

INSA Biosciences - 3BIM  
"EDO et Modélisation"  
Application en Épidémiologie

Pr. Sandrine CHARLES

Université Claude Bernard Lyon 1 – France

14 janvier 2019

# Table des matières

- 1 Introduction
- 2 Le modèle *SIR*
- 3 Le modèle *SIRS*

## Maladies micro- vs macro-parasitaires

Les maladies infectieuses peuvent être classées en deux catégories :

- 1 Celles causées par les virus et les bactéries → Les **maladies micro-parasitaires** (e.g., rougeole, grippe, gastro-entérite)
- 2 Celles causées par les vers (et que l'on trouve plutôt dans les pays en développement) → Les maladies **macro-parasitaires** (e.g., filariose, présence dans l'organisme de vers nématodes)

Outre la taille de l'agent infectieux, les micro-parasites se reproduisent à l'intérieur de l'hôte et sont transmis directement d'un hôte à l'autre.

Les macro-parasites ont des cycles de vie beaucoup plus complexes, avec des hôtes secondaires ou des hôtes de transport.

# Les maladies micro-parasitaires

Dans ce cours, nous traiterons des **maladies micro-parasitaires** et des modèles mathématiques associés qui relèvent de la **théorie des systèmes dynamiques**.

Les techniques mathématiques de base qui vous seront nécessaires sont disponibles ici (rubrique "COURS", puis "Mathématiques appliquées à la Biologie (MAB-L3)") :  
<http://bmm.univ-lyon1.fr/>

Nous reviendrons sur ces techniques tout en nous appuyant sur des simulations numériques, que vous apprendrez à réaliser en TP avec l'aide du logiciel .

## La modélisation des maladies micro-parasitaires

Il pourrait être tentant de modéliser la dynamique de population des hôtes et des agents infectieux, cependant :

- Il est presque impossible de mesurer ou d'estimer la taille de la population des agents infectieux ;
- La distribution des agents infectieux à l'intérieur des hôtes n'est pas homogène ;
- Les agents infectieux ne circulent pas librement dans l'environnement ;
- La rencontre entre hôtes et agents infectieux ne se fait pas au hasard.

De plus, il faut prendre en compte le fait que les épidémies à micro-parasites se répandent par contacts rapprochés entre hôtes sains et infectés.

## Modélisation par compartiments (*SIR*)

Tous les modèles de maladies à micro-parasites sont des **modèles à compartiments**, qui correspondent à des classes d'hôtes, relativement à leur état de santé :

- Les hôtes **Sains** (*Susceptibles*, en anglais) qui peuvent contracter la maladie par contact avec...
- Les hôtes **Infectés** (contagieux ou infectants) (*Infectives*, en anglais) qui vont transmettre la maladie ;
- Les hôtes **Résistants** (ou immunisés) (*Removed/Recovered/Immune*, en anglais) qui ne peuvent plus contracter la maladie par contact, parce qu'ils sont devenus immunisés, qu'ils ont été placés en isolement, ou bien qu'ils sont morts.

## Modélisation par compartiments ( $SIR$ )

Dans ces modèles à compartiments, les variables d'intérêt sont donc les nombres d'individus dans chacune des classes au temps  $t$  :

- Variable  $S(t)$ , pour les hôtes sains ;
- Variable  $I(t)$ , pour les hôtes infectés ;
- Variable  $R(t)$ , pour les hôtes résistants.

De plus, si la maladie considérée confère une *immunité temporaire*, les individus de la classe " $R$ " peuvent revenir dans la classe " $S$ ".

# Table des matières

- 1 Introduction
- 2 Le modèle *SIR*
- 3 Le modèle *SIRS*

# Plan détaillé

- 2 Le modèle *SIR*
  - Introduction
  - Simulation d'un modèle *SIR*

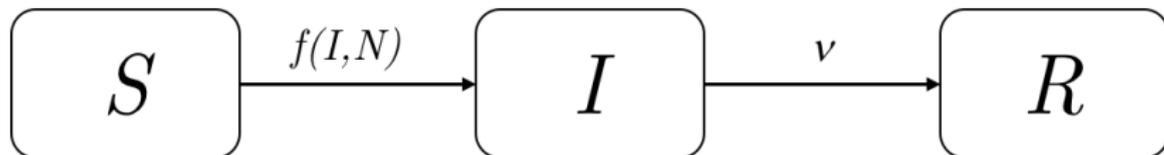
# Hypothèses de base

Dans les modèles de type *SIR*, on trouvera toujours les hypothèses suivantes :

- La transmission est horizontale, *i.e.*, uniquement par contacts ;
- Le cycle épidémique est court, ce qui permet de négliger la natalité, la mortalité, l'immigration et l'émigration, ainsi que tout autre évènement susceptible de modifier la dynamique de la population hôte ;
- La taille totale de la population reste **constante** et égale à  $N = S(t) + I(t) + R(t)$ .

D'autres hypothèses peuvent s'ajouter selon la complexité de la maladie considérée.

## Schéma de principe



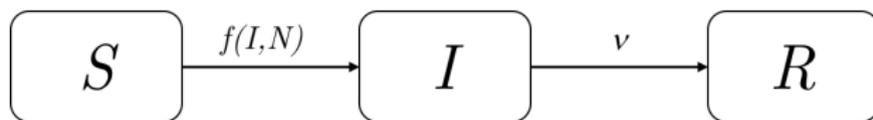
- La fonction  $f(I, N)$  représente la **force d'infection**, en  $[t]^{-1}$  ;  
En général,  $f(0, N) = 0$  et  $f(I, N)$  augmente avec  $I$  tout en diminuant avec  $N$  ;
- Le paramètre  $\nu$  est le **taux de récupération**, en  $[t]^{-1}$   
(taux d'acquisition de l'immunité ou taux d'immunisation) ;
- Tous les individus sont **identiques** au sein d'une classe  
(pas de variabilité inter-individuelle ni intra-classe).

## Expression de la force d'infection

On définit l'**incidence** comme le nombre de cas d'une maladie apparus au sein d'une population pendant un intervalle de temps. On appelle  $\beta$  le **taux de transmission de la maladie** (taux d'infection ou taux de contagion).

