

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

## ***Modèles épidémiologiques ( $\mathcal{R}_0$ )***

---

Suzanne TOUZEAU

[Suzanne.Touzeau@jouy.inra.fr](mailto: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

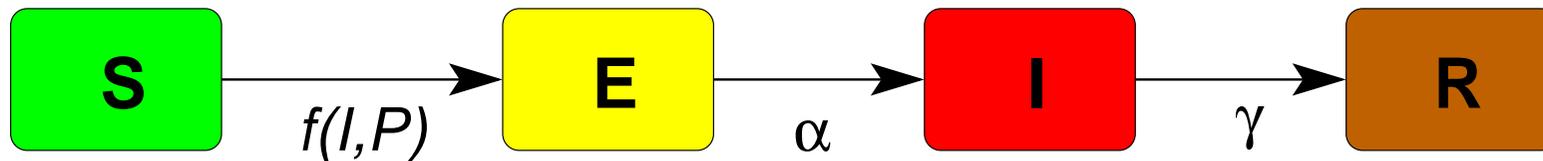
### ❑ Premiers modèles à compartiments

- 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

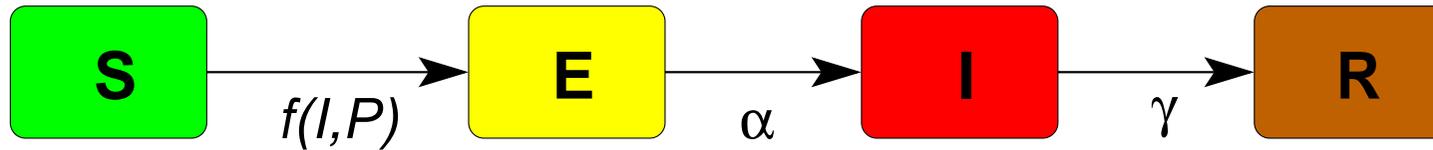
Force d'infection =  $f(I, P) \geq 0$ , avec  $f(0, P) = 0$ ,  $f \uparrow I$  et  $f \downarrow P$ .

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

❑ **Prévalence** = proportion d'infectés =  $I/P$ .

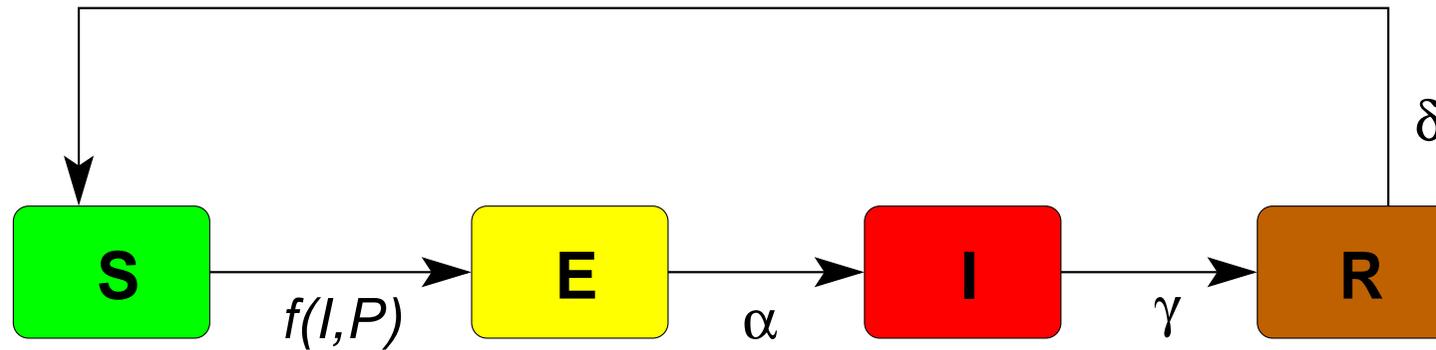
❑ **Incidence** = nombre de cas / unité de temps =  $f(I, P)S$ .

# Modèle SEIR de base



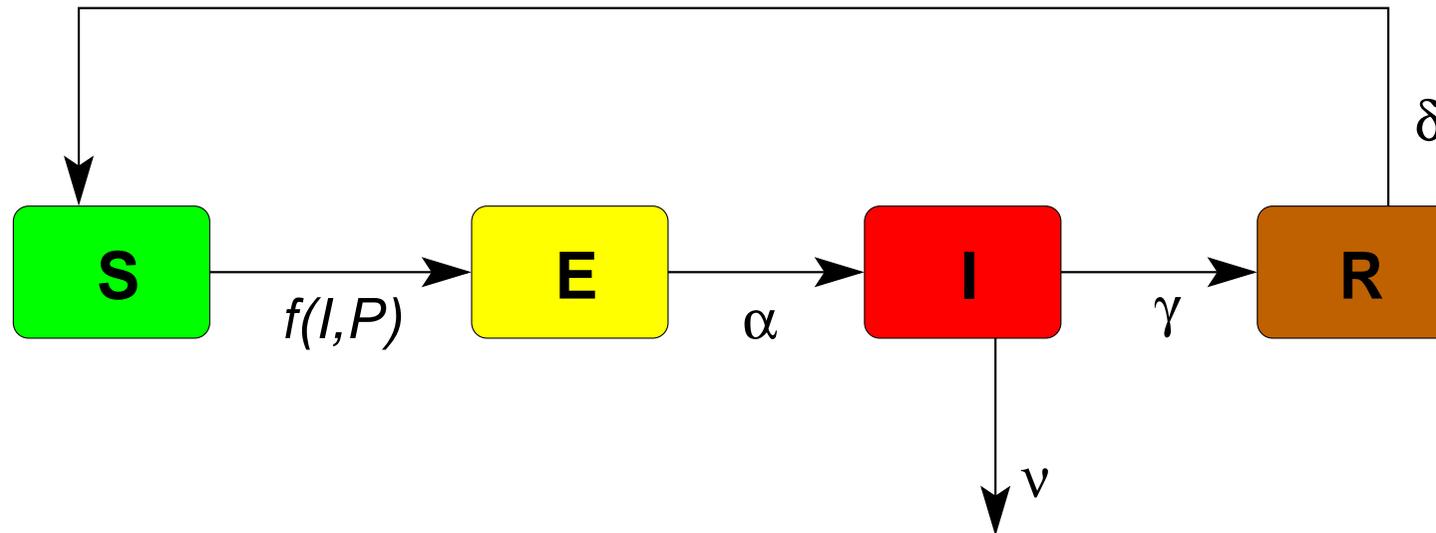
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -f(I, P)S \\ \frac{dE}{dt} = f(I, P)S - \alpha E \\ \frac{dI}{dt} = \alpha E - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} S(0) = S_0 \\ E(0) = E_0 \\ I(0) = I_0 \\ R(0) = R_0 \end{array}$$

