

# Modélisation et simulation en épidémiologie

G. Sallet  
INRIA & IRD

2010

## 1 Introduction

La citation qui suit est de Ronald Ross dans son livre prevention of malaria (1911)[?].

The mathematical treatment adopted in section 28 has been met with some questioning by critics. Some have approved of it, but others think that it is scarcely feasible owing to the large number of variables which must be considered. As a matter of fact all epidemiology, concerned as it is with the variation of disease from time to time or from place to place, *must* be considered mathematically, however many variables are implicated, if it is to be considered at all. To say that a disease depends upon certain factors is not to say much, until we can also form an estimate as to how largely each factor influences the whole result. And the mathematical method of treatment is really nothing but the application of careful reasoning to the problem at issue.

Ronald Ross est le premier a avoir donné ce qu'il a appelé le théorème du moustique :

**Théorème 1.1 (Mosquito theorem) :**

1. *Whatever the original number of malaria cases in the locality may have been, the ultimate endemic malaria ratio will tend to settle down to a fixed figure, dependent on the number of Anophelines and the other factors – that is, if these factors remains constant all the time.*
2. *If the number of Anophelines is sufficiently high, the ultimate malaria ratio ( $m$ ) will become fixed at some figure between 0 and 1 (that is between 0 % and 100%). If the number of Anophelines is sufficiently low (say below 40% per person), the ultimate malaria ratio will tend to zero – that is, the*

*disease will tend to die out. (In this calculation a negative malaria ratio, that is, one which is less than nothing, must be interpreted as meaning zero).*

3. *A small change in the constants (e.g. the Anopheline factor) may produce a great change in the malaria*

Ce théorème était une réponse de Ross à ceux qui considéraient la lutte antivectorielle comme inutile. Ce théorème peut être considéré comme le premier résultat d'épidémiologie mathématique.

It is often thought and said that malaria should exist wherever susceptible Anophelines exist, and that anti-mosquito measures will therefore be useless so long as any of these insects remain. But more careful reasoning will convince us that malaria cannot persist in a community unless the Anophelines are so numerous that the number of new infections compensates for the number of recoveries.

Les premières contributions à l'épidémiologie mathématique moderne sont dues à P.D. Enk'o entre 1873 et 1894. On considère aussi comme un des tout premiers le résultat de Bernoulli en 1760 sur les techniques de variolation [?, ?]. Daniel Bernoulli considère un modèle de la variole et calcule le gain en terme de vie moyenne si la variolation est appliquée.

Les fondements de l'approche de l'épidémiologie basée sur les modèles compartimentaux ont été établis par des médecins de santé publique comme Sir Ronald Ross, W.H Hamer, A.G. McKendrick and W.O. Kermack entre les années 1900 et 1935. Ronald Ross, qui peut-être considéré comme le fondateur, s'est vu attribuer le prix Nobel en 1902 pour sa preuve que la paludisme était transmis par les anophèles. Bien que son travail ait eu une reconnaissance immédiate dans la communauté médicale, ses conclusions que le paludisme pouvait être contrôlé par une lutte contre les moustiques étaient contestées. Ses détracteurs considéraient qu'il était impossible de débarasser une région de toute sa population anophélienne et que dans tous les cas les moustiques envahiraient de nouveau la région. C'est une des raisons qui a conduit Ross à construire et étudier son modèle.

Ainsi on peut dire que le fondateur de l'épidémiologie mathématique est un médecin. Le premier modèle compartimental utilisant des équations différentielles est celui de Sir Ronald Ross en 1911. Ronald Ross a prouvé effectivement que le paludisme se transmettait par la piqûre des anophèles en 1898, confirmant la supposition de Laveran. Ronald Ross estimait qu'il n'était pas nécessaire d'éliminer tous les anophèles pour éradiquer le paludisme mais simplement de faire baisser la population en dessous d'un seuil critique. Cette affirmation laissait sceptique les paludologues de l'époque. C'est ainsi que Ross a bâti le premier modèle de transmission du paludisme en 1911 pour renforcer ses arguments. Ce modèle est très simple mais il contient tous les ingrédients de la modélisation. Ce modèle va nous servir de prototype. Dans un cours sur les équations différentielles le modèle du pendule plan apparaît systématiquement. Le modèle de Ross va jouer ce rôle ici. Avant de considérer le modèle de Ross, on va considérer le principe de modélisation de l'analyse compartimentale.

## 2 Analyse compartimentale

### 2.1 Introduction

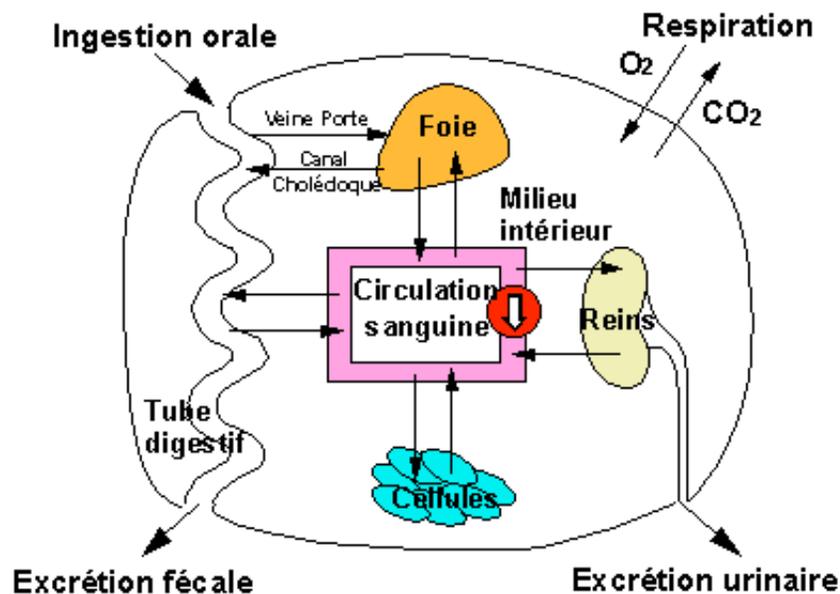
L'analyse compartimentale est une technique de modélisation très utilisée en biologie. On trouve des applications en pharmaco-cinétique, en métabolisme, épidémiologie et en dynamique de population. En fait dans tous les domaines, et ils sont nombreux, où l'on peut faire des bilans de matières.

L'élément de base est le compartiment. Par compartiment on désigne deux types d'abstraction

- Soit une région de l'espace limitée par des barrières et une grandeur physique qui a une propriété d'homogénéité dans cette région
- Soit une substance ou grandeur physique, sans localisation précise.

Le compartiment peut donc être quelque chose de fictif. Par exemple il peut s'agir d'un médicament présent dans le sang, où dans un organe. Ou encore dans une population donnée de l'ensemble des individus porteur d'un pathogène particulier. Dans le cas d'un médicament administré de façon orale on pourra distinguer, suivant les cas, l'estomac, l'intestin, le sang, les reins etc ...

Voici le schéma des échanges chez un mammifère



La Pharmacologie s'intéresse au médicament, et plus généralement à toute substance capable d'agir sur l'organisme, entre le moment où il est administré et l'obtention de l'effet.

Par exemple si on s'intéresse au plomb dans l'organisme :

Le plomb dans l'organisme conduit à une maladie le saturnisme.

Une partie du plomb absorbé par ingestion ou inhalation est excrété, mais le reste s'accumule relativement durablement dans l'organisme, essentiellement

dans les os ; 80 à 95% du plomb absorbé se fixe dans les os en s'y substituant au calcium. Dans l'os, le plomb a une demi-vie moyenne de 20 à 25 ans.

Il est aussi stocké dans le foie, le rein, le cerveau... où il cause des effets graves et irréversibles sur l'organisme, dont retard mental chez l'enfant, hypertension, troubles neuromoteurs voire paralysie, stérilité, cancer et mort. Les individus sont plus ou moins prédisposés et sensibles au saturnisme ; selon l'âge et la durée d'exposition, selon certaines caractéristiques génétiques et s'ils sont carencés en certains nutriments et oligo-éléments (calcium notamment).

Si on veut modéliser l'accumulation de plomb dans l'organisme, on va introduire trois compartiments : le sang par lequel le plomb est transporté, les tissus mous et enfin les os.

L'analyse compartimentale va permettre d'introduire des équations différentielles pour analyser le modèle.

Le compartiment est supposé cinétiquement homogène : cela signifie que si une particule rentre dans le compartiment, elle est immédiatement mélangée dans le compartiment. Un compartiment est donc une quantité de matière «bien mélangée».

## 2.2 Les Equations

La figure suivante représente un compartiment, noté  $i$ .

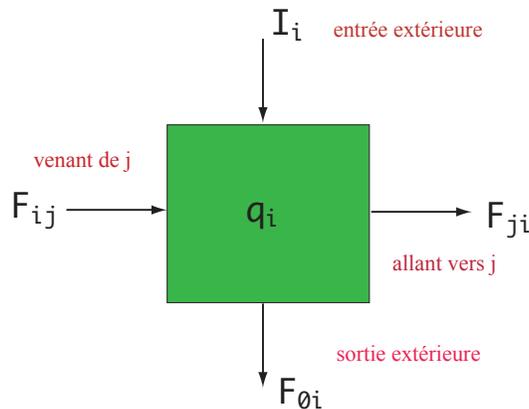


FIGURE 1 – un compartiment

Les flèches représentent les flots d'entrées et de sortie de «matière» du compartiment. On a noté  $I_i$  la fonction qui représente l'entrée de matière, venant du monde extérieur, c'est à dire d'aucun autre compartiment. De même  $F_{ji}$  est ce qui entre dans le compartiment  $i$  en provenance du compartiment  $j$ . Les sorties

sont  $F_{0i}$  ce qui sort de  $i$  pour aller dans le monde extérieur et  $F_{ij}$  ce qui sort de  $i$  pour aller dans  $j$ .

Il s'agit là de flots : autrement dit de vitesses, c'est à dire une quantité de matière divisée par un temps

$$\frac{\Delta Q}{\Delta t}$$

Toutes ces quantités sont des fonctions positives, puisqu'il s'agit de quantité de matières.

Si l'on note  $q_i$  la quantité de matière dans le compartiment  $i$  alors le bilan «instantané» de matière est

$$\dot{q}_i = I_i - F_{0i} + \sum_{j \neq i} (F_{ij} - F_{ji}) \quad (1)$$

Ce qui donne  $n$  équations différentielles.

Pour connaître le système, il suffit de connaître le vecteur  $q \in \mathbb{R}^n$  s'il y a  $n$  compartiments, où l'on a posé

$$q = (q_1, \dots, q_n)^T$$

#### commentaire

D'où vient l'équation précédente ?

On fait comme en physique, on évalue  $q_i(t + \Delta t)$ . Ce qui est rentré est

$$I_i(t) \Delta t + \left( \sum_j F_{ij} \right) \Delta t$$

Ce qui est sorti

$$F_{0i} \Delta t + \left( \sum_{j \neq i} F_{ji} \right) \Delta t$$

La variation est donc donnée par

$$q_i(t + \Delta t) - q_i(t) = I_i(t) \Delta t + \left( \sum_j F_{ij} \right) \Delta t - F_{0i} \Delta t - \left( \sum_{j \neq i} F_{ji} \right) \Delta t$$

En divisant par  $\Delta t$  et en faisant tendre  $\Delta t$  vers zéro on obtient l'équation (1)

En général les fonctions  $I_i, F_{0i}, F_{ij}$  dépendent du temps et de ce qu'il y a dans les compartiments, donc de l'état du système. Normalement on devrait écrire  $F_{ij}(t, q)$

Ces fonctions vérifient certaines hypothèses : En effet s'il n'y rien dans le compartiment, alors rien ne peut en sortir. Cela se traduit mathématiquement par

$$q_i = 0 \Rightarrow F_{ji} = 0 \text{ et } F_{0i} = 0$$

Pour résumer on a les propriétés suivantes

–

$$F_{ij} \geq 0 \quad F_{0i} \geq 0 \quad I_i \geq 0$$

–

$$q_i = 0 \Rightarrow F_{ji} = 0 \text{ et } F_{0i} = 0$$

A partir de maintenant on va supposer que ces fonctions sont au moins  $\mathcal{C}^1$ . Avec cette hypothèse alors on sait qu'il existe une fonction continue  $f_{ij}$  telle que

$$F_{ij} = f_{ij} q_j$$

Cela provient d'une propriété des fonctions  $\mathcal{C}^k$ .

**Proposition 2.1** *Si  $f$  est une fonction de  $\mathbb{R}^n$  dans  $\mathbb{R}^m$  de classe  $\mathcal{C}^k$ , telle que  $f(x^*) = 0$  alors il existe une fonction  $A(x)$  de classe  $\mathcal{C}^{k-1}$ , de  $\mathbb{R}^n$  dans les matrices  $m \times n$  telle que pour tout  $x \in \mathbb{R}^n$  on ait*

$$f(x) = A(x) (x - x^*)$$

### Preuve

On considère la fonction de classe  $\mathcal{C}^1$  de  $\mathbb{R}$  dans  $\mathbb{R}^m$

$$\varphi(t) = f(x^* + t(x - x^*))$$

On a

$$\begin{aligned} f(x) &= \varphi(1) - \varphi(0) = \int_0^1 \varphi'(s) ds \\ &= \int_0^1 Df(sx) \cdot (x - x^*) ds \\ &= \left( \int_0^1 Df(sx) ds \right) (x - x^*) \end{aligned}$$

On a bien  $A(x) = \left( \int_0^1 Df(sx) ds \right)$  de classe  $\mathcal{C}^1$ . ■

Il suffit d'appliquer cette proposition à la fonction  $F_{ij}$  considérée comme une fonction de  $q_j$ , pour obtenir la remarque ci-dessus.

En fait il est facile de voir, en reprenant la preuve de la proposition que

$$F_{ij}(t, q) = \left( \int_0^1 \frac{\partial F_{ij}}{\partial q_j}(t, q_1, \dots, sq_j, \dots, q_n) ds \right) q_j$$

Ces fonctions  $f_{ij}$  s'appellent les fonctions de transfert fractionnel. La dimension de ces fonctions sont en  $t^{-1}$ . Elles dépendent en général de  $t$  et de  $q$ .

En utilisant ces fonctions on peut réécrire le système 1)

$$\dot{q}_i = - \left( f_{0i} + \sum_{j \neq i} f_{ji} \right) q_i + \sum_{j \neq i} f_{ij} q_j + I_i$$

Si on introduit la matrice  $A$  définie par  $A(i, j) = f_{ij}$  et  $A(i, i) = -f_{0i} - \sum_{j \neq i} f_{ji}$

et le vecteur  $\mathbf{I} = (I_1, \dots, I_n)^T$  on a

$$\dot{\mathbf{q}} = A \mathbf{q} + \mathbf{I} \quad (2)$$

Un système de la forme (2) s'appelle un système compartimental. La matrice  $A$  a des propriétés particulières. Tout d'abord les termes hors diagonaux sont positifs.

**Définition 2.1 (Matrice de Metzler) :**

*Une matrice dont les termes hors de la diagonale sont positifs, i.e. si  $i \neq j$  alors  $a_{ij} \geq 0$  est appelée une matrice de Metzler.*

Le terme de la diagonale est donné par

$$A(i, i) = -f_{0i} - \sum_{j \neq i} f_{ji} \leq 0 \quad (3)$$

Autrement dit le terme  $A(i, i)$  est obtenu en retranchant la somme des termes de la colonne  $i$  au terme  $-f_{0i}$ . La matrice  $A$  a la propriété que la somme de chaque colonne est négative.

Une matrice de Metzler, qui en plus vérifie que la somme des termes de chaque colonnes est négative (donc nécessairement la diagonale est négative) est dite matrice compartimentale.

## 2.3 Graphe des modèles compartimentaux

La représentation standard d'un modèle compartimental est un graphe. Les sommets représentent les compartiments et les arcs sont pondérés par les fonction de transfert fractionnel. En fait il s'agit d'un graphe orienté avec graphe pondéré, cela s'appelle aussi un graphe de Coates.

Les nœuds sont souvent représentés par des rectangles, des cercles ou des points. Par exemple voici le graphe du métabolisme corporel de l'eau chez l'homme.

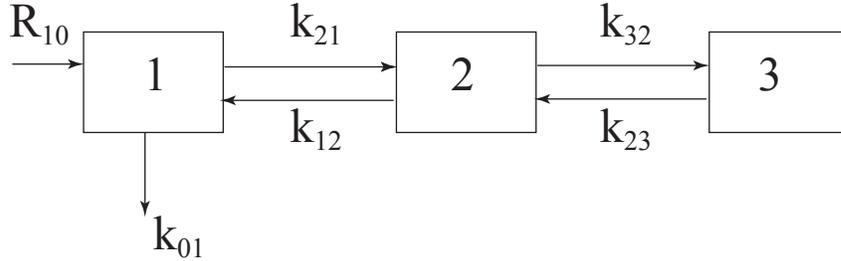


FIGURE 2 – Le métabolisme de l'eau

Si on considère à titre d'exemple l'eau contenue dans l'organisme elle est grossièrement répartie dans trois compartiments que sont le plasma sanguin (compartiment 1), le liquide interstitiel (compartiment 2) et le liquide intracellulaire, séparés par des barrières biologiques (paroi des vaisseaux sanguins, membranes cytoplasmiques, ...). Le mot métabolisme désigne l'ensemble des événements subis par l'eau dans l'organisme.