- Si l'incidence suit une loi d'action de masse, la transmission est **densité-dépendante** et en général  $f(I, N) = \beta I$   
→ Maladies transmissibles par l'air : un doublement de la population d'infectés peut entraîner un doublement du taux de transmission (e.g., grippe)
- Sinon, la transmission est **fréquence-dépendante** et en général  $f(I, N) = \beta I/N$  → Maladies sexuellement transmissibles : transmission dépendante de la fréquence moyenne des contacts sexuels par individu,  $\forall$  nombre d'individus sains (e.g., SIDA)

## Les équations du modèle SIR



$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -f(I(t), N) \times S(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = f(I(t), N) \times S(t) - \nu I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \nu I(t) \end{cases}$$

On vérifie aisément que la taille totale de la population ne change pas au cours du temps :

$$\frac{dS(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} = 0 \Leftrightarrow S(t) + I(t) + R(t) = N$$

# Plan détaillé

- 2 Le modèle *SIR*
  - Introduction
  - Simulation d'un modèle *SIR*

# Le modèle de Kermack & McKendrick (1927)

Kermack & McKendrick proposèrent en 1927 le tout premier modèle *SIR*, avec une force d'infection **densité-dépendante** :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta \times I(t) \times S(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta \times I(t) \times S(t) - \nu I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \nu I(t) \end{array} \right.$$

# Épidémie de peste à Bombay (Inde, 1906)

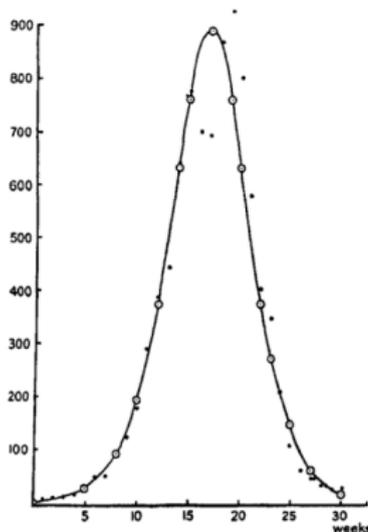


Figure – D'après Kermack & McKendrick (1927).

Nombre de morts par semaine en fonction du temps, lors d'une épidémie de peste à Bombay (Inde) entre le 17/12/1905 et le 21/07/1906.

L'issue étant fatale dans 80 à 90% des cas, on peut considérer que ce graphe représente approximativement la quantité

$$\frac{dR(t)}{dt}$$

## Épidémie de grippe (Angleterre, 1978)

BRITISH MEDICAL JOURNAL 4 MARCH 1978

587

## EPIDEMIOLOGY

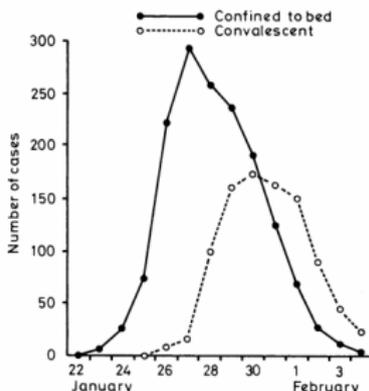
## Influenza in a boarding school

*The following notes are compiled by the Communicable Disease Surveillance Centre (Public Health Laboratory Service) and the Communicable Diseases (Scotland) Unit from reports submitted by microbiological laboratories, community physicians, and environmental health officers.*

During January an epidemic of influenza occurred in a boarding school in the north of England. A total of 763 boys between the ages of 10 and 18 were at risk, all except 30 being full boarders; the staff were from the surrounding villages. There were 113 boys between the ages of 10 and 13 in the junior house, while the rest were divided into 10 houses of about 60 boys each.

The Easter term began on 10 January, with boys returning from all over Britain and some from Europe and the Far East. One boy from Hong Kong had a transient febrile illness from 15 to 18 January. On Sunday 22 January three boys were in the college infirmary. The graph shows the daily total number confined to bed or convalescent during the epidemic: 512 boys (67%) spent between three and seven days away from class, and 83% of the boys in the junior house were affected. Of about 130 adults who had some contact with the boys, only one, a house matron, developed similar symptoms.

Most of the boys who became ill first con-



signs had temperatures of 105°-106°F (40°-41°C). Many had mild reddening of the anterior pillars of the fauces, but the throat never looked as inflamed as symptoms suggested. In only five boys were there abnormal signs on chest examination. Symptoms subsided quickly once the boys were confined to bed. They were allowed up 36 hours after their temperatures had returned to normal and back to classes two to four days later, depending on the severity of the attack. The average time

sounds in his right lung. He was given ampicillin and by next morning his temperature was 99°F (37°C) and his chest clear. Five days later he went home to convalesce. Four boys developed wheezy bronchitis. Two received ampicillin and two tetracycline. All recovered quickly and were back at work in seven to eight days. Four boys with otitis media, with bulging red ear drums, responded to ampicillin within 48 hours and none had any aural discharge. One boy had sinusitis, which again responded to ampicillin. He was in bed for seven days and off work for ten days. In all, only 10 of the 512 boys who became ill received antibiotics.

Throat swabs were taken from eight boys, and influenza A viruses similar to A/USSR/90/77 (H1N1) were isolated from six. The spread of this virus through the school was much more rapid than in the outbreaks due to influenza B in November 1954 and to influenza A (Asian flu) H2N2 in October 1957. These two epidemics reached their peak in two weeks and lasted four weeks. This year's epidemic reached a peak in seven days and was over in 13 days. Influenza vaccine (Fluvirin) had been given to 630 boys in October 1977—as had been the practice for some years. The incidence of influenza among the boys had been low except in those years in which a definite antigenic shift occurred. The fact that this is the first major outbreak of influenza at the

# Épidémie de grippe en Angleterre

Il s'agit d'un extrait du *British Medical Journal* qui rapporte en 1978 un cas d'**épidémie de grippe** dans un pensionnat anglais pour garçons.

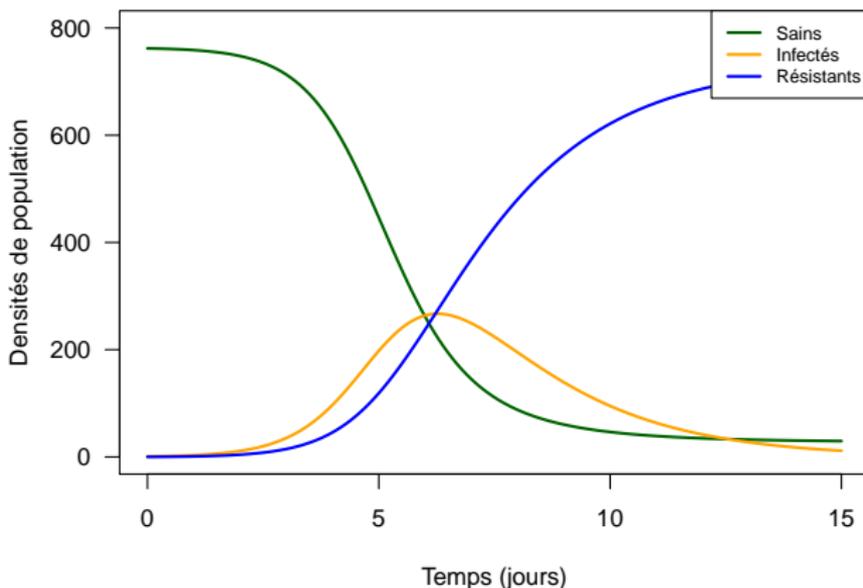
Cette grippe a semble-t-il démarré avec un seul garçon infecté dans une population totale de 763 individus.

