

C9. Le taux de reproduction de base

- Modèles dynamiques en épidémiologie

Karine Chalvet-Monfray

Introduction

- ◆ **Modèle :**

 - Représentation simplifiée de la réalité étudiée.

 - Doit être aussi fidèle que possible à l'élément modélisé

 - Doit répondre à un objectif préalablement défini.

- ◆ **Modèle dynamique :**

 - modèle représentant l'évolution d'un système ou d'un mécanisme dans le temps. A distinguer des modèles statistiques.

- ◆ **Epidémiologie :**

 - Etude des maladies et des facteurs de santé parmi des populations.

Intérêt des modèles dynamiques

- ◆ Permet de mieux comprendre les mécanismes en jeu.
- ◆ Permet de mieux prévoir et si besoin est de mieux prévenir les risques en étudiant plusieurs moyens de lutte
- ◆ Nombreux domaines d'applications :
 - En climatologie, en hydrologique,...
 - En économie, en médecine (pharmacocinétique, épidémiologie, physio-pathologie,...)

Objectifs pédagogiques

- ◆ Compréhension de la démarche de modélisation dynamique
- ◆ Compréhension de l'intérêt de la modélisation dynamique en épidémiologie
- ◆ Connaissance du taux de reproduction de base
- ◆ Découverte de quelques domaines d'application

L'utilisation de modèle dynamique en épidémiologie...

... n'est pas récente



- Ross (à partir de 1908) Modèle sur la propagation du paludisme, épidémiologie mathématique, introduit la notion de seuil



- Kermack & McKendrick (1927, 1932, 1933) Modèle sur la propagation de maladie à transmission directe développent le concept de seuil relié à l'infectivité

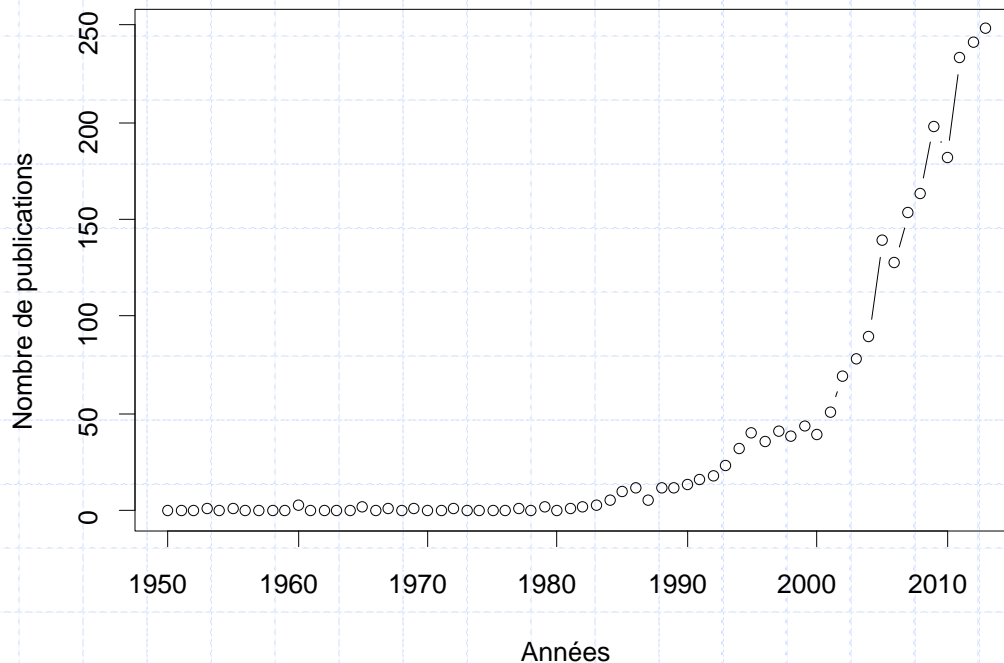


- MacDonald (1952) amélioration du concept de seuil. Le premier à introduire le terme de taux de reproduction de base (R_0).

Evolution récente :

- ◆ Augmentation du nombre de travaux,

Evolution du nombre de publications sur le R_0



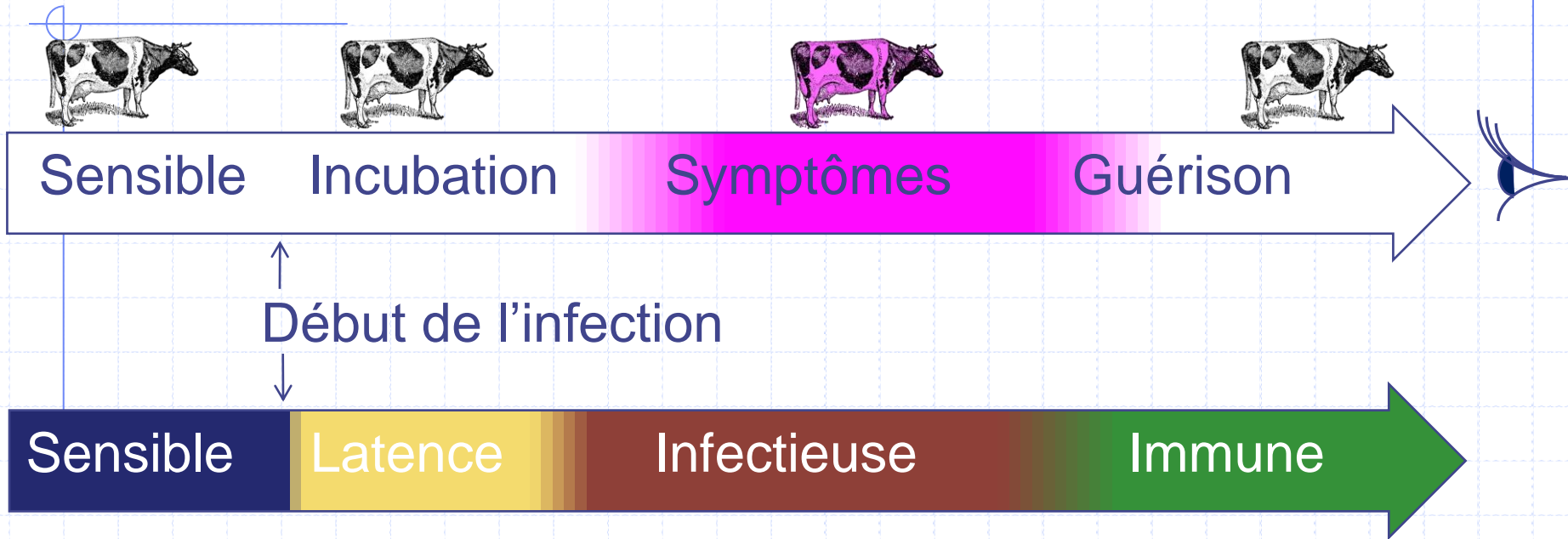
* "basic reproductive rate" ou "basic reproductive ratio" ou "basic reproductive number" ou "basic reproduction rate" ou "basic reproduction ratio" ou "basic reproduction number" dans Sciencedirect à la mi septembre 2008

- ◆ Elargissement de la palettes des outils et des domaines d'applications

Plan

- ◆ Modèle générique SIRS
 - Hypothèses biologiques
 - Représentation mathématique
 - Analyse du comportement du modèle
- ◆ Adaptations du modèle générique
- ◆ Applications des modèles

Ce qui se passe au cours d'une maladie



Modèle compartimental



Hypothèses biologiques

- ◆ Individus soit sensibles, soit infectants, soit résistants
- ◆ Population fermée et effectif constant
- ◆ Nouveaux individus sensibles
- ◆ Tous identiques
- ◆ Nouveaux cas infectants par unité de temps proportionnel au nombre de contact entre sensibles et infectants
- ◆ Population suffisamment grande

Face à ses hypothèses...

... Il y a une énormément de modèles envisageables.

