

Une nouvelle méthode d'estimation du taux de reproduction des maladies (R_0) : application à l'étude des épidémies de dengue dans le District Fédéral (Brésil)

NICOLAS DEGALLIER¹,

CHARLY FAVIER¹

JEAN-PHILIPPE BOULANGER²

CHRISTOPHE EUGÈNE MENKES¹

CRISTIANE OLIVEIRA³

¹ Institut de recherche pour le développement, Unité mixte de recherche 182 et Unité de recherche 178, Laboratoire d'océanographie et de dynamique du climat (LOCEAN),

Tour 45-55, 4^e étage, 4, place Jussieu, Case 100, 75252 Paris cedex 05, France

<Nicolas.Degallier@ird.fr>

² Departamento de ciencias de la atmósfera y los océanos,

FCEN-UBA,

Pabellón II-Piso 2,

Buenos Aires,

Argentina

<Jean-Philippe.

Boulanger@lodyc.jussieu.fr>

³ Diretoria de vigilância ambiental (DIVAL)/SES-DF,

Estrada do Contorno

do Bosque,

Lote 4,

SAIN 70620-000 Brasília,

DF,

Brésil

<Cristianecrs@aol.com>

Tirés à part :

N. Degallier

Résumé. Au Brésil, les épidémies de dengue commencent généralement par une phase silencieuse durant quelques jours à quelques semaines, suivie d'une phase d'augmentation exponentielle, puis d'une période plus ou moins stable avant la diminution. Le nombre total de cas dépend de facteurs historiques, climatiques et écologiques. Trois épidémies ont été étudiées dans le District Fédéral (Brésil), afin d'estimer le taux de reproduction de base R_0 de la maladie et le nombre total de cas. Une méthode nouvelle est présentée, fondée sur la relation existant entre le nombre quotidien de nouveaux cas et le nombre cumulé de cas. R_0 est alors estimé à partir de la pente initiale de cette relation. L'estimation du nombre total de cas nécessite en revanche l'emploi d'une méthode plus précise qui prendrait en compte l'hétérogénéité des taux de contact entre l'homme et les moustiques vecteurs.

Mots clés : Brésil ; dengue ; épidémie ; épidémiologie ; insecte vecteur ; modèle biologique.

Abstract. A new method to estimate the basic reproductive number of diseases (R_0): An application to the study of dengue epidemics in the Federal District of Brazil

Dengue epidemics in Brazil generally begin with a silent phase that lasts for days or weeks, followed by a phase of exponential increase, and then a more or less stable phase before decrease begins. The total number of cases depends on historic, climatic, and ecological factors. Three epidemics in the Federal District (Brazil) were studied to estimate the basic reproductive number R_0 and the total number of cases. A new method is proposed, based on the relation between the number of new cases daily and the cumulative number of cases. R_0 is then estimated from the initial slope of the curve describing this relation. Evaluation of the total number of cases requires a more precise method and should take into account some heterogeneity in the rates of contact between people and mosquitoes.

Key words: Brazil; dengue; disease outbreaks; epidemiology; insect vectors; models, biological.

L'existence de la dengue au Brésil est connue depuis environ un siècle [1] mais des preuves virologiques formelles de la circulation des virus de la dengue n'existent que depuis 1982 [2, 3]. Depuis cette date, de nombreuses épidémies se sont succédées, résultant de la diffusion du virus et de ses vecteurs dans tout le pays. L'apparition et la succession de plusieurs sérotypes

différents augmentent le risque d'apparition de formes graves, hémorragiques ou de choc. L'absence de vaccin rend impossible toute mesure préventive appliquée aux populations humaines. En revanche, le fait que le vecteur principal *Aedes aegypti* soit strictement urbain facilite, en théorie, les mesures de contrôle de sa population. Un tel contrôle est cependant mis en échec par

l'apparition de nouvelles souches de moustiques résistantes aux insecticides utilisés et par les coûts d'application de ces mesures.

