

# Chapitre 3

## Modèles de transmission de Maladie

L'une des préoccupations de l'épidémiologie c'est la recherche à comprendre la dynamique régissant la propagation de maladies infectieuses afin d'établir des stratégies de prévention et d'intervention permettant de diminuer leur impact sur la santé publique.

### 3.1 Premier modèle mathématique en épidémiologie (Daniel Bernoulli)

Le 16 avril 1760, l'Académie Royale des Sciences de Paris présente en lecture publique un travail de Daniel Bernoulli, dans le quel il a présenté une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et il a justifié l'inoculation pour la prévenir. son modèle été le premier modèle mathématique en épidémiologie, donnant ainsi naissance à ce qu'on appelle aujourd'hui les "bio-mathématiques".

Les hypothèses suivantes ont été adoptés :

- un individu infecté pour la première fois par la variole a une probabilité  $p$  de mourir et une probabilité  $1 - p$  de survivre, et cela, indépendamment de son age ;
- un individu a une probabilité  $q$  d'être infecté dans l'année, et cela indépendamment de son âge (i.e. la probabilité qu'un individu soit infecté pendant le petit intervalle de temps  $dt$  entre l'âge  $t$  et l'âge  $t + dt$  est  $q.dt$ ) ;
- lorsqu'un individu survit après avoir été infecté par la variole, il est immunisé pour le reste de sa vie.

Notons alors  $m(t)$  la mortalité naturelle à l'âge  $t$ , alors la probabilité qu'un individu meurt dans un petit intervalle de temps  $dt$  entre l'âge  $t$  et l'âge  $t + dt$  est  $m(t).dt$ . Considérant un groupe de  $P_0$  individus nés la même année, notons :

- $S(t)$  le nombre d'individus qui sont encore en vie à l'âge  $t$  sans avoir été infecté (et qui sont donc encore susceptibles de l'être) ;
- $R(t)$  le nombre d'individus qui sont encore en vie à l'âge  $t$  et immunisés.
- $P(t) = S(t) + R(t)$  le nombre total d'individus qui sont encore en vie à l'âge  $t$ .

Entre l'âge  $t$  et l'âge  $t + dt$  (avec  $dt$  infiniment petit), chaque individu n'ayant jamais été infecté, a une probabilité  $q.dt$  d'attraper la variole et une probabilité  $m(t).dt$  de mourir d'une autre cause. Donc la variation du nombre d'individus non encore infectés est

$$dS(t) = -qS(t).dt - m(t)S(t).dt,$$

d'où l'équation différentielle

$$\frac{dS(t)}{dt} = -qS(t) - m(t)S(t) \tag{3.1}$$

Pendant le même petit intervalle de temps, le nombre d'individus qui meurent de la variole est  $pqS(t).dt$  et le nombre d'individus qui survivent en devenant immunisées est  $q(1-p)S(t).dt$ . De plus, il y a  $m(t)R(t)$  individus déjà immunisés qui meurent naturellement, ce qui donnent une seconde équation différentielle

$$\frac{dR}{dt} = q(1-p)S(t) - m(t)R(t). \quad (3.2)$$

En additionnant les deux équations, On obtient

$$\frac{dP}{dt} = -pqS - m(t)P(t). \quad (3.3)$$

A partir des équations (3.1) et (3.3), on peut montrer (exercice) que la fraction d'individus qui à l'âge  $t$  est encore susceptible d'attraper la variole est,

$$\frac{S(t)}{P(t)} = \frac{1}{(1-p)e^{qt} + p} \quad (3.4)$$

Pour illustrer sa théorie, Bernoulli utilise la table de mortalité de Halley (1656-1742) construite pour la ville de Breslau (1693). Dans cette table est répertorié le nombre de survivants au début de l'année  $t(t = 1, 2, \dots)$  d'une cohorte de 1300 individus nés l'année 0. Les valeurs de paramètre sont :

- la probabilité de mourir de la variole  $p = 1/8$  ;
- la probabilité annuelle d'attraper la variole  $q = 1/8$ .