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



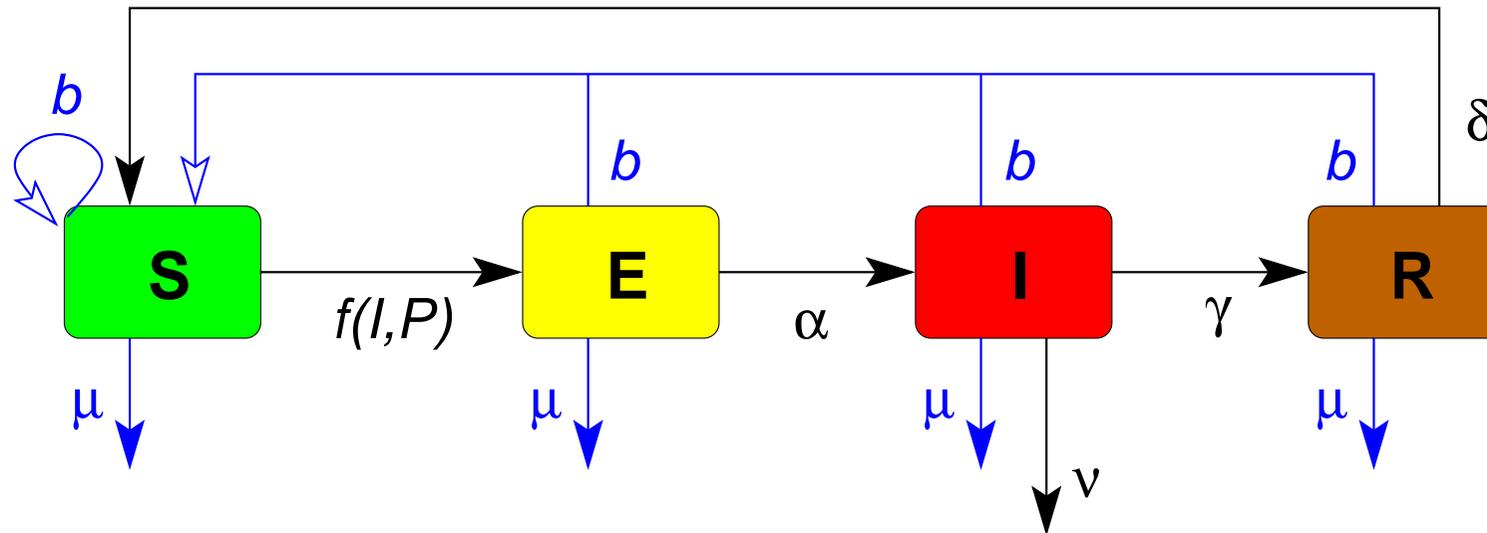
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -f(I, P)S + \delta R \\ \frac{dE}{dt} = f(I, P)S - \alpha E \\ \frac{dI}{dt} = \alpha E - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \delta R \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} S(0) = S_0 \\ E(0) = E_0 \\ I(0) = I_0 \\ R(0) = R_0 \end{array}$$

# Modèle **SEIRS** avec mortalité maladie



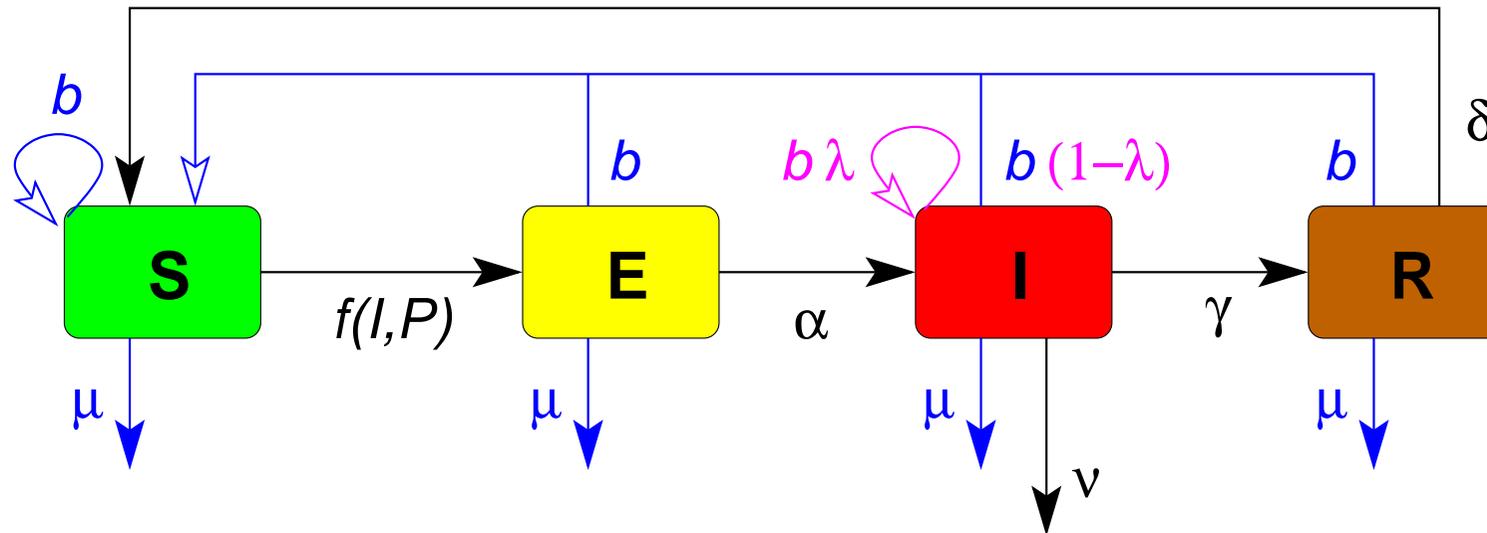
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -f(I, P)S + \delta R \\ \frac{dE}{dt} = f(I, P)S - \alpha E \\ \frac{dI}{dt} = \alpha E - \gamma I - \nu I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \delta R \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} S(0) = S_0 \\ E(0) = E_0 \\ I(0) = I_0 \\ R(0) = R_0 \end{array}$$