Prévoir l'amplitude des épidémies dès leur phase initiale permettrait d'optimiser les ressources disponibles pour la lutte antivectorielle et d'assurer une prise en charge précoce des malades, réduisant ainsi le risque d'apparition de cas graves. Une telle prévision nécessite, d'une part, un modèle de transmission et, d'autre part, des données épidémiologiques pour servir à la calibration du modèle. Parmi les nombreux modèles qui ont été proposés pour la transmission de pathogènes par des insectes [4], nous avons utilisé celui qui a été élaboré initialement par MacDonald pour le paludisme [5, 6] et adapté postérieurement pour les arboviroses [7]. Ce modèle déterministe [8] simule à chaque pas de temps les nombres d'individus appartenant à chacune des classes suivantes : susceptibles, infectés, infectieux et immuns (ou décédés). Les vecteurs sont aussi répartis en classes : non infectés, infectés et infectants ; une fois infectants, ils le restent toute leur vie. Lorsque les paramètres entomologiques et épidémiologiques sont insuffisamment connus au cours d'une épidémie, au moins trois méthodes ont été proposées pour estimer R_0 : à partir du nombre de cas en début et en fin d'épidémie [9] ; à partir du temps de doublement du nombre de cas au début de l'épidémie [10] ; ou encore par régression de la phase initiale de croissance du nombre de cas [11]. Afin d'éviter plusieurs inconvénients de ces méthodes relevés par Dietz [4], nous proposons dans ce travail une méthode d'évaluation de R_0 reposant sur la détermination de la pente à l'origine de la croissance du nombre de cas en fonction du nombre quotidien de cas.

Matériel et méthode

Épidémies

Pour les épidémies pour lesquelles les données épidémiologiques sont complètes, chaque cas est documenté par la date du début des symptômes (fièvre), l'adresse, le mode de diagnostic (isolement, sérologique, clinique) et son origine (autochtone ou

importée). Nous avons considéré les cas autochtones pour l'ensemble du District Fédéral. Afin d'éliminer une partie du bruit, la courbe du nombre cumulé des cas en fonction du temps a été lissée par une moyenne glissante à 7 points.

Estimation du taux de reproduction (R_0)

L'évolution de la proportion d'hôtes virémiques et de vecteurs infectants (respectivement $y(t)$ et $\hat{y}(t)$) peut être décrite par un modèle général d'épidémie vectorielle [12] faisant intervenir des paramètres biologiques et virologiques dont la signification est donnée dans le *tableau 1* :

$$\begin{aligned} \frac{dy(t)}{dt} &= mab\hat{y}(t - \tau_i)x(t - \tau_i) - \gamma y(t) \\ \frac{d\hat{y}(t)}{dt} &= ac \exp(-\mu\tau_e)y(t - \tau_e)\hat{x}(t - \tau_e) - \mu\hat{y}(t) \end{aligned} \tag{1}$$

Où x et \hat{x} sont les proportions d'hôtes et de vecteurs sains. Ainsi, $x + y = 1$ et $\hat{x} + \hat{y} = 1$.

Dans le membre de droite de la première équation, $M(t)$ représente l'évolution du nombre de nouveaux cas ramené à la population totale N .

Soit $I(t)$, le nombre cumulé d'hôtes ayant contracté le virus,

$\frac{dI}{dt}$ est la variation du nombre de nouveaux cas par jour. Donc $\frac{dI}{dt} = NM(t)$.

Dans la phase initiale de l'épidémie, les nombres d'hôtes et de vecteurs touchés sont faibles devant leurs populations totales respectives, soit $x(t) \sim 1$ et $\hat{x}(t) \sim 1$. On cherche alors dans cette phase initiale une solution du type :

$$\begin{aligned} y(t) &\sim A \exp(\lambda t) \\ \hat{y}(t) &\sim \hat{A} \exp(\lambda t) \end{aligned} \tag{2}$$

Ce qui donne, en remplaçant (2) dans (1) :

$$\begin{aligned} (\lambda + \gamma)A - mab \exp(-\lambda\tau_e)\hat{A} &= 0 \\ (\lambda + \mu)\hat{A} - ac \exp(-(\mu + \lambda)\tau_e)A &= 0 \end{aligned} \tag{3}$$

Tableau 1. Signification des paramètres du modèle général d'épidémie de maladie vectorielle, avec les valeurs utilisées dans le présent travail pour déterminer le taux de reproduction de base à partir de la force de l'infection.

