebraic biology à Linz.
- En épidémiologie le travail de modélisation guidant les politiques de santé publique (stratégies de vaccination) est mieux en mieux reconnu, cf exposé de W. Orenstein du Emory Vaccine Center (US) ! [7].

- L'Afrique en général et le Niger en particulier nécessitent des techniques bien adaptés d'études épidémiologiques. Par exemple avec un nombre d'enfants de plus de 7 par femmes et une population multipliée par 5 en un siècle, on ne peut pas considérer la population nigérienne comme constante. De même la migration en ville dans des conditions d'hygiène difficiles de populations peu vaccinées crée des phénomènes épidémiologiques spécifiques [6].

## Bibliographie

1. OTTO ADAMOU, Etude des équilibres dans les modèles épidémiologiques, Thèse en préparation, Niamey-Rennes
2. S. BASU, R. POLLACK, M.-F. ROY, *Algorithms in real algebraic geometry*, Springer-Verlag, second edition (2006). Revised version of the first edition on line at <http://perso.univ-rennes1.fr/marie-francoise.roy/>
3. J. BOCHNAK, M. COSTE, M.-F. ROY, *Real algebraic geometry*, Springer-Verlag, second edition in english (1998)
4. C. BROWN, M. EL KAHOU, D. NOVOTNI, A. WEBER, Algorithmic methods for investigating equilibria in epidemic modelling (2006)
5. H. HETHCOTE, DIMACS Summer School Tutorial on Dynamic Models of Epidemiological Problems (2002)

6. A.-V. KAMINDA, S. RICHARDSON, H. HETHCOTE,  
Influence of heterogeneous mixing on measles transmission in  
an African context (non publié)
7. W. ORENSTEIN, Associate Director, Emory Vaccine Center  
Insights from 26 years in immunization (2004).