Cette probabilité est estimée a partir des observations constatée dans plusieurs villes d'Europe. En utilisant la formule (3.4) et les valeurs de  $P(t)$  données dans le tableau, on peut calculer le nombre d'individus  $S(t)$  encore vivants à l'âge  $t$  sans avoir été infectés. On détermine ensuite le nombre d'individus encore vivants à l'âge  $t$  qui ont eu la variole et qui ont survécu :  $R(t) = P(t) - S(t)$ . Enfin, on détermine pour chaque âge  $t$  le nombre de morts dûs à la variole entre l'âge  $t$  et l'âge  $t + 1$ .

donné par l'intégrale qui est approximé par la formule du trapèze

$$pq \int_t^{t+1} S(t)dt \approx pq(S(t) + S(t+1))/2$$

Bernoulli a déduit que sur les 1300 nouveau-nés, 101 sont destinés à mourir de la variole, c'est presque la fraction attendue  $1/13$ . Il considère ensuite la situation où la variole serait inoculée à toute la population dès la naissance et ne causerait aucun décès. La variole serait éradiquée et la question est d'estimer l'augmentation de l'espérance de vie. Partant du même nombre  $P_0$  à la naissance et en notant  $P^*(t)$  le nombre d'individus âgées  $t$  lorsque la variole a disparu, alors

$$\frac{dP^*}{dt} = -m(t)P^*$$

En utilisant l'équation (3.3) on trouve

$$P^*(t) = \frac{P(t)}{1 - p + pe^{-qt}}$$

de cette relation on déduit que le rapport  $\frac{P(t)}{P^*(t)}$  tend vers  $1 - p$  lorsque  $t$  est suffisamment grand. Pour comparer  $P(t)$  et  $P^*(t)$  on estime l'espérance de vie à la naissance, avec variole. on a

$$E(P) = \frac{1}{P_0} \int_0^{\infty} P(t)dt,$$

AGES par années.	Survivans felon M. Halley.	N'ayant pas eu la pet. vérole.	Ayant eu la pet. vérol.	Prenant la pet. vérole pendant ch. année.	MORTS de la pet. vérole pendant chaq. ann.	SOMME des morts de la pet. vérole.	MORTS par d'autres maladies pend. chaq. année.
0	1300	1300	0				
1	1000	896	104	137	17,1	17,1	283
2	855	685	170	99	12,4	29,5	133
3	798	571	227	78	9,7	39,2	47
4	760	485	275	66	8,3	47,5	30
5	732	416	316	56	7,0	54,5	21
6	710	359	351	48	6,0	60,5	16
7	692	311	381	42	5,2	65,7	12,8
8	680	272	408	36	4,5	70,2	7,5
9	670	237	433	32	4,0	74,2	6
10	661	208	453	28	3,5	77,7	5,5
11	653	182	471	24,4	3,0	80,7	5
12	646	160	486	21,4	2,7	83,4	4,3
13	640	140	500	18,7	2,3	85,7	3,7
14	634	123	511	16,6	2,1	87,8	3,9
15	628	108	520	14,4	1,8	89,6	4,2
16	622	94	528	12,6	1,6	91,2	4,4
17	616	83	533	11,0	1,4	92,6	4,6
18	610	72	538	9,7	1,2	93,8	4,8
19	604	63	541	8,4	1,0	94,8	5
20	598	56	542	7,4	0,9	95,7	5,1
21	592	48,5	543	6,5	0,8	96,5	5,2
22	586	42,5	543	5,6	0,7	97,2	5,3
23	579	37	542	5,0	0,6	97,8	6,4
24	572	32,4	540	4,4	0,5	98,3	6,5

et sans variole on a une expression similaire en remplaçant  $P$  par  $P^*$ . Bernoulli a utilisé une autre fois la formule du trapèze pour approximer l'intégrale

$$E(P) \approx (P_0/2 + P(1) + P(2) + \dots)/P_0.$$

Poursuivant la table au-delà de 24 ans jusqu'à 84 ans, il a finalement obtenu une espérance de vie  $E$  avec la variole égale à