Chaque compartiment a un volume et contient une masse d'eau. Pour un homme adulte en bonne santé les chiffres sont

TABLE 1 – default

Donnée	valeur
$V_1$	3 litres
$V_2$	12 litres
$V_3$	25 litres
$Q_1$	3 kg
$Q_2$	12 kg
$Q_3$	25 kg
$R_{10}$	0.12 kg/heure
$k_{01}$	0.04 /h
$k_{21}$	52 /h
$k_{12}$	13 /h
$k_{32}$	2.75 /h
$k_{23}$	1.32 /h

### 3 Modélisation : le modèle de Ross

L'objectif de cette section n'est pas de discuter la pertinence des hypothèses biologiques faites. L'objectif est de voir comment modéliser et surtout de voir que dans toute écriture de modèle il y a souvent de hypothèses implicites. On va prendre le modèle de Ross comme exemple de cette démarche.

Mais avant nous allons situer le problème dans son contexte biologique et donner ensuite une description historique.

#### 3.1 Le contexte biologique

Pour modéliser de façon correcte, il faut tout d'abord connaître le fonctionnement de ce que l'on veut modéliser. La modélisation en épidémiologie dépend donc des connaissances en biologie.

On va d'abord présenter les acteurs : le moustique, le parasite et l'hôte du parasite, ici l'humain.

##### Le moustique



FIGURE 3 – Un anophèle femelle

Le paludisme est transmis par les femelles d'une espèce particulière : les anophèles. Les moustiques sont des insectes. Seules les femelles de certaines espèces sont hématophages (elles ont besoin de repas de sang). On peut distinguer dans les vecteurs les *anopheles*, les *culex* et les *aedes*. Seuls une partie des *anopheles* peuvent transmettre le paludisme.

Seule la femelle pique l'homme, généralement après le coucher du soleil. Un repas sanguin lui est nécessaire avant de pondre ses œufs isolément sur des surfaces liquides. Les œufs donnent naissance à des larves, puis à des nymphes et enfin à l'insecte ailé. Le vol du moustique ne dépasse pas, en principe, un ou deux kilomètres.

Il existe plus de 300 espèces d'anophèles, seuls 60 sont vectrices des plasmodium humains.

En Afrique, les trois principaux complexes d'espèces vectrices sont :

- *A. funestus*,
- *A. gambiae* et
- *A. arabiensis*.

Ce sont les vecteurs les plus redoutables. Tous vivent presque exclusivement en association proche avec l'homme (anthropophilie). La meilleure illustration de la puissance de *A. gambiae* comme vecteur est donnée par son introduction accidentelle au Brésil en 1931 par bateau. Il y a suscité en 1938 la pire épidémie, jamais enregistrée, en causant 14 000 morts en 8 mois. L'éradication de *A. gambiae* au Brésil a permis de réduire l'impact du paludisme, non seulement au Brésil, mais aussi aux Amériques. Le même scénario s'est produit en haute Egypte en 1941.

#### **Le parasite :**

C'est le parasite découvert par Laveran. Dans la figure 4 on voit les globules rouges, encore appelés érythrocytes, dont certains sont envahis par des parasites qui ont aspect de bague avec chaton.

#### **Le mécanisme**

- Le paludisme est transmis par un moustique du genre *Anopheles*.
- Le paludisme chez l'humain est du à un parasite du genre *Plasmodium*, plus précisément *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* and *P. ovale*
- Le plus dangereux est *Plasmodium falciparum* qui est une cause importante de mortalité infantile

#### **Comment ça marche ?**

- Un *sporozoïte* est injecté dans le sang périphérique par un moustique infecté ,
- Les parasites se placent dans le foie, s'y développent et sont versés dans le flot sanguin lorsque les cellules hépatiques hôtes éclatent,
- Les parasites se développent ensuite dans les globules rouges. Au cours d'un certain nombre de cycles sanguins certains deviennent des gamétoctes en attente d'être ingéré par un moustique
- Le parasite se développe chez le moustique et envahit les glandes salivaires terminant ainsi le cycle

On va revenir en détail sur ce cycle, avec des illustrations, car nous aurons besoin de ces connaissances pour les modèles intra-hôtes.

Revenons sur le cycle de façon plus détaillée.



FIGURE 4 – Erythrocytes envahis par *Plasmodium falciparum*

Un moustique infectieux pique un humain. Il introduit de la salive pour insensibiliser sa cible. Des *sporozoïtes* (figure 5 et 7) entrent dans la circulation sanguine périphérique.

Très rapidement le *sporozoïte* rentre dans une cellule hépatique (cellule du foie) et le parasite va s'y multiplier (figure 5)

Il faut savoir que cet aspect du cycle de *plasmodium* a seulement été découvert en 1948 par Shortt et Garnham (encore des médecins militaires!).

Au bout d'une durée de 8 à 15 jours, le cytoplasme de l'hépatocyte est envahi par une masse contenant plusieurs milliers de noyaux qu'on appelle schizonte. Ces *schizontes* (figure 5 et 10) sont non pigmentés, et forment ce que l'on appelle des corps bleus. La raison de cette appellation est que les noyaux du schizonte prennent très fortement la coloration du giemsa et en anatomo-pathologie l'hépatocyte parasité sera dilaté et ponctué de milliers de points bleus d'où son appellation (Figure 9). Parvenus à maturité, le corps bleu éclate libérant des *mérozoïtes* (figure 5 et 10) haploïdes qui passent dans le sang. Les mérozoïtes pénètrent dans les hématies et s'y arrondissent prenant souvent l'aspect caractéristique pour *P. falciparum* d'une bague à chaton (Figure 4).

Ils deviennent des *trophozoïtes* (figure 5 et 10) qui se nourrissent de l'hémoglobine et la transforment en un pigment : l'hémozoïne.

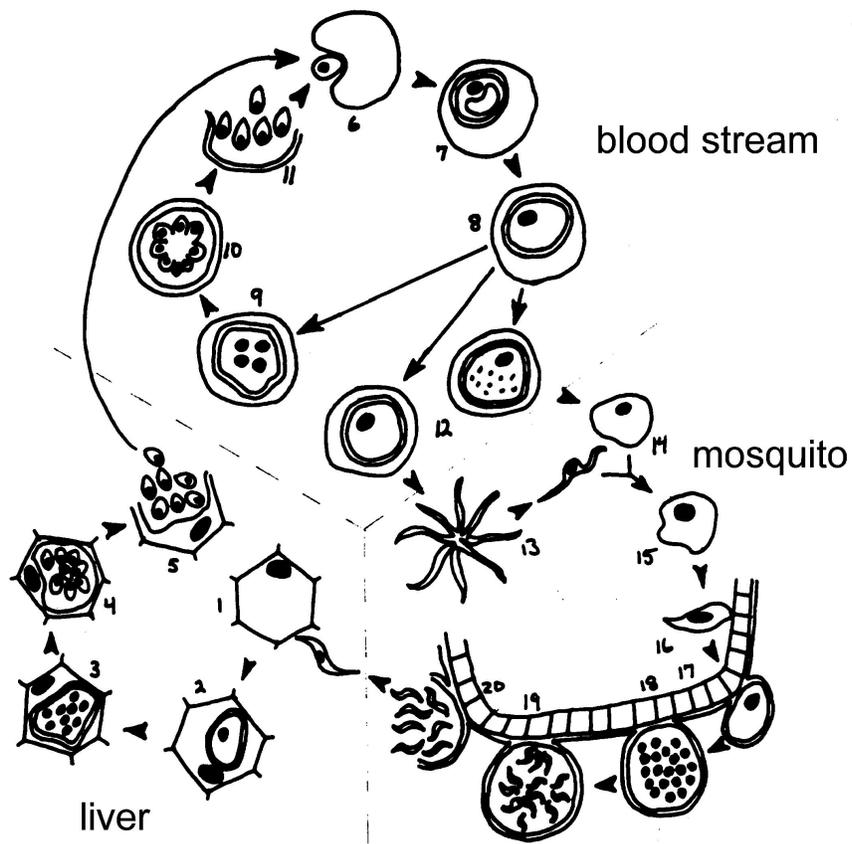


FIGURE 5 – Le cycle

A la fin de leur croissance les trophozoïtes deviennent des schizontes pigmentés (figure 5 et 10), qui subissent une division nucléaire haploïde et forment un corps en rosace (4 à 32 éléments suivant l'espèce), avec les grains de pigments au centre de la rosace. A maturité le globule rouge éclate et libère de nouveaux mérozoïtes dont chacun va parasiter une hématie saine. Le pigment toxique déclenche un accès de fièvre. Cette libération est plus ou moins synchrone : 48 heures séparent les accès pour *P. malariae* (rythme à quatre temps : fièvre quarte) et 24 heures pour *P. vivax* et *P. ovale* et *P. falciparum* (rythme à trois temps : fièvre tierce). Plusieurs cycles semblables se succèdent ainsi. Au bout de quelques semaines (10-12 jours pour *P. falciparum*) certains schizontes vont se transformer en cellules sexuées mâles ou femelles : les *gamétocytes*. On distingue des macrogamétocytes (femelles) et des microgamétocytes (mâles) (figure 5 et 10). Ces cellules n'évolueront plus mais resteront dans le sang constituant le réservoir du parasite pour le moustique.

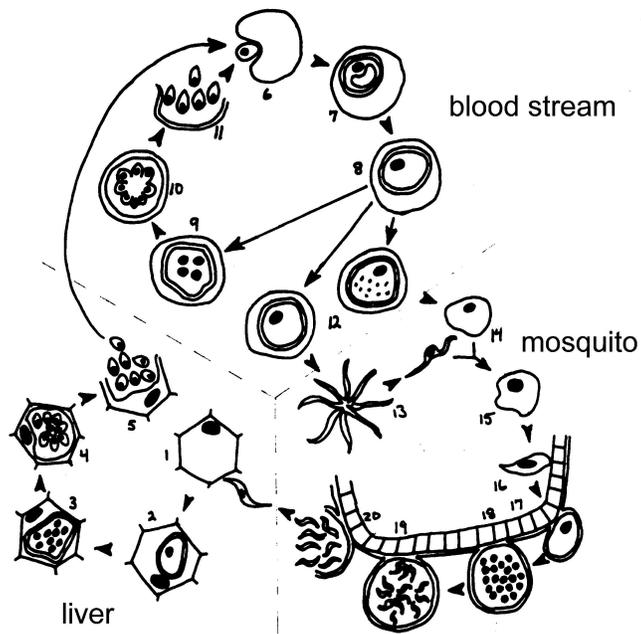


FIGURE 6 – Le cycle de *Plasmodium falciparum*



FIGURE 11 – Un gamétocyte

Si un moustique femelle pique un individu infecté elle ingère les gamétocytes dans son intestin. Les gamètes augmentent de volume. En 10 minutes les gamètes mâles et femelles ont quitté leur enveloppe. Le mâle a produit 8 micro-

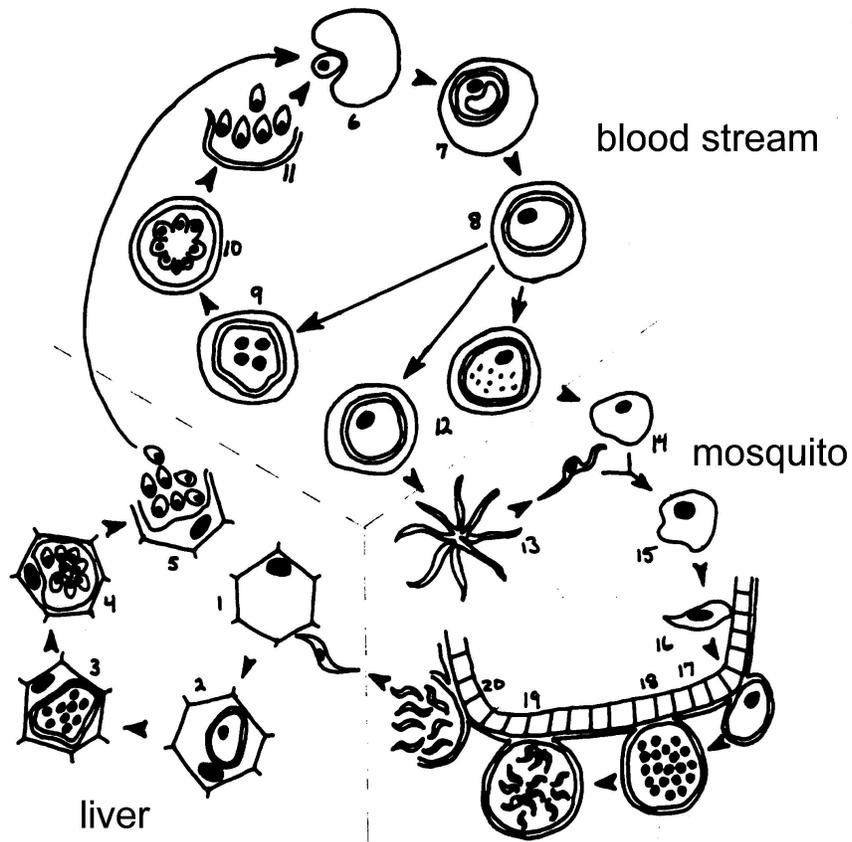


FIGURE 7 – Des sporozoïtes

gamètes flagellés mobile. Cet événement, la formation de vigoureux gamètes mâles mobiles à partir d'un gamète auparavant tranquille, s'appelle l'exflagellation. Ce phénomène frappant a fasciné les malariologues depuis l'observation par Laveran lui-même sur une plaquette de sang d'un malade paludéen. Ce type d'événements doit avoir lieu chez le moustique et être totalement absent chez l'homme. Il y a un facteur déclenchant chez le moustique. Alphonse Laveran a pu voir ce phénomène à cause d'une élévation du pH entre 8 et 8,3, ainsi qu'une baisse de température (2-3°C en dessous de la température du corps humain). Cette baisse de pH n'arrive évidemment pas, in vivo, chez l'homme. En revanche chez l'anophèle, le facteur déclenchant serait l'acide Xanthurénique présent dans l'estomac du moustique.

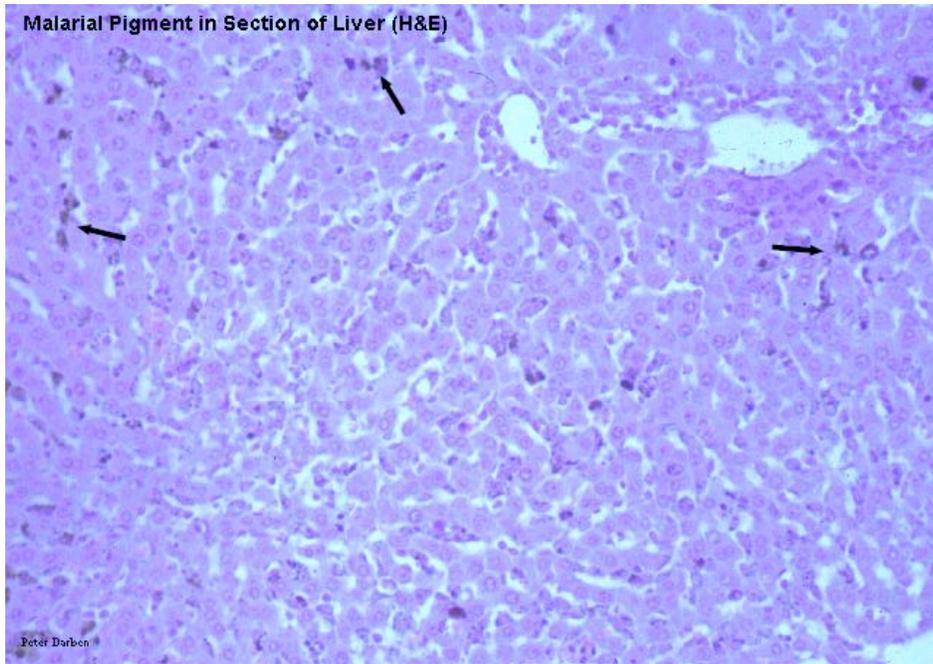


FIGURE 8 – vue microscopique colorée de cellules de foie d'un paludéen



FIGURE 12 – Exflagellation

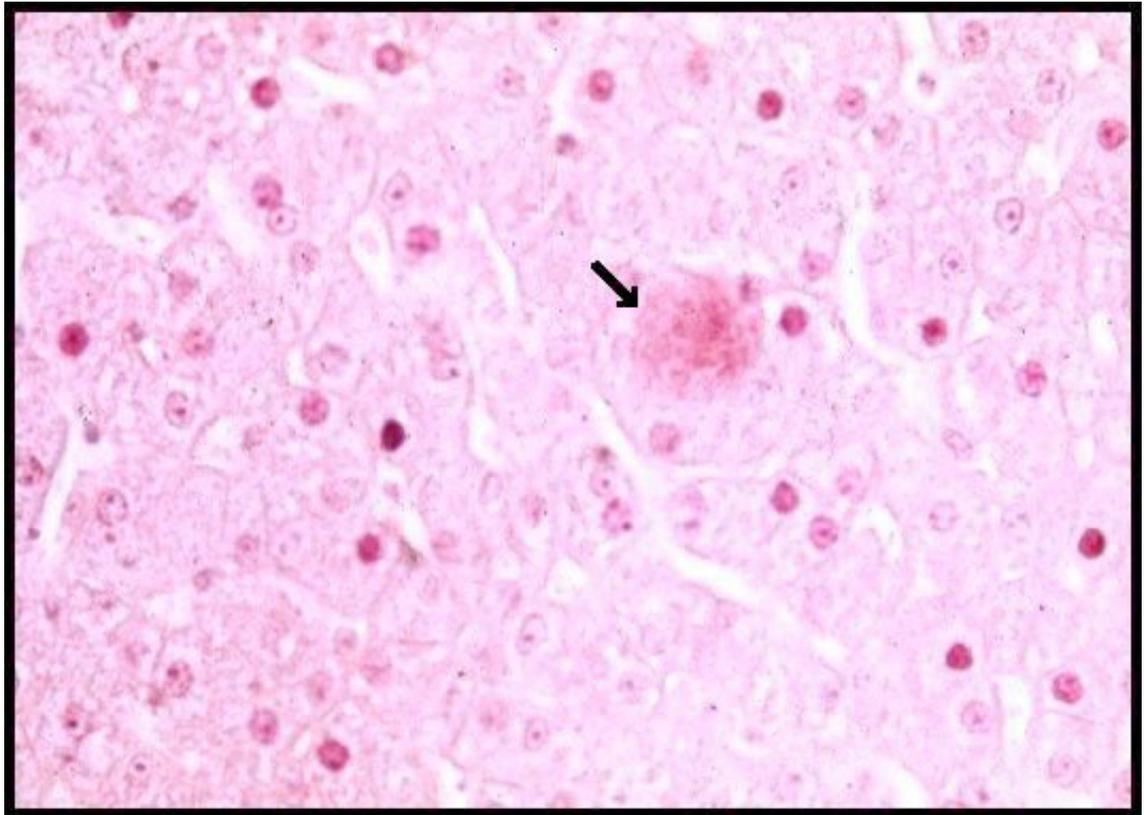


FIGURE 9 – Cellule parenchymateuses envahie hypertrophiée et pleines de mérozoïtes (voir la flèche)  
(lames du Professeur E.H. Shortt)