L'épidémie a duré 15 jours.

Les données fournies ne concernent que le nombre d'individus alités chaque jour, qu'on assimile au nombre d'individus infectés (variable  $I(t)$ ).

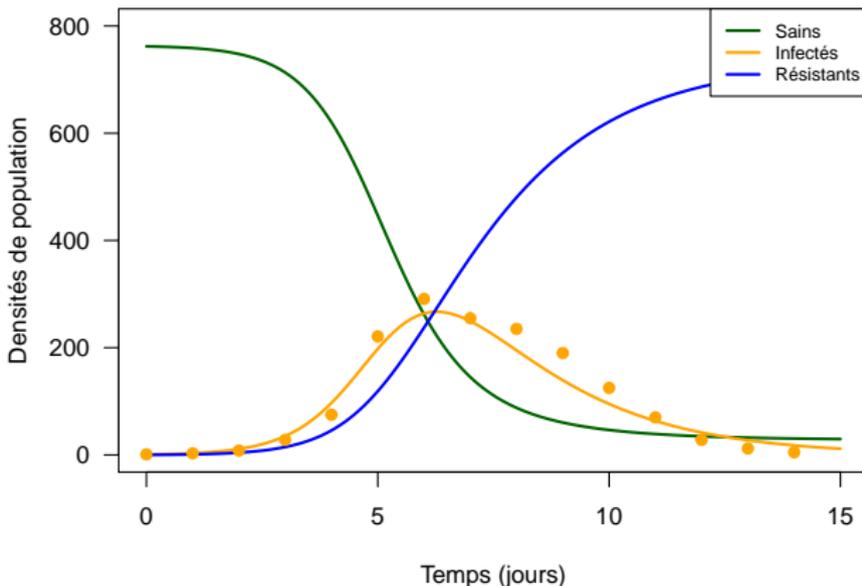
# Simulation du modèle de Kermack & McKendrick

Valeurs des paramètres :  $\beta = 0.00225 t^{-1}$  et  $\nu = 0.5 t^{-1}$ .  
Condition initiale : (762,1,0).



# Adéquation aux données épidémiologiques

Valeurs des paramètres :  $\beta = 0.00225 t^{-1}$  et  $\nu = 0.5 t^{-1}$ .  
Condition initiale : (762,1,0).



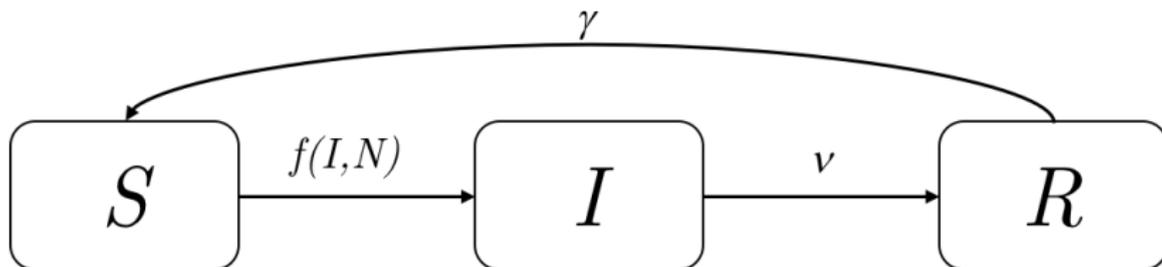
# Table des matières

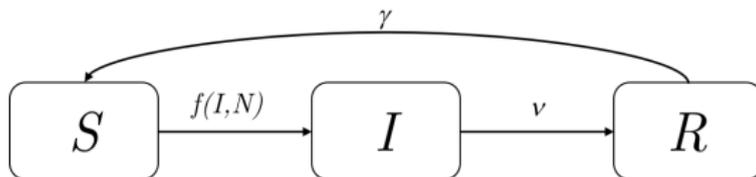
- 1 Introduction
- 2 Le modèle *SIR*
- 3 Le modèle *SIRS*

## Généralisation du modèle *SIR*

On peut généraliser le modèle *SIR* en considérant que l'immunité se perd au bout d'un moment et que les individus résistants redeviennent sensibles.

Si on suppose que ce processus est proportionnel à  $R(t)$ , avec  $\gamma$  le taux de proportionnalité (en  $[t]^{-1}$ ), alors :



Les équations du modèle *SIRS*

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -f(I(t), N) \times S(t) \quad +\gamma R(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = f(I(t), N) \times S(t) \quad -\nu I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \nu I(t) \quad -\gamma R(t) \end{array} \right.$$

$\gamma = 0$  nous ramène au modèle *SIR*.

## Les équations du modèle *SIRS* densité-dépendant

Avec une force d'infection densité-dépendante, on obtient le système suivant :

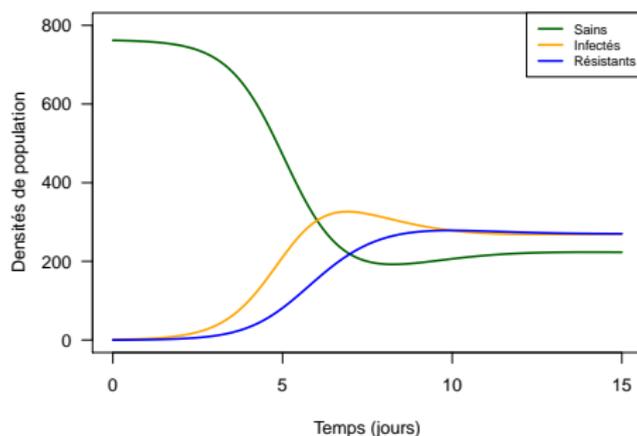
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t) S(t) + \gamma R(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t) S(t) - \nu I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \nu I(t) - \gamma R(t) \end{array} \right.$$

Regardons l'allure des simulations dans les mêmes conditions que pour le modèle *SIR* mais en ajoutant le paramètre  $\gamma$ .