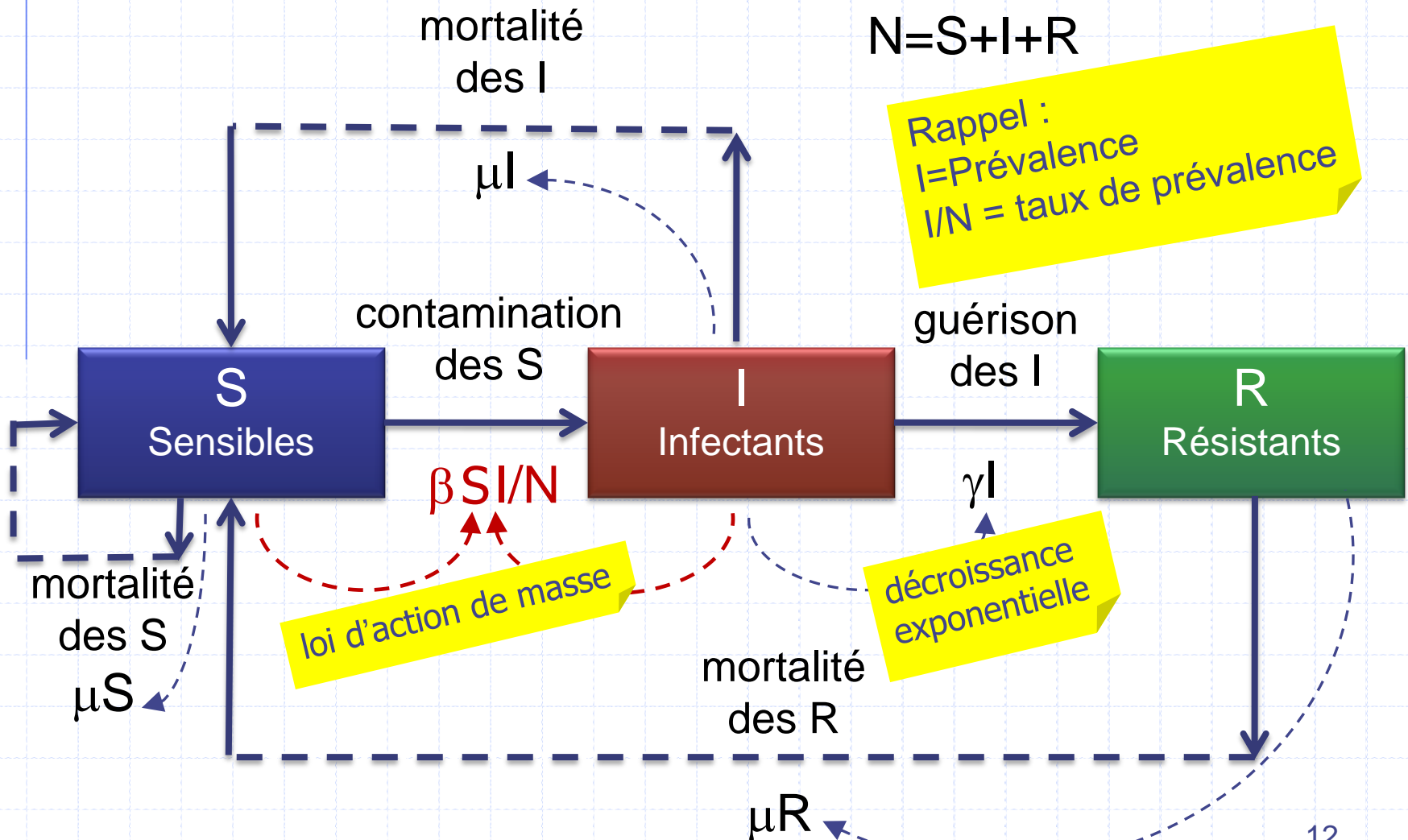
- ◆ Temps continu ou temps discret
- ◆ Stochastique ou Déterministe
- ◆ Système autonome ou non-autonome
- ◆ Avec ou sans dimension spatiale
- ◆ etc...

Modèle SIRS de Kermack & McKendrick

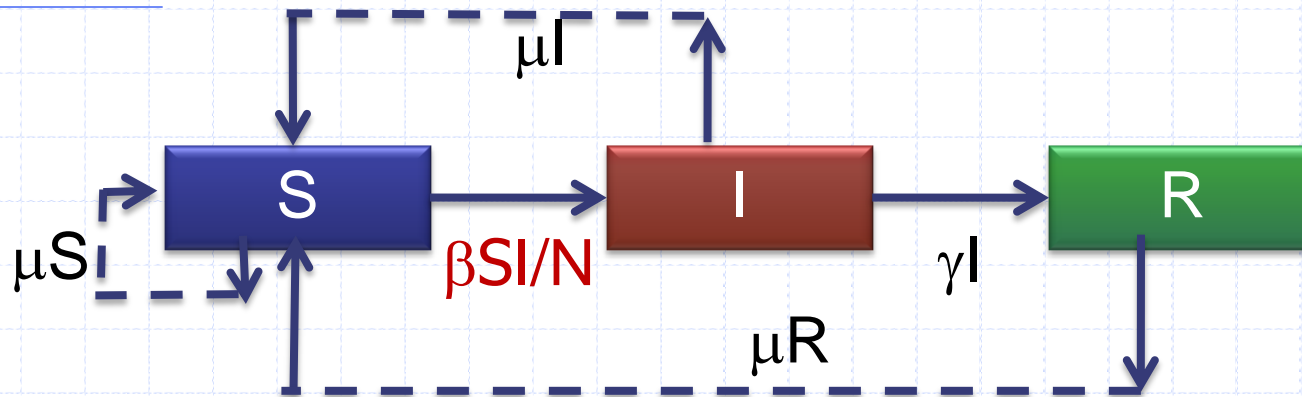
Plan

- ◆ Modèle générique SIRS
 - Hypothèses biologiques
 - Représentation mathématique
 - Analyse du comportement du modèle
- ◆ Adaptations du modèle générique
- ◆ Applications des modèles

Représentation graphique



Représentation mathématique



$$S + I + R = N$$

$$\frac{dS}{dt} = \mu I + \mu S + \mu R - \mu S - \beta SI/N$$

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \mu S - \beta SI/N \quad S(0) = S_{in} \geq 0$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI/N - \gamma I - \mu I \quad I(0) = I_{in} \geq 0$$

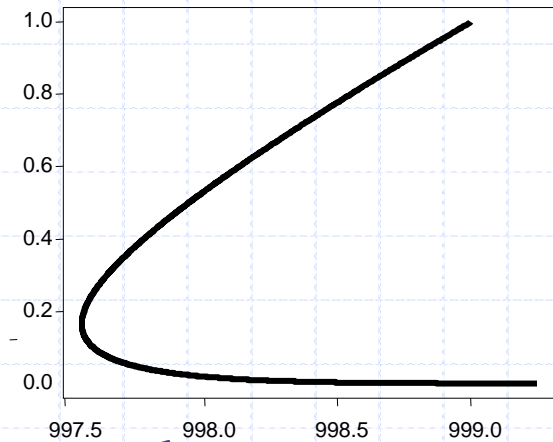
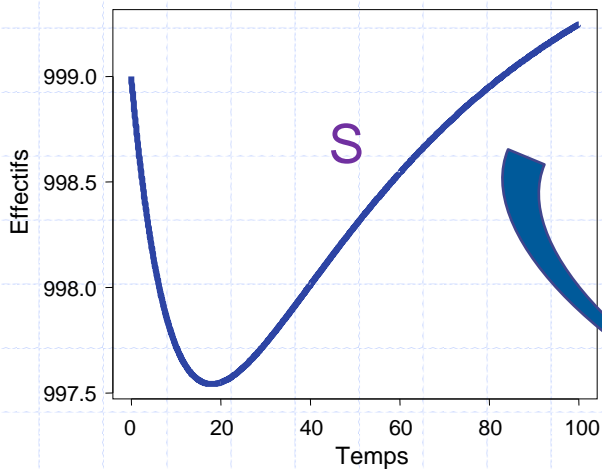
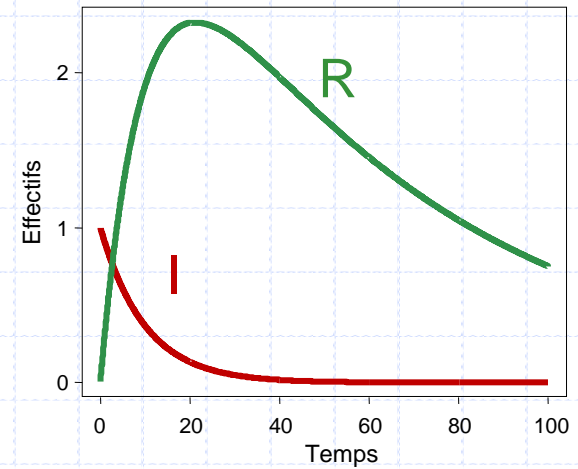
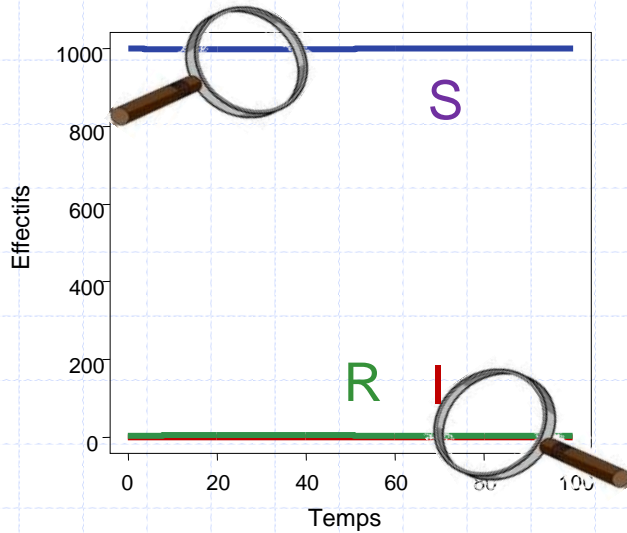
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \quad R(0) = R_{in} \geq 0$$