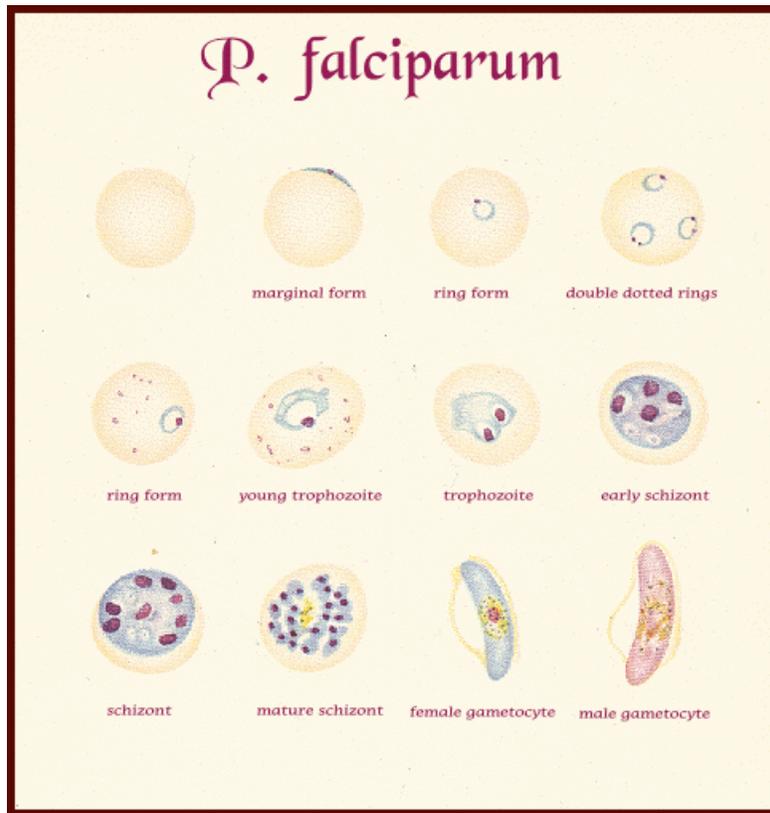


FIGURE 10 – Une planche d'identification de *Plasmodium falciparum*



FIGURE 13 – Une autre exflagellation

La fertilisation du gamétocyte femelle par le gamétocyte mâle, dans l'estomac du moustique, va produire un œuf mobile, un ookinète mobile qui va s'établir



FIGURE 14 – coupe transversale du moustique montrant des oöcystes.

comme oocyste sur la face interne du tube digestif (Figure 14).

La durée totale entre le repas contaminant du moustique et la sortie des ookinètes est de l'ordre de 24 heures.

A l'intérieur de l'oocyste vont se former des sporocystes qui donneront plusieurs centaines de sporozoïtes. L'oocyste est sphérique, sa taille passe d'environ  $8\ \mu\text{m}$  à environ  $60 - 80\ \mu\text{m}$  pendant sa maturation. Après rupture du cyste les sporozoïtes migrent vers les glandes salivaires du moustique, où elles se développent dans des vacuoles et peuvent y rester jusqu'à 59 jours. Au cours de leur développement, les sporozoïtes peuvent devenir jusqu'à 1000 fois plus infectieux que lors de leur présence dans l'oocyste.

La maturation de l'oocyste (ou sporogonie) dure de 4 à 21 jours suivant les conditions climatiques.

Pour *P. falciparum* :

- température optimale qui permet le développement le plus rapide :  $30^{\circ}\text{C}$ ,
- températures minimale qui permet le développement le plus lent :  $18^{\circ}\text{C}$
- température maximale :  $33^{\circ}\text{C}$ .

A maturité, les oocystes éclatent et les sporozoïtes sont libérés dans l'hémo-

lymphe, en 24 heures environ.

Ce développement à l'intérieur du moustique demande une température extérieure suffisante, car les moustiques sont poïkilothermes. La température doit être supérieure à environ 16°C.

La présence des sporozoïtes dans les glandes salivaires boucle le cycle d'évolution du parasite.

L'anophèle sera infectieuse, en fonction des conditions climatiques, 8 jours au minimum, 21 jours au maximum, après le repas sanguin contaminant et le restera au maximum 2 mois..

### 3.2 Un peu d'histoire

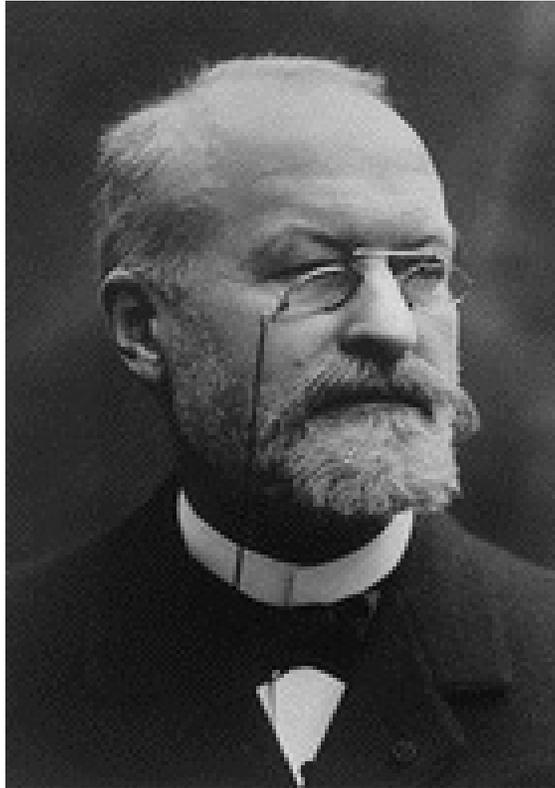


FIGURE 15 – Laveran

Si le modèle de Ross date de 1911, ce n'est pas un hasard.

- A l'origine on pensait que le paludisme était causé par le mauvais air des marais (« malaria » en Italien). Les découvertes de Louis Pasteur, montrant que la plupart des maladies étaient causées par des germes, firent que l'hypothèse d'une cause d'origine microbienne pour le paludisme devint attractive
- Laveran, un médecin militaire du Service de Santé des Armées, découvrit en 1880, à Bône en Algérie, le protozoaire responsable de l'infection.
- Laveran reçut le prix Nobel de physiologie et médecine en 1908

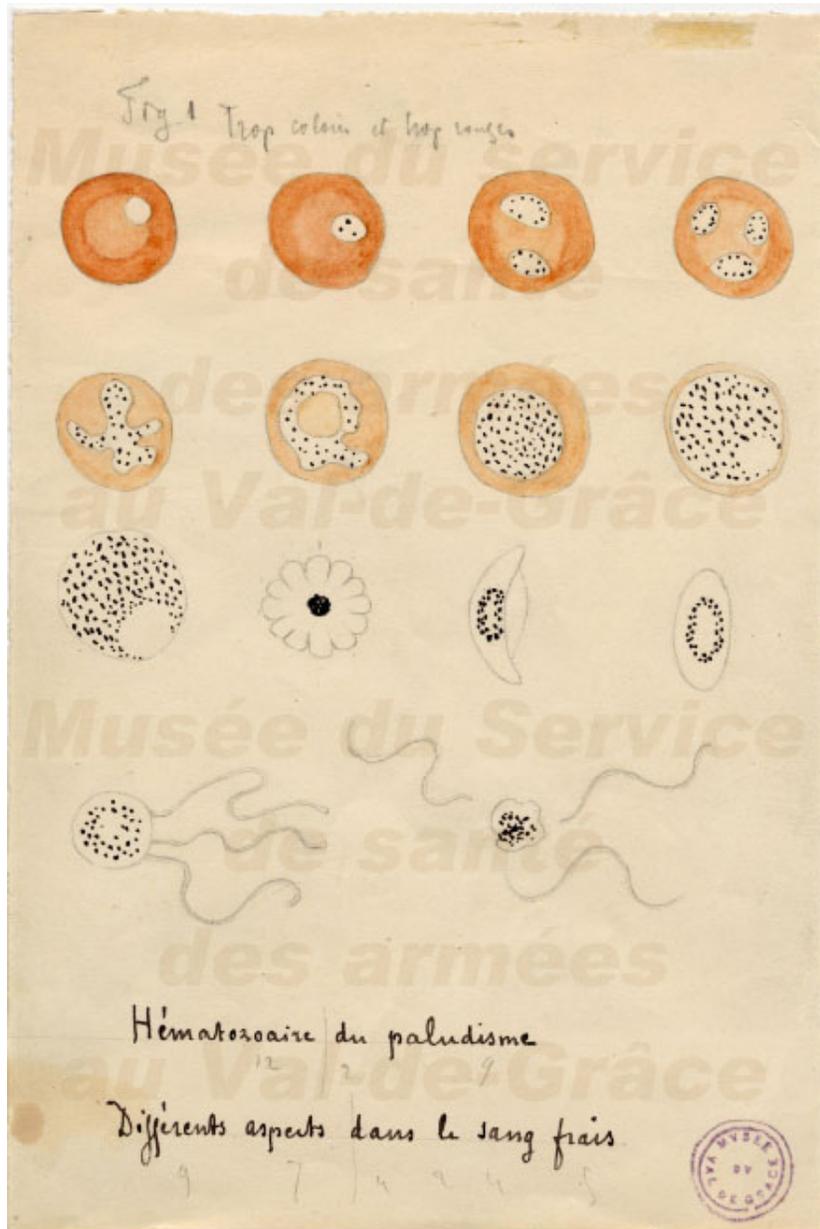


FIGURE 16 – Illustration par Laveran des différents stades du parasites. La dernière ligne présente un gamétocytes mâle présentant une exflagellation”



FIGURE 17 – Sir Ronald Ross

La confirmation du rôle des anophèles dans la transmission par R.Ross

- Ross entre au service médical de l'armée des Indes en 1881
- En 1894 il décide de conduire des expériences en Indes pour prouver les hypothèses de Laveran et Manson qui supposent les moustiques sont les vecteurs du paludisme.
- En 1897 Ross réussit à mettre en évidence le cycle du parasite dans le moustique.
- R.Ross reçoit le prix Nobel de physiologie et médecine en 1902

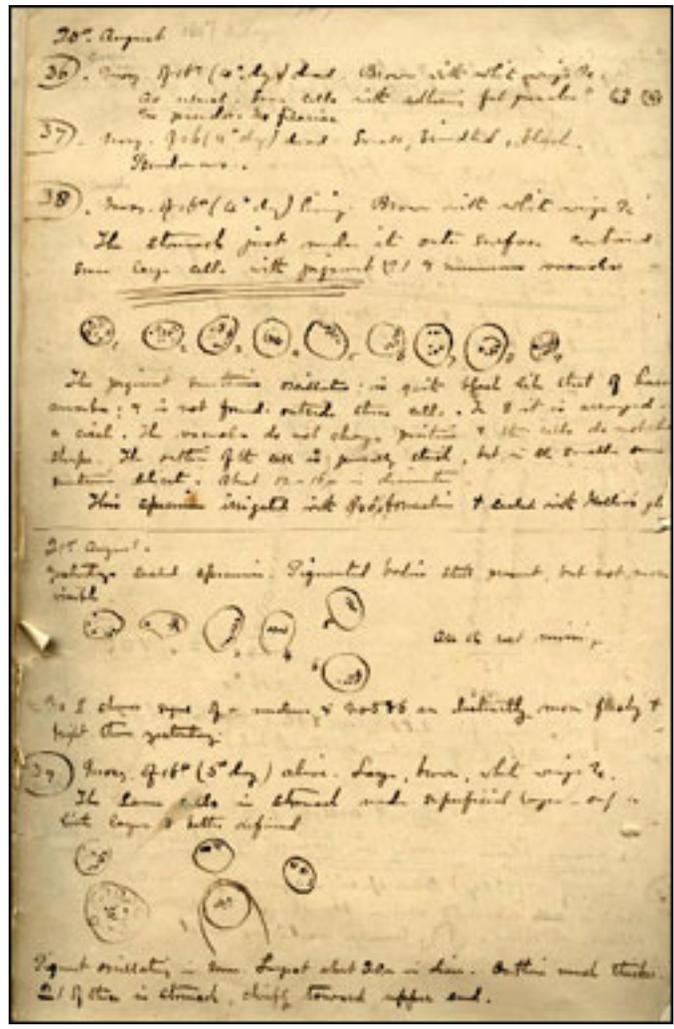


FIGURE 18 – La page du carnet de notes de Ross, enregistrant sa découverte du moustique de la Malaria, 20 août 1897.

### 3.3 Modélisation

On va faire, avec Ross, quelques hypothèses simplificatrices. On suppose que la population humaine est constante ainsi que celle des anophèles femelles. On admet une hypothèse d'homogénéité : à savoir que les humains et les moustiques sont également répartis. Autrement dit un moustique à une égale probabilité de piquer un humain déterminé.

La population des moustiques est divisée en deux compartiments fictifs : les

moustiques sains, on dira susceptibles, et les moustiques infectieux. On fait de même pour la population humaine.

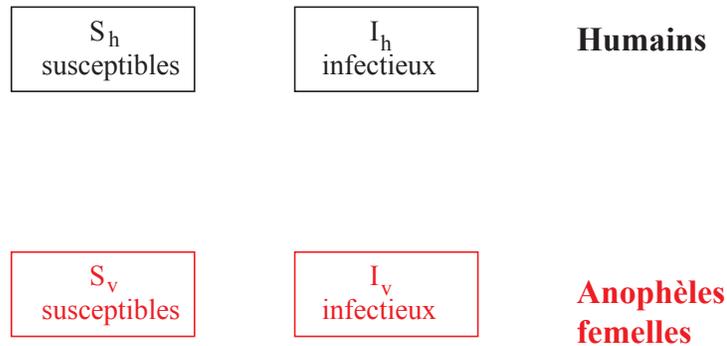


FIGURE 19 – Les compartiments

Ces hypothèses sont des simplifications. Sur l'épisode sur lequel on étudie la transmission on peut admettre que les populations sont approximativement constantes. De la même façon quand on écrit les équations du pendule on néglige les frottements et la résistance de l'air. On note  $S_h(t)$  et  $I_h(t)$  les populations respectives des humains dans le compartiment des susceptibles et des infectieux. On va écrire le bilan des transferts entre chaque compartiments. On considère un intervalle de temps  $\Delta t$ , supposé petit. Dans cet intervalle de temps on va écrire les mouvements de population entre chaque compartiment. Il y a ici quelques hypothèses cachées : on néglige le temps d'incubation, on fait également l'hypothèse implicite qu'il n'y a pas surinfection.

### 3.3.1 Evolution des infectieux humains

On va évaluer  $I_h(t + \Delta t)$ . On va utiliser constamment l'hypothèse d'homogénéité. A savoir que les moustiques vont piquer les humains de façon uniforme. Tout le monde recevra le même nombre de piqûres, qui dépendra de la population des moustiques.

**Ce qui entre** Ce sont les nouveaux infectieux.

- Pour devenir infectieux il faut avoir été piqué, en étant susceptible, par un moustique infectieux.
- Un moustique pique  $a$  humains par unité de temps.
- On suppose que la probabilité de devenir infectieux, après une piqûre infectante, est  $b_1$ .
- Il y a  $I_v(t)$  moustiques infectieux, ils vont induire  $a I_v \Delta t$  piqûres.
- Dans toutes ces piqûres, seules celles faites sur un humain susceptible produiront un nouvel infectieux. La proportion de susceptibles en est  $\frac{S_h}{H} = \frac{H - I_h}{H}$  où  $H$  est la population humaine constante.
- Par conséquent le nombre de nouveaux infectieux est donné par la proportion de piqûre sur les susceptibles, à savoir

$$b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} \Delta t$$

**Ce qui sort** Ce sont les infectieux qui guérissent et regagnent le compartiment des susceptibles. On fait donc l'hypothèse qu'il n'y a pas d'immunité.