$$(1300/2 + 1000 + \dots + 20)/1300 \approx 26.57$$

ans, soit 26 ans et 7 mois. Sans variole, il a obtenu une espérance de vie  $E^*$  égale à  $[1300/2 + 1015 + \dots + 23]/1300 \approx 29.65$  ans, soit 29 ans et 8 mois. Bien sûr, l'inoculation d'une souche moins virulente de la variole n'est pas complètement sûr. Si  $p'$  est la probabilité de mourir de la variole juste après l'inoculation ( $p' < p$ ), alors l'espérance de vie serait  $(1 - p')E^*$ , si tout le monde passait à l'inoculation à la naissance. Cette espérance de vie reste supérieure à l'espérance de vie naturelle  $E$  si  $p' < 1 - E/E^*$  ou environ 11. Les données concernant  $p'$  était difficile à obtenir à l'époque. Mais Bernoulli a estimé que le risque  $p'$  était inférieur à 1. Pour lui, il n'y avait pas de doute : l'inoculation devait être promu par l'état.

## 3.2 Modèle déterministe simple de Hamer (Modèle SI)

W. H. Hamer a proposé en 1906 un modèle épidémique simple dans le quel il suppose que la population considérée  $N$  est décomposée en deux catégories

- les individus susceptibles d'être infectés (S) ;
- les individus infectés (I).

L'infection se propage par contact direct d'un des  $S$  susceptibles avec un des  $I$  infectés (ou contagieux). Donc, il y a d'autant plus de nouveaux cas, qu'il y a plus de susceptibles  $S$  et plus d'infectés  $I$  pour les contaminer, avec un facteur  $\alpha$  de proportionnalité (aussi appelé taux d'infection). Un individu, lorsqu'il est infecté, devient infectieux et le reste jusqu'à la fin de sa vie. Cette hypothèse est raisonnable pour beaucoup de maladies dans les premières étapes de l'infection. On suppose que la population est fermée, i.e. pour tout  $t \in \mathbb{R}^+$  :

$$S + I = N$$

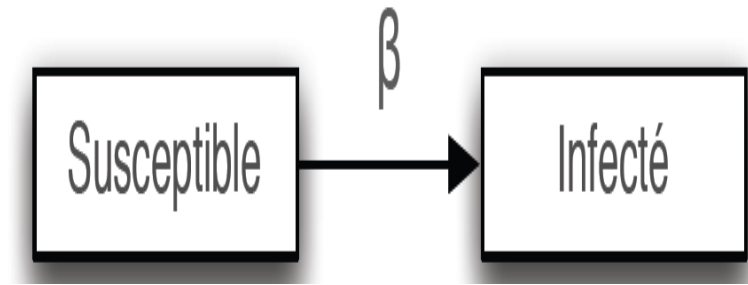
où  $N$  est constant et correspond à la taille de la population totale. Le modèle de Hamer est alors décrit par le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} = -f(S, I) \\ \dot{I} = f(S, I) \end{cases}$$

où  $f$  est une fonction croissante de  $S$  et  $I$  qui exprime le taux avec lequel l'infection se produit. Le cas le plus simple est lorsque :

$$f(S, I) = \beta SI$$

dans lequel  $\beta$  exprime à la fois que tous les contacts possibles n'ont pas nécessairement lieu, et que ceux-ci ne sont pas toujours à l'origine d'un nouveau cas (un contact n'entraînant pas forcément une contamination). Le schéma suivant montre le diagramme de transmission de la maladie.



le modèle s'écrit alors

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta SI \\ \dot{I} = \beta SI \end{cases}$$