Rappel :
 $\beta SI/N$: incidence
instantanée

Simulations numériques

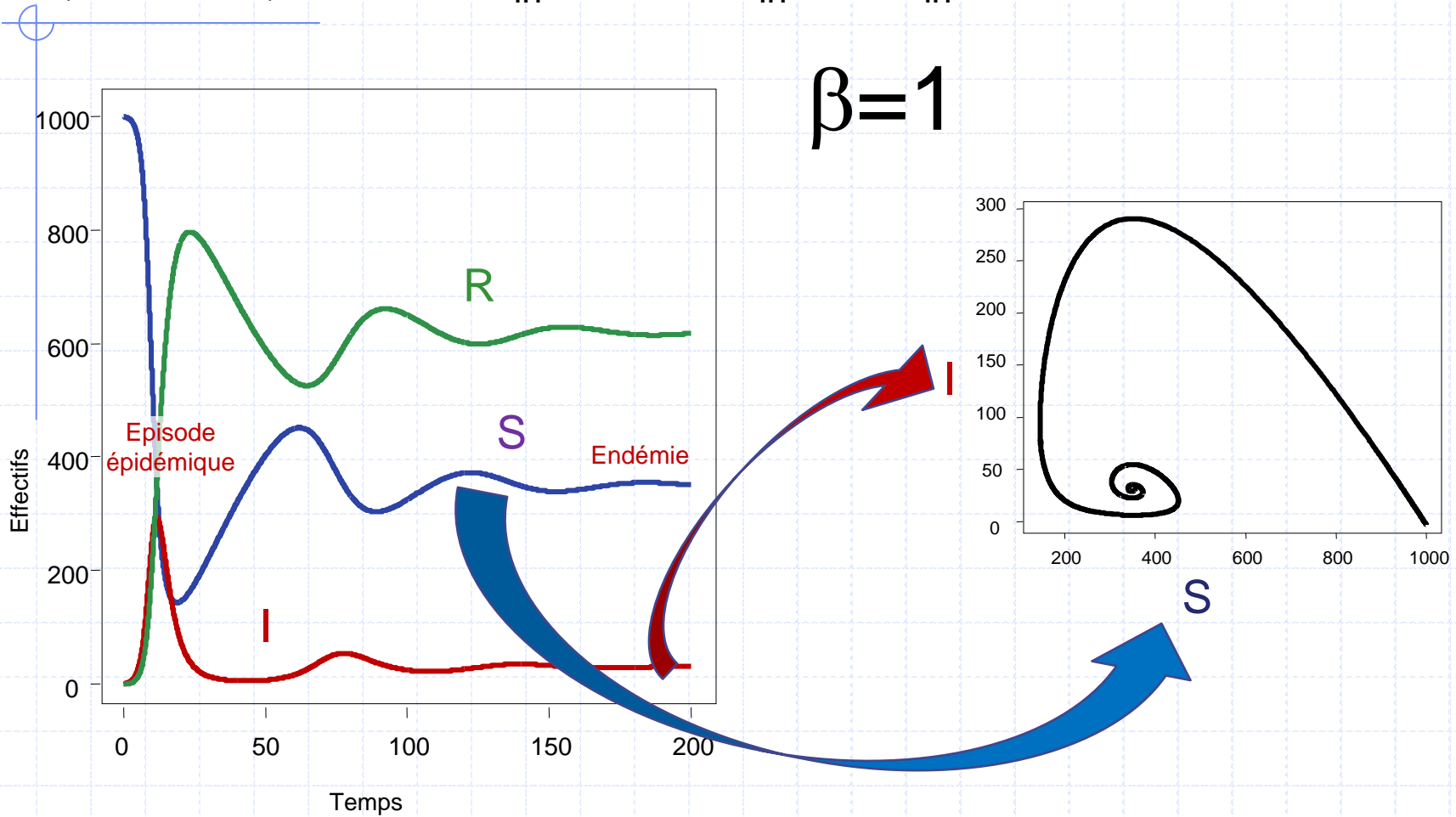
$\mu=1/60$, $\gamma=1/3$ et $S_{in} = 999$, $I_{in}=1$, $R_{in}=0$

$$\beta=1/4$$



Simulations numériques

$\mu=1/60$, $\gamma=1/3$ et $S_{in} = 999$, $I_{in}=1$, $R_{in}=0$



Plan

- ◆ Modèle générique SIRS
 - Hypothèses biologiques
 - Représentation mathématique
 - Analyse du comportement du modèle
- ◆ Adaptations du modèle générique
- ◆ Applications des modèles

Pourquoi cette différence ?

- ◆ Pour y répondre, il faut étudier les équilibres :

$$dS/dt = \mu N - \mu S - \beta SI/N = 0 \quad S = N$$

$$dI/dt = \beta SI/N - \gamma I - \mu I = 0 \quad I = 0$$

$$dR/dt = \gamma I - \mu R = 0 \quad R = 0$$

Premier équilibre : équilibre trivial (et)

$$S_{et} = N \text{ et } I_{et} = R_{et} = 0$$

Il n'y a que des sensibles.

Pourquoi cette différence ?

$$dS/dt = \mu N - \mu S - \beta SI/N = 0 \quad I = \mu N(N-S)/\beta S$$

$$dI/dt = \beta SI/N - \gamma I - \mu I = 0 \quad S = (\gamma + \mu)N/\beta$$

$$dR/dt = \gamma I - \mu R = 0 \quad R = N - I - S$$

Deuxième équilibre avec des infectants : équilibre endémique (ee)

$$S_{ee} = (\gamma + \mu)N/\beta,$$

$$I_{ee} = \mu N(N - S_{ee})/\beta S_{ee} \text{ et}$$

$$R_{ee} = N - S_{ee} - I_{ee}$$

L'équilibre endémique ne peut exister que dans le cas où :

$$I_{ee} = \mu N(N - S_{ee}) / (\beta S_{ee}) > 0$$

Ce qui revient à :

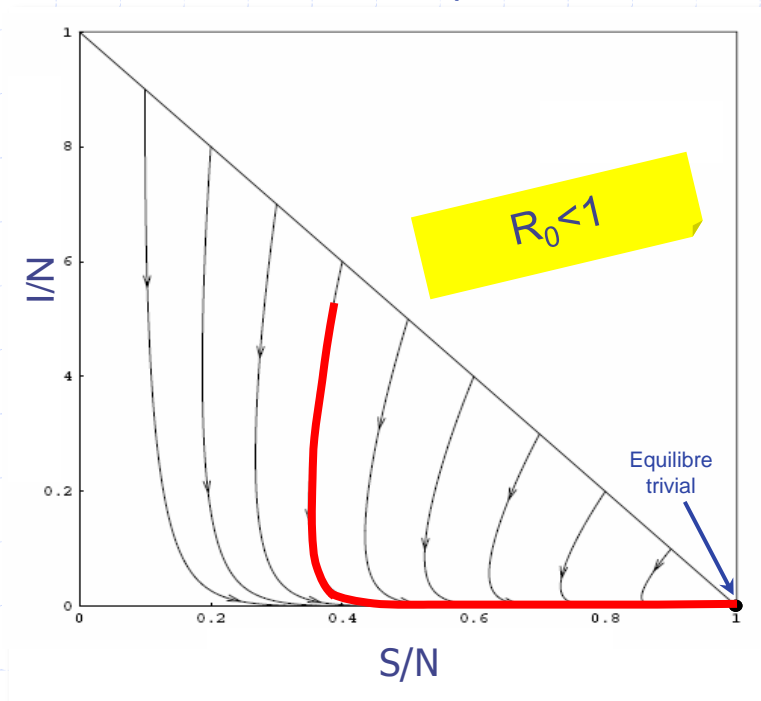
$$N - S_{ee} > 0 \quad \text{or} \quad S_{ee} = \frac{\gamma + \mu}{\beta} N$$

