

STVE : M1 MBEE – module *Systèmes dynamiques*
AgroParisTech, 18 octobre 2010

Modèles épidémiologiques (\mathcal{R}_0)

Suzanne TOUZEAU

Suzanne.Touzeau@jouy.inra.fr



UR341 Mathématiques et Informatique
Appliquées, Jouy-en-Josas, France
<http://www.jouy.inra.fr/mia/>

Présentation du cours

- ❑ Cours \in module **Systemes dynamiques** \Rightarrow en épidémiologie, utilisés pour modéliser la propagation de maladies infectieuses dans des populations (but : prédiction, contrôle, *etc.*).
- ❑ Objectif : introduction aux **modèles à compartiments de type « SIR »** en épidémiologie et au calcul du \mathcal{R}_0 .
- ❑ Cadre : temps continu, EDO.
- ❑ Cours/TD.

Plan

Bref historique

Modèle SEIR

Taux de reproduction de base \mathcal{R}_0

Modèle de KERMACK & MCKENDRICK

Modèle de ROSS

TD Modèles simples

Bref historique

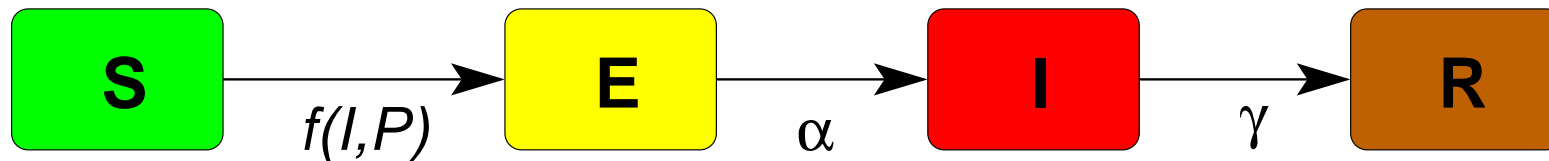
❑ Premiers modèles à compartiments

- ROSS (1911) : transmission homme–moustique du paludisme ; concept de densité critique de moustiques.
- KERMACK & MCKENDRICK (1927) : modèle SIR de base et théorème du seuil ; épidémie de peste à Bombay 1905-1906.

❑ Taux de reproduction de base \mathcal{R}_0

- Concept issu de la démographie (BÖCKH, 1886) = nombre de filles engendrées par une femme au cours de sa vie.
- Très utilisé en écologie, plus récemment en épidémiologie.
- DIEKMANN, HEESTERBEEK & METZ (1990) : définition mathématique du \mathcal{R}_0 .
- VAN DEN DRIESSCHE & WATMOUGH (2002) : calcul du \mathcal{R}_0 par la « *next generation matrix* ».

Modèle SEIR



S sensibles, sains (*susceptible*)

E infectés non infectieux (*exposed*)

I infectés infectieux (*infected*)

R retirés, immunisés ou morts, résistants (*removed*)

↪ Population totale $P = S + E + I + R$

□ Transmission horizontale

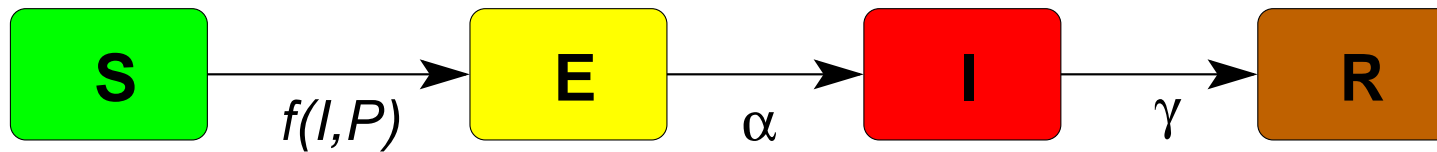
Force d'infection = $f(I, P) \geq 0$, avec $f(0, P) = 0$, $f \uparrow I$ et $f \downarrow P$.

↪ Généralement $f(I, P) = \beta I$ ou $\beta I/P$.

□ **Prévalence** = proportion d'infectés = I/P .

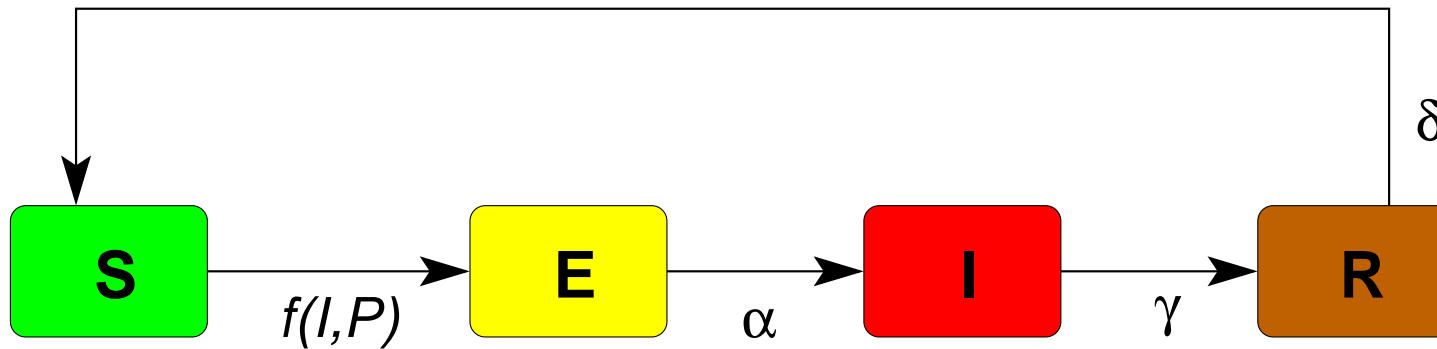
□ **Incidence** = nombre de cas / unité de temps = $f(I, P)S$.

Modèle SEIR de base



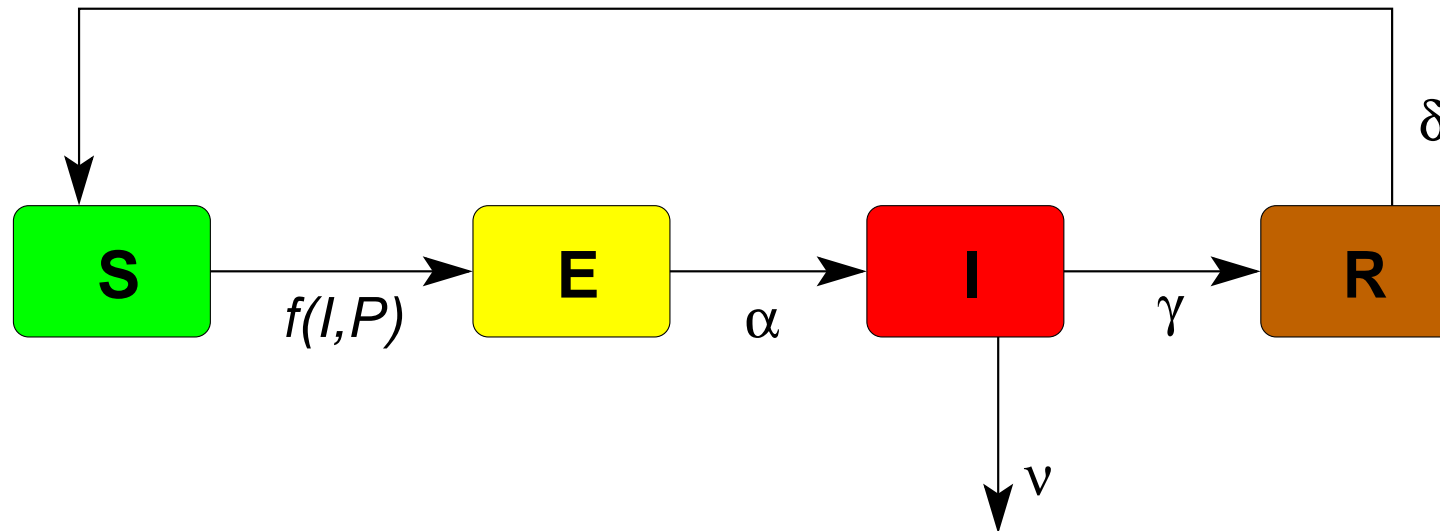
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -f(I, P)S \\ \frac{dE}{dt} = f(I, P)S - \alpha E \\ \frac{dI}{dt} = \alpha E - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} S(0) = S_0 \\ E(0) = E_0 \\ I(0) = I_0 \\ R(0) = R_0 \end{array}$$