## 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** ( $I \rightarrow I$ )



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

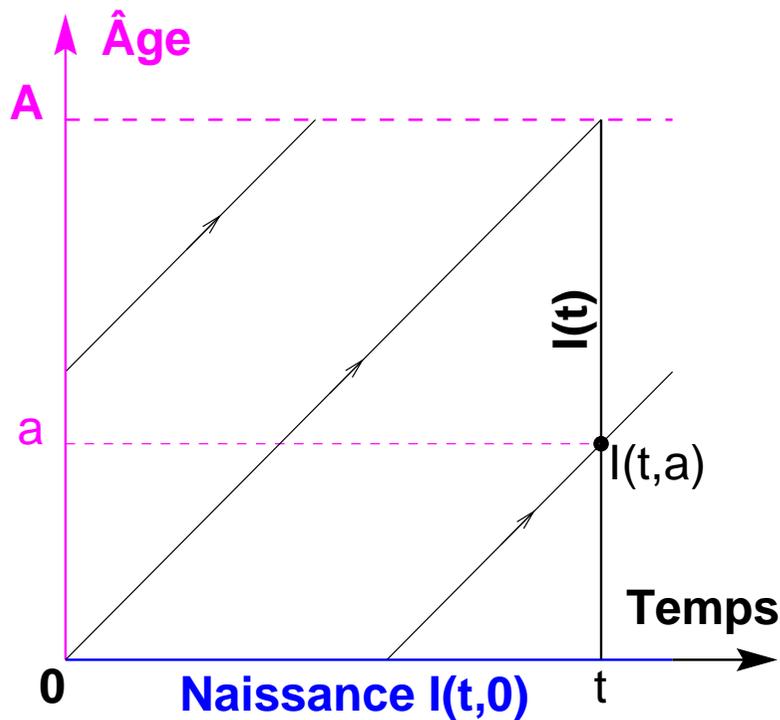
+ Structure continue en **âge** (sensibilité âge-dépendante  $\sigma(a)$ ).

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

- ❑ On ordonne les variables d'état afin que les  $m(\leq n)$  premières correspondent à des états infectés.
- ❑ États sans maladies :  $X_S = \{x \mid x_1 = \dots = x_m = 0\}$ .
- ❑ 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  $\geq 0$ ) stable ( $\Leftrightarrow$  inversible).

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

où  $\rho$  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

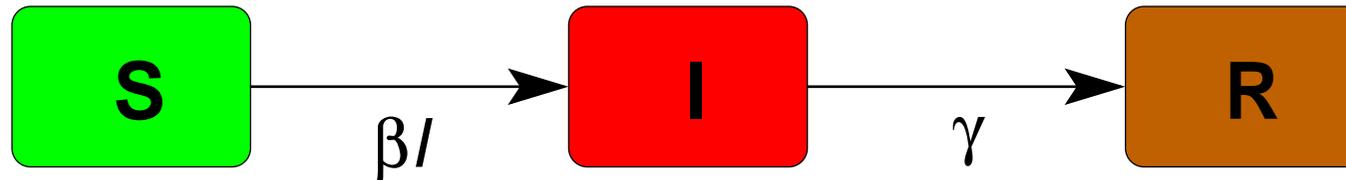
### □ $\mathcal{R}_0$ et seuils

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



$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -\beta IS \quad S(0) = S_0 \\ \frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I \quad I(0) = I_0 \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \quad R(0) = R_0 \end{array} \right.$$