$$1 - \frac{\gamma + \mu}{\beta} > 0$$

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} > 1$$

Récapitulatif de l'analyse du comportement du modèle

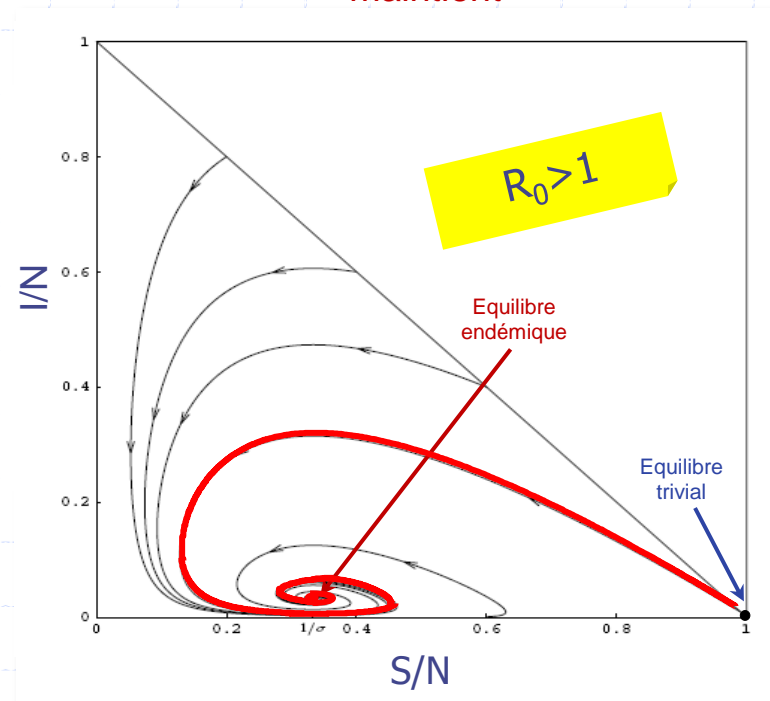
Soit la maladie ne se maintient pas



Equilibre trivial :
 $S_{et}=N$ et $I_{et}=R_{et}=0$

Equilibre trivial stable

Soit la maladie se maintient



Equilibre endémique :
 $S_{ee}=(\gamma+\mu)N/\beta$, $I_{ee}=\mu N(N-S_{ee})/\beta S_{ee}$
 et $R_{ee} = N-S_{ee}-I_{ee}$

Equilibre trivial instable
 Equilibre endémique stable

Notion fondamentale en épidémiologie mathématique.

Le taux de reproduction de base R_0 est le nombre de cas secondaire issus d'un unique cas primaire dans une population entièrement sensible.

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$$

Le nombre de cas secondaire issus d'un unique cas primaire par unité de temps

$1/(\gamma + \mu)$ est le temps moyen que reste un individu au stade infectant

Retour à l'épidémiologie classique

- ◆ Modèle très simple reproduisant avec les mêmes paramètres :
 - épisode épidémique
 - équilibre endémique.
- ◆ Selon la valeur des paramètres et non des conditions initiales, il y a propagation ou pas de la maladie :
 - $R_0 > 1$, la maladie devient pérenne.
 - $R_0 < 1$, la maladie disparaît.

A retenir



- ◆ Distinction entre symptomatiques et infectants
- ◆ Modèle SIRS basé sur des hypothèses réductrices :
 - population constante et homogène, trois stades, les nouveaux individus sensibles, population grande
- ◆ Contamination des nouveaux cas infectants suit loi d'action de masse
- ◆ Taux de reproduction de base $R_0 = \text{seuil}$

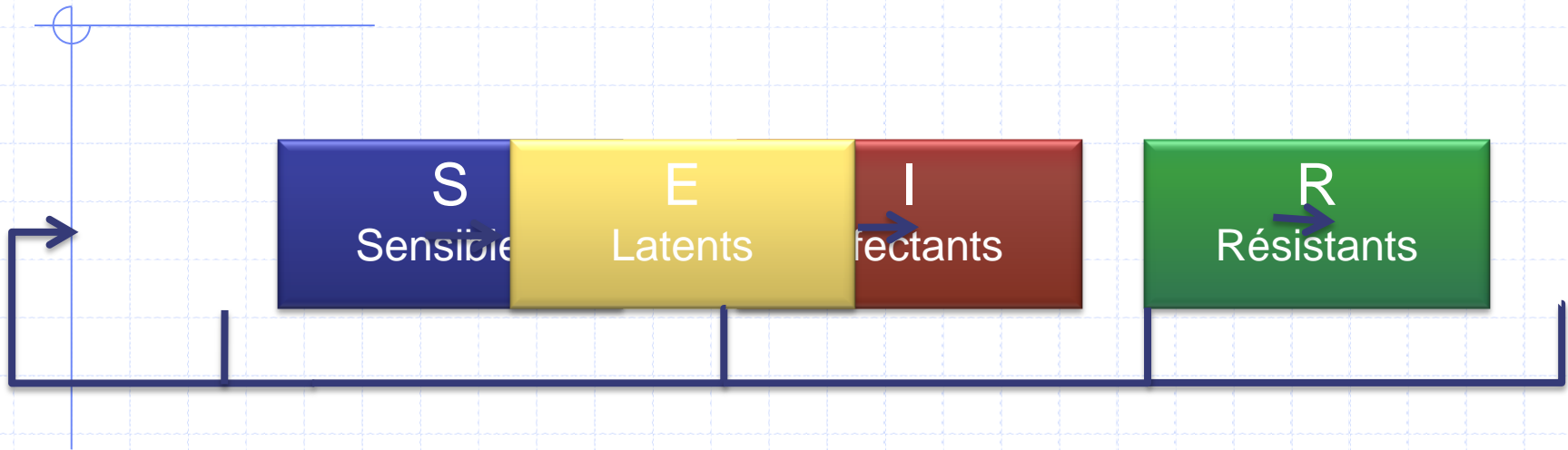
Plan

- ◆ Modèle générique SIRS
- ◆ Adaptations du modèle générique
 - Selon la biologie de la maladie
 - Selon la population
 - Selon l'environnement spatiale
- ◆ Applications des modèles

Adaptation du modèle générique selon la biologie de la maladie

- ◆ Infectés latents
- ◆ Transmission d'une protection maternelle
- ◆ Différents statuts d'infectants (portage chronique)
- ◆ Autres modes de transmission (vectorielle, verticale, indirecte,...)
- ◆ Autre type de pathogène (macroparasite, prion)

Adaptation à une période de latence

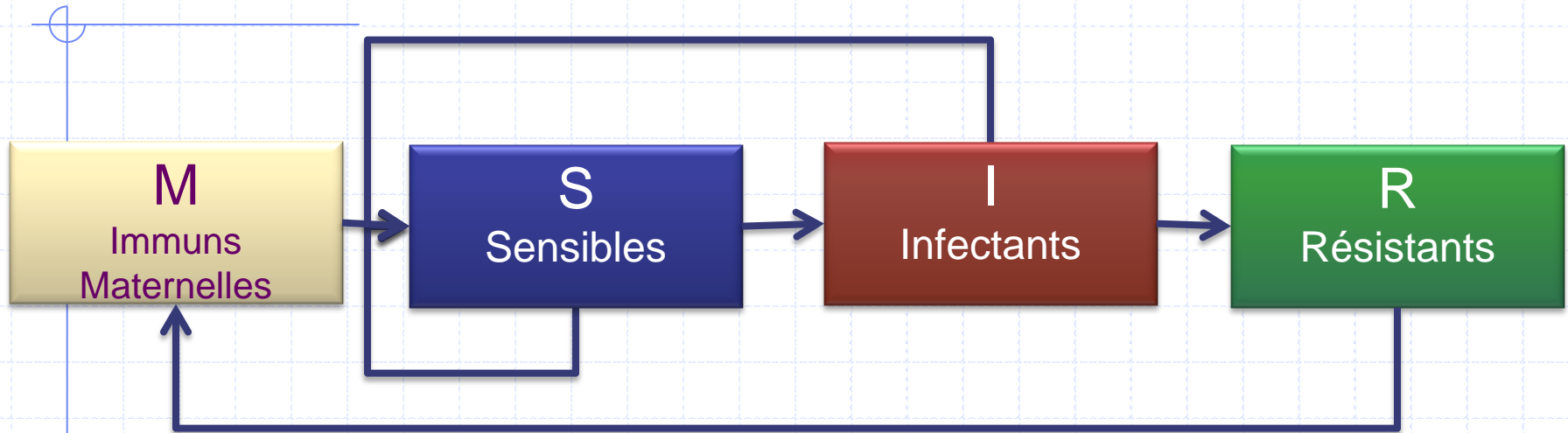


Modèle SEIRS

Période latence non négligeable :