Notation	Signification	Valeur considérée
a	Nombre moyen de piqûres par vecteur par hôte et par jour	Non utilisé
b	Taux de piqûres contaminantes de moustiques infectants sur hôtes sains	Non utilisé
c	Taux de piqûres contaminantes de moustiques sains sur hôtes infectés	Non utilisé
m	Nombre moyen de vecteurs par hôtes	Non utilisé
μ	Taux de mortalité des vecteurs	0,1 j ⁻¹
γ	Inverse de la durée de virémie	1/6 j ⁻¹
τ_e	Durée de l'incubation extrinsèque (chez le vecteur)	12 j
τ_i	Durée de l'incubation intrinsèque (chez l'hôte)	5 j

En éliminant A et \hat{A} de (3), on obtient :

$$(\lambda + \gamma)(\lambda + \mu)e^{\lambda(\tau_i + \tau_e)} = ma^2bce^{-\mu\tau_e}$$

En tenant compte de l'expression du taux de reproduction de base :

$$R_0 = \frac{ma^2bc}{\mu\gamma} e^{-\mu\tau_e} \quad (4)$$

On obtient :

$$R_0 = \left(1 + \frac{\lambda}{\mu}\right) \left(1 + \frac{\lambda}{\gamma}\right) \exp[\lambda(\tau_i + \tau_e)] \quad (5)$$

Étant donné $\gamma, \mu, \tau_e, \tau_i$ des paramètres biologiques issus de la littérature (voir *tableau 1*), estimer R_0 revient à estimer λ . Or, d'après (1), $M(t) \propto \delta(t - \tau_i)x(t - \tau_i) \propto e^{\lambda t}$ (en début d'épidémie en utilisant 2). Donc

$$\frac{dI}{dt} = NM(t) \propto e^{\lambda t}$$

et finalement,

$$\frac{dI}{dt} \sim \lambda M(t) \quad (6)$$

Donc, en traçant le nombre quotidien de nouveaux cas en fonction du nombre de cas cumulés, on obtient une droite de pente λ au début de l'épidémie.

La méthode d'évaluation du taux de reproduction de base se décompose alors en trois étapes :

1. Représentation du nombre quotidien de nouveaux cas en fonction du nombre cumulé de cas ;
2. Ajustement par la méthode des moindres carrés d'une droite au début de cette courbe dont la pente est λ ;

3. Évaluation du taux de reproduction de base par l'équation (5).

Cette méthode présente l'avantage de ne devoir évaluer qu'une partie des paramètres biologiques (taux de survie des moustiques, temps de virémie de l'hôte, temps d'incubation extrinsèque et intrinsèque).

Le nombre de cas pris en compte pour l'estimation de λ est le nombre minimal nécessaire pour que le niveau de signification p du test de Fisher soit inférieur ou égal à 0,001.

Estimation du nombre final de cas

L'estimation du nombre final de cas repose également sur l'étude du début de la courbe reliant le nombre quotidien de nouveaux cas au nombre cumulé de cas. Dans le modèle le plus simple, on considère qu'un hôte contacte en moyenne R_0 hôtes parmi une population d'effectif N pendant une période D où il est en mesure de transmettre sa maladie.

L'évolution du nombre cumulé de cas est alors donnée par :

$$\frac{dI}{dt} = \frac{1}{D}(N - I) \left[R_0 \frac{I}{N} + \ln \left(1 - \frac{I}{N} \right) \right] \quad (7)$$

Cette équation est la forme la plus compacte du modèle épidémiologique SIR¹ classique.

Si, dans le cas des maladies à transmission directe, la durée D est simplement le temps de virémie, il en est tout autrement pour les maladies à transmission vectorielle. Le temps pendant lequel

¹ Modèle de l'algorithme de SIR (Susceptible-Infecté-Récupéré).