Modèle **SEIRS** = SEIR avec **perte d'immunité**



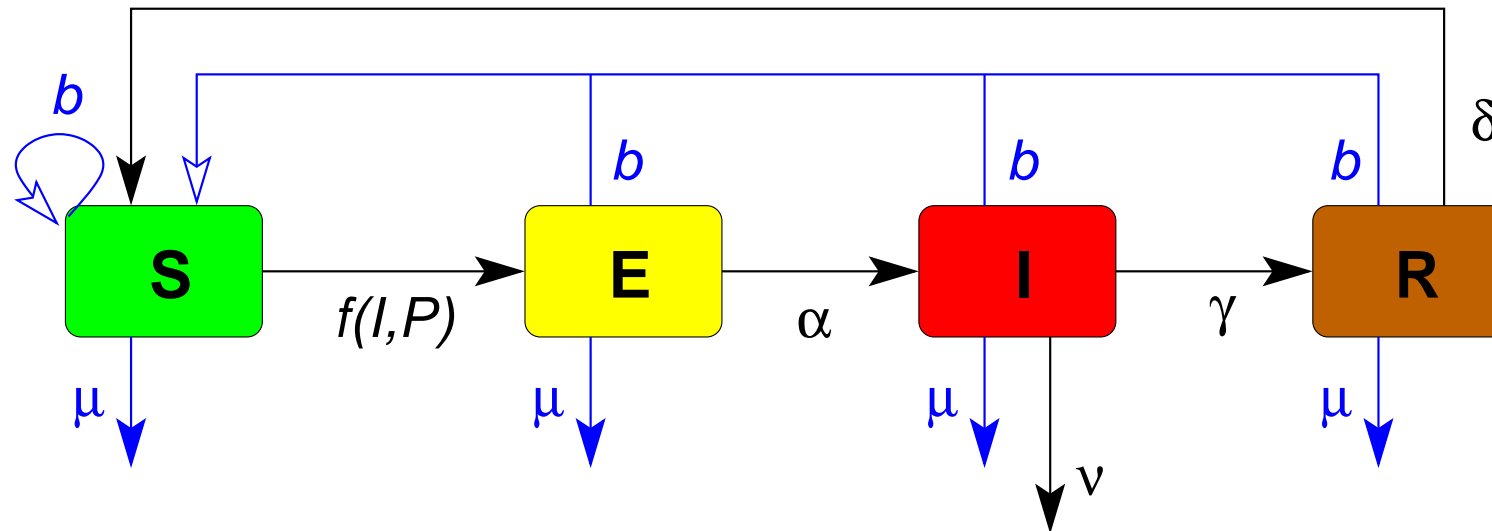
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -f(I, P)S + \delta R \\ \frac{dE}{dt} = f(I, P)S - \alpha E \\ \frac{dI}{dt} = \alpha E - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \delta R \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} S(0) = S_0 \\ E(0) = E_0 \\ I(0) = I_0 \\ R(0) = R_0 \end{array}$$

Modèle **SEIRS** avec mortalité maladie



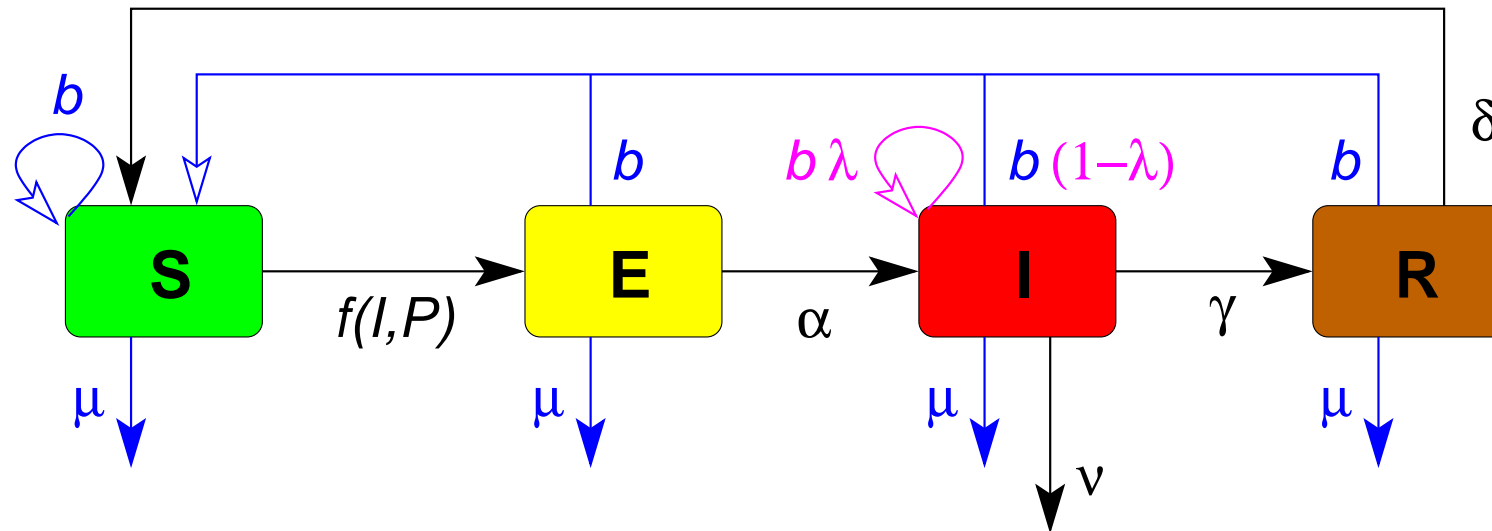
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -f(I, P)S + \delta R \\ \frac{dE}{dt} = f(I, P)S - \alpha E \\ \frac{dI}{dt} = \alpha E - \gamma I - \nu I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \delta R \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} S(0) = S_0 \\ E(0) = E_0 \\ I(0) = I_0 \\ R(0) = R_0 \end{array}$$

Modèle SEIRS + démographie (simple)



$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -f(I, P)S + \delta R - \mu S + b P \\ \frac{dE}{dt} = f(I, P)S - \alpha E - \mu E \\ \frac{dI}{dt} = \alpha E - \gamma I - \nu I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \delta R - \mu R \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} S(0) = S_0 \\ E(0) = E_0 \\ I(0) = I_0 \\ R(0) = R_0 \end{array}$$

Modèle **SEIRS** + démographie & **transmission verticale** ($I \rightarrow I$)