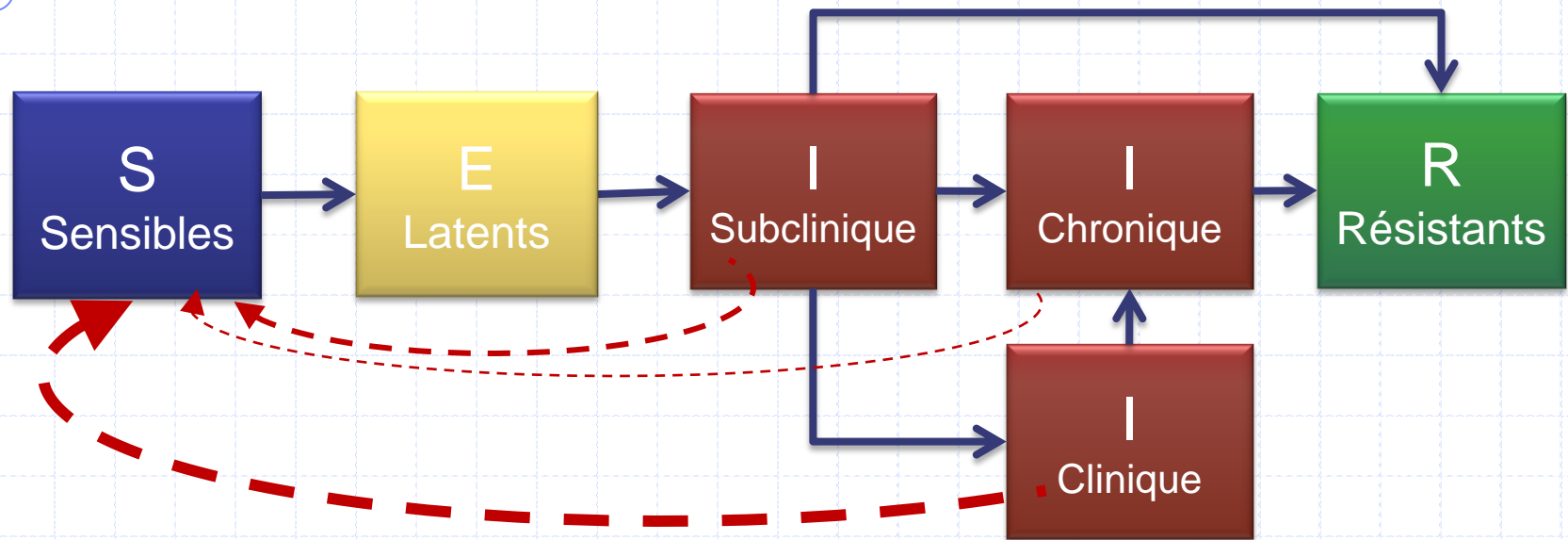
- Maladies parasitaires
- Durée de vie courte

Adaptation à l'immunité maternelle



- ◆ Modèle MSIRS
- ◆ A ne prendre en compte que si important (vaccination des jeunes)
- ◆ Stades latents envisageables (MSEIRS)

Adaptation aux différents statuts infectants



- ◆ Ex. PériPneumonie Contagieuse Bovine, Tuberculose humaine
- ◆ Plusieurs statuts infectants dont porteurs chroniques
- ◆ Durées et capacités d'infection différentes.

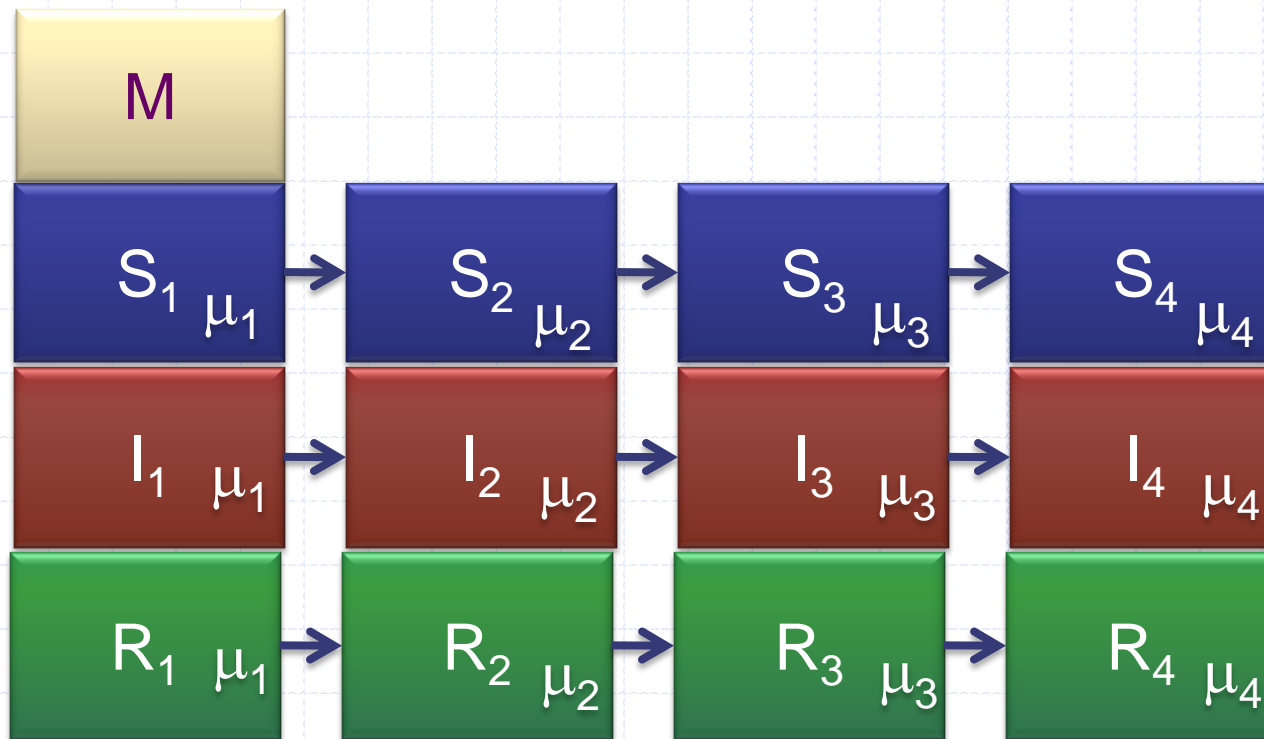
Plan

- ◆ Modèle générique SIRS
- ◆ Adaptations du modèle générique
 - Selon la biologie de la maladie
 - Selon la population
 - Selon l'environnement spatiale
- ◆ Applications des modèles

Adaptation selon la population

- ◆ Population à effectif non constant :
 - Entrées et sorties plus couplés
 - Cas des élevages par bande
- ◆ Population ouverte :
 - Terme de immigration et de émigration
- ◆ Population non homogène
 - Structurée en âge
 - Structurée en groupe

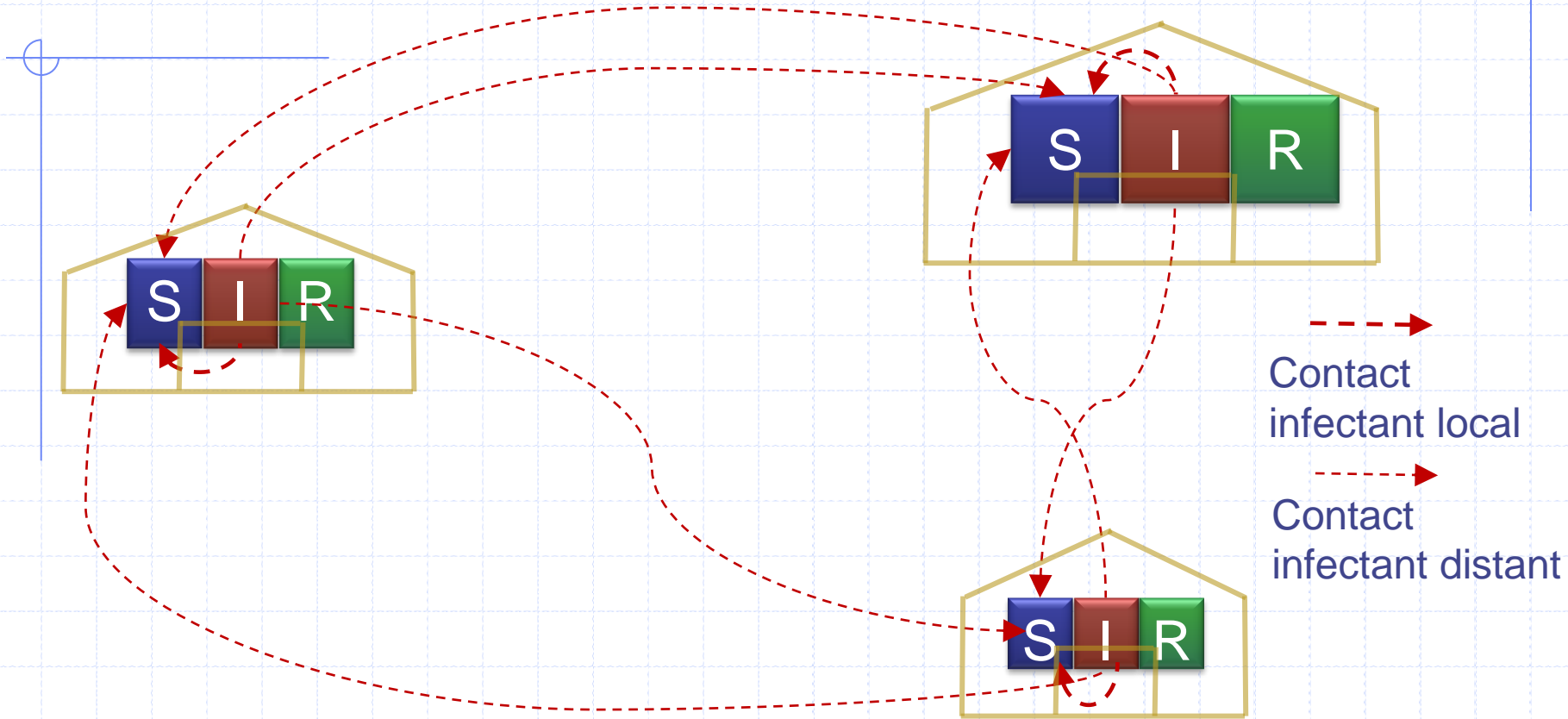
Population structurée en âge



Pas uniquement la mortalité qui change avec l'âge, le taux de contact dans une tranche d'âge et entre tranche d'âge,...