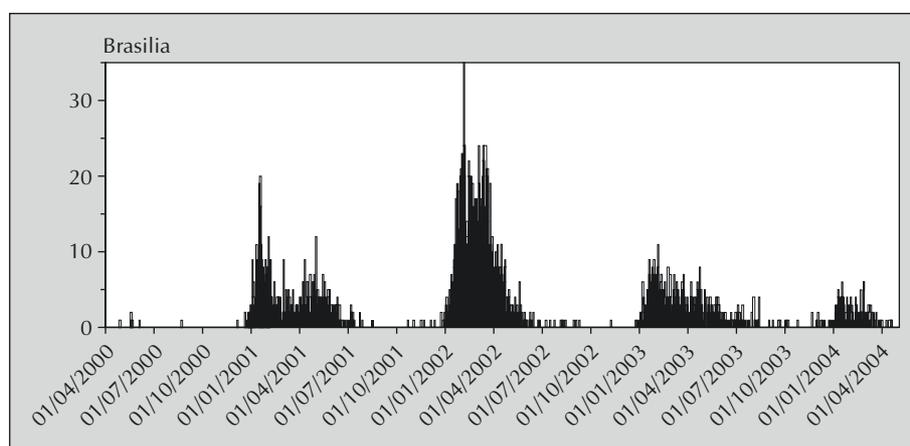


Figure 1. Relevé du nombre de cas de dengue à Brasilia entre septembre 2000 et septembre 2003.

Tableau 2. Mesure de la force de l'infection λ et estimation du taux de reproduction de base R_0 et du nombre total N de cas (entre parenthèses nombre réel de cas) pour trois épidémies successives à Brasilia. L'incertitude sur les valeurs des paramètres correspond à un intervalle de confiance de 95 %.

Épidémie	λ	R_0	N
Brasília 2001	0,12 ± 0,01	22,89 ± 5,27	727 ± 90 (632)
Brasília 2002	0,11 ± 0,001	18,15 ± 0,42	1 178 ± 200 (1 443)
Brasília 2003	0,076 ± 0,008	8,00 ± 1,69	350 ± 15 (572)

un hôte est susceptible d'en contaminer un autre doit intégrer des caractéristiques biologiques du vecteur : son espérance de vie, etc. Plutôt que d'essayer d'évaluer directement cette durée, on peut utiliser l'équation (6) qui relie le paramètre R_0 à la pente à l'origine λ . Avec la condition I très petit devant N , on a :

$$\ln\left(1 - \frac{I}{N}\right) \sim -\frac{I}{N}$$

et (7) devient alors $\frac{dI}{dt} \sim \frac{1}{D}(R_0 - 1)I$.

Par identification avec l'équation 6 :

$$\lambda = \frac{R_0 - 1}{D} \tag{8}$$

Le modèle s'écrit alors :

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\lambda}{R_0 - 1}(N - I) \left[R_0 \frac{I}{N} + \ln\left(1 - \frac{I}{N}\right) \right], \tag{9}$$

Le paramètre R_0 étant lui-même relié à λ .

L'ajustement au sens des moindres carrés du début de la courbe reliant le nombre quotidien de nouveaux cas au nombre cumulé de cas permet alors d'évaluer le seul paramètre libre N de l'équation (9). Le nombre de cas pris en compte est le nombre minimum assurant un niveau de signification du test de Fisher $p < 0,001$.

Enfin, la prévalence finale de l'épidémie $P = \frac{I_\infty}{N}$ (où I_∞ est le nombre total de cas) est obtenue en imposant la condition que le nombre cumulé de cas est constant, ou $\frac{dI}{dt} = 0$ dans l'équation (9), ce qui fournit la condition :

$$R_0 = -\frac{\ln(1 - P)}{P}. \tag{10}$$

L'inversion numérique de cette relation en utilisant les évaluations des paramètres R_0 et N fournit alors une prévision du nombre final de cas I_∞ .