$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -f(I, P)S + \delta R - \mu S + b(P - \lambda I) \\ \frac{dE}{dt} = f(I, P)S - \alpha E - \mu E \\ \frac{dI}{dt} = \alpha E - \gamma I - \nu I - \mu I + b\lambda I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \delta R - \mu R \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} S(0) = S_0 \\ E(0) = E_0 \\ I(0) = I_0 \\ R(0) = R_0 \end{array}$$

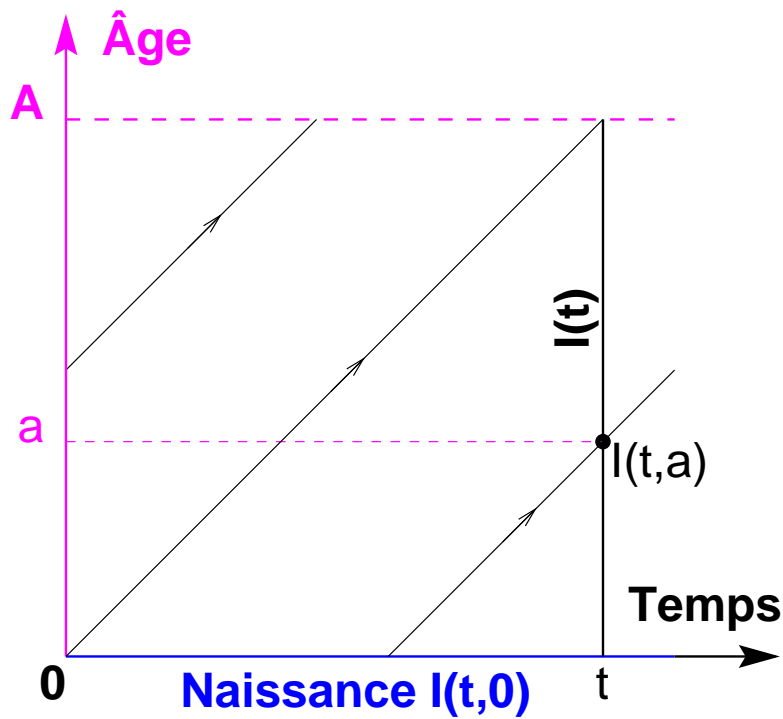
+ Structure continue en **âge** (sensibilité âge-dépendante $\sigma(a)$).

Densité $I(t, a) : I(t) = \int_0^A I(t, a) da$.

$$\frac{dI(t, a)}{dt} = \left[\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right] I(t, a) = \sigma(a)S(t, a)f(I, P) + \dots \text{ (EDP)}$$

+ **CI** : $I(0, a) = \dots$

+ **CL** : $I(t, 0) = \dots$



- ⇒ Modèles SI, SIS, SIR, SIRS, SEIR, SEIRS...
- + Structure de population plus complexe, avec espace (EDP ou métapopulation), hétérogénéités, *etc.*
 - + Épidémiologie plus complexe (transmission indirecte, vecteurs, plusieurs niveaux d'infectiosité, *etc.*).
 - + Démographie plus complexe (croissance logistique, *etc.*).
 - + Vaccination ($S \rightarrow R$), contrôle.
 - + ...

Le niveau de complexité du modèle – structure de population ± fine, interactions et phénomènes représentés – dépend des objectifs de l'étude.

Taux de reproduction de base \mathcal{R}_0

= *nombre de cas secondaires produits par un individu infectieux moyen au cours de sa période d'infectiosité, dans une population entièrement constituée de sensibles.*

\mathcal{R}_0 est un **seuil** :

- $\mathcal{R}_0 > 1 \Leftrightarrow$ épidémie ;
- $\mathcal{R}_0 < 1 \Leftrightarrow$ pas d'épidémie, l'infection ne peut pas s'installer.

[Selon VAN DEN DRIESSCHE & WATMOUGH, 2002]

État de la population : (x_i) , $i = 1, \dots, n$. **Dynamique** :

$$\frac{dx_i}{dt} = \dot{x}_i = \mathcal{F}_i(x) + \mathcal{V}_i^+(x) - \mathcal{V}_i^-(x),$$

avec

	$\mathcal{F}_i(x)$:	vitesse d'apparition des nouveaux infectés en i , <i>i.e.</i> ce qui provient des autres compartiments et entre en i suite à une infection.
	$\mathcal{V}_i^+(x)$:	ce qui entre en i pour toute autre cause ;
	$\mathcal{V}_i^-(x)$:	ce qui sort du compartiment i .

- ❑ On ordonne les variables d'état afin que les $m(\leq n)$ premières correspondent à des états infectés.
- ❑ États sans maladies : $X_S = \{x | x_1 = \dots = x_m = 0\}$.
- ❑ Équilibre sans maladie **DFE** (*disease free equilibrium*) $x^* \in X_S$.

Conditions

1. $x \geq 0$ (nombre d'individus) et flux $\mathcal{F}_i(x)$, $\mathcal{V}_i^+(x)$, $\mathcal{V}_i^-(x) \geq 0$ (par déf.).
2. $x_i = 0 \Rightarrow \mathcal{V}_i^- = 0$ (pas de sortie d'un compartiment vide).
3. Pour $i > m$, $\mathcal{F}_i = 0$ (pas d'incidence pour états non infectés).
4. $x \in X_S \Rightarrow \mathcal{F}_i(x) = 0$ & pour $i < m$, $\mathcal{V}_i^+(x) = 0$ (pas d'infection spontanée).
5. Si $\mathcal{F} = 0$, le système est LAS en x^* , i.e. $D(\mathcal{V}^+ - \mathcal{V}^-)(x^*)$ a des valeurs propres à partie réelle strictement négative.

↪ La jacobienne s'écrit $J(x^*) = D\mathcal{F}(x^*) + D(\mathcal{V}^+ - \mathcal{V}^-)(x^*)$ avec

$$D\mathcal{F}(x^*) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad D(\mathcal{V}^+ - \mathcal{V}^-)(x^*) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix},$$

où $F \geq 0$ est une matrice positive et V est une matrice de Metzler (terme extra-diagonaux ≥ 0) stable (\Leftrightarrow inversible).

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

où ρ est le rayon spectral, *i.e.* le plus grand module des valeurs propres de la **matrice de prochaine génération** (*next generation matrix*) $K = -FV^{-1}$.

Interprétation Soit un individu infecté introduit dans l'état j .

- Le terme (i, j) de $-V^{-1}$ donne son temps moyen passé dans i .
- Le terme (i, j) de F donne l'incidence qu'il génère dans i .
- Ainsi le terme (i, j) de $-FV^{-1}$ correspond au nombre d'infections générées dans le compartiment i par un infecté introduit en j .

Théorème

- $\mathcal{R}_0 > 1 \Leftrightarrow$ DFE instable.
- $\mathcal{R}_0 < 1 \Leftrightarrow$ DFE localement asymptotiquement stable (LAS).

REMARQUES

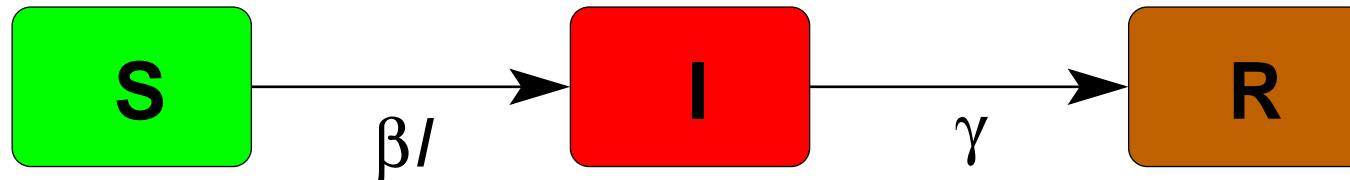
□ \mathcal{R}_0 et seuils

La décomposition de la jacobienne au DFE selon les conditions (1-5) n'est pas unique. Toute autre décomposition donnera un seuil équivalent, parfois plus facile à calculer.