- On suppose que la vitesse moyenne pour un individu de guérison est de  $\gamma_H$  par unité de temps. La mortalité est supposée égale à  $\mu_H$ . C'est le nombre de mort par individu par unité de temps.
- Par conséquent il disparaît  $(\gamma_H + \mu_H) I_h \Delta t$  infectieux soit par guérison, soit par décès.

**Bilan** Finalement

$$I_h(t + \Delta t) = I_h(t) + b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} \Delta t - (\gamma_H + \mu_H) I_h \Delta t$$

**Bilan des susceptibles** Comme la population est constante,  $S_h(t) = H - I_h(t)$  on a

$$S_h(t + \Delta t) = S_h(t) - b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} \Delta t + (\gamma_H + \mu_H) I_h \Delta t$$

En fait il suffit de connaître  $I_h(t)$  pour automatiquement connaître, par différence  $S_h(t)$ . La première relation peut aussi s'écrire

$$\frac{I_h(t + \Delta t) - I_h(t)}{\Delta t} = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h$$

En faisant tendre  $\Delta t$  vers 0 on obtient l'équation différentielle suivante

$$\frac{dI_h(t)}{dt} = \dot{I}_h(t) = b_1 a I_v(t) \frac{H - I_h(t)}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h(t)$$

que l'on écrit plus simplement, en omettant le temps  $t$  dans les fonctions  $I_h$  et  $I_v$

$$\dot{I}_h = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h \quad (4)$$

Cela se résume par le graphe dynamique

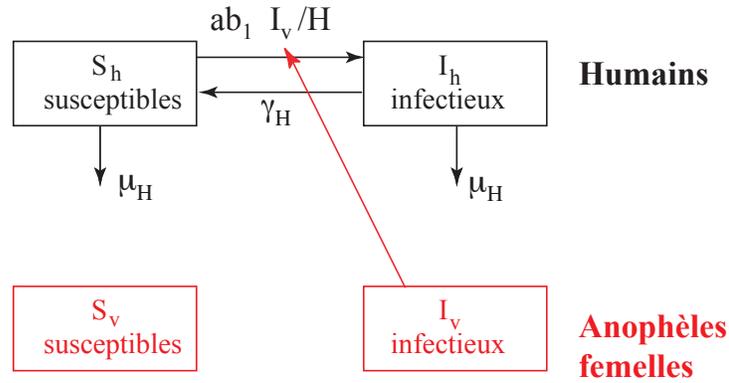


FIGURE 20 – Evolution chez l'humain

### 3.3.2 Evolution de la population des moustiques infectieux

Le principe est le même. Un nouveau moustique infectieux apparaîtra lors de la piqûre d'un moustique susceptible piquant un humain infectieux. La probabilité de s'infecter, pour le moustique piquant un hôte infectieux, étant  $b_2$ . On aura donc  $a S_v$  piqûres, dont  $a S_v \frac{I_h}{H}$  donneront lieu à un moustique infectieux. Si on note  $V$  la population vectorielle (anophèle femelles)  $S_v = V - I_v$ . On aura donc en introduisant la vitesse de guérison du moustique et sa mortalité

$$\dot{I}_v = b_2 a (V - I_v) \frac{I_h}{H} - (\gamma_V + \mu_V) I_v \quad (5)$$

Ce qui donne le graphe complet

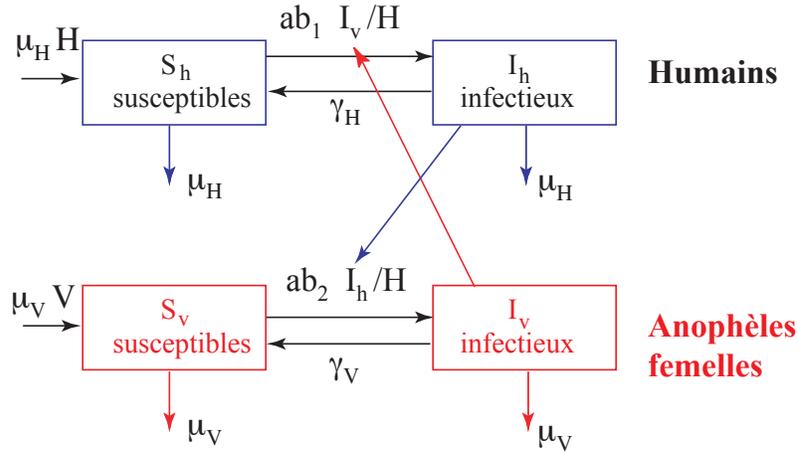


FIGURE 21 – Graphe complet de transmission du modèle de Ross

On voit que dans le compartiment des susceptibles humains, les décès sont  $\mu_H S_h$  et les naissances  $\mu_H H = \mu_H (S_h + I_h)$ . Les nouveaux-nés naissent susceptibles. C'est aussi une hypothèse implicite. Le gain dans le compartiment des susceptibles est en fait de  $\mu_H I_h$ , autrement dit  $\dot{S}_h = -\dot{I}_h$ . Ce qui est une autre façon de dire que la population  $H$  est constante :  $\dot{H} = 0$ .

### 3.3.3 Le modèle de Ross, forme finale

Nous avons obtenu un système d'équations différentielles

$$\begin{cases} \dot{I}_h = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h \\ \dot{I}_v = b_2 a (V - I_v) \frac{I_h}{H} - (\gamma_V + \mu_V) I_v \end{cases} \quad (6)$$

En épidémiologie ce sont souvent les pourcentages, autrement dit les prévalences, qui sont importantes. Comme la population est constante on va introduire le pourcentage d'individus infectieux :

$$x = \frac{I_h}{H} \quad \text{pour les humains et} \quad y = \frac{I_v}{V} \quad \text{pour les moustiques}$$

Comme  $H$  et  $V$  sont constants on a  $\dot{x} = \frac{\dot{I}_h}{H}$  et  $\dot{y} = \frac{\dot{I}_v}{V}$ . On prépare un peu le système (6)

$$\begin{cases} \dot{I}_h = b_1 a \frac{I_v}{V} V \left(1 - \frac{I_h}{H}\right) - (\gamma_H + \mu_H) I_h \\ \dot{I}_v = b_2 a V \left(1 - \frac{I_v}{V}\right) \frac{I_h}{H} - (\gamma_V + \mu_V) I_v \end{cases} \quad (7)$$

En divisant la première équation par  $H$  et la deuxième par  $V$ , en posant  $m = \frac{V}{H}$  on obtient

$$\begin{cases} \dot{x} = m a b_1 y (1 - x) - (\gamma_H + \mu_H) x \\ \dot{y} = b_2 a (1 - y) x - (\gamma_V + \mu_V) y \end{cases} \quad (8)$$

Pour obtenir le modèle final on fait encore deux approximations : la vitesse de guérison est l'inverse de la durée moyenne dans le statut d'infectieux. Autrement dit un individu infectieux reste en moyenne infectieux

$$\frac{1}{\gamma} \quad \text{unités de temps}$$

En particulier la mortalité est négligeable devant le temps de guérison chez les humains. Si l'on prend par mesure conservatrice entre 2 et 6 mois pour une guérison

$$\begin{aligned} \mu_H &\approx 1/(60 \times 365) \quad j^{-1} \approx 4.56 \cdot 10^{-5} \\ \text{et } \gamma_V &\approx 1/(2 \times 60) \quad j^{-1} \approx 0.008 \end{aligned}$$

$$\frac{\mu_V}{\gamma_V} \approx \frac{1}{360} \approx 0.0027$$

De même la durée de guérison du moustique est supposée négligeable devant l'espérance de vie du moustique. Dans toute la littérature entomologique on admet que le moustique reste infecté toute sa vie. On néglige donc  $\mu_H$  et  $\gamma_V$ . Ce qui donne enfin

$$\begin{cases} \dot{x} = m a b_1 y (1 - x) - \gamma x \\ \dot{y} = b_2 a (1 - y) x - \mu y \end{cases} \quad (9)$$

### 3.4 Notes historiques

Ce modèle a été publié dans le livre de Ross « prevention of malaria » paru en 1911 [?]. A partir de ce modèle Ross énonce un « mosquito theorem » . L'expression est celle de Ross. Ross pense alors clairement en terme de seuil critique, même s'il ne le précise pas, devançant ainsi les résultats de Kermack et McKendrick en 1924.

Ross reconnaît le rôle important joué par A. Laveran et P. Manson dans sa découverte.

Il développe une théorie mathématique de l'étude des maladies infectieuses : a priori pathometry et la théorie des happenings [?, ?, ?]. C'est le premier à essayer de développer une théorie des phénomènes épidémiques. Il fait aussi la remarque que les maladies vénériennes peuvent être modélisées de la même façon : the venereal diseases may be looked upon as metaxenous diseases in which the two sexes take the part of the two hosts. Metaxenous le mot utilisé par Ross réfère aux parasites qui passent une partie de leur vie chez un hôte et le reste dans un autre. Cette remarque et les concepts introduits deviendront la base de la modélisation des structures de contacts hétérogènes. (Hethcote et Yorke 1984, Lajmanovitch et Yorke, 1976)

En 1923 Alfred Lotka [?] étudiera complètement le modèle de Ross et en donnera un analyse mathématique exhaustive. Cette étude publiée dans « The American journal of Hygiene » sous le titre de « contribution to the analysis of malaria epidemiology » part I , II and III pp1-95

Le modèle de Ross anticipe sur le célèbre modèle des équations bien connue de Lotka-Volterra . Les équations de Lotka -Volterra modélisent les relations proies prédateurs et se présentent sous la forme

$$\begin{cases} \dot{x} = a x - b x y \\ \dot{y} = b x y - c y \end{cases} \quad (10)$$

Le théorème du moustique est un précurseur fameux théorème du seuil de Kermack et McKendrick en 1927.

## 4 Analyse mathématique du modèle de Ross

Dans cette section on va analyser mathématiquement le modèle de Ross. Cela va nous permettre de mettre en œuvre les différentes méthodes de stabilité vues dans le cours d'EDO. Il est à noter que le modèle de Ross avait été analysé par Lotka en 1923 [?] dans un article de 121 pages. Les méthodes récentes permettent de faire plus court.

### 4.1 Le modèle est bien posé

Le modèle de Ross est défini sur le domaine  $[0, 1]^2$

$$\begin{cases} \dot{x} = m a b_1 y (1 - x) - \gamma x \\ \dot{y} = b_2 a (1 - y) x - \mu y \end{cases}$$

En effet les nombres  $x$  et  $y$  sont des proportions.

On peut réécrire le modèle

$$\dot{X} = A(X) X$$

où

$$\dot{X} = \begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{bmatrix}$$

et

$$A(X) = \begin{bmatrix} -\gamma & m a b_1 (1 - x) \\ b_2 a (1 - y) & -\mu \end{bmatrix}$$

La matrice  $A(X)$  est une matrice de Metzler, quand  $0 \leq x \leq 1$  et  $0 \leq y \leq 1$ . Elle laisse donc invariant l'orthant positif.

Quand  $x = 1$  alors  $\dot{x} = -\gamma < 0$ . Une trajectoire positive ne peut quitter le carré unité par la frontière  $x = 1$ .

Quand  $y = 1$  alors  $\dot{y} = -\mu < 0$ . Une trajectoire positive ne peut quitter le carré unité par la frontière  $y = 1$ .

Le carré unité est positivement invariant par le système (9).

## 4.2 Les points d'équilibres

On a un équilibre évident  $(0, 0)^T$  que l'on appellera l'équilibre sans maladie ou encore DFE (disease free equilibrium).

Les équations d'un équilibre  $(\bar{x}, \bar{y})^T$  sont données par

$$\begin{aligned} m a b_1 \bar{y} (1 - \bar{x}) &= \gamma \bar{x} \\ b_2 a (1 - \bar{y}) \bar{x} &= \mu \bar{y} \end{aligned} \quad (11)$$

Tout d'abord on remarque, en utilisant ces deux relations, que l'on a l'équivalence  $\bar{x} = 0 \iff \bar{y} = 0$ . Ce qui entraîne  $\bar{x} \neq 0 \iff \bar{y} \neq 0$ . On suppose donc que  $\bar{x} \neq 0$  et  $\bar{y} \neq 0$ .

On en déduit en multipliant les deux équations et en simplifiant

$$m a^2 b_1 b_2 (1 - \bar{x}) (1 - \bar{y}) = \gamma \mu \quad (12)$$

On remarque également que  $\bar{x} \neq 1$  et  $\bar{y} \neq 1$ . De la première équation on tire

$$\bar{y} = \frac{\gamma \bar{x}}{m a b_1 (1 - \bar{x})}$$

En introduisant cette formule dans la deuxième équation, on obtient

$$b_2 a \frac{m a b_1 (1 - \bar{x}) - \gamma \bar{x}}{m a b_1 (1 - \bar{x})} \bar{x} = \mu \frac{\gamma \bar{x}}{m a b_1 (1 - \bar{x})}$$

On peut simplifier par  $\bar{x} \neq 0$  et on obtient

$$\bar{x} = \frac{\frac{m a^2 b_1 b_2}{\mu \gamma} - 1}{\frac{m a^2 b_1 b_2}{\mu \gamma} + \frac{b_2 a}{\mu}}$$

De la même façon, un calcul similaire donne

$$\bar{y} = \frac{\frac{m a^2 b_1 b_2}{\mu \gamma} - 1}{\frac{m a^2 b_1 b_2}{\mu \gamma} + \frac{m b_1 a}{\gamma}}$$

L'équation différentielle (9) dans  $\mathbb{R}^2$ , admet toujours deux équilibres si la relation suivante est vérifiée  $\frac{m a^2 b_1 b_2}{\mu \gamma} \neq 1$ . Sinon les deux équilibres coïncident au DFE. Mais nous ne considérons que le domaine biologique donné par le carré unité. On va poser

$$\mathcal{R}_0 = \frac{m a^2 b_1 b_2}{\mu \gamma}$$

Pour que l'équilibre  $(\bar{x}, \bar{y}) \in [0, 1]^2$  il est nécessaire que  $\mathcal{R}_0 \leq 1$ . Pour que l'équilibre  $(\bar{x}, \bar{y}) \in [0, 1]^2$  et  $(\bar{x}, \bar{y}) \neq (0, 0)$  il est nécessaire que  $\mathcal{R}_0 > 1$ .

Il est clair sur les formules de  $\bar{x}$  et  $\bar{y}$  que  $\bar{x} < 1$  et  $\bar{y} < 1$ .

En conclusion

- $\mathcal{R}_0 \leq 1$  est équivalent à l'existence d'un unique équilibre dans  $[0, 1]^2$ , le DFE.
- Il existe, dans le carré unité ouvert, un autre équilibre si et seulement si  $\mathcal{R}_0 > 1$ . On l'appelle l'équilibre endémique.

### 4.3 Analyse de la stabilité des équilibres par Poincaré-Lyapunov

La matrice Jacobienne du système (9) en  $(x, y)$  est donnée par

$$J(x, y) = \begin{bmatrix} -\gamma - m a b_1 y & m a b_1 (1 - x) \\ b_2 a (1 - y) & -\mu - b_2 a x \end{bmatrix} \quad (13)$$

La Jacobienne au DFE est

$$J(0, 0) = \begin{bmatrix} -\gamma & m a b_1 \\ b_2 a & -\mu \end{bmatrix} \quad (14)$$

Sa trace est négative. Ses racines auront toutes des partie réelles strictement négative si et seulement si son déterminant est strictement positif, i.e., si  $\det(J(DFE)) > 0$ .

$$m a^2 b_1 b_2 > \gamma \mu \iff \mathcal{R}_0 < 1$$

L'équilibre endémique (EE) existe dans la carré unité ouvert si et seulement si  $\mathcal{R}_0 > 1$ . La Jacobienne en EE vaut

$$J(\bar{x}, \bar{y}) = \begin{bmatrix} -\gamma - m a b_1 \bar{y} & m a b_1 (1 - \bar{x}) \\ b_2 a (1 - \bar{y}) & -\mu - b_2 a \bar{x} \end{bmatrix} \quad (15)$$

La trace est évidemment négative. Calculons le déterminant.

En se servant des équations 11 on obtient, en tenant compte du fait que  $\bar{x} \neq 0$  et  $\bar{y} \neq 0$ ,

$$-\gamma - m a b_1 \bar{y} = -m a b_1 \frac{\bar{y}}{\bar{x}}$$

et

$$-\mu - b_2 a \bar{x} = -b_2 a \frac{\bar{x}}{\bar{y}}$$

D'où

$$J(\bar{x}, \bar{y}) = \begin{bmatrix} -m a b_1 \frac{\bar{y}}{\bar{x}} & m a b_1 (1 - \bar{x}) \\ b_2 a (1 - \bar{y}) & -b_2 a \frac{\bar{x}}{\bar{y}} \end{bmatrix} \quad (16)$$

On en déduit

$$\det(J(\bar{x}, \bar{y})) = m a^2 b_1 b_2 - m a^2 b_1 b_2 (1 - \bar{x}) (1 - \bar{y}) = m a^2 b_1 b_2 - \gamma \mu$$

Soit

$$\det(J(\bar{x}, \bar{y})) = \gamma \mu (\mathcal{R}_0 - 1) > 0$$

L'équilibre endémique est asymptotiquement stable.

Pour résumer

- Si  $\mathcal{R}_0 < 1$ , il n'y a dans le carré unité que le DFE qui est asymptotiquement stable.
- Si  $\mathcal{R}_0 > 1$ , le DFE est instable et il existe un équilibre endémique qui est asymptotiquement stable.