Résultats

Au niveau du District Fédéral (DF), trois périodes de transmission ont pu être étudiées entre 2001 et 2003 (figure 1). Le tableau 2 présente les estimations du taux de reproduction de base et du nombre final de cas à partir du début de la courbe du nombre cumulé de cas (figure 2).

Discussion

L'objectif de ce travail étant d'effectuer un diagnostic précoce des épidémies, la méthode proposée ne peut s'appuyer que sur les cas initiaux. Par ailleurs, l'incertitude sur les valeurs des paramètres biologiques du modèle n'ayant pas d'influence sur les valeurs moyennes obtenues, elle n'a pas été prise en compte. Elle devra cependant être prise en compte dans le cas d'applications futures.

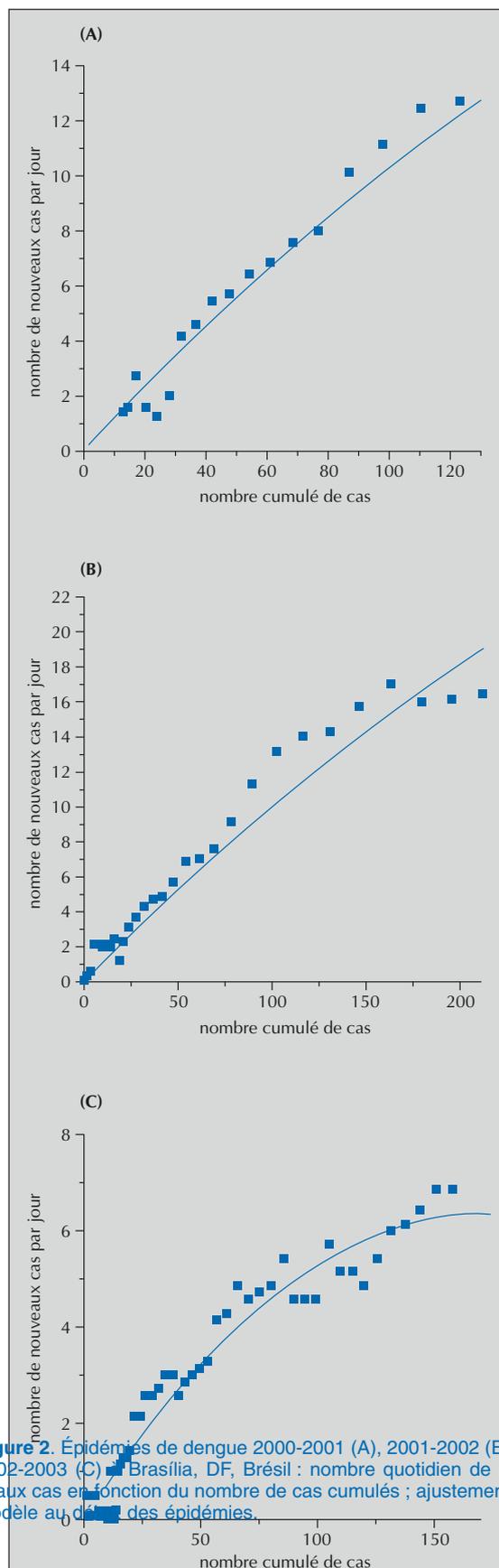


Figure 2. Épidémies de dengue 2000-2001 (A), 2001-2002 (B), et 2002-2003 (C) - Brasília, DF, Brésil : nombre quotidien de nouveaux cas en fonction du nombre de cas cumulés ; ajustement du modèle au début des épidémies.

Les valeurs de R_0 obtenues pour des épidémies à Brasilia sont plus élevées que celles obtenues par Marques *et al.* [10] et Massad *et al.* [11] à São Paulo et Koopman *et al.* [9] au Mexique. L'application des méthodes de ces auteurs aux données de Brasilia et à une épidémie générée par un modèle de référence a aussi fourni des estimations bien inférieures aux nôtres (non publié). La non-prise en compte de la totalité des temps d'incubation est la cause de cette sous-évaluation systématique du R_0 par ces auteurs. Lorsque des données de terrain seront disponibles, la méthode décrite ici pourra cependant être améliorée en prenant en compte l'hétérogénéité des contacts entre hommes et vecteurs, l'existence de sérotypes différents (possédant des R_0 différents), la distribution spatiale des cas et l'influence de cas exogènes sur les épidémies. Cette méthode présente en revanche l'avantage de la simplicité et mérite d'être évaluée sur une plus grande diversité d'épidémies.