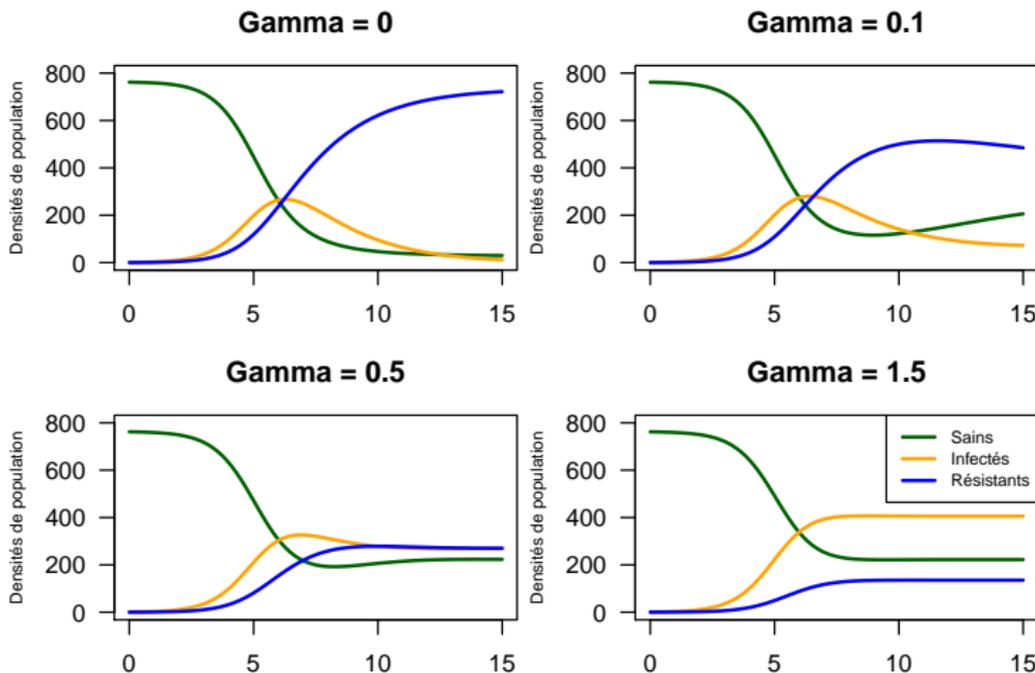
# Simulation d'un modèle *SIRS*

Valeurs des paramètres :  $\beta = 0.00225 t^{-1}$ ,  $\nu = 0.5 t^{-1}$  et  $\gamma = 0.5 t^{-1}$ .

Condition initiale : (762,1,0).



→ Avec un modèle *SIR*, au bout d'un moment, il n'y a plus que des individus résistants. Avec un modèle *SIRS* et le paramètre  $\gamma$ , les trois classes semblent pouvoir co-exister.

Effet des valeurs du paramètre  $\gamma$  $\gamma = 0$  : modèle SIR.

## Les points d'équilibre du modèle *SIRS*

Comme dans le modèle de Kermack & McKendrick, ici aussi  $S(t) + I(t) + R(t) = \text{constante}$ .

On peut chercher les points d'équilibre du modèle *SIRS*, c'est-à-dire les solutions constantes qui vérifient :

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = 0 \\ \frac{dI(t)}{dt} = 0 \\ \frac{dR(t)}{dt} = 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} -\beta S^* I^* + \gamma R^* = 0 \\ \beta S^* I^* - \nu I^* = 0 \\ \nu I^* - \gamma R^* = 0 \end{cases}$$

En utilisant  $N = S^* + I^* + R^*$ , on obtient deux points d'équilibre :

$$S_1^* = N \quad I_1^* = 0 \quad R_1^* = 0$$

$$S_2^* = \frac{\nu}{\beta} \quad I_2^* = \gamma \frac{N - S_2^*}{\nu + \gamma} \quad R_2^* = \frac{\nu I_2^*}{\gamma} \quad \text{Équilibre endémique}$$



## Interprétation des points d'équilibre

Dans l'espace  $(S, I, R)$  :

- Point d'équilibre  $(N, 0, 0)$  : tous les individus de la population sont sains, la maladie a été éradiquée ;
- Point d'équilibre  $(S_2^*, I_2^*, R_2^*)$  : les trois classes d'individus co-existent, à condition que  $S_2^*$ ,  $I_2^*$  et  $R_2^*$  soient  $> 0$ , ce qui implique  $S_2^* < N \Leftrightarrow \frac{\nu}{\beta} < N$ .

En effet,  $I_2^* = \gamma \frac{N - S_2^*}{\nu + \gamma}$  donc  $I_2^* > 0$  si  $S_2^* = \frac{\nu}{\beta} < N$

→ La population doit être suffisamment grande pour que la maladie devienne endémique.

## Interprétation du rapport $\frac{\nu}{\beta}$

- $\nu$  étant le taux de récupération depuis la classe "I" (unité  $[t]^{-1}$ ), la période moyenne d'infectiosité (ou de contagion) est  $1/\nu$  (unité  $[t]$ ).
  - Le rapport  $\beta/\nu$  est la fraction de la population qui est en contact avec des individus infectés pendant la période de contagion.
  - La quantité  $R_0 = N \frac{\beta}{\nu}$  est appelée **taux de reproduction intrinsèque de la maladie** ou encore taux de reproduction de base (May, 1983).
- $R_0$  représente le nombre d'infections secondaires engendrées par l'introduction d'un unique individu infecté dans une population d'individus sains.

$$\frac{\nu}{\beta} < N \Leftrightarrow R_0 > 1$$

## Analyse qualitative du modèle *SIRS*

Puisque la population totale est constante, on peut éliminer une des trois variables pour se ramener en dimension 2 :

$$S(t) + I(t) + R(t) = N \Leftrightarrow R(t) = N - S(t) - I(t)$$

Le système devient alors :

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t) S(t) + \gamma (N - S(t) - I(t)) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t) S(t) - \nu I(t) \end{cases}$$

Nous allons maintenant tenter de tracer les trajectoires, *i.e.*, les courbes  $(S(t), I(t))$ , en nous appuyant sur les propriétés du système. On choisit le plan de phase  $(S, I)$ .