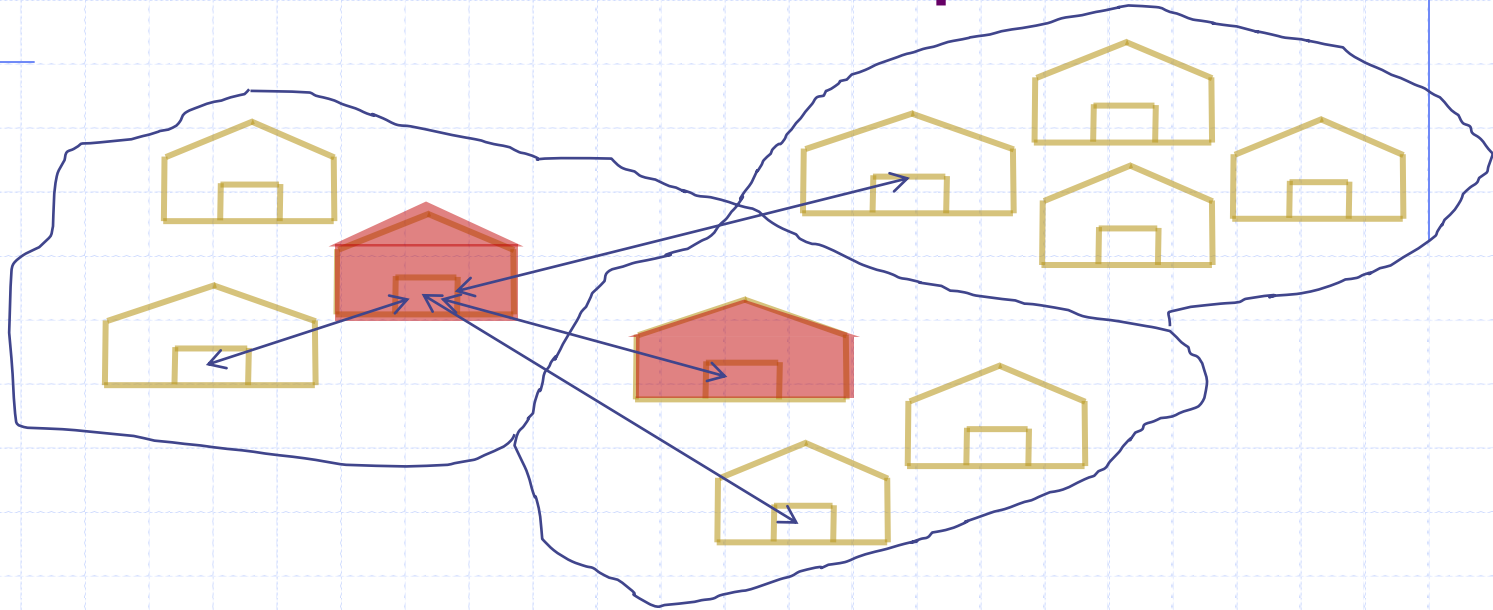
Ex. Maladies infantiles et des jeunes animaux

Population structurée en groupe



Influence de la structure (taille des groupes et du nombre de groupe, interconnexion,...), R_0 et RH_0 .
ex. Tuberculose humaine et pathologie en élevage

Changement d'échelle et prise en compte de la dimension spatiale



L'unité : individu-> élevage

Proximité géographique -> SIG

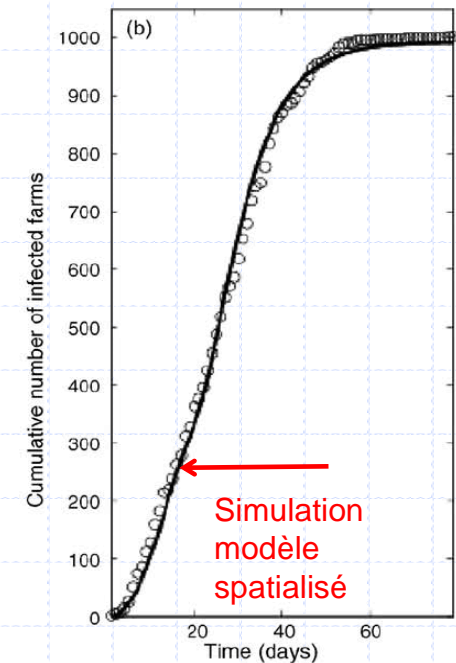
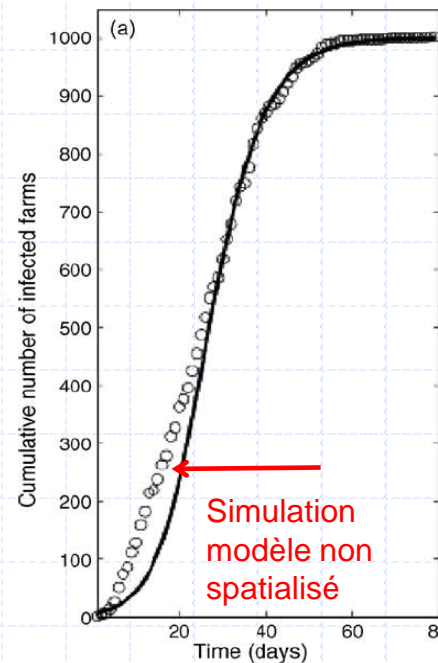
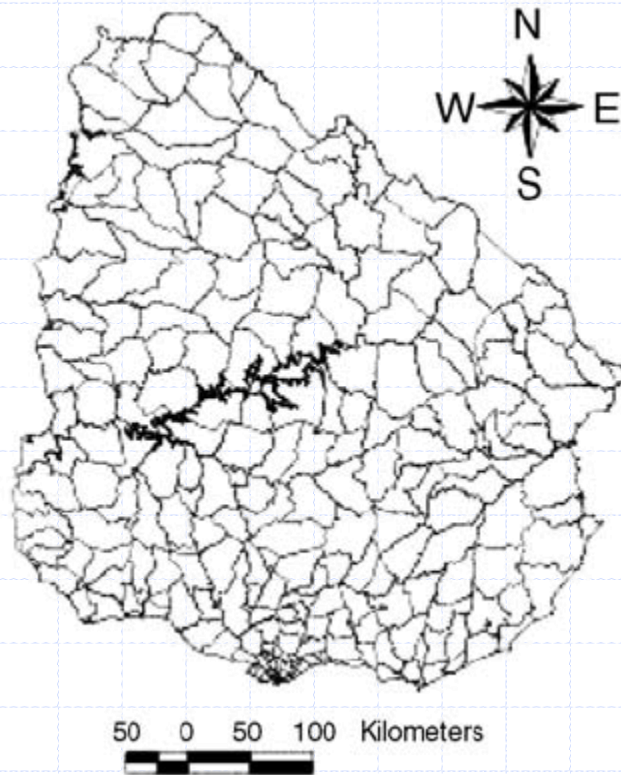
Unité géographique

Plus réaliste, plus proches des informations connues

Ex. Grippe/ Fièvre aphteuse

Modèle spatialisé sur l'épizootie de fièvre aphteuse en Uruguay en 2001

Unité épidémiologique : Fermes
Unité spatiale : Comté (groupe)



○ Valeurs observées

Modèle spatialisé : meilleur description de la progression de l'épidémie en début de période