On ne peut conclure qu'à la stabilité locale et on ne sait rien sur le cas critique quand  $\mathcal{R}_0 = 1$ .

#### 4.4 Stabilité globale du DFE quand $\mathcal{R}_0 \leq 1$

On utilise les notations standard suivantes :

si  $x \in \mathbb{R}^n$  est un vecteur on désigne par  $x_i$  sa  $i$ -ème composante.

**Définition 4.1** On définit un ordre sur  $\mathbb{R}^n$  par  $x \geq y$  si pour tout indice  $i$  on a l'inégalité  $x_i \geq y_i$

Il est facile de voir que cette relation est une relation d'ordre qui fait de  $\mathbb{R}^n$  un espace vectoriel ordonné.

On note  $\mathbb{R}_+^n$  l'orthant positif. On a l'équivalence  $x \geq y$  et  $x - y \in \mathbb{R}_+^n$ , en particulier

$$x \geq 0 \iff \text{pour tout indice } i \text{ on a } x_i \geq 0$$

La notation  $x > 0$  signifie  $x \geq 0$  et  $x \neq 0$

On notera  $x \gg 0$  si  $x$  est dans l'intérieur de  $\mathbb{R}_+^n$  soit

$$x \gg 0 \iff \text{pour tout indice } i \text{ on a } x_i > 0$$

De même on étend ces notations aux matrices en assimilant l'espace vectoriel des matrices  $M(n, n, \mathbb{R})$  avec  $\mathbb{R}^{n^2}$ . On note  $A \geq B$  si pour tout couple d'indices  $(i, j)$  on a  $a_{i,j} \geq b_{i,j}$  et l'on a l'analogue pour  $A > B$  et  $A \gg B$ .

On a les relations

$$\begin{bmatrix} -\gamma & mab_1(1-x) \\ b_2a(1-y) & -\mu \end{bmatrix} \leq \begin{bmatrix} -\gamma & mab_1 \\ b_2a & -\mu \end{bmatrix}$$

Soit

$$A(X) \leq J(DFE) = A(0)$$

La matrice  $J(DFE)$  est stable. Il existe un vecteur

$$c^T = [b_2a, \gamma] \gg 0$$

tel que

$$c^T A(0) = [0, \gamma\mu(\mathcal{R}_0 - 1)] < 0$$

On considère la fonction de Lyapunov sur le carré unité définie par

$$V(x, y) = \langle c|X \rangle = b_2ax + \gamma y$$

Cette fonction est bien continue et définie positive sur le carré unité.

On a, en tenant compte du fait que les vecteurs  $c$  et  $X$  sont positifs,

$$\dot{V} = \langle c|\dot{X} \rangle = \langle c|A(X)X \rangle \leq \langle c|A(0)X \rangle = \langle A(0)^T c|X \rangle \leq 0$$

Le DFE est stable. Pour montrer la stabilité asymptotique globale on va utiliser le principe de Lasalle

$$\dot{V} = \langle A(X)^T c|X \rangle = \left\langle \begin{bmatrix} -b_2ay \\ \gamma\mu(\mathcal{R}_0 - 1 - \mathcal{R}_0x) \end{bmatrix} \middle| \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} \right\rangle$$

Soit

$$\dot{V} = -(b_2 a + \gamma \mu \mathcal{R}_0) x y + \gamma \mu (R_0 - 1) y \leq 0$$

L'ensemble des points où  $\dot{V}$  s'annule est constitué des ensembles  $\{x = 0\}$  et  $\{y = 0\}$ . Autrement dit les demi-axes de coordonnées. On a déjà vu que si

Si  $x = 0$  alors  $\dot{x} = m a b_1 y = 0$ . Pour que la trajectoire reste dans l'ensemble  $\{x = 0\}$  il faut  $y = 0$ . De même si  $y = 0$  alors  $\dot{y} = b_2 a x$  et pour que la trajectoire reste dans l'ensemble  $\{y = 0\}$  il faut  $x = 0$ .

Finalement le seul ensemble invariant contenu dans l'ensemble des  $X$  tels que  $\dot{V}(X) = 0$  est  $(0, 0)$ , le DFE.

Cela prouve que le DFE est globalement asymptotiquement stable sur le carré unité.

#### 4.5 Stabilité globale de l'équilibre endémique quand $\mathcal{R}_0 > 1$

On suppose  $\mathcal{R}_0 > 1$ . On sait qu'il existe un EE  $(\bar{x}, \bar{y})$ . On va changer de coordonnées par translation

$$x_{\text{new}} = x_{\text{old}} - \bar{x} \quad \text{et} \quad y_{\text{new}} = y_{\text{old}} - \bar{y}$$

Soit encore

$$x_{\text{old}} = x_{\text{new}} + \bar{x} \quad \text{et} \quad y_{\text{old}} = y_{\text{new}} + \bar{y}$$

Comme  $\dot{x}_{\text{new}} = \dot{x}_{\text{old}}$  et  $\dot{y}_{\text{new}} = \dot{y}_{\text{old}}$

On a

$$\begin{cases} \dot{x}_{\text{new}} = m a b_1 (y_{\text{new}} + \bar{y}) (1 - x_{\text{new}} - \bar{x}) - \gamma (x_{\text{new}} + \bar{x}) \\ \dot{y}_{\text{new}} = b_2 a (1 - y_{\text{new}} - \bar{y}) (x_{\text{new}} + \bar{x}) - \mu (y_{\text{new}} + \bar{y}) \end{cases}$$

On va maintenant, utiliser simplement  $x$  et  $y$  pour  $x_{\text{new}}$  et  $y_{\text{new}}$ . Ce qui donne

le système

$$\begin{cases} \dot{x} = m a b_1 (y + \bar{y}) (1 - x - \bar{x}) - \gamma (x + \bar{x}) \\ \dot{y} = b_2 a (1 - y - \bar{y}) (x + \bar{x}) - \mu (y + \bar{y}) \end{cases}$$

Soit encore

$$\begin{cases} \dot{x} = m a b_1 \bar{y} (1 - \bar{x}) - \gamma \bar{x} + m a b_1 (1 - x - \bar{x}) y - m a b_1 \bar{y} x - \gamma x \\ \dot{y} = b_2 a (1 - \bar{y}) \bar{x} - \mu \bar{y} + b_2 a (1 - y - \bar{y}) x - b_2 a \bar{x} y - \mu y \end{cases}$$

En tenant compte du fait que  $(\bar{x}, \bar{y})$  est un équilibre on obtient finalement le système, centré à l'équilibre endémique (i.e.,  $x = 0$  et  $y = 0$  dans les nouvelles coordonnées.

$$\begin{cases} \dot{x} = -(m a b_1 \bar{y} + \gamma) x + m a b_1 (1 - x - \bar{x}) y \\ \dot{y} = b_2 a (1 - y - \bar{y}) x - (b_2 a \bar{x} + \mu) y \end{cases}$$

Que l'on peut encore écrire

$$\begin{cases} \dot{x} = -m a b_1 \frac{\bar{y}}{\bar{x}} x + m a b_1 (1 - x - \bar{x}) y \\ \dot{y} = b_2 a (1 - y - \bar{y}) x - b_2 a \frac{\bar{x}}{\bar{y}} y \end{cases} \quad (17)$$

On voit tout de suite qu'il y a eux équilibres :  $(0, 0)$  i.e., l'EE et  $(-\bar{x}, -\bar{y})$  le DFE, tout deux exprimés dans les nouvelles coordonnées.

Il faut faire attention que ce système n'a plus des coordonnées positives. En effet

$$-\bar{x} \leq x \leq 1 - \bar{x} \quad \text{et} \quad -\bar{y} \leq y \leq 1 - \bar{y}$$

On écrit ce système sous la forme

$$\dot{X} = A(X) X$$

où la matrice  $A(X)$  est maintenant

$$A(X) = \begin{bmatrix} -m a b_1 \frac{\bar{y}}{\bar{x}} & m a b_1 (1 - x - \bar{x}) \\ b_2 a (1 - y - \bar{y}) & -b_2 a \frac{\bar{x}}{\bar{y}} \end{bmatrix}$$

Comme  $(1 - x - \bar{x}) = 1 - x_{\text{old}} \geq 0$  et  $(1 - y - \bar{y}) = 1 - y_{\text{old}} \geq 0$  la matrice  $A(X)$  est encore une matrice de Metzler.

Comme dans le paragraphe précédent on va choisir un vecteur  $c \gg 0$  tel que  $c^T A(X) < 0$ . Soit

$$c^T = \left[ a b_2 \quad , \quad m a b_1 \frac{\bar{y}}{\bar{x}} \right]$$

On a alors

$$c^T A(X) = \left[ -m a^2 b_1 b_2 \frac{\bar{y}}{\bar{x}} (y + \bar{y}) \quad , \quad -m a^2 b_1 b_2 (x + \bar{x}) \right] \leq 0$$

Le vecteur  $c^T A(X) \ll 0$  en tout point différent du DFE.

On choisit pour fonction de Lyapunov pour le système (17)

$$V(X) = \langle c | |X| \rangle = a b_2 |x| + m a b_1 \frac{\bar{y}}{\bar{x}} |y|$$

On considère la fonction  $\varepsilon_x$  sur  $\mathbb{R}$  définie par

$$\varepsilon_x = \begin{cases} -1 & \text{si } x < 0, \\ 0 & \text{si } x = 0, \\ 1 & \text{si } x > 0. \end{cases}$$

Avec cette fonction  $|x| = \varepsilon_x x$ . Par conséquent

$$\dot{V}(X) = a b_2 \varepsilon_x \dot{x} + m a b_1 \frac{\bar{y}}{\bar{x}} \varepsilon_y \dot{y}$$

Si  $x$  est vecteur de  $\mathbb{R}^n$ , on note  $\text{diag}(x)$  la matrice diagonale  $n \times n$ , dont la diagonale est constituée des composantes de  $x$ . Ainsi

$$|X| = \text{diag}(\varepsilon_x, \varepsilon_y) X.$$

On peut alors écrire

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= \left\langle c \left| \begin{bmatrix} \varepsilon_x \dot{x} \\ \varepsilon_y \dot{y} \end{bmatrix} \right. \right\rangle = \left\langle c \left| \text{diag}(\varepsilon_x, \varepsilon_y) A(X) X \right. \right\rangle = \\ &= \left\langle c \left| \text{diag}(\varepsilon_x, \varepsilon_y) A(X) \text{diag}(\varepsilon_x, \varepsilon_y) |X| \right. \right\rangle = \\ &= \left\langle \text{diag}(\varepsilon_x, \varepsilon_y) A(X)^T \text{diag}(\varepsilon_x, \varepsilon_y) c \left| |X| \right. \right\rangle \end{aligned}$$

D'où

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= m a^2 b_1 b_2 \frac{\bar{y}}{\bar{x}} [-1 + \varepsilon_x \varepsilon_y (1 - y - \bar{y})] |x| + \\ &= m a^2 b_1 b_2 [-1 + \varepsilon_x \varepsilon_y (1 - x - \bar{x})] |y| \leq \\ &= -m a^2 b_1 b_2 (y + \bar{y}) |x| - m a^2 b_1 b_2 (x + \bar{x}) |y| \leq 0 \end{aligned}$$

Comme  $0 \leq x + \bar{x} \leq 1$  et  $0 \leq y + \bar{y} \leq 1$ , les coefficients de  $|x|$  et  $|y|$  sont négatifs. On a prouvé  $\dot{V} \leq 0$

On cherche les points où  $\dot{V}(X) = 0$ . On trouve deux points :  $(0, 0)$  et  $(-\bar{x}, -\bar{y})$ . Autrement respectivement l'EE et le DFE exprimés dans les nouvelles coordonnées.

D'après le principe de Lasalle toutes les trajectoires convergent vers ces deux points. On va montrer que si  $\mathcal{R}_0 > 1$  alors toute trajectoire, non issue du DFE, ne converge pas vers le DFE. En fait le DFE est répulsif.

Pour cela on considère la fonction  $W(x, y) = a b_2 x + \gamma y$  et le système original

$$\begin{cases} \dot{x} = m a b_1 y (1 - x) - \gamma x \\ \dot{y} = b_2 a (1 - y) x - \mu y \end{cases}$$

Alors

$$\dot{W}(X) = (m a^2 b_1 b_2 - \gamma \mu) y - a b_2 (m a b_1 + \gamma) x y$$

On voit que si

$$0 < x < \frac{m a^2 b_1 b_2 - \gamma \mu}{a b_2 (m a b_1 + \gamma)}$$

La fonction  $W(x, y)$  est croissante sur les trajectoires. Cela signifie que dans le triangle  $\mathcal{T}$  défini par les relations

$$\mathcal{T} = \left\{ (x, y) \mid x \geq 0 \quad y \geq 0 \quad a b_2 x + \gamma y + \frac{m a^2 b_1 b_2 - \gamma \mu}{(m a b_1 + \gamma)} \leq 0 \right\}$$

toutes les trajectoires, non issues de  $(0, 0)$  s'éloignent de l'origine.

On a donc prouvé que toutes les trajectoires démarrant dans le carré unité moins l'origine convergent vers l'EE. Il est donc globalement asymptotiquement stable. Le théorème de Ross est démontré.

## 4.6 Le mosquito theorem

**Théorème 4.1 :**

1. Si  $\mathcal{R}_0 \leq 1$  alors il existe un seul équilibre pour le modèle de Ross, et toutes les trajectoires tendent asymptotiquement vers cet équilibre. Cela signifie que la maladie disparaît.
2. Si  $\mathcal{R}_0 > 1$  alors il existe un unique équilibre endémique  $(x_e, y_e)$  du modèle de Ross qui est globalement asymptotiquement stable. Cela signifie que la maladie va tendre vers un équilibre endémique donné par

$$x_e = \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0 + \frac{b_2 a}{\mu}}$$

$$y_e = \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0 + \frac{m b_1 a}{\gamma}}$$

## 4.7 Interprétations biologiques

L'intérêt de  $\mathcal{R}_0$  est qu'il s'exprime en termes entomologiques. Le terme  $m$  est la densité vectorielle, c'est à dire la rapport vecteur/hôte.  $a$  est la probabilité par unité de temps (usuellement le jour) pour qu'un moustique se nourrisse sur un hôte humain. C'est le « man-biting habit » de MacDonald.

On peut écrire  $\mathcal{R}_0$  sous la forme

$$\mathcal{R}_0 = \frac{m a^2}{\mu} \frac{b_1 b_2}{\gamma}$$

La quantité  $m a^2 \frac{1}{\mu}$  qui résume la contribution entomologique à  $\mathcal{R}_0$  s'appelle la capacité vectorielle. que l'on notera  $C_V$ . Si  $D_1$  est la durée moyenne d'une infection (donc égale à  $\frac{1}{\gamma}$ ) on obtient

$$\mathcal{R}_0 = C_V b_1 b_2 D_1$$

Pour éradiquer la paludisme il faut pouvoir ramener  $\mathcal{R}_0$  en dessous de 1. Il faut donc diminuer la capacité vectorielle en dessous d'une valeur critique. Par ailleurs une durée plus longue de la période infectieuse chez l'homme entraîne une capacité vectorielle critique moindre. Cela pourrait expliquer l'existence d'endroits où *Plasmodium vivax* est endémique et où *Plasmodium falciparum* ne l'est pas.

Le nombre de reproduction de base a une interprétation biologique simple. Il s'agit du nombre moyen de cas secondaires produit par un individu infectieux pendant sa période d'infectiosité, quand il est introduit dans une population de susceptibles. On peut le voir facilement :

Soit un humain infectieux. Sa durée d'infectiosité est  $1/\gamma$ , il reçoit  $ma$  piqûres par unité de temps, de celle-ci une proportion de  $b_2$ , contamineront les moustiques. Cet humain a donc créé

$$m a b_2 \frac{1}{\gamma}$$

moustiques infectieux. Ces moustiques vivront pendant  $1/\mu$ , et piqueront  $a$  humains par unité de temps, sur ces piqûres une proportion  $b_1$  sera infectante. En tout on obtient comme humains infectieux secondaires, à partir du premier cas :

$$m a b_1 \frac{1}{\gamma} a \frac{1}{\mu} b_2$$

Ce qui est bien  $\mathcal{R}_0$ . On comprend de façon heuristique que si  $\mathcal{R}_0 > 1$  alors la maladie pourra s'établir et que au contraire si  $\mathcal{R}_0 \leq 1$  alors la maladie va s'éteindre.

## 5 Mille et un modèles

Le titre de cette section est empruntée à l'article éponyme

«a thousands and one epidemic model» [?]. Avant de regarder la façon d'obtenir 1001 modèles on va revenir sur le grand classique modèle SIR de Kermack et McKendrick.

## 5.1 Le modèle Kermack- McKendrick

C'est le modèle le plus connu. Il est du à A.G. McKendrick et W.O. Kermack et a été publié en 1927. Il est très célèbre par l'introduction explicite de la notion de seuil. voir Feller pp 450. [?]

Dans ce papier Kermack et McKendrick donnent clairement leur hypothèses. La population est constante. La raison invoquée est que la durée d'une épidémie est courte relativement à la durée de vie d'un individu. Les changements démographiques ne sont pas pris en compte. Ils supposent que les individus sont également susceptibles et qu'une infection conduit soit au décès soit confère une complète immunité.