□ Condition 5

Pour la définition de \mathcal{R}_0 , il suffit que V soit stable (\Leftrightarrow inversible).

Modèle de KERMACK & MCKENDRICK



$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta IS & S(0) = S_0 \\ \frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I & I(0) = I_0 \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I & R(0) = R_0 \end{cases}$$

- Population totale $P = S + I + R = S_0 + I_0 + R_0$ constante.
- Transmission horizontale avec $f(I, P) = \beta I$ ($\Leftrightarrow \beta' I/P$).

- ❑ Comme $R = P - S - I$, on considère uniquement (S, I) .
- ❑ Domaine d'étude : $S + I \leq P$.
- ❑ Équilibres = DFE : $\{(S^*, 0) | 0 \leq S^* \leq P\}$.
- ❑ Valeurs propres jacobienne : $(\mathbf{0}, \beta S^* - \gamma) \Rightarrow$ **stabilité ?**
- ❑ Intégrale première : $L(S, I) = I + S - \frac{\gamma}{\beta} \ln S$ (= constante).

Taux de reproduction de base \mathcal{R}_0

Pour DFE $(S^*, 0, P - S^*)$, on a $F = \beta S^*$ et $V = -\gamma$, d'où

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta S^*}{\gamma}.$$

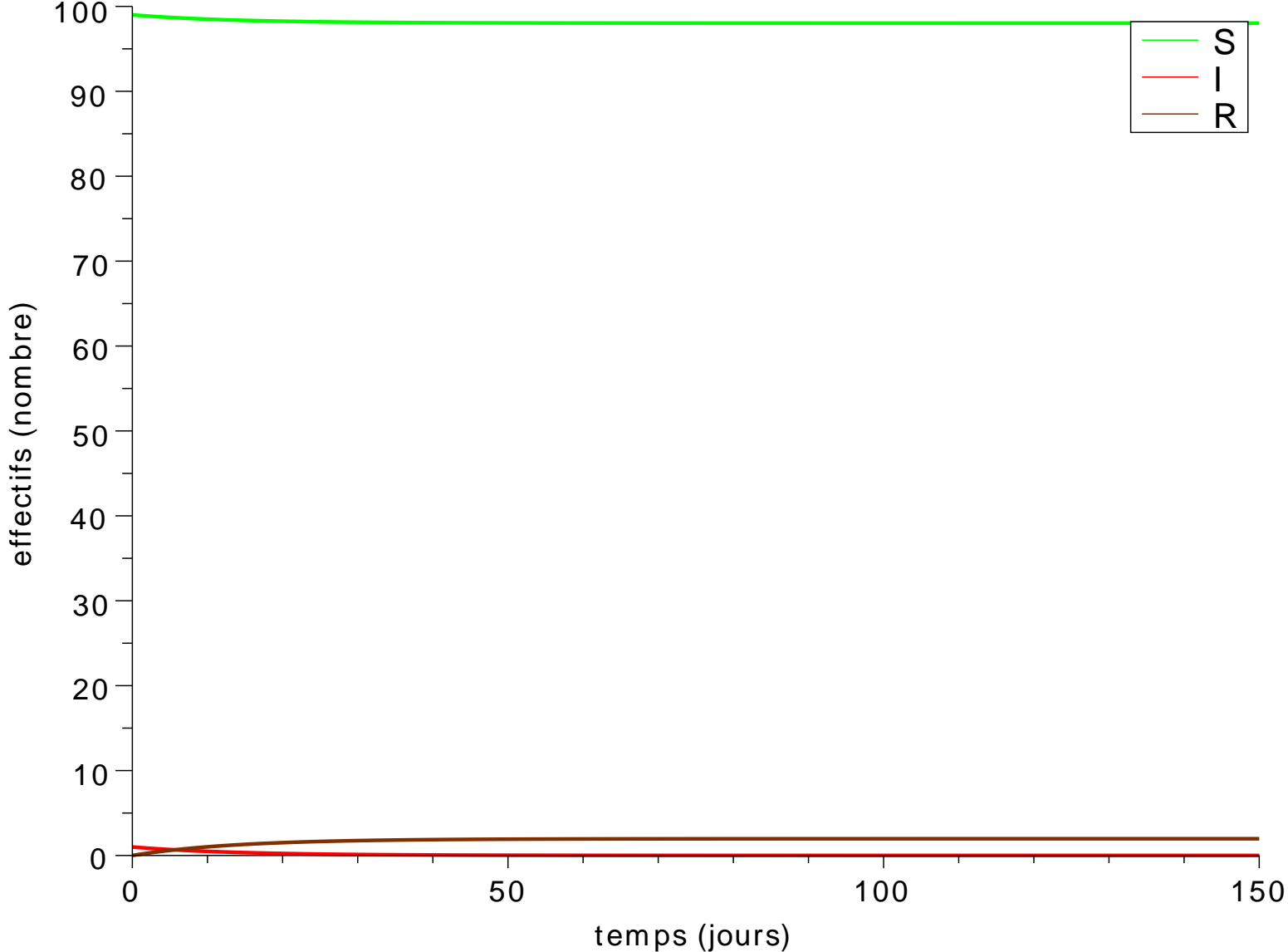
Si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors $S^* < \gamma/\beta$ et DFE instable.

Taille finale $P - S_\infty$

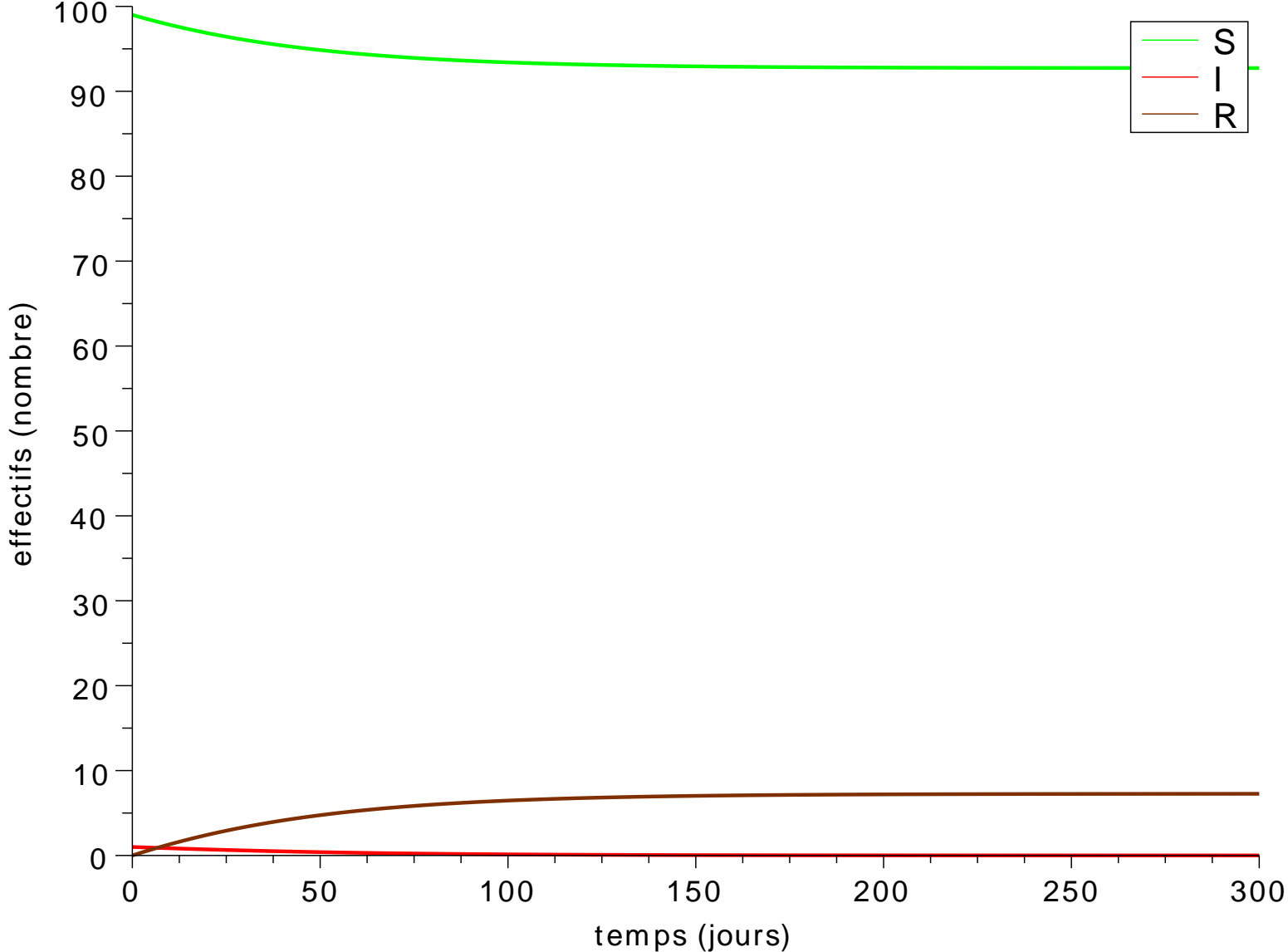
On a $L(S_0, I_0) = L(S_\infty, 0)$, d'où