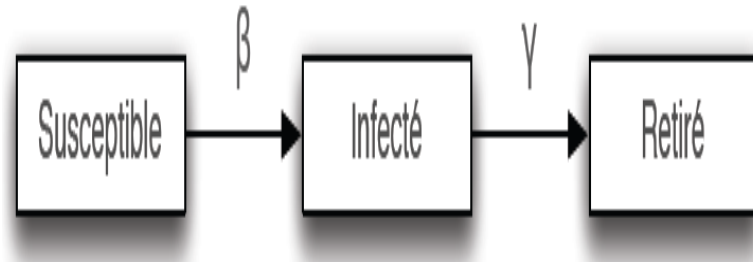
et comme  $S + I = N$  on obtint

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta S(N - S) \\ \dot{I} = \beta I(N - I) \end{cases}$$

Ce sont des équations différentielles de type logistique, initialement introduite par Verhulst pour décrire un modèle d'évolution de population. Par intégration on obtient

$$I = \frac{N}{1 + (N - 1)e^{-N\beta t}}, \quad I(0) = 1.$$

Ce modèle, est trop simpliste, et ne correspond en fait jamais à la réalité en épidémiologie.



### 3.3 Modèle déterministe général de Kermack et MC Kendrick (Modèle SIR)

Le modèle *SIR* de Kermack-McKendrick (1927) décrit l'évolution d'une épidémie dans une population divisée en trois catégories : les individus sensible,  $S$ , les individus infectée,  $I$ , et les individus ne pouvant plus transmettre la maladie ou résistante (guérison, immunité, décès),  $R$ . Le système, simple, s'écrit :

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta SI \\ \dot{I} = \beta SI - \gamma I \\ \dot{R} = \gamma I \end{cases}$$

Le paramètre  $\gamma$  peut être nulle et l'on est ramené au cas du modèle simple de Hamer. Il peut également être égal à 1, et dans ce cas tous les infectés sont sortis du processus durant l'intervalle de temps  $dt$ . Généralement, le taux de sortie  $\gamma$  prend une valeur intermédiaire. l'étude de ce modèle permet d'établir le « théorème du seuil ». Le système est muni de la condition initiale

$$S(0) = S_0, I(0) = I_0, R(0) = 0,$$

et telle que  $I_0 \approx 0$  ainsi  $S_0 \approx N$ . Cela revient à considérer une population de susceptibles dans laquelle on introduit un petit nombre d'infectieux. On montre que le cadran positif, est positivement invariant. Comme  $N = S + I + R = \text{constant}$  le système se réduit au système suivant

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta SI \\ \dot{I} = \beta SI - \gamma I \end{cases}$$

et  $R = N - S - I$  En divisant la deuxième équation du système par  $\gamma I$ , on obtient

$$\frac{I'(t)}{\gamma I} = \frac{\beta S(t)}{\gamma} - 1$$

Alors, pour  $\frac{\beta S(t)}{\gamma} > 1$ , chaque individu infecté contaminera plus d'un individu susceptible, et la maladie se propagera à un nombre toujours grandissant d'individus. Il en sera ainsi jusqu'à ce que le nombre de susceptibles,  $S(t)$ , soit tel que  $\frac{\beta S(t)}{\gamma} > 1$  Le rapport  $\frac{\beta}{\gamma}$  peut alors s'interpréter comme le nombre de contacts pouvant transmettre la maladie par les individus infectés tout au long de leur période de contagion. D'où, en multipliant par la fraction des individus susceptibles à chaque instant on obtient le nombre de nouveaux infectés causés par un seul individu contagieux. La dernière équation met donc en évidence l'importance des conditions initiales dans ce genre de modèles, car, si  $\frac{\beta S_0}{\gamma} > 1$ , il y aura

forcément une épidémie alors que dans le cas contraire,  $\frac{\beta S_0}{\gamma} < 1$ , seuls quelques individus seront infectés avant que la propagation de la maladie ne s'arrête d'elle-même. Posons  $R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$ . Ce seuil  $R_0$  est appelé taux de reproduction de base et correspond au nombre de cas secondaires produits par un individu infectieux moyen au cours de sa période d'infectiosité, dans une population entièrement constituée de susceptibles. Dans le cas où  $R_0 > 1$ , bien que le système ne puisse être résolu explicitement, on peut démontrer quelques propriétés.