Nous rappelons ce modèle

$$\begin{cases} \dot{S} &= -\beta S I \\ \dot{I} &= \beta S I - \gamma I \\ \dot{R} &= \gamma I \end{cases} \quad (18)$$

Dans ce modèle  $S$  désigne la densité de la population des susceptibles,  $I$  celle des infectieux et  $R$  ceux des « removed », c'est à dire les immunisés ou morts, autrement dit ceux qui ont cessé de transmettre l'infection. Quand on parle de densité cela peut-être une densité relative, par exemple un pourcentage ou une densité par unité de surface . . . Dans le papier original il s'agit d'un nombre par unité de surface.

Comme la population est constante, il suffit de considérer et de résoudre les deux premières équations qui ne dépendent que de  $S$  et  $I$ , puis de faire  $R = N - S - I$

$$\begin{cases} \dot{S} &= -\beta S I \\ \dot{I} &= \beta S I - \gamma I \end{cases} \quad (19)$$

Ce système est considéré sur le simplexe

$$\Delta = \{0 \leq S \leq N; 0 \leq I \leq N; 0 \leq S + I \leq N\}$$

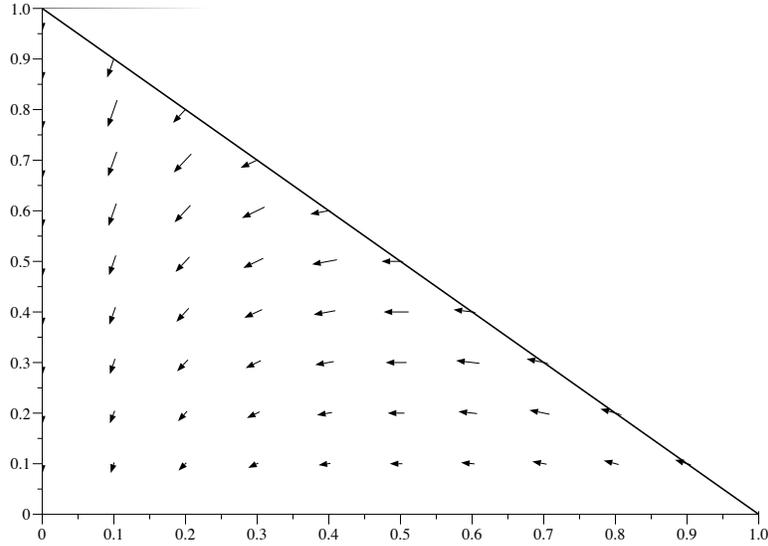


FIGURE 22 – Champ de vecteurs du système (19)

Même si on ne sait pas intégrer cette équation différentielle on peut décrire son comportement. En effet on a

$$\dot{I} = -\dot{S} - \gamma I = -\dot{S} + \frac{\gamma}{\beta} \frac{\dot{S}}{S}$$

Autrement dit la fonction  $I + S - \frac{\gamma}{\beta} \log S$  est une intégrale première, ce qui signifie sa dérivée le long d'une trajectoire de l'EDO est constante, soit encore

$$I = \frac{\gamma}{\beta} \log S - S + C$$

Considérons une population de susceptibles, dans laquelle on introduit petit nombre d'infectieux  $\varepsilon$ . C'est par exemple le cas quand  $N$  est grand et on introduit un infectieux. La condition initiale est  $(N, \varepsilon)$ . La pente de la courbe en  $(N, 0)$  est  $\frac{\gamma}{\beta N} - 1$ . La pente du champ est proche de cette valeur par continuité.

Les trajectoires sont sur la famille de courbes, dans le plan  $(x, y)$  d'équations  $y = \frac{\gamma}{\beta} \log x - x + k$ . Il est facile voir que ces courbes sont croissantes de 0 à  $\frac{\gamma}{\beta}$  et décroissantes ensuite.

Les trajectoires du système sont sur ces courbes. Les trajectoires du systèmes décrivent ces courbes avec  $S$  décroissant.

On note

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$$

Si  $\mathcal{R}_0 \leq 1$  le champ est sortant sur le segment  $[0, N]$  de l'axe des  $S$ . Si  $\mathcal{R}_0 > 1$  alors le champ est sortant sur le segment  $[0, 1/\mathcal{R}_0]$ , rentrant sur  $[1/\mathcal{R}_0, N]$ . Dans le cas  $\mathcal{R}_0 > 1$ , l'introduction d'un infecté dans une population de susceptibles  $N = S_0 > \frac{1}{\mathcal{R}_0}$  déclenche une épidémie. Sinon si  $\mathcal{R}_0 \leq 1$  l'épidémie s'éteint. C'est le théorème du seuil.

La trajectoire du système varie de la condition initiale, proche de  $(N, 0)$ , point singulier du système, au point  $S_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$ . Quand  $\mathcal{R}_0 \leq 1$  alors  $S_\infty = N$  quand  $\mathcal{R}_0 > 1$ ,  $S_\infty > 0$  est ce qui reste de susceptibles après l'épidémie, le reste de la population est composé d'individus immuns (ou morts) dans le compartiment  $R$ . Par passage à la limite sur l'intégrale première (pour  $t \rightarrow \pm\infty$ ) on a

$$S + I - \frac{\gamma}{\beta} \log S = \text{constante} = N - \frac{\gamma}{\beta} \log N = S_\infty - \frac{\gamma}{\beta} \log S_\infty$$

Cette équation donne la taille finale de l'épidémie.

$$R_\infty = N - S_\infty$$

La taille maximale de l'épidémie, i.e.  $I_{\max}$  vaut

$$I_{\max} = N - \frac{\gamma}{\beta} \log N - \frac{\gamma}{\beta} + \frac{\gamma}{\beta} \log \frac{\gamma}{\beta}$$

Puisque  $S = \frac{\gamma}{\beta}$  en  $I_{\max}$

Ces relations permettent d'estimer les paramètres du système. Si on connaît la taille de la population ( $N$ ), les susceptibles initiaux ( $S_0$ ), ainsi que les susceptibles à la fin de l'épidémie ( $S_\infty$ ) on a alors d'après la relation précédente

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

En connaissant le pic de l'épidémie, ou la fin de l'épidémie on peut estimer  $\frac{\beta}{\gamma}$ . Comme en général on connaît la valeur moyenne pour passer du stade d'infectieux à celui de « removed », on estime  $\gamma$  et donc on estime aussi  $\beta$ .

### 5.1.1 Une application : l'épidémie de peste à Eyam

Une fonction

function y=KMCK(P)

```
T=[0:0.5:3,4];
Sdata=[254;235;201;153.5;121;108;97;103];
Idata=[7;14.5;22;29;21;8;8;0];
Z=[Sdata,Idata];
x0=[254;7];
t0=0;
```

```
sol=ode(x0,t0,T,kermac);
y=Z-sol';
y=y(:);
```

```
function xdot=kermac(t,x,P)
xdot(1)=-P(1)*x(1)*x(2);
xdot(2)=P(1)*x(1)*x(2)-P(2)*x(2);
```

On cherche alors les paramètres à l'aide des éléments initiaux et finaux. La période d'infection est de 11 jours, soit 11/30 en mois. On en déduit  $\gamma$ , puis ensuite  $\beta$

```
-->S0=254;I0=7;Sinf=83;
```

```
-->gamovbet=(S0+I0-Sinf)/(log(S0)-log(Sinf))
gamovbet =
```

```
159.14261
```

```
-->gam=1/(11*1/30)
```

```
gam =
```

```
2.7272727
```

```
-->gam=1/(11*1/30.5)
```

```
gam =
```

```
2.7727273
```

```
-->bet=gam/gamovbet
```

```
bet =
```

```
0.0174229
```

Puis on trace la courbe théorique et celle des mesures par les commandes

```
--T1=[0:0.01:5];
-->x0=[254;7];
--> t0=0;
--> P=[bet ; gam];
--sol2=ode(x0,t0,T1,kermac);
-->plot2d(sol2(1,:)',sol2(2,:)','style=2)
-->plot2d(Sdata,Idata,style=-2)
```

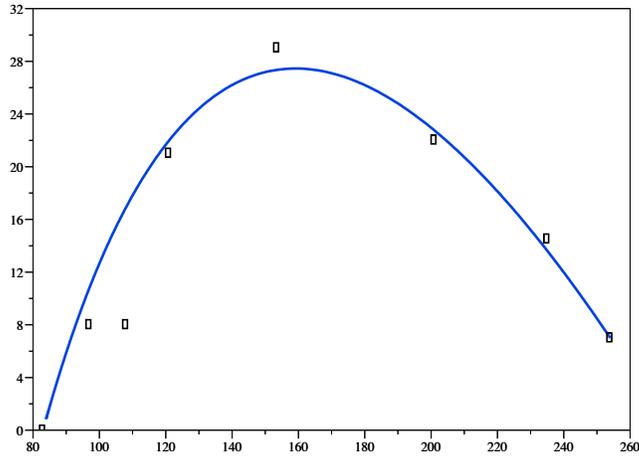


FIGURE 23 – Courbe théorique et mesure

On peut essayer d'estimer les paramètres par une méthode de moindres carrés  
On construit la fonction

```
function y=KMCK(P)
T=[0:0.5:3,4];
Sdata=[254;235;201;153.5;121;108;97;103];
Idata=[7;14.5;22;29;21;8;8;0];
Z=[Sdata,Idata];
x0=[254;7];
t0=0;
sol=ode(x0,t0,T,kermac);
y=Z-sol';
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
function xdot=kermac(t,x,P)
xdot(1)=-P(1)*x(1)*x(2);
xdot(2)=P(1)*x(1)*x(2)-P(2)*x(2);

-->%ODEOPTIONS=[1,0,0,%inf,0,2,3000,12,5,0,-1,-1]
%ODEOPTIONS =
    column 1 to 11

! 1. 0. 0. Inf 0. 2. 3000. 12. 5. 0. - 1. !
    column 12

! - 1. !
-->[f,opt]=leastsq(KMCK,[0;1])
opt =
```

```
! 0.0186324 !
! 3.0881798 !
f =
258.70474
```

Si on compare l'erreur avec l'autre méthode

```
-->sum(( [Sdata,Idata]-sol1') .^2)
ans =
428.87223
```

C'est moins bon. Quand on dessine les courbes on comprend pourquoi

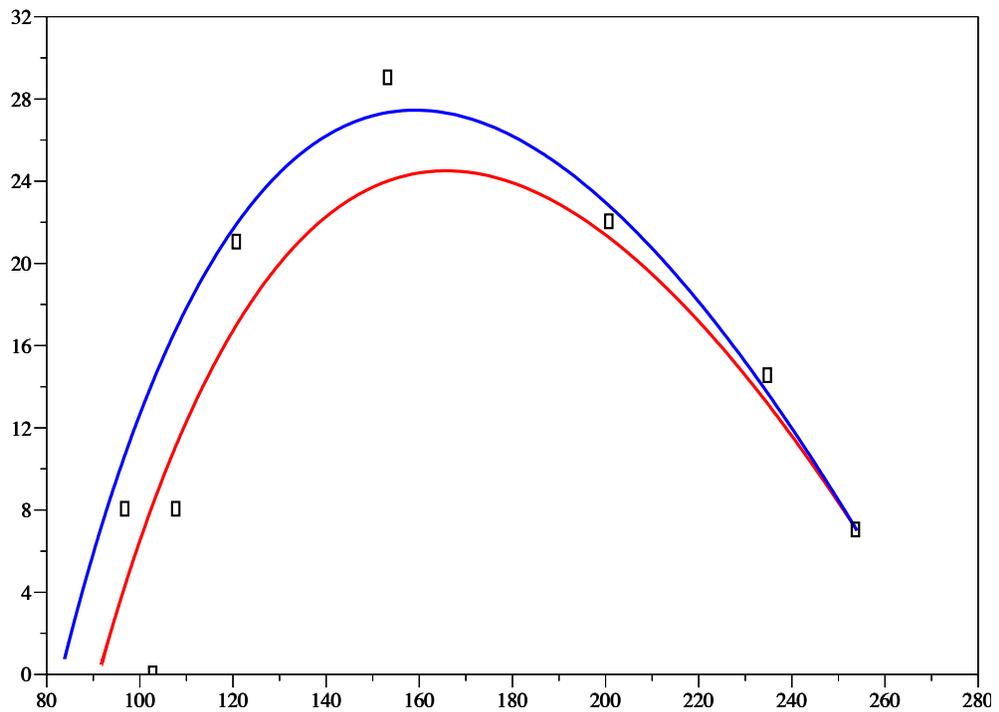


FIGURE 24 – Autre estimation, comparaison

En fait ces courbes sont trop belles pour être vraies. On verra dans la section suivante qu'appliquer ce modèle à la peste est une approximation.

### 5.1.2 L'exemple de Kermack et McKendrick : une étude historique

Kermack et McKendrick ont appliqué leur modèle sur une épidémie de peste qui a eu lieu à Bombay du 17 décembre 1905 au 21 juillet 1906. Ce modèle est encore significatif dans un nombre surprenant de situations épidémiques. En fait la peste n'est pas une maladie à transmission directe.

Le pathogène responsable de la maladie *Yersinia pestis* circule au sein de réservoirs animaux, en particulier des rongeurs, dans les foyers naturels de l'infection que l'on trouve sur tous les continents sauf l'Australie. Les foyers naturels de la peste sont situés sur une large ceinture à des latitudes tropicales et subtropicales ainsi que dans les zones les plus chaudes des latitudes tempérées du globe, entre les parallèles  $55^{\circ}$  N et  $40^{\circ}$  S. Toutefois, à l'intérieur de ces limites, de nombreuses régions sont exemptes de foyers naturels de peste, notamment les zones désertiques, où les rongeurs sont absents ou peu nombreux, et de larges zones couvertes de forêts continues, en particulier sous les tropiques et dans les chaînes de hautes montagnes couvertes de glaciers.

La peste se transmet entre rongeurs et à d'autres animaux par l'intermédiaire des puces des rongeurs sauvages, par le cannibalisme ou (peut-être) par le sol contaminé. La peste domestique est intimement associée aux rongeurs vivant avec l'homme et peut produire des épidémies à la fois chez les populations humaines et chez les animaux .

L'homme est extrêmement sensible à la peste et peut s'infecter soit directement soit indirectement. La transmission indirecte par la piqûre d'une puce est le mode de transmission le plus courant entre les rongeurs infectés et l'homme. L'infection humaine survient le plus souvent lorsqu'une épizootie se développe parmi les rats dans les centres d'habitations humaines. Les puces des rats commensaux, notamment les puces infectées, quittent les cadavres des rats tués par la peste, cherchant un repas sanguin chez un autre hôte, et peuvent ainsi piquer les êtres humains. Les êtres humains infectés qui contractent la maladie peuvent à leur tour devenir infectieux pour l'homme.

La peste s'est largement propagée en Inde, provoquant près de 13 millions de décès et faisant de nombreuses victimes dans plusieurs autres pays. Au début de la pandémie, d'importantes découvertes ont permis à la prévention de la peste et à la lutte contre la maladie d'être abordées de manière scientifique. En 1894 on a découvert le micro-organisme responsable de la peste, et il a été établi que la puce du rat *Xenopsylla cheopis* en était le vecteur courant.

Chez l'homme, la maladie revêt deux formes principales : bubonique (contractée par piqûre de puce) et pulmonaire (transmise par voie aérienne). La peste bubonique, forme clinique la plus fréquente, est caractérisée, après une incubation de quelques jours, par un syndrome infectieux très sévère (forte fièvre, atteinte profonde de l'état général), accompagné d'une hypertrophie du ganglion lymphatique (bubon) drainant le territoire de piqûre de la puce. Dans les cas Eyam ou la peste à Bombay il s'agit de peste bubonique

Kermack et McKendrick ont admis que la peste chez l'homme était une réflexion de la peste chez le rat

- La population non infectée était uniformément susceptible

- Tous les rats susceptibles de l'île ont une chance égale d'être infectés
- Que l'infectivité ( $\beta$ ), la guérison ou décès sont constants pour les rats au cours de l'épidémie
- Que tous les cas se terminent par l'immunité ou la mort
- Que la population de puces est si grande que l'approximation des infections par contact peut-être admise

Avec ces hypothèses Kermack et Mckendrick avertissent qu' aucune de ces conditions n'est strictement remplie et que par conséquent le calcul numérique est seulement une approximation très grossière et qu' enfin un ajustement précis ne peut être fait et qu'aucune conclusion sur les valeurs des constantes ne doit en être tirée. La courbe originale est cependant remarquable. Les cercles noirs sont les données réelles

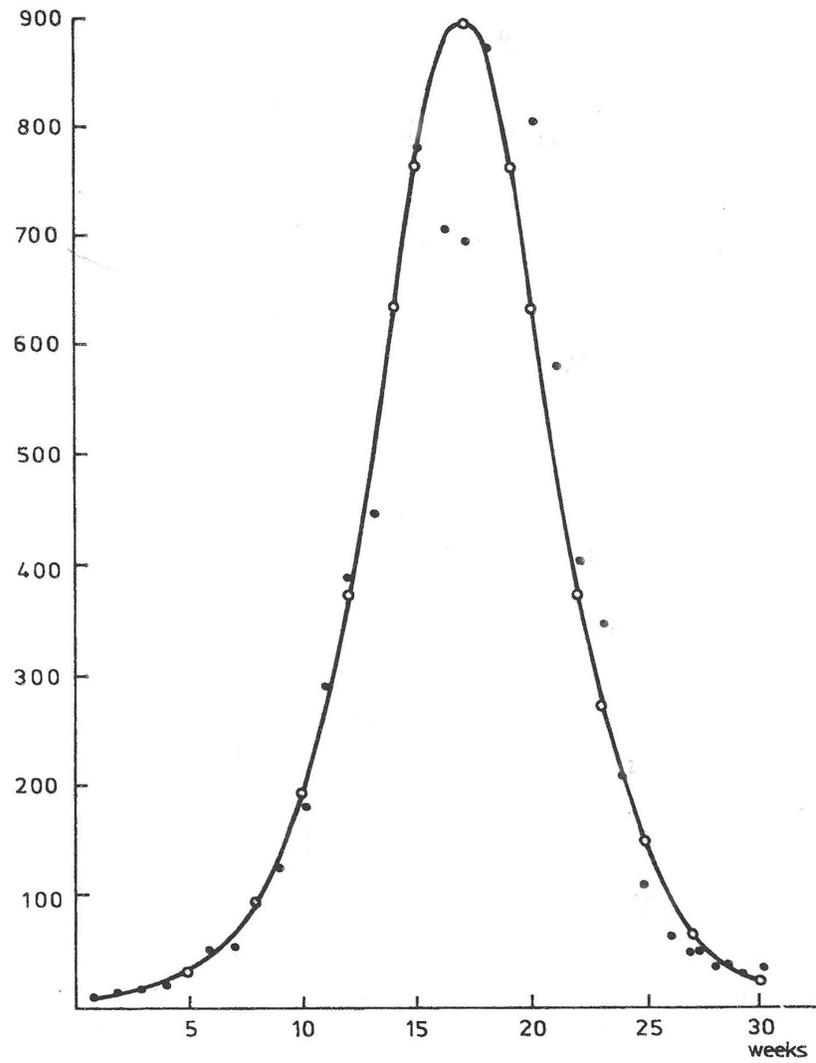


FIGURE 25 – La courbe originale de Kermack et McKendrick

Les deux auteurs concluent cependant que la courbe calculée, qui implique que l'infectiosité ne varie pas au cours de l'épidémie, se conforme grossièrement aux données. On ne saurait être moins modeste.