$$\ln \frac{S_0}{S_\infty} = \mathcal{R}_0 \left(1 - \frac{S_\infty}{P} \right).$$

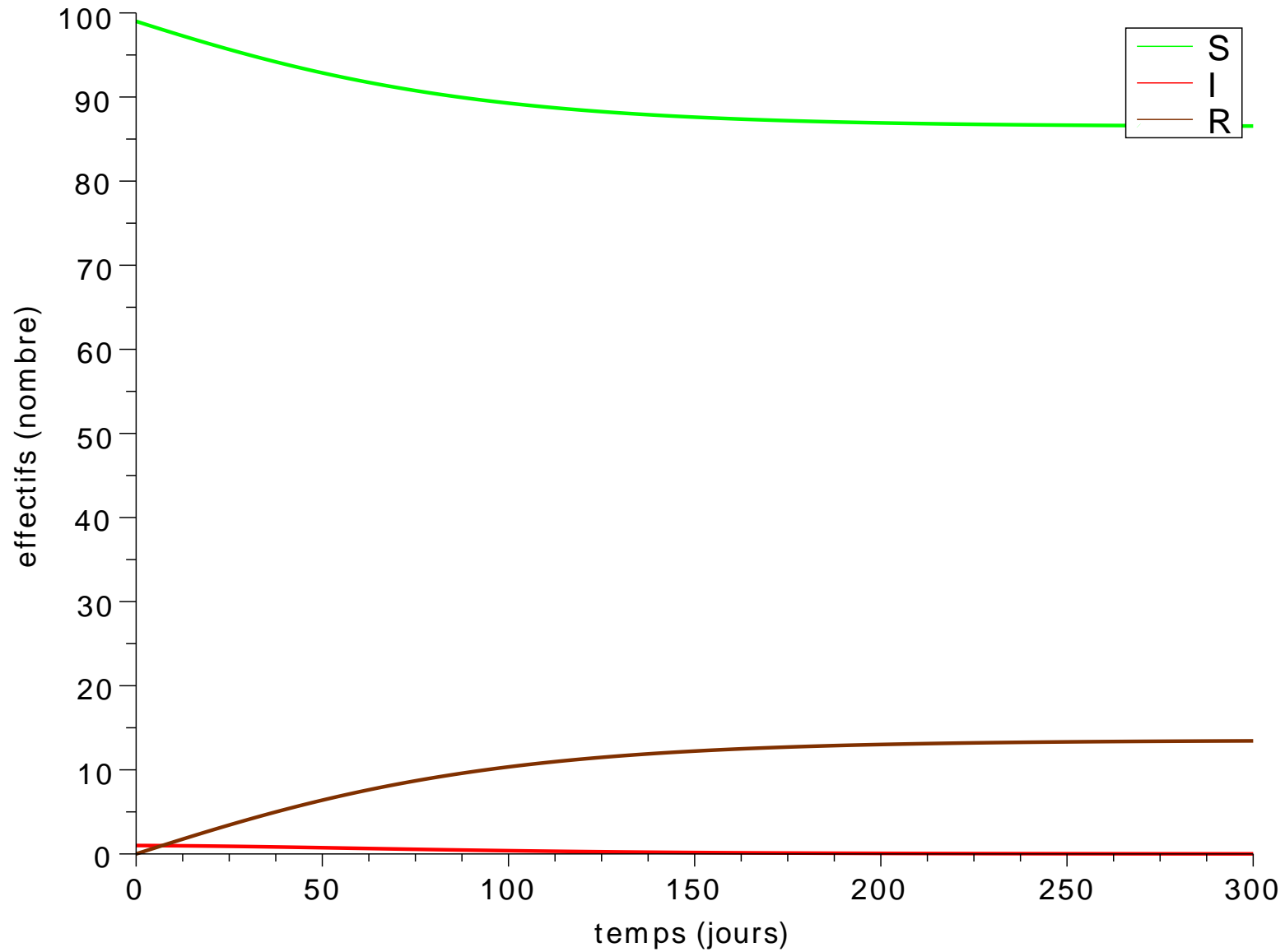
Modèle de Kermack-McKendrick - $R_0 = 0.5$