- 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

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

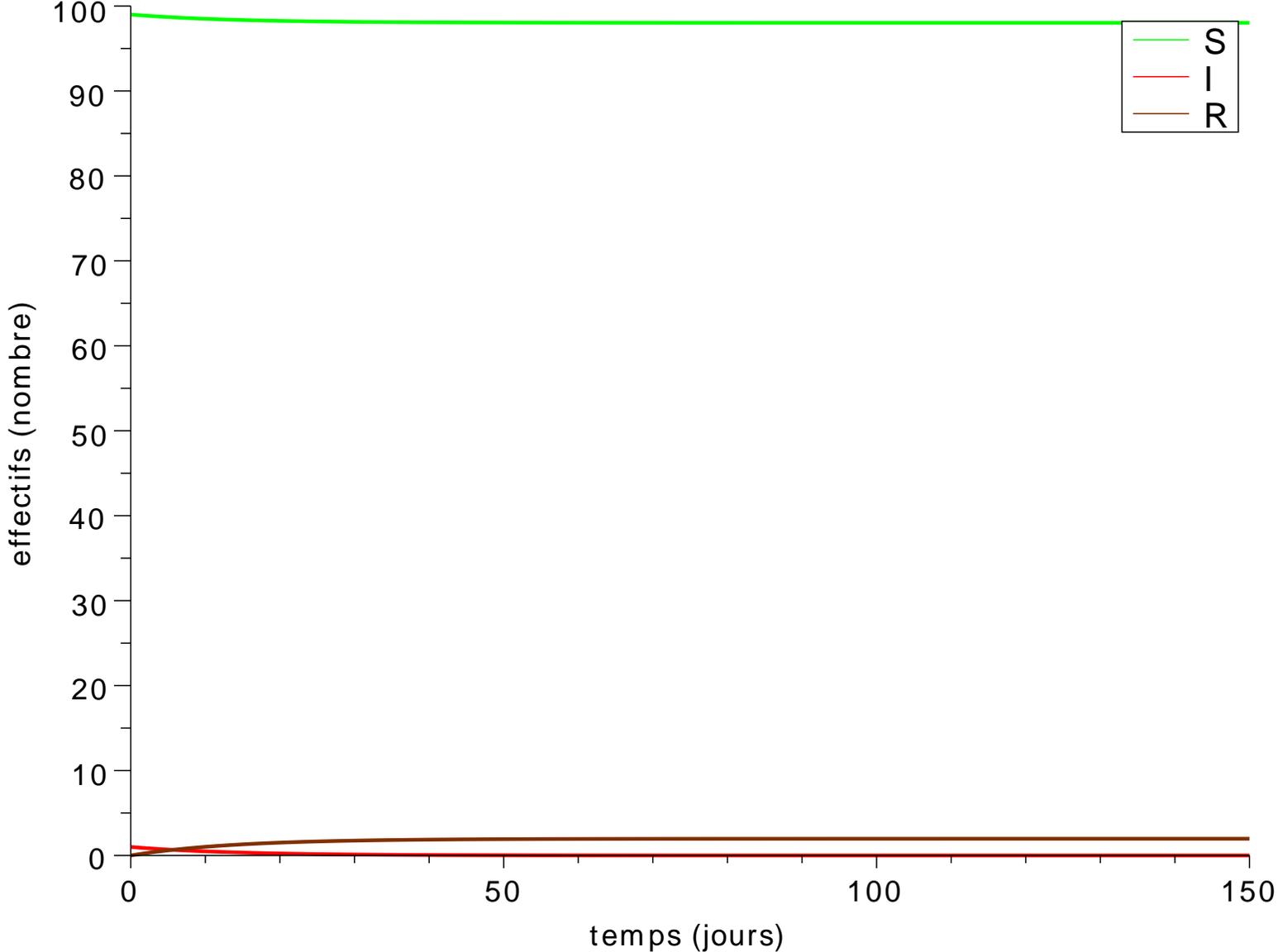
Si  $\mathcal{R}_0 > 1$ , alors  $S^* < \gamma/\beta$  et DFE instable.

### Taille finale $P - S_\infty$

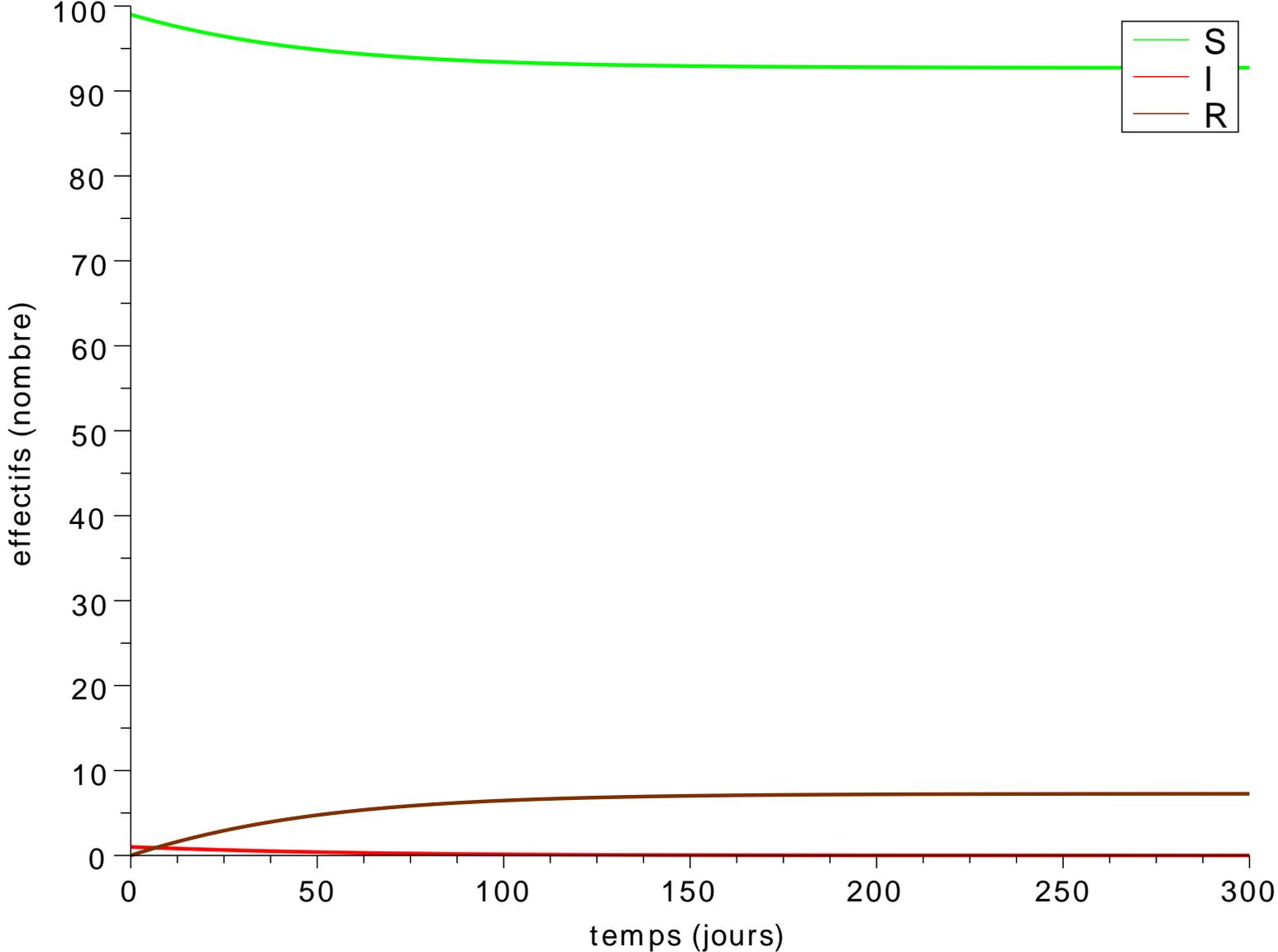
On a  $L(S_0, I_0) = L(S_\infty, 0)$ , d'où