# Construction du portrait de phase

## Paramétrisation pour les simulations

Dans ce qui va suivre, on garde les mêmes valeurs de paramètres que précédemment :

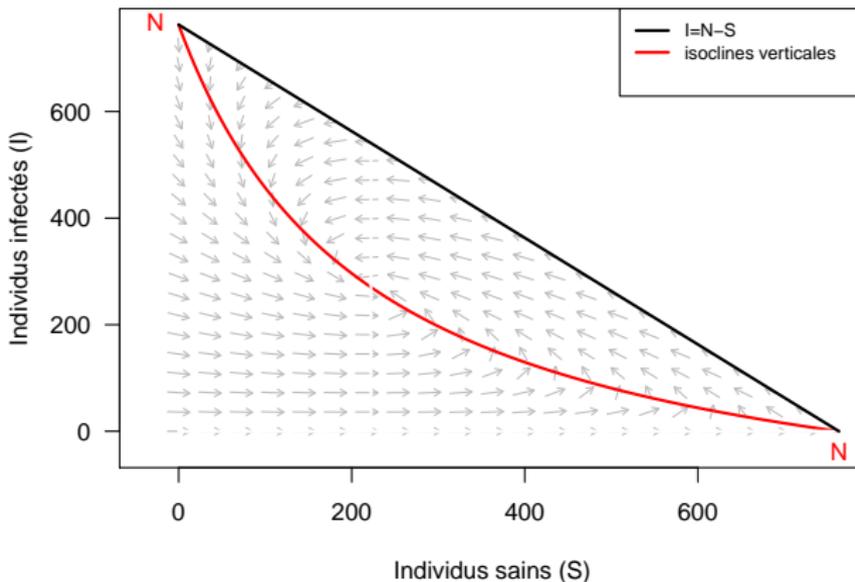
- $\beta = 0.00225 t^{-1}$
- $\nu = 0.5 t^{-1}$
- $\gamma = 0.5 t^{-1}$
- $N = 763$ , la population totale

# Construction du portrait de phase : $R_0 > 1 \Leftrightarrow \frac{\nu}{\beta} < N$

Les isoclines nulles verticales

$$\frac{dS}{dt} = 0 \Leftrightarrow \beta SI = \gamma(N - S - I) \Leftrightarrow I = \frac{\gamma(N-S)}{\beta S + \gamma}$$

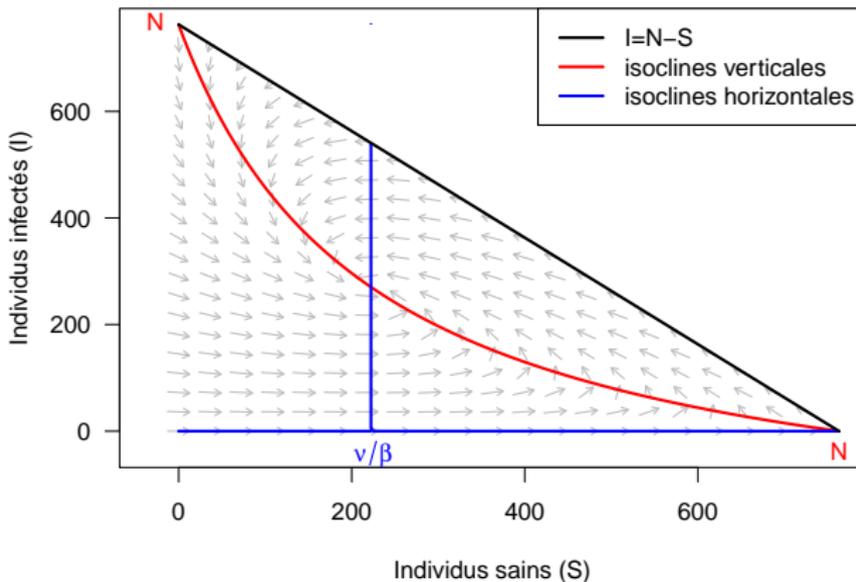
Il s'agit d'une courbe décroissante qui passe par  $(0, N)$  et  $(N, 0)$ .



# Construction du portrait de phase : $R_0 > 1 \Leftrightarrow \frac{\nu}{\beta} < N$

Les isoclines nulles horizontales

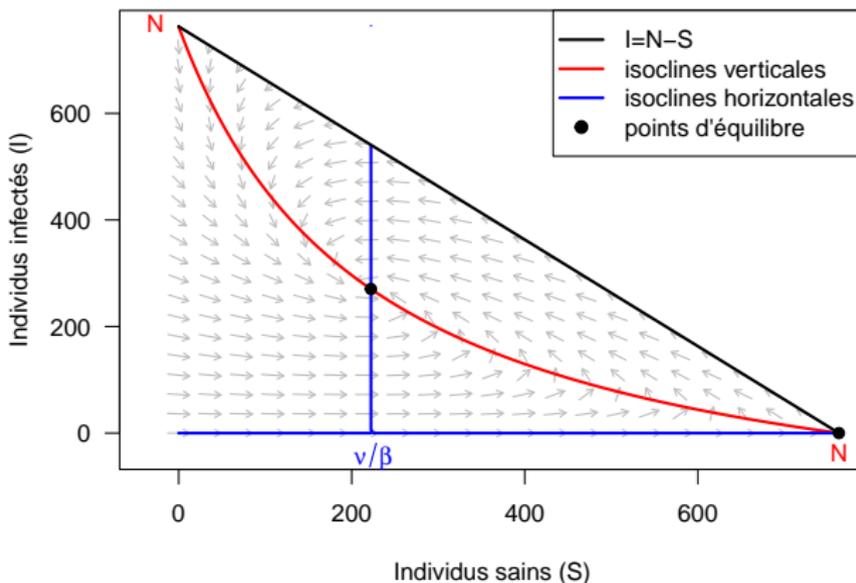
$\frac{dI}{dt} = 0 \Leftrightarrow \beta SI - \nu I = 0 \Leftrightarrow I = 0$  ou  $S = \nu/\beta$  Il s'agit de droites horizontale et verticale, respectivement.