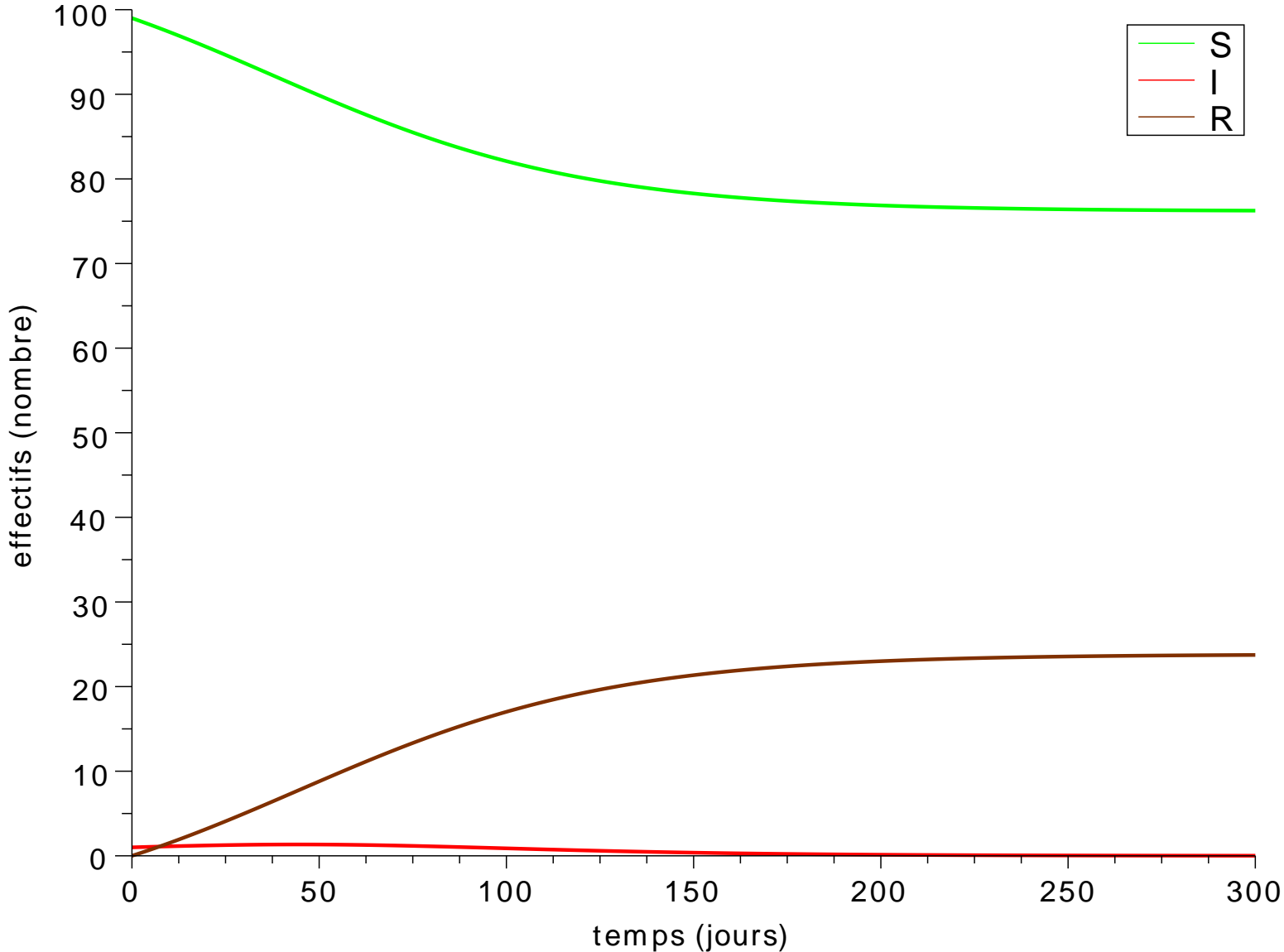
Modèle de Kermack-McKendrick - $R_0 = 0.9$



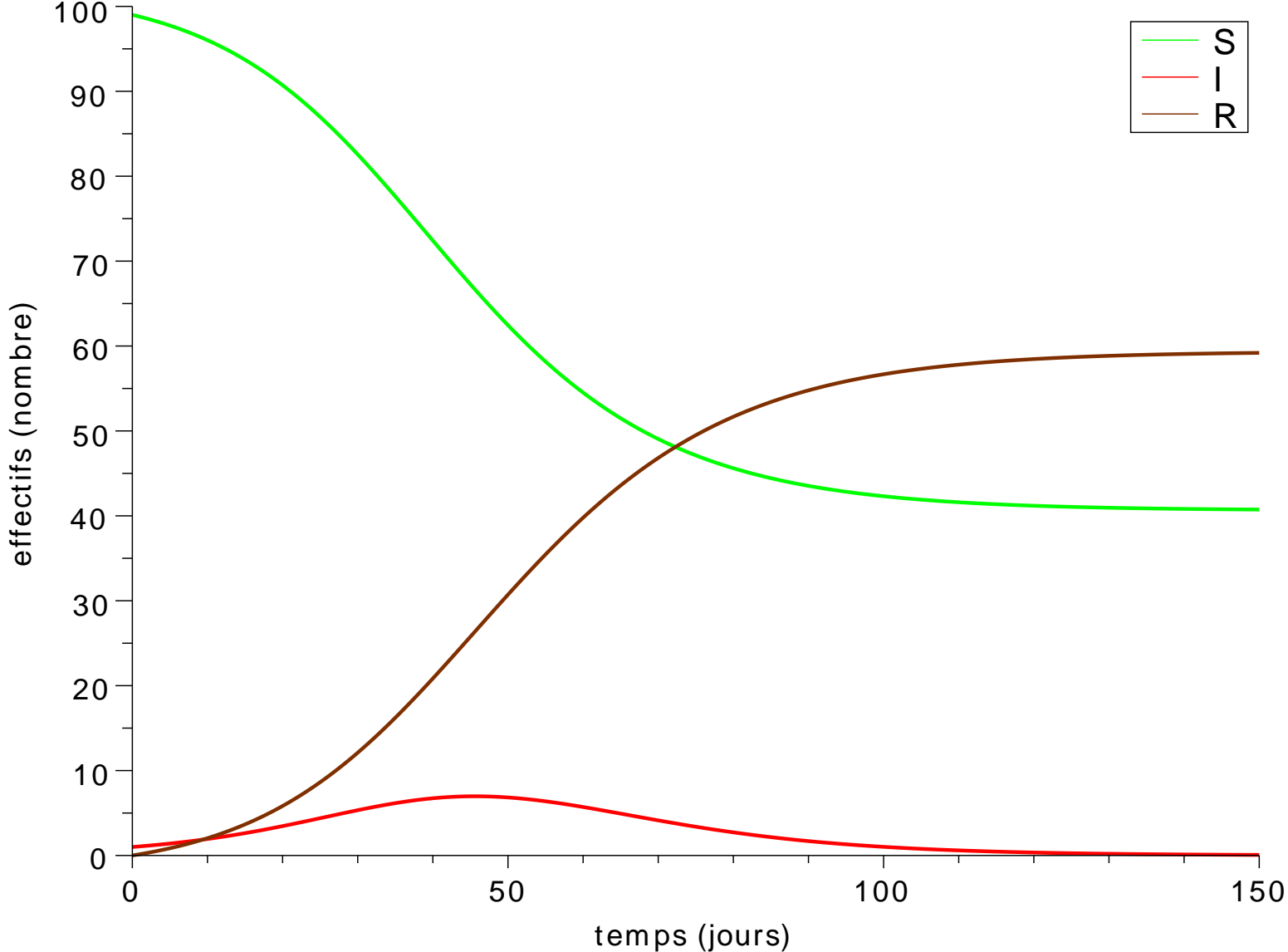
Modèle de Kermack-McKendrick - $R_0 = 1$