Plan

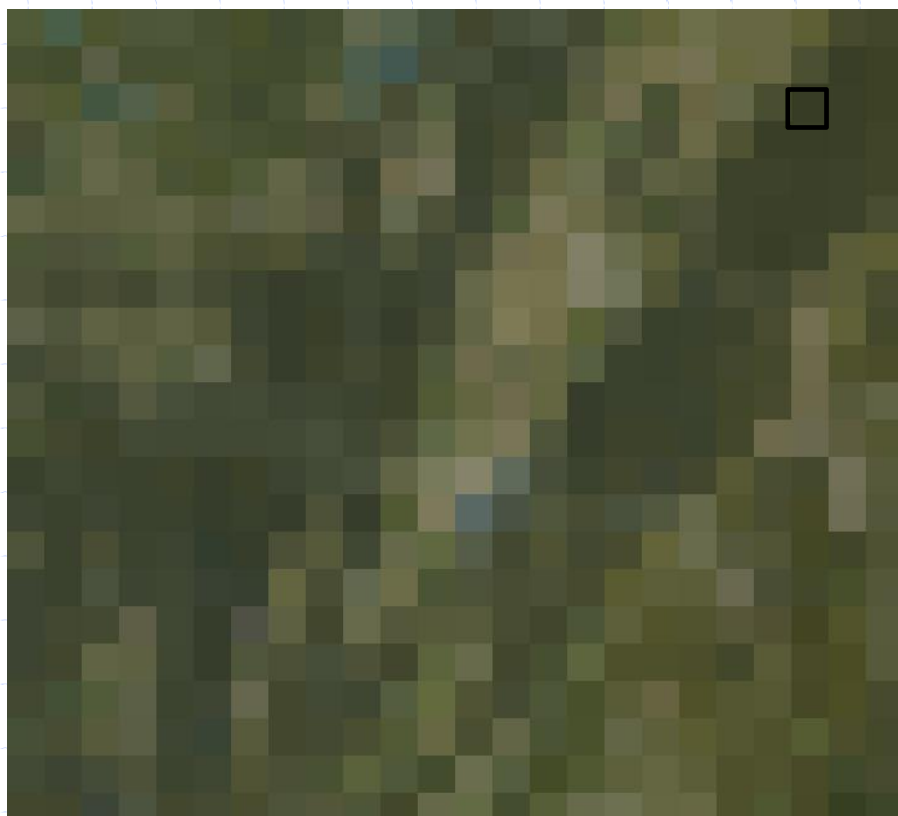
- ◆ Modèle générique SIRS
- ◆ Adaptations du modèle générique
 - Selon la biologie de la maladie
 - Selon la population
 - Selon l'environnement spatiale
- ◆ Applications des modèles

Adaptation selon l'environnement spatiale

- ◆ Zone plus ou moins favorable :
 - à l'espèce Hôte,
 - au pathogène
 - au vecteur ou hôte intermédiaire
- ◆ Déplacement possible dans l'environnement
 - Zone de trafic
 - Zone d'échange
- ◆ A adapter dans les paramètres et les flux du modèle

L'environnement spatiale est rarement homogène

- ◆ Quelque soit la dimension étudiée



← Discrétisation
de l'espace
aboutissant à
de petites zones
homogènes
(patches)

Taux de contact
 β qui va
dépendre par
exemple de la
couleur
« verte », ou
encore du NDVI
(Indicateur de la
photosynthèse)

A retenir



- ◆ Beaucoup de possibilité d'adaptation du modèle :
 - Particularités de la biologie de la maladie,
 - Particularités au sein de la population et de l'environnement spatial
 - voire aussi modification temporelle (saisonnalité)
- ◆ Compromis entre la meilleure description et la plus grande simplicité.
- ◆ Choix :
 - mode de représentation mathématique
 - éléments à représenter.
- ◆ Pas de modèle parfait, dépend de l'objectif

Plan

- ◆ Modèle générique SIRS
- ◆ Adaptations du modèle générique
- ◆ Applications des modèles
 - Taux de reproduction de base
 - Estimation du taux de reproduction de base et des paramètres
 - Programme de lutte, de vaccination

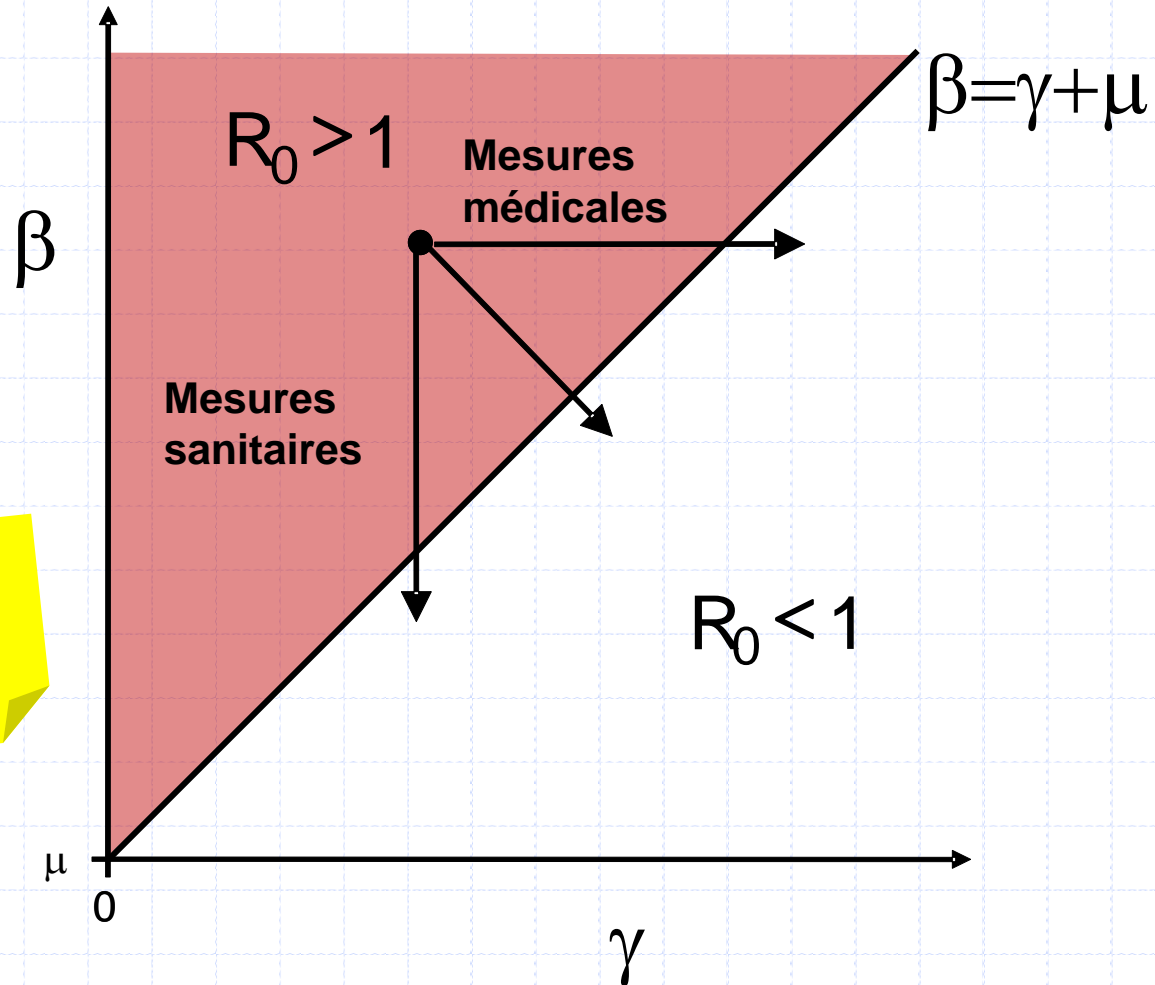
Applications des modèles

- ◆ Construction et analyse mathématique du modèle
 - Compréhension des mécanismes en jeu et de la formule du R_0
- ◆ Simulation -> estimation des paramètres
 - Quantification du R_0
 - Quantification des moyens de lutte