On va essayer de retrouver cette courbe. En 1927 il n'était pas question d'ordinateurs et donc de solveurs d'équations différentielles. Comment on fait Kermack

et Mckendrick ?

Tout d'abord ils remarquent que

$$\frac{\dot{S}}{\dot{R}} = -\frac{\beta}{\gamma} S$$

Soit

$$\frac{\dot{S}}{S} = -\frac{\beta}{\gamma} R$$

d'où

$$S = S_0 e^{-\frac{\beta}{\gamma} R}$$

et

$$\dot{R} = \gamma \left( N - R - S_0 e^{-\frac{\beta}{\gamma} R} \right)$$

On ne sait pas résoudre cette EDO. Les auteurs admettent que  $\frac{\beta}{\gamma} R$  reste petit et remplacent le second membre de droite par le développement limité

$$\dot{R} = N - S_0 + \frac{S_0 \beta}{\gamma} R - R - S_0 \frac{\beta^2}{\gamma^2} R^2$$

qui elle s'intègre (après un calcul fastidieux)

$$R(t) = \frac{\gamma^2}{\beta^2 S_0} \left[ \frac{\beta}{\gamma} S_0 1 + \sqrt{\alpha} \tanh \left( \frac{1}{2} \alpha \gamma t - \phi \right) \right]$$

avec

$$\phi = \arctan \left( \frac{\frac{\beta}{\gamma} S_0 - 1}{\sqrt{\alpha}} \right)$$

$$\alpha = \left( \frac{\beta}{\gamma} S_0 - 1 \right)^2 + 2 S_0 I_0 \left( \frac{\beta}{\gamma} \right)^2$$

Ce sont les formules des auteurs. Note : il y a une erreur dans le Murray [?] Avec cette expression de  $R(t)$  on obtient

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{2} \frac{\gamma^3}{\beta^2 S_0} \sqrt{\alpha} \frac{1}{\cosh^2 \left( \frac{1}{2} \sqrt{\alpha} \gamma t - \phi \right)}$$

Kermack et McKendrick appellent  $\dot{R}$  la vitesse à laquelle les cas sont retirés (autrement dit  $\gamma I$ ) et disent que c'est la forme sous laquelle sont données les statistiques. Dans ce cas on ajuste la courbe  $R(t)$  aux données. Cela est évidemment spécifique à l'épidémie. Dans le cas de la peste à Bombay on relevait les décès et les guérisons.

Dans ce modèle on a plusieurs paramètres :  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $N$  et  $S_0$ . Si l'on admet qu'au début de l'épidémie, il n'y a pas d'immuns,  $R(0) = 0$ , ce qui n'est pas forcément

vrai. Il y avait déjà eu une épidémie à Bombay en 1896 et 1898. Kermack et McKendrick ont ajustés ces paramètres (sans ordinateur) et ont obtenu

$$R(t) = 890 \frac{1}{\cosh^2(0.2t - 3.4)}$$

Retrouver les paramètres. On écrit deux fonctions

```

function [bet,gam,S0]=coef2paramkmk(A,B,phi,I0)

gam=sqrt(2*A*B/I0*(1-(tanh(phi))^2 ))

alpha=4*B^2/gam^2

bet=gam*B/(A*(1+sqrt(alpha)*tanh(phi)))

S0=gam^2*B/(bet^2*A)
endfunction

```

Ces fonctions donnent dans un sens les paramètres  $A, B$  et  $\Phi$  en fonction de  $\beta, \gamma, S_0$  et  $I_0$  et la fonction inverse qui détermine les paramètres de l'EDO en fonction des paramètres donnés par Kermack et McKendrick.

```

function [A,B,phi]=param2coefkmk(bet,gam,S0,I0)

alpha=(bet/gam*S0-1)^2+2*S0*I0*(bet/gam)^2
phi=atanh((bet/gam*S0-1)/sqrt(alpha))
A=gam^3*sqrt(alpha)/(2*bet^2*S0)
B=sqrt(alpha)*gam/2
endfunction

```

On obtient les  $\gamma, \beta, S_0$

```
-->A=890;B=0.2;phi=3.4;
```

```
-->I0=9;
```

```
-->[bet,gam,S0]=coef2paramkmk(A,B,phi,I0)
```

```
S0 =
```

```
16952.295
```

```
gam =
```

```
0.4193234
```

```
bet =
```

```
0.0000483
```

```

-->[A1,B1,phi1]=param2coefkmk(bet,gam,S0,I0)
phi1 =

    3.4
B1 =

    0.2
A1 =

    890.

```

On trouve que la durée moyenne d'incubation pour la peste est en jours (on multiplie par 7 car l'unité de temps est la semaine)

```

-->1/0.4193234*7
ans =

    16.693559

```

C'est raisonnable on avait pris 11 jours pour le modèle Eyam

## 5.2 Les différents modèles dits Kermack-McKendrick

On a une certaine confusion dans la littérature. Le modèle original travaille avec des densités. Le nombre  $\beta$  a comme dimension  $\frac{1}{T}$  l'inverse d'un temps.

Si on travaille avec des populations (nombres) alors  $\beta = \beta_1 p$  est le nombre de contact adéquat par unité de temps  $\beta_1$ , multiplié par la proportion  $p$  des contacts infectieux qui généreront une infection. Si l'on préfère  $p$  peut-être considéré comme la probabilité de déclarer une infection après un contact adéquat. Un individu infecté fait  $\beta I dt$  contacts contaminant pendant l'intervalle de temps  $dt$ . Seuls les contacts avec les susceptibles donneront des nouveaux infectés. La proportion des susceptibles, dans la population totale  $N$  est  $\frac{I}{N}$ . D'où le modèle avec les populations en nombres

$$\begin{cases} \dot{S} &= -\beta S \frac{I}{N} \\ \dot{I} &= \beta S \frac{I}{N} - \gamma I \\ \dot{R} &= \gamma I \end{cases} \quad (20)$$

Dans ce modèle  $\beta$  est bien de dimension  $\frac{\text{nombre de pop.}}{T}$ .

Comme  $N$  est constant, la tentation est grande de remplacer  $\beta$  par  $\bar{\beta} = \frac{\beta}{N}$ . Le modèle va alors ressembler au modèle classique

$$\begin{cases} \dot{S} &= -\bar{\beta} S I \\ \dot{I} &= \bar{\beta} S I - \gamma I \\ \dot{R} &= \gamma I \end{cases} \quad (21)$$

Mais  $\bar{\beta}$  est maintenant de dimension  $\frac{1}{T}$ .

Cela a été une source de confusion dans la littérature. En particulier l'école anglaise, derrière May et Anderson a utilisé abondamment la loi  $\beta SI$  avec  $S$  et  $I$  des nombres. On l'appelle encore mélange proportionnel (proportionate mixing). La loi de contact  $\beta SI$  avec des nombres s'appelle alors la pseudo loi d'action de masse. La loi  $\beta S \frac{I}{N}$  s'appelle encore la transmission dépendante en fréquence (frequency-dependent transmission).

En conclusion la loi d'action de masse doit être utilisée avec des proportions (prévalence, densité spatiale . . . , si on utilise des nombres il vaut mieux utiliser de transmission dépendant de la fréquence.

### 5.3 Modèles avec dynamique de population

Le modèle SIR Kermack-McKendrick est un modèle sans dynamique vitale. A l'origine beaucoup de modèles étaient avec population constante. Ces modèles sont adaptés quand la période de temps est si courte que la mortalité naturelle et l'émigration est équilibrée par le flot des naissances et l'immigration. Cependant ces modèles sont inadéquats quand la mortalité due à l'infection est importante ou quand le processus démographique est déséquilibré. L'introduction d'une simple surmortalité due à l'infection dans le modèle rend la population variable. Il faut alors considérer des modèles avec une population variable. Ces modèles sont plus difficiles à analyser. En particulier quand la loi de transmission utilisée est du type  $\frac{SI}{N}$ , où  $N$  est la population totale.

Le modèle Kermack et McKendrick n'a pas de dynamique vitale. L'introduction de cette dynamique, même avec population constante, change la nature du comportement du modèle. Par exemple voici le système SIR avec naissance et décès équilibrés

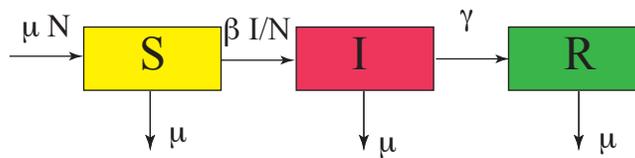


FIGURE 26 – SIR avec dynamique et population constante

Le modèle s'obtient immédiatement

$$\begin{cases} \dot{S} &= \mu N - \beta S \frac{I}{N} - \mu S \\ \dot{I} &= \beta S \frac{I}{N} - \gamma I - \mu I \\ \dot{R} &= \gamma I - \mu R \end{cases} \quad (22)$$

## 5.4 Compartiments épidémiologiques

### 5.4.1 Individus latents

Par exemple on peut introduire un compartiment d'individus latents. Ceci est justifié quand on ne peut négliger la période d'incubation. La notation, qui est maintenant plus ou moins standard, est de noter ce compartiment  $E$ , comme «exposed», i.e. infectés mais pas encore infectieux.

On note traditionnellement

- $S$  les individus susceptibles
- $E$  les individus latents
- $I$  les individus infectés
- $R$  les individus guéris avec une immunité temporaire et permanente

La structure du flot des individus d'un compartiment à un autre est donné par les sigles

SI, SIS,SEI,SEIS,SIR,SIRS,SEIR,SEIRS ...

Cela suppose évidemment que l'évolution se fait de façon caténaire.

### 5.4.2 Protection maternelle

Pour certaines maladies infectieuses, si la mère est infectée, des anticorps peuvent traverser le placenta, de telle façon que le nouveau né peut disposer d'une immunité passive temporaire à l'infection. Une fois que ces anticorps ont disparus le nouveau entre dans le compartiment des susceptibles. On obtient ainsi des modèles MSEIR, MSEIRS.

$$M \rightarrow S \rightarrow E \rightarrow I \rightarrow R \rightarrow S$$

### 5.4.3 Les porteurs asymptomatiques

Certaines maladies peuvent comporter des porteurs asymptomatiques. Un porteur asymptomatique est un individu qui a contracté une maladie infectieuse, mais qui ne présente aucun symptôme. Quoique apparemment non affecté par la maladie, il peut la transmettre.

Un exemple célèbre est celui de Mary Mallon, connue sous le nom de «typhoid Mary». C'était une porteuse asymptomatique de la Typhoïde. Cuisinière, au début du XXème siècle, dans plusieurs familles New-Yorkaises elle a transmis la Typhoïde sans être elle-même malade. On utilisait anciennement le terme de porteur sains. On les qualifie de porteurs asymptomatiques plutôt que de porteurs sains (car ils sont réellement porteurs de la maladie). Un autre exemple est celui de certains oiseaux infectés par des souches grippales TP (très pathogènes) ou HP (hautement pathogènes) et qui peuvent excréter des virus sans aucun signe clinique ni aucune lésion observables à l'autopsie.

Parmi les maladies infectieuses pour lesquelles on peut introduire des porteurs asymptomatiques on a par exemple

- La tuberculose
- La typhoïde

- L'infection au HBV (Hépatite B)
- La méningite

On utilise la notation  $C$  pour les porteurs asymptomatiques ( $C$  comme carriers). Par exemple le modèle ci-dessous est un modèle proposé par May et Anderson [?] pour une maladie infectieuse avec porteurs asymptomatiques. Pour ce modèle l'hypothèse faite est que la population est divisée en deux groupes. Un groupe qui après infection guérira et sera immunisé. L'autre groupe donnera des porteurs asymptomatiques. Le premier groupe est représenté en pourcentage par  $\pi_2$  le deuxième par  $\pi_1$ .

Le flow-graph est

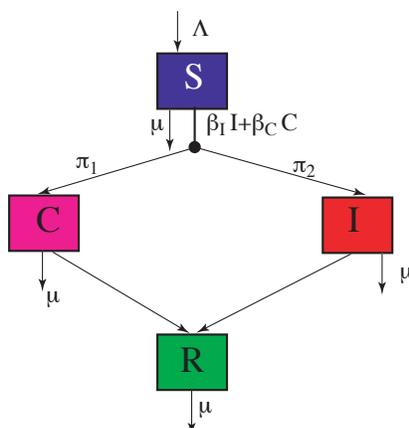


FIGURE 27 – Modèle avec porteurs asymptomatiques

Ce qui donne les équations

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \mu N - (\beta_I I + \beta_C C) \frac{S}{N} - \mu S \\ \dot{I} = \pi_1 (\beta_I I + \beta_C C) \frac{S}{N} - (\mu + \gamma_1) I \\ \dot{C} = \pi_2 (\beta_I I + \beta_C C) \frac{S}{N} - (\mu + \gamma_2) C \\ \dot{R} = \gamma_1 I + \gamma_2 C - \mu R \end{array} \right. \quad (23)$$

#### 5.4.4 Vaccinés, mis en quarantaine

D'autres compartiments comme les individus mis en quarantaine où les vaccinés peuvent être introduits. Quand on introduit un compartiment de vaccinés, on

distingue la protection assurée par vaccination de celle assurée par immunisation naturelle. On parle alors de vaccins imparfaits. L'exemple suivant est tiré de [?].

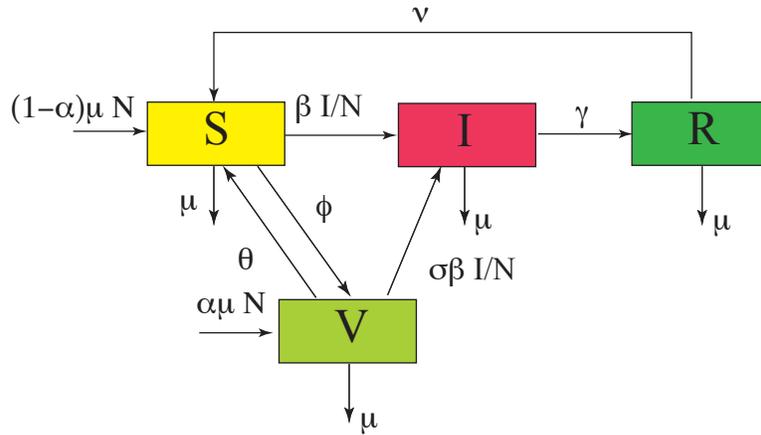


FIGURE 28 – Modèle SIRV

Ce qui donne les équations

$$\begin{cases} \dot{S} &= (1 - \alpha) \mu N - \beta \frac{I}{N} S - \mu S - \phi S + \nu R + \theta V \\ \dot{I} &= \beta \frac{I}{N} S + \sigma \beta \frac{I}{N} V - (\mu + \gamma) I \\ \dot{V} &= \alpha \mu N + \phi S - \sigma \beta \frac{I}{N} V - \mu V - \theta V \\ \dot{R} &= \gamma I - (\mu + \nu) R \end{cases} \quad (24)$$

C'est un modèle à population constante, avec dynamique vitale.

#### 5.4.5 Vecteurs

Dans le cas où la maladie est transmise de façon indirecte, par exemple par un arthropode, on parle de maladie vectorielle. C'est le cas du paludisme. On introduit des compartiments correspondants. Certaines maladies peuvent avoir des structures complexes, passant par plusieurs intermédiaires. Par exemple la douve du foie ou la bilharziose (encore appelée schistosomiase).

#### 5.4.6 Hétérogénéité de la susceptibilité et de l'infectiosité

On peut aussi introduire des compartiments pour tenir compte de l'hétérogénéité épidémiologique. Par exemple au cours du temps l'individu infectieux peut passer par divers stades d'infectiosité. C'est par exemple le cas de l'infection au VIH. Les premiers modèles de ce type ont été introduits par Jacquez [?]. Le principe est d'introduire des compartiments d'infectieux avec différents compartiments d'infectiosité. On peut modéliser la variation d'infectiosité par une chaîne de compartiments dans laquelle l'individu passe de façon séquentielle. Comme dans une chaîne de Markov.