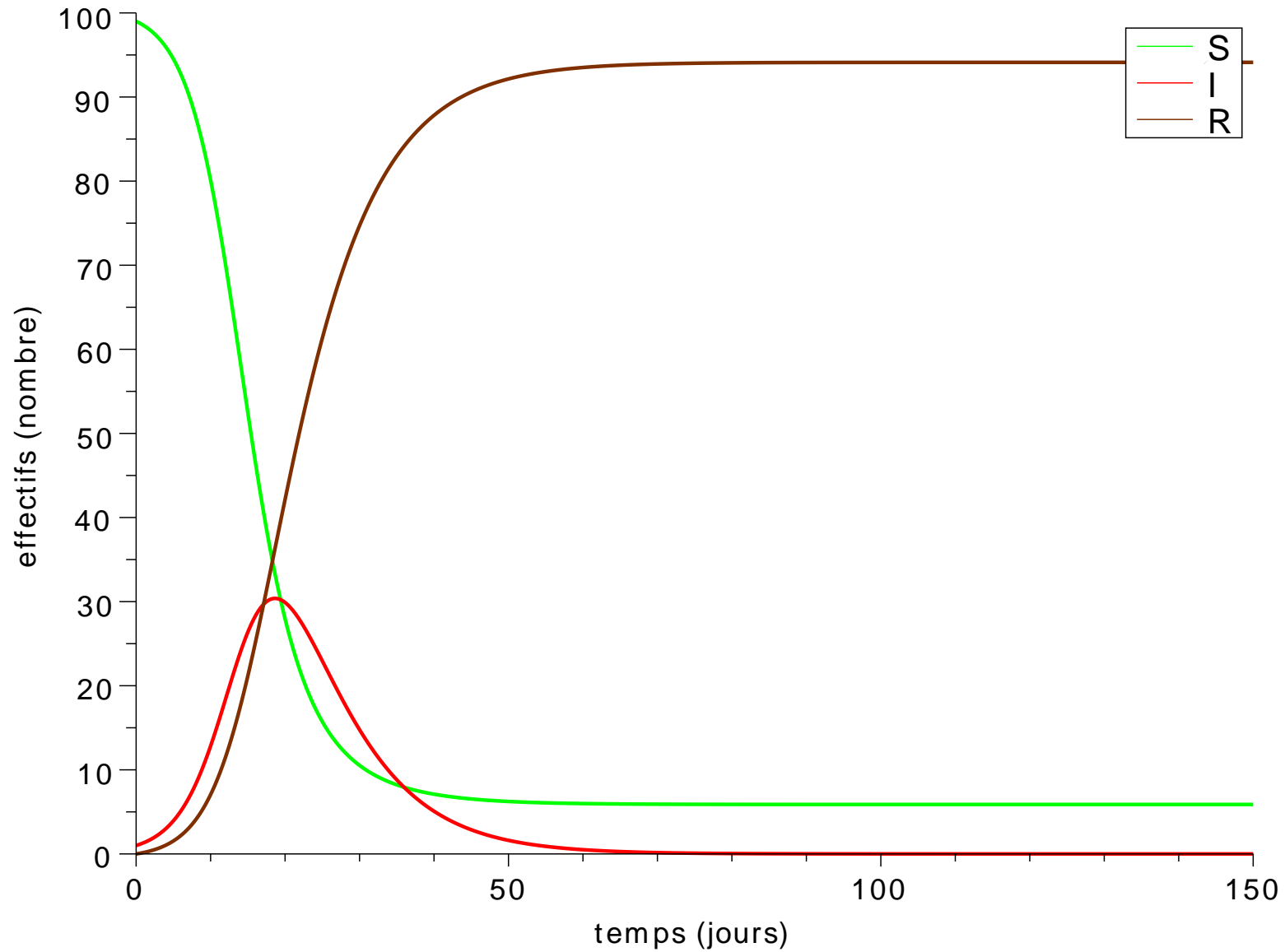
Modèle de Kermack-McKendrick - $R_0 = 1.1$

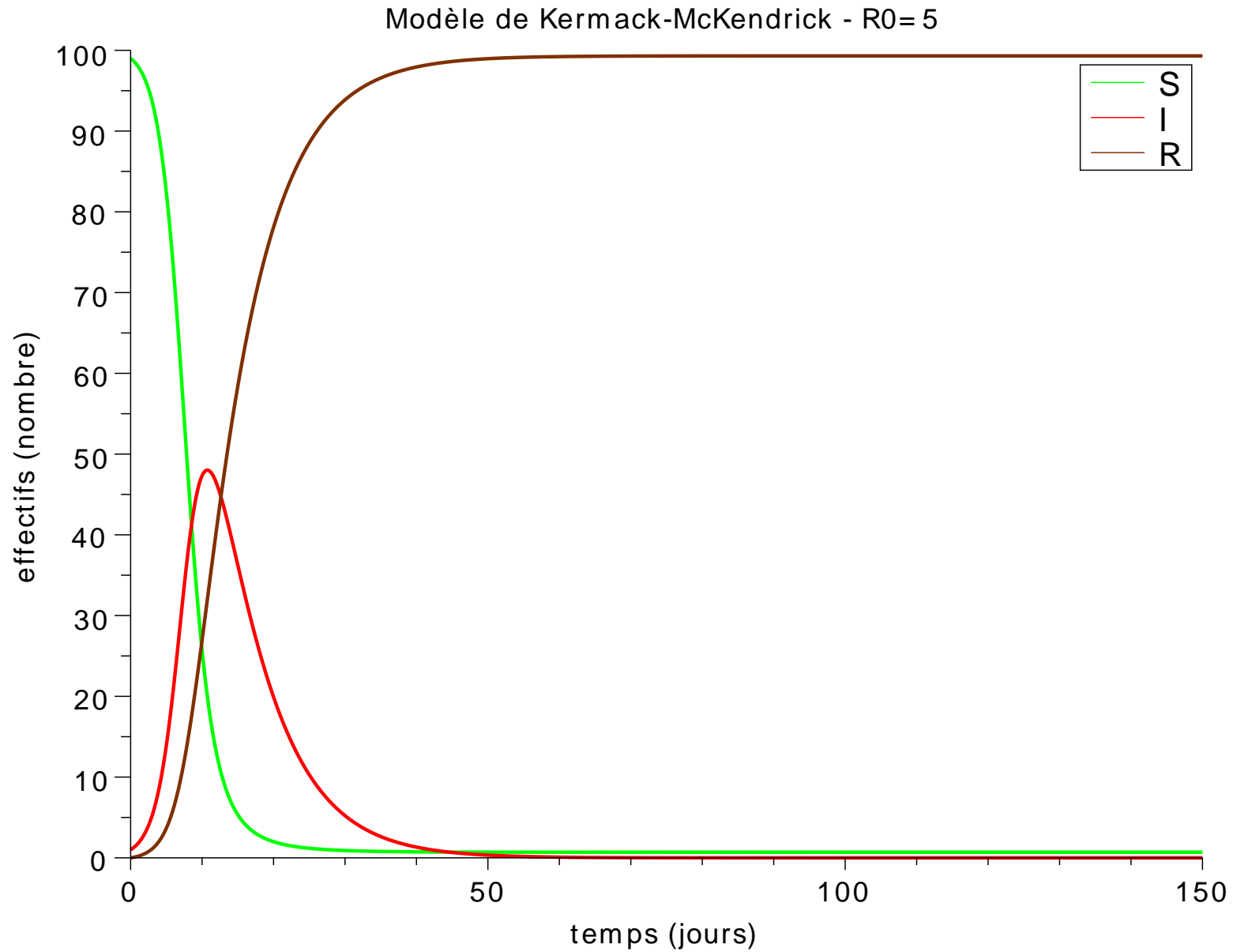


Modèle de Kermack-McKendrick - $R_0 = 1.5$



Modèle de Kermack-McKendrick - $R_0=3$





Modèle de Ross

= transmission homme \leftrightarrow moustique (vecteur) du **paludisme**.

$$\begin{cases} \dot{I}_H = a b_1 I_V \frac{H - I_H}{H} - \gamma I_H \\ \dot{I}_V = a b_2 (V - I_V) \frac{I_H}{H} - \mu I_V \end{cases}$$

avec

I_H	nombre d'humains infectés (pop. H constante),
I_V	nombre de moustiques femelles infectées (pop. V constante),
a	nombre moyen de piqûres / moustique et unité de temps,
b_1	proba pour une piqûre de I_V de déclencher une infection I_H ,
b_2	proba pour un moustique de s'infecter en piquant un I_H ,
$1/\gamma$	durée moyenne d'une infection chez l'homme,
$1/\mu$	durée de vie moyenne d'un moustique.