# Construction du portrait de phase : $R_0 > 1 \Leftrightarrow \frac{\nu}{\beta} < N$

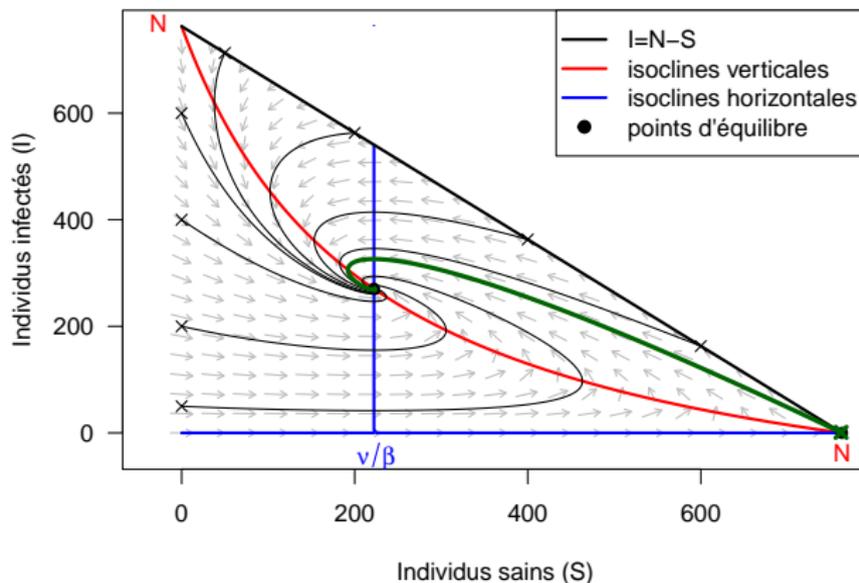
## Les points d'équilibre

Les points d'équilibre sont à l'intersection des isoclines nulles verticales et horizontales



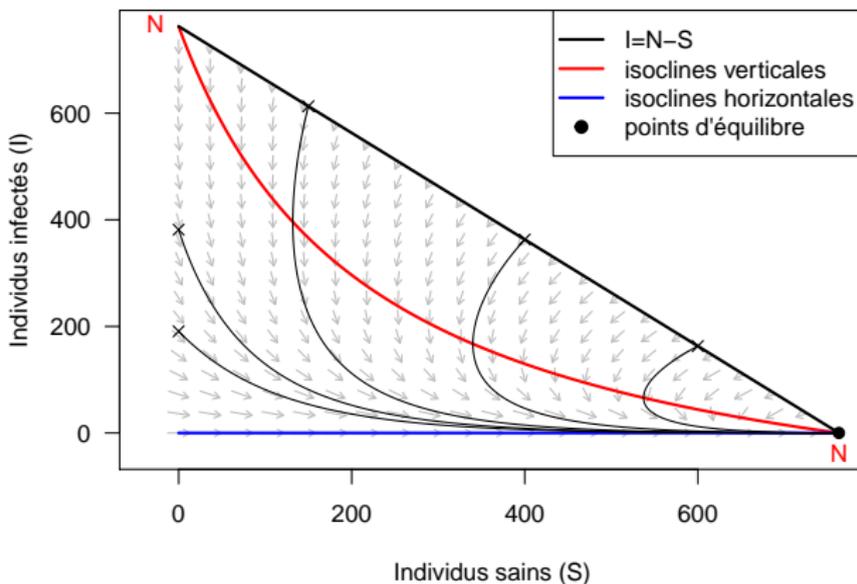
Construction du portrait de phase :  $R_0 > 1 \Leftrightarrow \frac{\nu}{\beta} < N$ 

Les trajectoires



$\forall$  la condition initiale, la dynamique du système converge vers le point d'équilibre endémique : l'épidémie se maintient.

# Construction du portrait de phase : $R_0 < 1 \Leftrightarrow \frac{\nu}{\beta} > N$

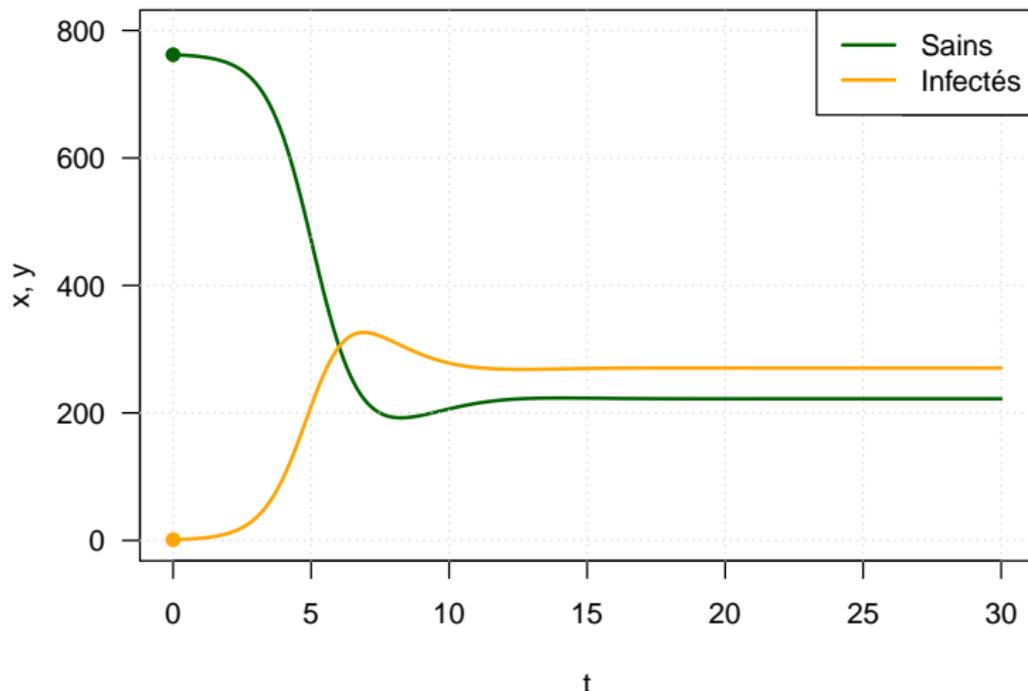


$\forall$  la condition initiale, la dynamique du système converge vers le point d'équilibre  $(N, 0)$  : la maladie est éradiquée.