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

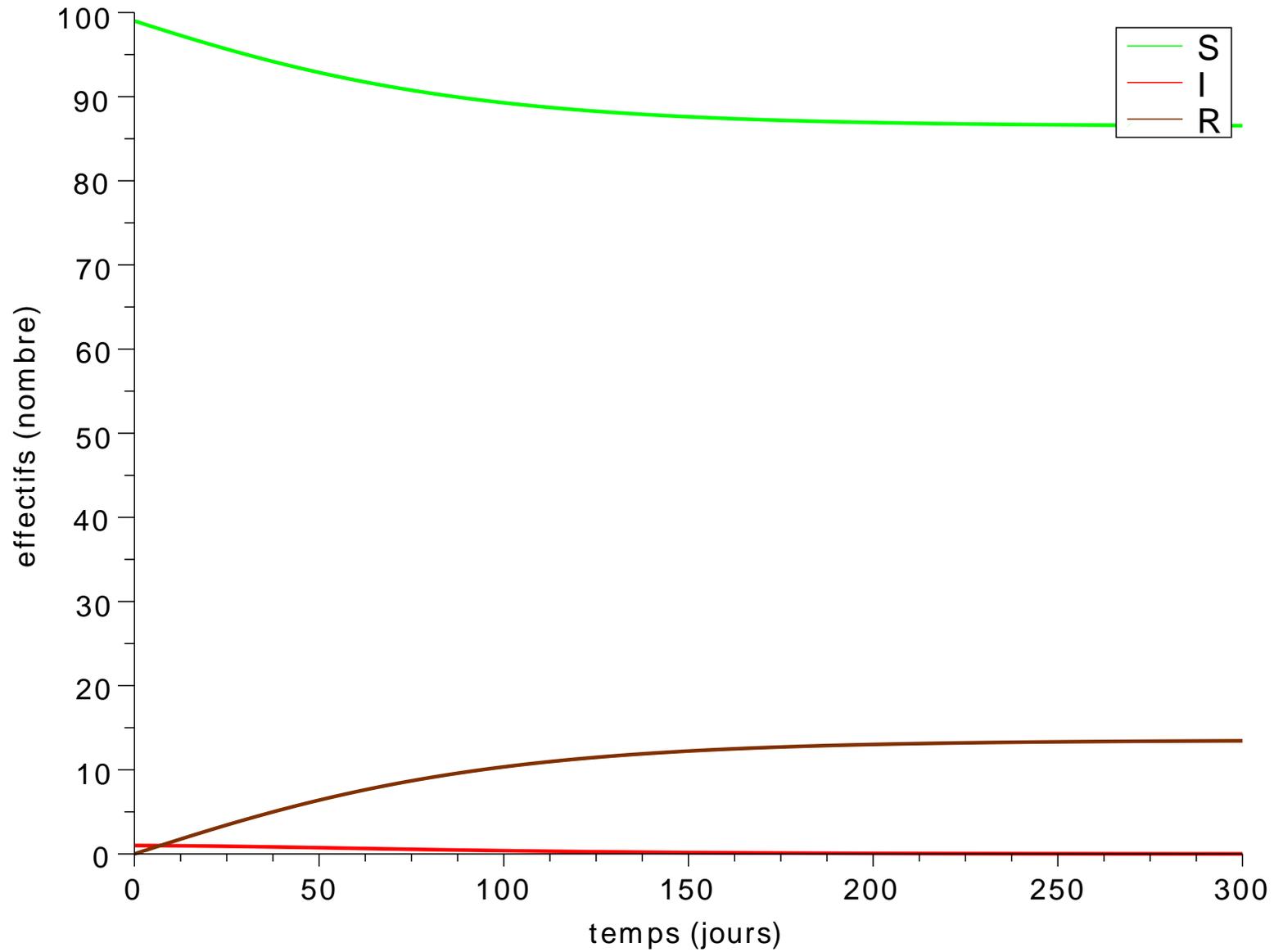
Modèle de Kermack-McKendrick -  $R_0 = 0.5$