Taux de reproduction de base R_0 et moyen de lutte

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$$

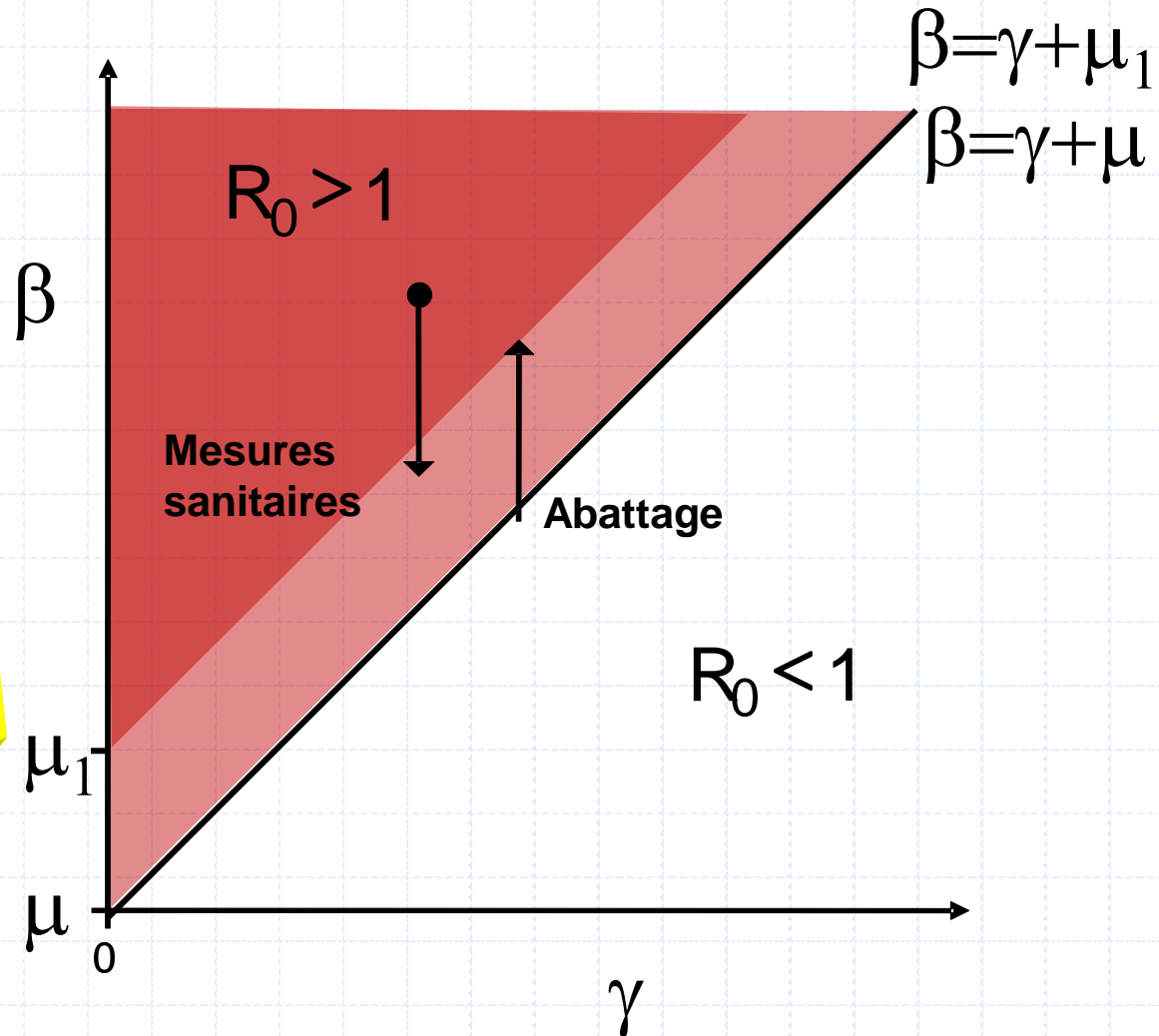
Point de vue
des médecins



Taux de reproduction de base R_0 et moyen de lutte

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$$

Point de vue
des vétérinaires



Taux de reproduction de base R_0 et moyen de lutte

◆ Cas des maladies vectorielles

$$R_0 = \frac{a^2 V c b e^{-uT}}{H r}$$

H : population d'hôtes

V : population de vecteurs

a : taux de contact hôte/vecteur

b : probabilité d'un contact contaminé conduise à une infestation de l'hôte

r : taux de mortalité ou de guérison des hôtes infestés

c : probabilité d'un contact contaminé conduise à une infestation du vecteur

u : taux de mortalité des vecteurs

T : période d'incubation chez les vecteurs

Diminution du taux de contact a

Augmentation de la mortalité vectorielle u

Diminution de la population de vecteur V

Plan

- ◆ Modèle générique SIRS
- ◆ Adaptations du modèle générique
- ◆ Applications des modèles
 - Quantifier la propagation
 - ◆ Estimation du taux de reproduction de base et des paramètres
 - Quantifier les programmes de lutte,
 - ◆ Quantifier la couverture vaccinale
 - ◆ Quantifier les mis en place de quarantaines,...

Estimation du taux de reproduction de base R_0

- ◆ A partir de données épidémiologiques
 - Equilibre endémique

$$R_0 \frac{S_{ee}}{N} = 1$$

$$R_0 = \frac{N}{S_{ee}}$$

Inverse de la proportion de sensible à l'équilibre endémique.

Si à l'équilibre endémique, il y a 50% de sensible,
 $R_0 = 2$

Estimation du taux de reproduction de base R_0

- ◆ A partir de données épidémiologiques
 - Equilibre endémique

Si population homogène, né sensible, pas de perte d'immunité,...

$$R_0 = \frac{L}{A}$$

← Durée de vie moyenne
← Age moyen à l'infection

Durée de vie moyenne de 10 ans et âge moyen de l'infection de 2 ans, $R_0=5$

$$\lambda = \frac{1}{A}$$

Rappel :
Force d'infection

Estimation du taux de reproduction de base R_0

- ◆ A partir de données épidémiologiques

- épisode épidémique

Si population avec mort et sans naissance, pas de perte d'immunité,...

$$R_0 = \frac{\text{Ln}(s_\infty)}{s_\infty - 1} \quad \leftarrow \text{Proportion de sensible au temps final}$$

Ex. Epidémie de peste,

Estimation du taux de reproduction de base R_0

- ◆ A partir de données épidémiologiques
 - épisode épidémique
- Régression linéaire :
- explique les nouveaux cas
en fonction du nombre d'infectés, et de sains
-> estimation de beta

$$\text{Nouveaux cas} = \beta \cdot S \cdot I / N$$

D'où R_0

R_0 estimé pour des zoonoses et des maladies animales récentes

Maladie	R_0
SARS (2003)	2.2 à 3.6
Influenza aviaire (2003 au Pays-bas)	Jusqu'à 6.5
ESB (1986 au RU)	14
Tremblante (1970-1982 au RU)	3.9
Fièvre Aphteuse (2001 au RU)	4.5

Estimation des paramètres

- ◆ Paramètre facilement estimable : taux de mortalité, de guérison, ...

- Inverse du temps moyens de séjours

$$\gamma = \frac{1}{T_g} \leftarrow \text{Temps moyen au stade infectant}$$

- ◆ Taux de contact β est plus difficile à estimer. Possibilité de l'obtenir à partir de R_0 .

$$\beta = R_0 (\gamma + \mu)$$

Plan

- ◆ Modèle générique SIRS
- ◆ Adaptations du modèle générique
- ◆ Applications des modèles
 - Quantifier la propagation
 - ◆ Estimation du taux de reproduction de base et des paramètres
 - Quantifier les programmes de lutte,
 - ◆ Quantifier la couverture vaccinale
 - ◆ Quantifier les mis en place de quarantaines,...

Exemple de lutte contre les cestodes en Australie

- ◆ Programme de contrôle basé sur la chimiothérapie des chiens :
 - *Echinococcus granulosus* éradiqué
 - *Taenia ovis* pas éradiqué
- ◆ Estimation de R_0
 - *E. granulosus* juste au dessus de 1
 - *Taenia ovis* entre 2.5 et 4.3
- ◆ Programme de lutte estimé pouvoir réduire de 31% le R_0
- ◆ Pas suffisant pour éradiquer *Taenia ovis*

Programme de Vaccination

Couverture vaccinale de p%

Infection	Localisation et période	R ₀	Valeur approximative de p (%)
Variole	Pays développés	3-5	70-80
Rougeole	GB 1956-68	13	92
	USA 1910-30	12-13	92
Coqueluche	GB 1942-50	17	94
	USA 1908-17	13	92
Rubeole	GB 1979	6	83
	RFA 1972	7	86
Varicelle	USA 1913-21	9-10	90
Diphtérie	USA 1910-47	4-6	~80
Scarlatine	USA 1910-20	5-7	~80
Oreillons	USA 1912-16	4-7	~80
Poliomyélite	Holland 1960	6	83

$$R'_0 = (1 - p)R_0 \quad R'_0 < 1 \Rightarrow (1 - p)R_0 < 1 \Rightarrow p > 1 - \frac{1}{R_0}$$

Retombées des modèles dynamiques pour les plans de lutte

- ◆ Meilleures connaissances des mécanismes en jeu
- ◆ Modèles de plus en plus réalistes
- ◆ Simulation des différents scénarios
 - Vaccination, abattage, quarantaine, détection
- ◆ Estimation de l'effort à fournir et maximiser l'effort
 - Mieux vaut vacciner les grandes groupes
 - Mieux vaut vacciner les sujets à risques

A retenir



- ◆ Estimation de R_0 <-données épidémiologiques (endémie ou épidémie)
- ◆ Quantification de R_0 et paramètres
 - > scénario de stratégie de lutte
 - > quantifier l'effort (ex. couverture vaccinale $p=1-1/R_0$)
 - > association de plusieurs moyens de lutte
- ◆ Pas nécessaire de tout éliminer

$$R_0 < 1$$

Conclusion

- ◆ Beaucoup de travaux déjà réalisés
- ◆ Bien que pas parfait, modèle de plus en plus complexes et réalistes
- ◆ Permettre de simuler des stratégies de lutte
- ◆ Vérifier *a posteriori* l'efficacité de lutte
- ◆ Estimation du taux de reproduction R_0 en temps réel.
- ◆ Notion de taux de reproduction de base ailleurs
Infection intra-hôte / Ecologie.

The Spatiotemporal Epidemiological Modeler (*STEM*) from IBM