# Que peut-on dire de la dynamique au cours du temps ?

Les chroniques : cas où  $R_0 > 1 \Leftrightarrow \frac{\nu}{\beta} < N$

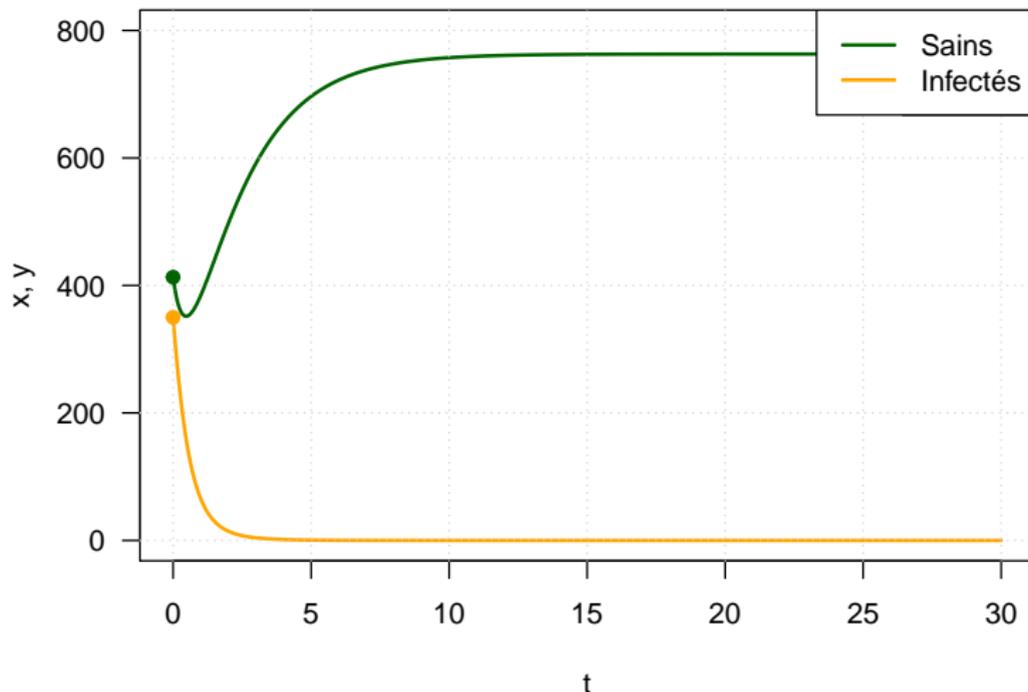
## Chroniques



# Que peut-on dire de la dynamique au cours du temps ?

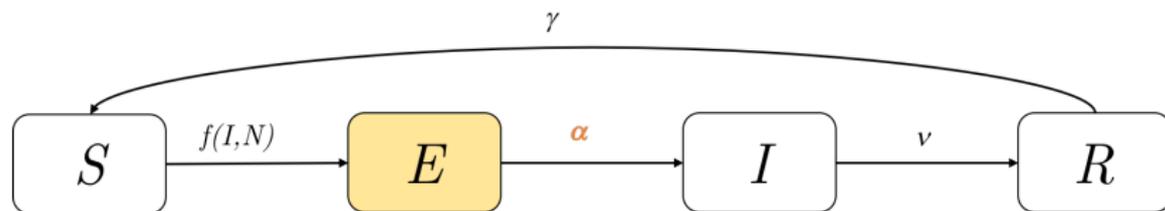
Les chroniques : cas où  $R_0 < 1 \Leftrightarrow \frac{\nu}{\beta} > N$

## Chroniques



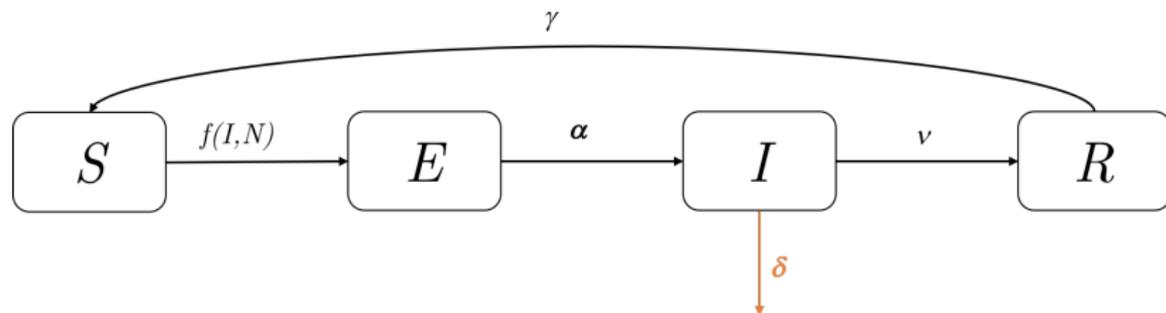
# Plan détaillé

- 3 Le modèle *SIRS*
  - Caractéristiques de la maladie
  - Structuration de la population

Modèles *SIRS* + état latent

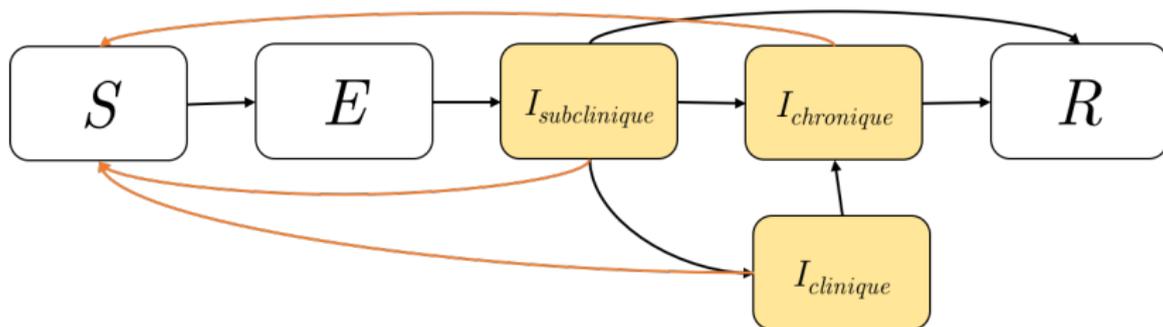
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -f(I(t), N) S(t) + \gamma R(t) \\ \frac{dE(t)}{dt} = f(I(t), N) S(t) - \alpha E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \alpha E(t) - \nu I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \nu I(t) - \gamma R(t) \end{array} \right.$$

→ On parle de modèles *SEIR(S)* ; *E* signifie *Exposed*, en anglais.  
Cas des maladies parasitaires (e.g., échinococcose).