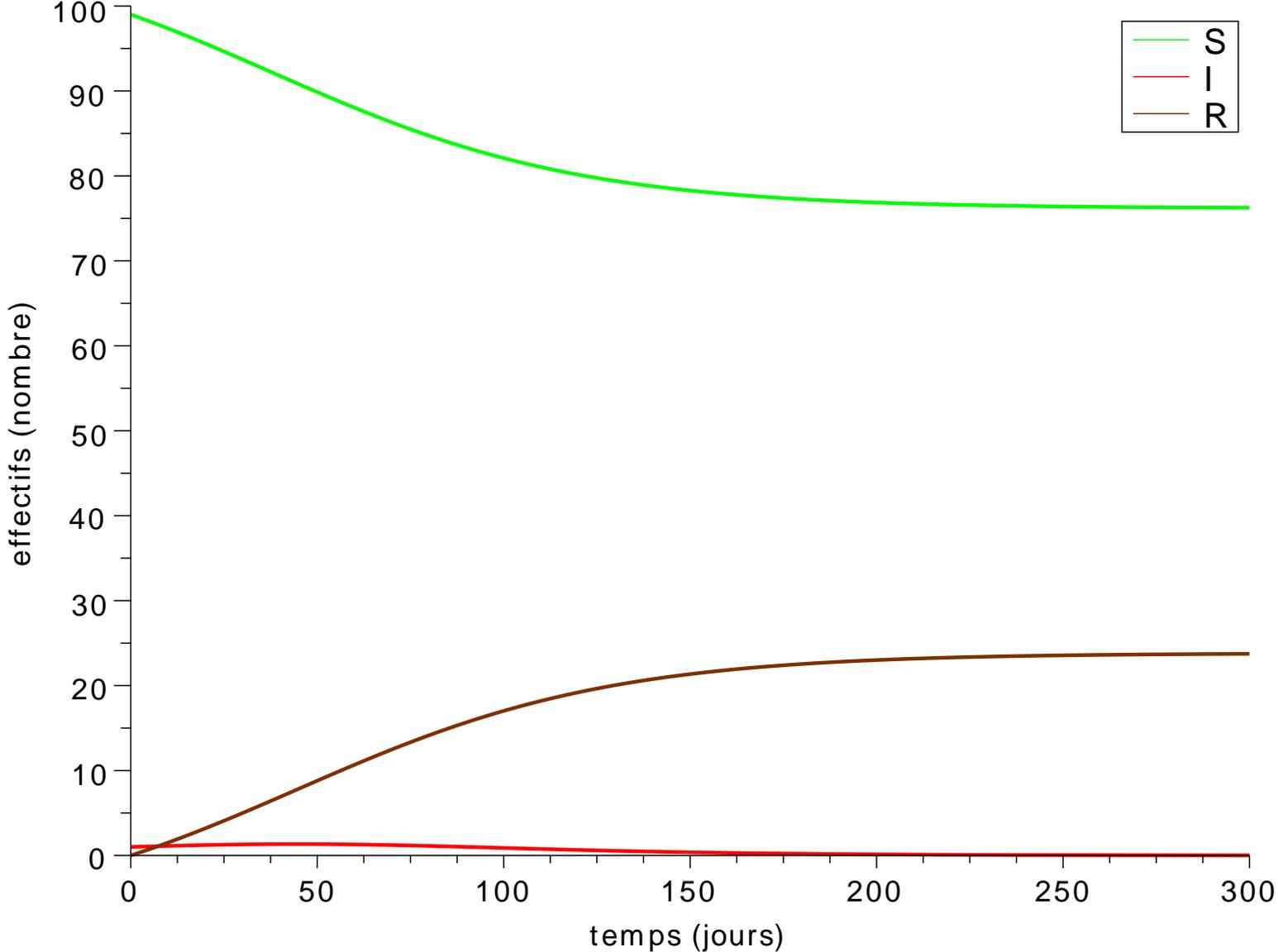
Modèle de Kermack-McKendrick -  $R_0 = 0.9$



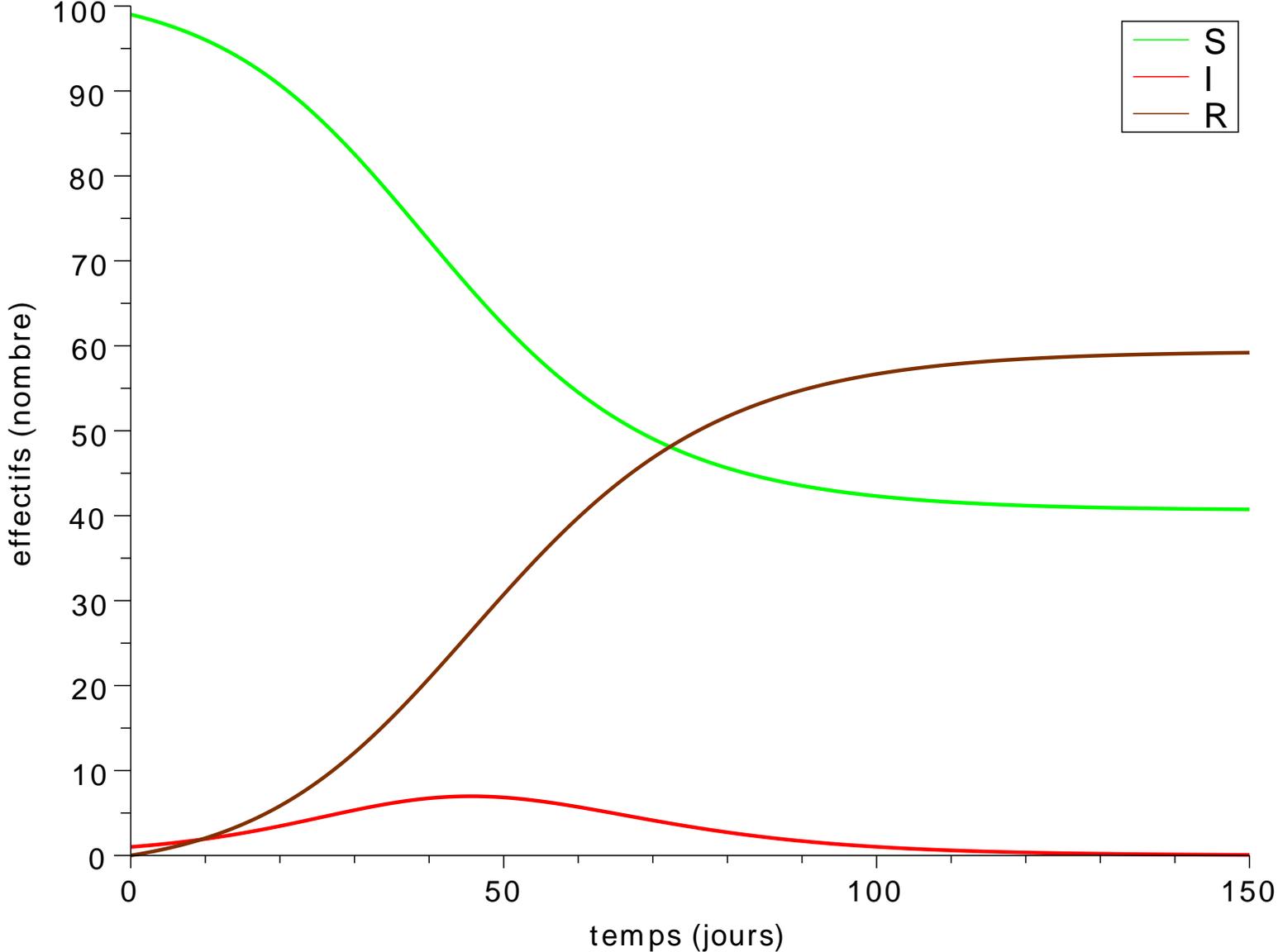
Modèle de Kermack-McKendrick -  $R_0 = 1$