L'évaluation du nombre total de cas donne des valeurs du même ordre de grandeur que le nombre réel. Seulement, ces estimations sont loin d'être satisfaisantes. En effet, si au départ la croissance du nombre cumulé de cas est bien exponentielle, la dynamique de l'épidémie s'écarte du modèle homogène au cours de l'épidémie, comme dans le cas d'autres maladies (voir par exemple [13] pour le syndrome respiratoire aigu sévère, SRAS). ■

Remerciements

Les institutions suivantes ont contribué au financement de cette étude : IRD et CNRS (France), LACEN, DIVAL et SES/DF (Brésil).

Références

1. Pedro A. O dengue em Nictheroy. *Brazil-Medico* 1923 ; 1 : 173-7.
2. Degallier N, Travassos da Rosa APA, Vasconcelos PF da C, *et al.* La dengue et ses vecteurs au Brésil. *Bull Soc Pathol Exot* 1996 ; 89 : 128-36.
3. Degallier N, Hervé JP, Travassos da Rosa APA, *et al.* Entomological studies on dengue fever vectors in Brazil : the epidemics of Boa Vista, Roraima, 1982, Nictheroy, Rio de Janeiro, 1986, and Ceara State, 1986, 1994. In : Travassos Da Rosa APA, Vasconcelos PF da C, Travassos da Rosa JFS, eds. *An overview of arbovirology in Brazil and neighbouring countries*. Belem (Pará, Brésil) : Instituto Evandro Chagas, 1998 : 261-71.
4. Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Met Med Res* 1993 ; 2 : 23-41.
5. Brauer F, Castillo-Chavez C. Basic models in epidemiology. In : Steele J, Powell T, eds. *Ecological Time Series*. New York : Raven Press, 1994 : 410-47.
6. Bruce-Chwatt LJ. Mathematical models in the epidemiology and control of malaria. *Trop Geogr Med* 1976 ; 28 : 1-7.
7. Dietz K. Transmission and control of arbovirus diseases. In : Ludvig D, Cooke KL, eds. *Proceedings of SIMS Conference on Epidemiology, July 8-12, 1974*. Alta (Utah, États-Unis), 1974 : 104-21.
8. Favier C. *Hommes, savanes, forêts. Modélisation de systèmes dynamiques liant l'homme à son environnement*. Thèse de doctorat, université Paris XI Orsay, 2003, xx + 220 p.
9. Koopman JS, Prevots DR, Marin MAV, *et al.* Determinants and predictors of dengue infection in Mexico. *Am J Epidemiol* 1991 ; 133 : 1168-78.
10. Marques CC de A, Forattini OP, Massad E. The basic reproduction number for dengue fever in São Paulo state, Brazil, 1990-1991 epidemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 ; 88 : 58-9.
11. Massad E, Burattini MN, Coutinho FAB, Lopez LF. Dengue and the risk of urban yellow fever reintroduction in São Paulo State, Brazil. *Rev Saude Publica* 2003 ; 37 : 477-84.
12. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans : dynamics and control*. Bristol (Avon, Royaume-Uni) : Oxford University Press, 1999 ; viii + 757 p.
13. Zhou G, Yan G. Severe acute respiratory syndrome epidemic in Asia. *Emerg Inf Dis* 2003 ; 9 : 1608-10.

Dégallier Nicolas, Favier C., Boulanger J.P., Menkès
Christophe, Oliveira C. (2005)

Une nouvelle méthode d'estimation du taux de reproduction
des maladies (R_0): application à l'étude des épidémies de
dengue dans le District Fédéral (Brésil)

Environnement, Risques et Santé, 4 (2), 131-135

ISSN 1635-0421