DFE : $(I_H, I_V) = (0, 0)$.

$$F = \begin{pmatrix} 0 & ab_1 \\ \frac{ab_2V}{H} & 0 \end{pmatrix}, \quad V = \begin{pmatrix} -\gamma & 0 \\ 0 & -\mu \end{pmatrix}, \quad K = -FV^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{ab_1}{\mu} \\ \frac{ab_2V}{\gamma H} & 0 \end{pmatrix},$$

$$\Rightarrow \mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{a^2b_1b_2V}{\gamma\mu H}}.$$

- $K_{11} = K_{22} = 0$ car un humain (resp. un moustique) n'infecte pas un humain (resp. un moustique) directement.
- K_{12} : nombre moyen d'humains infectés par un moustique (tous les humains sont susceptibles).
- K_{21} : nombre moyen de moustiques infectés par un humain pendant sa période d'infectiosité (les moustiques se répartissent sur les humains).

➔ **Nombre moyen d'humains infectés produits par un humain infecté :**

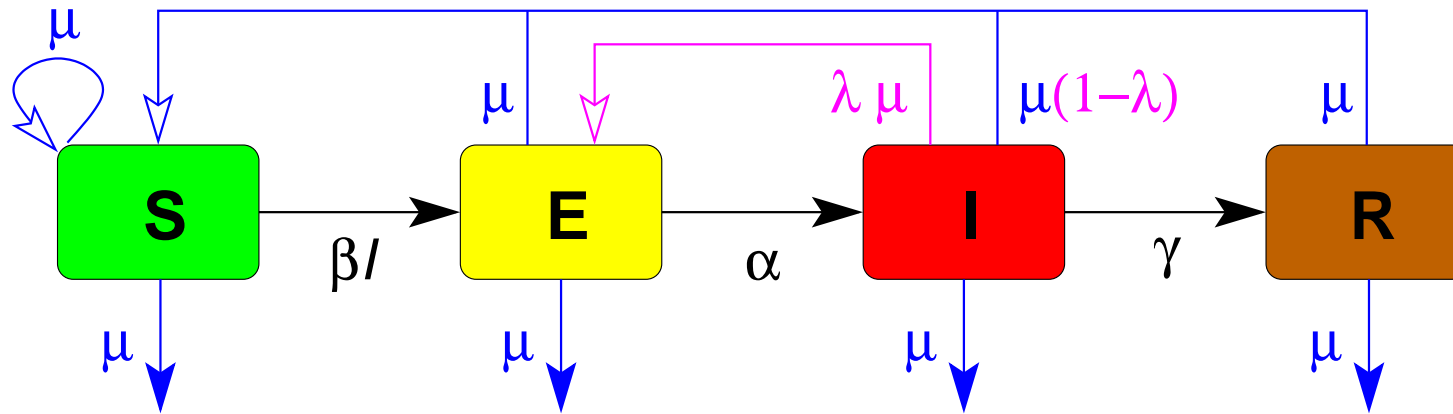
$$K_{21}K_{12} = \frac{a^2b_1b_2V}{\gamma\mu H} = \mathcal{R}_0^2 \quad \Leftrightarrow \text{notion de génération !}$$

Ici, 2 générations : 1 homme infecté $\rightarrow K_{21}$ vecteur(s) $\rightarrow K_{21}K_{12}$ homme(s).

TD Modèles simples

1. Modèle SEIR avec transmission verticale (un I donne naissance à un S ou un E) & population constante.
2. Modèle SEIS avec naissance constante Λ en S .
 - Schéma.
 - Équations.
 - DFE.
 - Calcul du \mathcal{R}_0 .

1. SEIR avec transmission verticale $I \rightarrow E$ & population constante P .



$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta IS - \mu S + \mu(P - \lambda I) \\ \dot{E} = \beta IS - \alpha E - \mu E + \mu \lambda I \\ \dot{I} = \alpha E - \gamma I - \mu I \\ \dot{R} = \gamma I - \mu R \end{cases} \Rightarrow \text{états infectés : } (E, I).$$

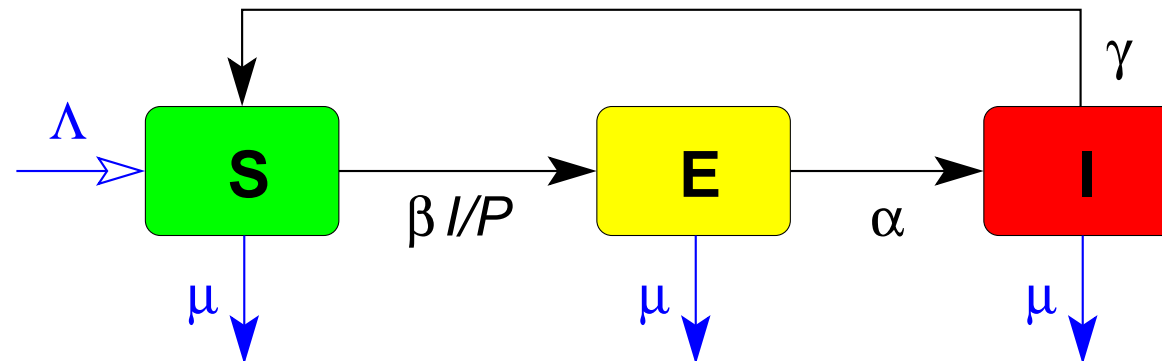
DFE : $S^* = P, E^* = I^* = R^* = 0.$

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta P + \mu \lambda \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, V = \begin{pmatrix} -(\alpha + \mu) & 0 \\ \alpha & -(\gamma + \mu) \end{pmatrix}, -FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\alpha(\beta P + \mu \lambda)}{(\alpha + \mu)(\gamma + \mu)} & \frac{\beta P + \mu \lambda}{\gamma + \mu} \\ 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$\Rightarrow \mathcal{R}_0 = \frac{\alpha(\beta P + \mu \lambda)}{(\alpha + \mu)(\gamma + \mu)}.$$

2. SEIS avec naissance constante Λ en S .

La population $P = S + E + I$ n'est pas constante. On prend $f(I, P) = \beta I/P$.



$$\begin{cases} \dot{S} = -\frac{\beta IS}{P} + \gamma I - \mu S + \Lambda \\ \dot{E} = \frac{\beta IS}{P} - \alpha E - \mu E \\ \dot{I} = \alpha E - \gamma I - \mu I \end{cases} \Rightarrow \text{états infectés : } (E, I).$$

DFE : $S^* = \Lambda/\mu$, $E^* = I^* = 0$, d'où $P^* = \Lambda/\mu$.

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad V = \begin{pmatrix} -(\alpha + \mu) & 0 \\ \alpha & -(\gamma + \mu) \end{pmatrix}, \quad -FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\alpha\beta}{(\alpha+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{\beta}{\gamma+\mu} \\ 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$\Rightarrow \mathcal{R}_0 = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \mu)(\gamma + \mu)}.$$

Références

- R. ROSS, 1911. *The prevention of malaria*, John Murray.
- W. KERMACK and A. MCKENDRICK, 1927. A contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proc. R. Soc. A* 115(772) : 700–721.
- O. DIEKMANN, J. A. P. HEESTERBEEK & J. A. J. METZ, 1990. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio \mathcal{R}_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations, *J. Math. Biol.* 28(4) : 365–382.
- O. DIEKMANN & J. A. P. HEESTERBEEK, 2000. *Mathematical epidemiology of infectious diseases : model building, analysis and interpretation*, Wiley.
- P. VAN DEN DRIESSCHE & J. WATMOUGH, 2002. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Math. Biosci.* 180(1-2) : 29–48.
- G. SALLET, 2010. \mathcal{R}_0 , communication personnelle.

Un grand merci à Gauthier SALLET !