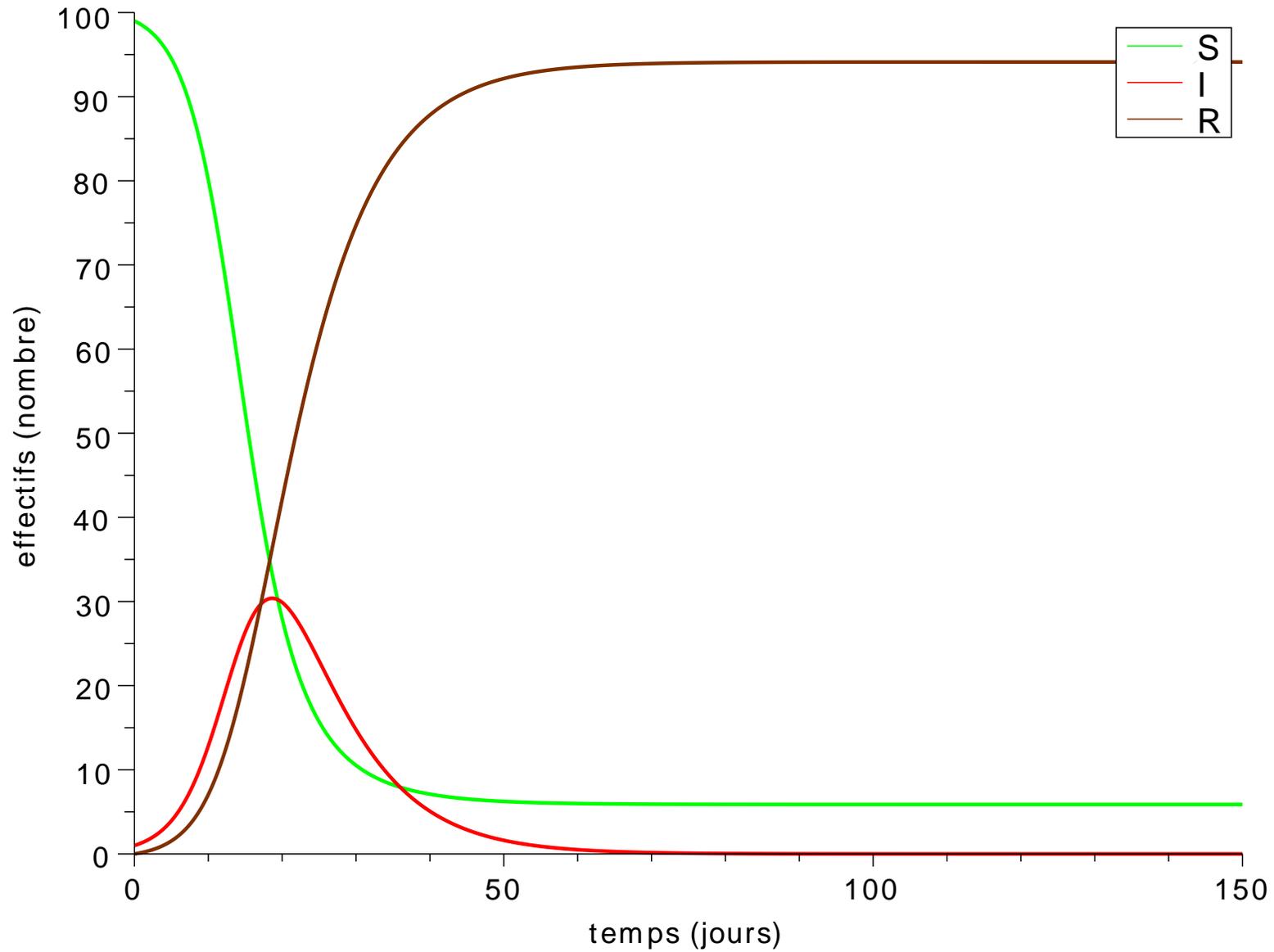
Modèle de Kermack-McKendrick -  $R_0 = 1.1$