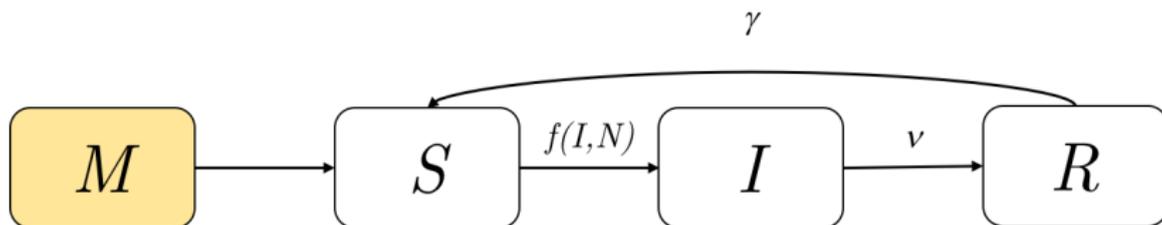
Modèles *SEIRS* + mortalité liée à la maladie

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -f(I(t), N) S(t) + \gamma R(t) \\ \frac{dE(t)}{dt} = f(I(t), N) S - \alpha E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \alpha E(t) - \nu I(t) - \delta I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \nu I(t) - \gamma R(t) \end{array} \right.$$

## Prise en compte de plusieurs statuts infectants



Exemple : tuberculose humaine

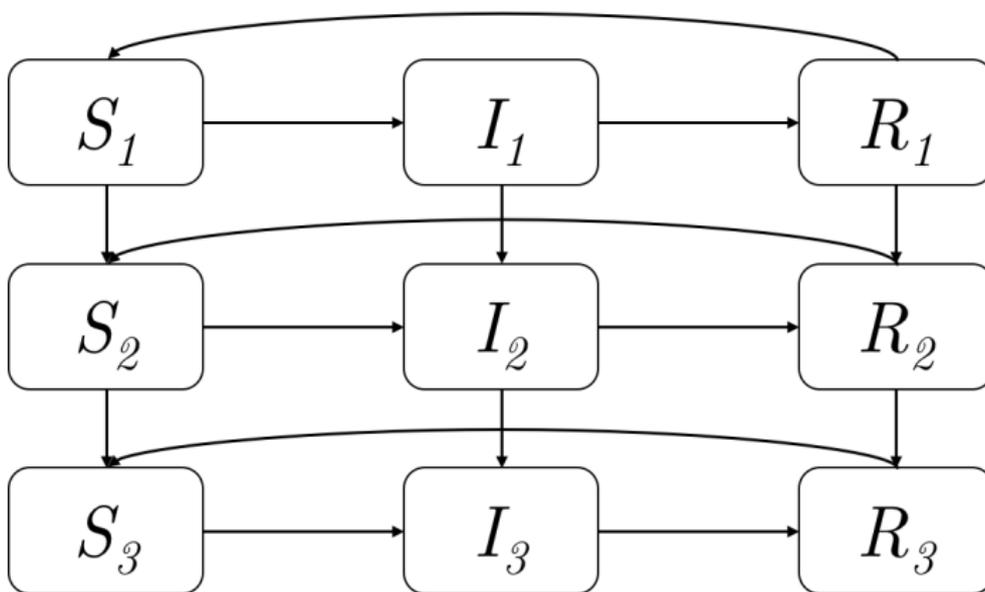
Modèles *SIRS* + immunité acquise

Les enfants ne naissent pas dans le compartiment  $S$  grâce à une immunité acquise liée aux anticorps maternels qui les protègent pendant les premiers mois de leur vie (e.g., rougeole)

# Plan détaillé

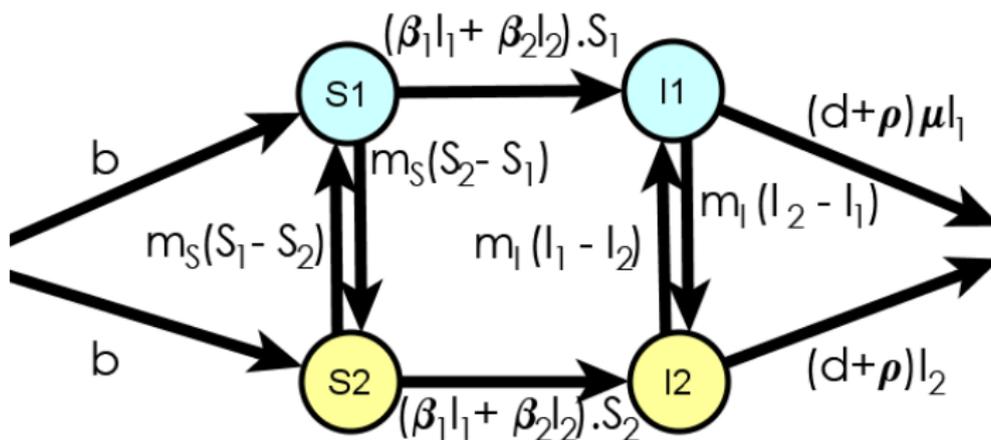
- 3 Le modèle *SIRS*
  - Caractéristiques de la maladie
  - Structuration de la population

## Cas d'une population structurée en classes d'âge



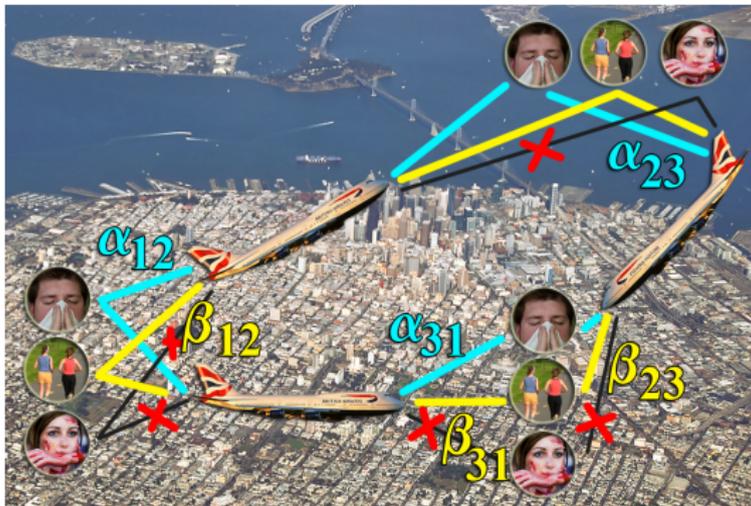
Exemple : maladies infantiles

## Cas d'une population spatialement structurée



Les individus au sein de deux villes (bleu et jaune) sont sains ou infectés. Ils peuvent se déplacer entre les villes et interagir (Bartlett, 1956).

## Cas d'une population spatialement structurée



Diffusion d'une maladie dans le cas où les passagers se déplacent par avion. Les passagers sains (jaune) et nouvellement infectés (bleu) se déplacent, tandis que ceux trop atteints restent confinés dans leur ville (Grais *et al.*, 2003).