On a le système suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \Lambda - \mu_S S - S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i \\ \dot{I}_1 = S \sum_{i=1}^n \beta_i I_i - \alpha_1 I_1 \\ \dot{I}_2 = \gamma_1 I_1 - \alpha_2 I_2 \\ \dots \\ \dot{I}_i = \gamma_{i-1} I_{i-1} - \alpha_i I_i \\ \dots \\ \dot{I}_n = \gamma_{n-1} I_{n-1} - \alpha_n I_n \end{array} \right. \quad (25)$$

Dont le flow-graph est le suivant

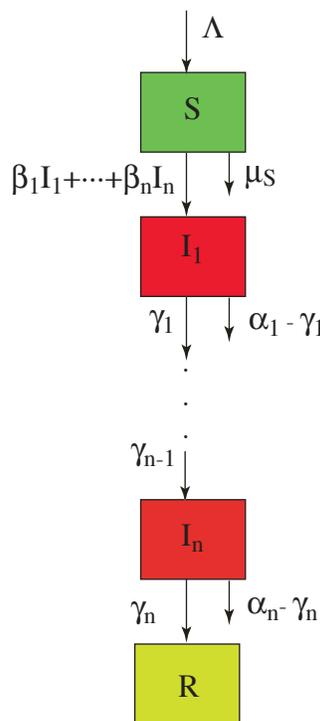


FIGURE 29 – Modèle caténaire pour l’infectiosité

Ce modèle permet d’incorporer des compartiments latents, leur  $\beta_i$  associé sera nul et des porteurs sains. L’infection se poursuit par le fait d’être asymptomatique.

Dans le cas de l’infection au VIH, les individus sont d’abord très infectieux, puis passent par une période de faible infectiosité, pour finir par une infectiosité plus grande et pour finir nulle quand le patient est tellement malade qu’il n’a plus de contacts.

De la même façon on peut considérer des stades différents de susceptibilité. C’est le cas des protections partielles par la vaccination.

## 5.5 Les incidences verticales

On appelle incidence verticale les transmissions qui se font de la mère à l’enfant. La transmission de maladies infectieuses ou de microbes pathogènes d’une génération à une autre. Elle inclut la transmission in utero ou intrapartum par exposition au sang ou aux sécrétions, et l’exposition postpartum via l’allaitement au sein. Cela signifie en langage simple qu’elle peut se transmettre au

foetus à travers le placenta ou lors de l'accouchement par contamination avec des fluides. Les maladies infectieuses qui comportent une transmission verticale incluent la rubéole, l'Herpès simple, la maladie de Chagas, l'hépatite B et la plus connue le SIDA [?].

Voici par exemple un modèle considéré par May et Anderson [?]. Comme dans le modèle de porteur asymptomatique, ils distinguent les individus par leur réponse à l'infection. Les individus susceptibles sont divisés en deux classes. Les porteurs asymptomatiques donnent naissance à de nouveaux porteurs.

Avec la convention  $\pi_1 + \pi_2 = 1$  on obtient le système :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S}_1 = \pi_1 \mu N - \pi_1 \nu \mu C - (\beta_1 I + \beta_2 C) \frac{S_1}{N} - \mu S_1 \\ \dot{S}_2 = \pi_2 \mu N - \pi_2 \nu \mu C - (\beta_1 I + \beta_2 C) \frac{S_2}{N} - \mu S_2 \\ \dot{I} = (\beta_1 I + \beta_2 C) \frac{S_1}{N} - (\mu + \gamma_1) I \\ \dot{C} = \nu \mu C + (\beta_1 I + \beta_2 C) \frac{S_2}{N} - (\mu + \gamma_2) C \\ \dot{R} = \gamma_1 I + \gamma_2 C - \mu R \end{array} \right. \quad (26)$$

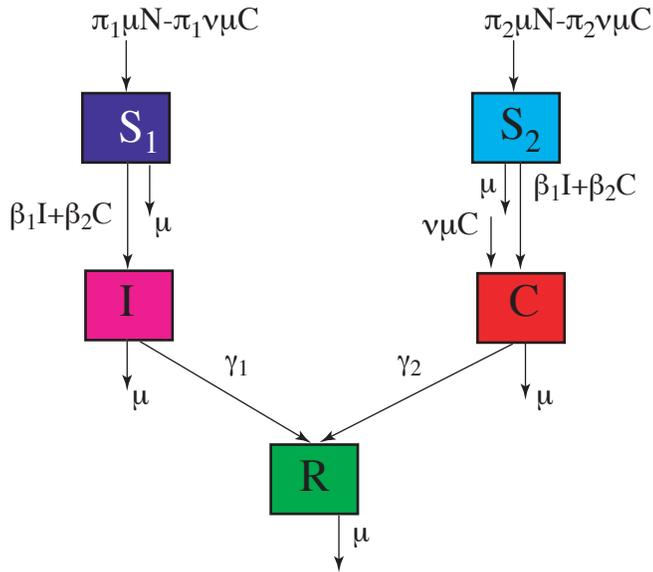


FIGURE 30 – HBV with vertical transmission

## 5.6 Les transmissions horizontales

On appelle transmission horizontale la transmission des maladies infectieuses ou des microbes pathogènes d'un individu à l'autre dans la même génération. Elle peut être directe, par contact ( par exemple une relation sexuelle non protégée dans le cas d'une maladie sexuellement transmissible) ou indirecte par l'intermédiaire d'un vecteur (par exemple piqûre de tique, de moustique, de puces ...).

L'incidence horizontale, ce qui correspond à la fonction de transfert fractionnelle, permet d'évaluer le flot d'un compartiment de susceptibles vers un compartiment d'infectés (latent, infectieux etc ...). La modélisation de la transmission est un enjeu important depuis le début de l'écriture des modèles.

Dans les modèles historiques, que ce soit celui de Ross ou celui de Kermack et McKendrick la transmission est modélisée par la loi d'action de masse. La loi d'action de masse est une loi qui permet en chimie de caractériser la cinétique d'une réaction. Son principe est que la vitesse d'une réaction est proportionnelle aux concentrations de chacune des substances réactantes. Par exemple dans le modèle SIR, l'incidence horizontale sera  $\beta S I$ , où  $S$  et  $I$  représentent des densités. Dans le papier original de Kermack et McKendrick [?] il s'agit bien de

densités. Dans l'exemple utilisé par les auteurs, celui de l'épidémie de peste à Bombay, ils utilisent le nombre d'individus, mais Bombay est un île, ce qui fait que ces nombres sont en fait des densités par unité de surface.

Quand les quantités  $S$  et  $I$  sont des nombres d'individus la loi  $\beta S I$  devient peu adaptée. En 1995 de Jong, Diekmann et Heesterbeek [?] ont publié un article parlant de pseudo loi d'action de masse pour  $\beta S I$  et de vraie loi d'action de masse pour  $\beta \frac{SI}{N}$ , ceci quand  $S$  et  $I$  sont des nombres d'individus et  $N$  la population totale.

Pour résumer

- La loi d'action de masse, encore appelée densité-dépendante est de la forme  $\beta S I$  où  $S$  et  $I$  sont des densités (ce sont des pourcentages, encore appelés prévalences ou des densités surfaciques)
- Si  $S$  et  $I$  sont des nombres d'individus alors la vraie loi d'action de masse est  $\beta \frac{SI}{N}$ , encore appelée fréquence-dépendante  
(En anglais : «frequency-dependant»)

La «vraie» loi d'action de masse a été vérifiée expérimentalement à partir de données, concernant des maladies infantiles (rougeole, coqueluche, varicelle, diphtérie, scarlatine) , avec différentes population (entre 1000 et 400 000) par May et Anderson. Ils ont cherché à ajuster la loi

$$\beta \frac{SI}{N} N^\nu$$

Ils trouvent  $0.03 \leq \nu \leq 0.07$ . La loi fréquence-dépendante n'est pas si mal!

Il y a eu longtemps une confusion à ce niveau. En effet, comme les premiers modèles étaient à population constante, on peut toujours incorporer  $N$  dans la constante  $\beta$ .

D'autres lois ont été ensuite proposées. En particulier différentes loi d'incidence non linéaires ont été considérées.

- $\beta S^p I^q$  où  $p$  et  $q$  sont des constantes positives et  $S$  et  $I$  des prévalences ou densité surfaciques [?, ?]
- $\beta I (1 - cI) S$
- $\frac{\beta I}{1 + cI} S$  [?, ?]
- $C(N) S \frac{I}{N}$  avec
  - $C(N) = \frac{N}{k_1 + k_2 N}$  [?]
  - $C(N) = \frac{k_1 N}{1 + k_2 N + \sqrt{1 + 2k_2 N}}$  [?]

On voit qu'il y a plein de possibilités dans le choix de la loi de transmission. Cela va dépendre de la situation à modéliser.

## 5.7 Structures démographiques

On peut considérer différentes modèles pour la démographie.

Le plus simple est basée sur les naissances-décès. On a

$$\dot{N} = bN - dN$$

On a déjà vu les cas particuliers  $b = d$  et  $b = d = 0$ . Si  $b > d$  alors sans maladie la population va connaître une croissance exponentielle. Si il y a une mortalité induite par la maladie alors tout peut arriver. Il peut y avoir un équilibre démographique asymptotiquement stable voire même une décroissance exponentielle. [?]

Un autre modèle très utilisé est de la forme

$$\dot{N} = \lambda - dN$$

Ce modèle à l'avantage que la population reste bornée.

On peut aussi considérer une loi logistique

$$\dot{N} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right)$$

## 5.8 Modèles avec des structures complexes

Jusqu'à présent on a vu des modèles, avec plus ou moins compartiments, mais essentiellement caténaux. Il peut y avoir des modèles plus élaborés pour des raisons biologiques.

On va donner un exemple d'une modélisation de la résistance aux antibiotiques dans un hôpital. Les maladies nosocomiales ont pris une grande importance depuis quelques années. Le problème de la chimio-résistance des pathogènes est reconnu comme un problème majeur de santé publique. Entre 1990 et maintenant un nombre important d'articles ont été publiés sur la modélisation mathématique de la résistance aux antibiotiques [?]. On va donner ici deux exemples montrant que la problématique développée dans ce cours est appropriée.

### 5.8.1 Un modèle sur les effets de traitements antibiotiques

Le modèle présenté ici est extrait de [?]. On considère une thérapie avec un unique antibiotique. On considère une population d'hôtes susceptibles, dont la prévalence est  $S$ , qui peuvent être infectés par une bactérie qui est soit sensible à l'antibiotique soit résistante. On note  $I_s$  et  $I_r$  les densités respectives des patients infectés.

On adapte et simplifie les notations. Le flow-graph est le suivant

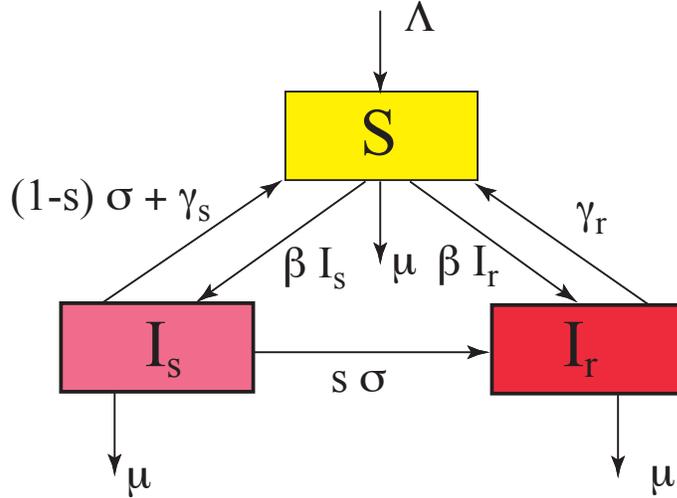


FIGURE 31 – Deux bactéries et traitement

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \beta(I_r + I_s)S - \mu S + ((1-s)\sigma + \gamma_s)I_s + \gamma_r I_r \\ \dot{I}_s = \beta I_s S - \mu I_s - \sigma I_s - \gamma_s I_s \\ \dot{I}_r = \beta I_r S - \mu I_r - \gamma_r I_r + s\sigma I_s \end{cases} \quad (27)$$

L'interprétation des paramètres de ce modèle est la suivante :  $\Lambda$  et un recrutement,  $\mu$  la mortalité,  $\beta$  le taux de contact. On utilise la loi d'action de masse car on a affaire à des densités.  $\gamma_s$  et  $\gamma_r$  sont les vitesses de guérison naturelles respectives des deux bactéries.  $\sigma$  est le pourcentage de patients traités multiplié par la vitesse de guérison sous traitement. Le traitement n'a pas d'effet sur la bactérie résistante. Une proportion  $s$  des patients traités avec la bactérie sensible développent une bactérie résistante. On parle de résistance acquise. Les auteurs font l'hypothèse que  $\gamma_r > \gamma_s$ .

### 5.8.2 Dynamique de transmission et consommation d'antibiotiques

Le modèle suivant [?] a pour objectif de représenter la dynamique de la colonisation par des bactéries commensales d'une population humaine sujette à différents traitements antibiotiques. Beaucoup de bactéries existent comme commensales. Un organisme commensal est un organisme qui vit aux dépens d'un autre mais qui ne lui cause pas de dommage. De façon habituelle, l'organisme et plus spécifiquement la peau et les muqueuses (couche de cellules recouvrant les organes creux) sont en permanence colonisés par des bactéries commensales. Celles-ci

jouent un rôle dans les défenses du corps humain. Ces germes n'occasionneront une maladie qu'à condition que le sujet se fragilise.

Beaucoup de germes existent typiquement comme commensaux.

Par exemple *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*.

Dans certains cas certaines souches peuvent induire une infection (comme par exemple une otite ou une pneumonie).

les patients sont divisés en susceptibles  $S$ , colonisés  $I$  et ceux recevant un traitement antibiotique  $T$ . Les individus recevant un traitement sont libérés de la colonisation et protégés tant que le traitement dure.

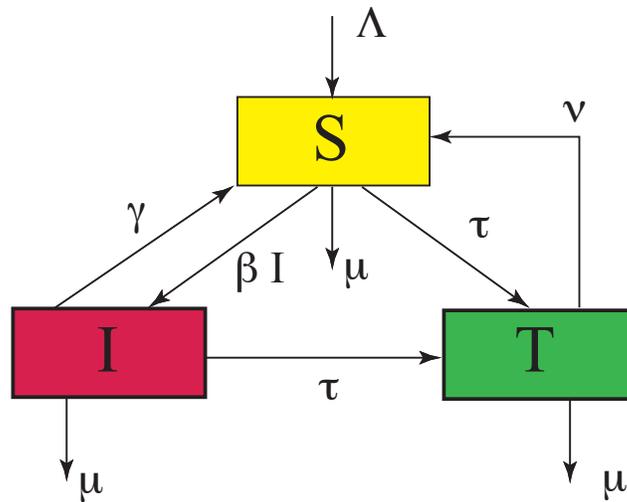


FIGURE 32 – Deux bactéries et traitement

$$\begin{cases} \dot{S} &= \Lambda - \beta I S - \mu S + \gamma I + \nu T - \tau S \\ \dot{I} &= \beta I S - (\gamma + \mu + \tau) I \\ \dot{T} &= \tau (S + I) - (\mu + \nu) T \end{cases} \quad (28)$$

### 5.8.3 Ross et la résistance aux antibiotiques

Ce modèle [?, ?] décrit la transmission de pathogènes nosocomiaux dans un service d'urgence. Le service d'urgences qui a servi à identifier les paramètres est celui du Cook County Hospital. Celui où est censé se dérouler la célèbre série télévisée urgences!

On a quatre compartiments. Tout d'abord les patients sont classés en  $I_p$  et  $S_p$  suivant qu'ils sont colonisés ou non. Les travailleurs de santé de l'hôpital, sont

soit colonisés par des souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine ou non. Soit  $I_h$  et  $S_h$ .

$$\begin{cases} \dot{S}_p &= (1-s)\Lambda - a b_p I_h S_p - \mu_{S_p} S_p \\ \dot{I}_p &= s \Lambda - a b_p I_h S_p - \mu_{I_p} I_p \\ \dot{S}_h &= -a b_h I_p S_h + \gamma I_h \\ \dot{I}_h &= a b_h I_p S_h - \gamma I_h \end{cases} \quad (29)$$

On reconnaît là, si le recrutement  $\Lambda$  à l'hôpital est constant (il est limité par le nombre de lits), un modèle isomorphe au modèle de Ross. En effet l'admission  $\Lambda$  est égal à la vitesse de décharge  $\mu_{S_p} S_p + \mu_{I_p} I_p$ . La population de patients est constante. On transforme ce modèle en un modèle du type Ross. On se ramène à un couple d'équations. Il y a un terme constant dans la première équation. Il ne peut y avoir d'équilibre sans maladie, le DFE, car il y a recrutement constant de patients colonisés.

## 5.9 Mille et un modèles

Dans les 6 parties de 3.1.3 à 3.1.8 on a donné à chaque fois environ une dizaine de variations sur les modèles. Ce qui fait dire à Hethcote que l'on peut avoir  $10^5$  modèles différents.

En conclusion Hethcote suggère aux modélisateurs et mathématiciens que l'analyse mathématique de modèles avec une seulement une très légère variation n'est pas forcément intéressante et ne mérite pas nécessairement une publication.