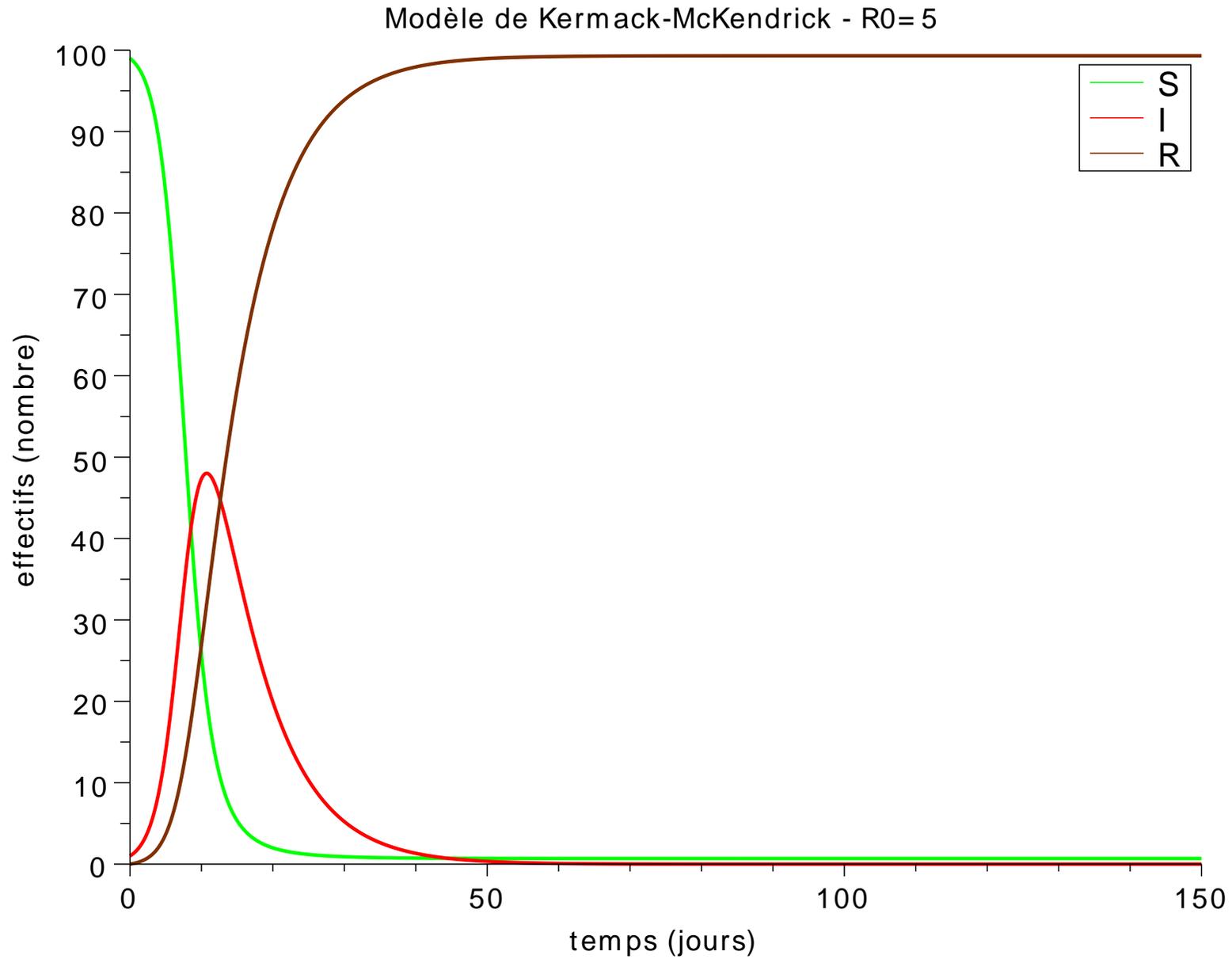


Modèle de Kermack-McKendrick -  $R_0 = 1.5$



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 :**

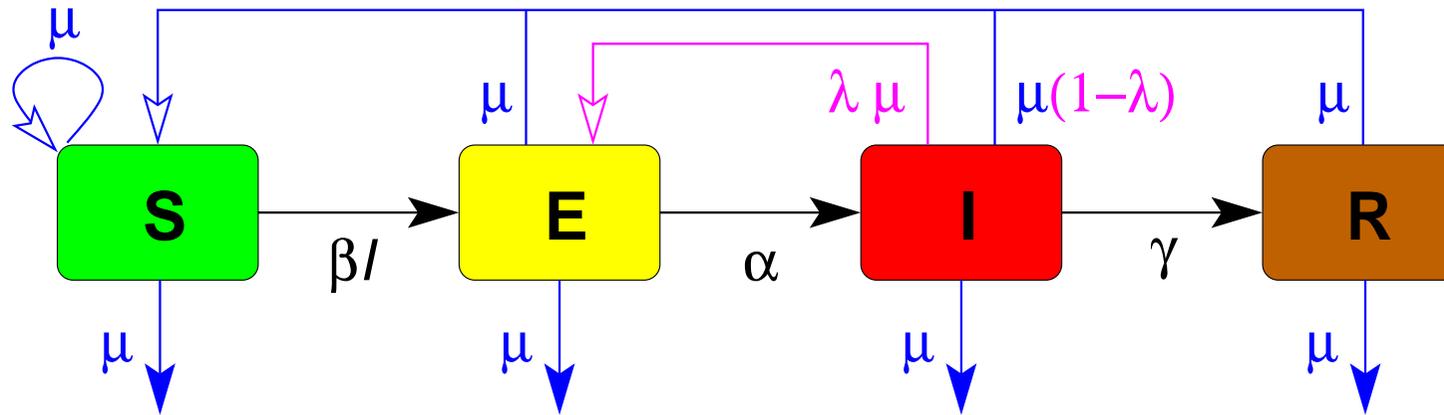
$$K_{21}K_{12} = \frac{a^2b_1b_2V}{\gamma\mu H} = \mathcal{R}_0^2 \quad \Leftrightarrow \text{notion de génération !}$$

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  $\Lambda$  en  $S$ .
  - Schéma.
  - Équations.
  - DFE.
  - Calcul du  $\mathcal{R}_0$ .

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



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

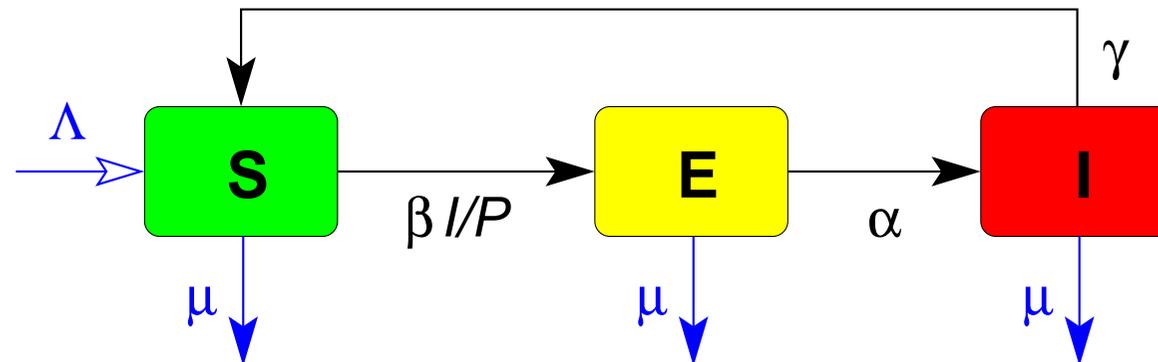
DFE :  $S^* = P, E^* = I^* = R^* = 0.$

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

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

## 2. SEIS avec naissance constante $\Lambda$ en $S$ .

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



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

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 !