Chapitre 3

Modélisation mathématique en épidémiologie

1. Des modèles statistiques aux modèles scientifiques **160**
2. Changements globaux, conservation et santé **163**
3. Les modèles en compartiments **164**
4. La force d'infection **166**
5. Propriétés à l'équilibre **168**
6. L'immunité de groupe **170**
7. L'âge moyen à l'infection **171**
8. Propriétés dynamiques **173**
9. Inclure la démographie **175**
10. La périodicité des épidémies **177**
11. Synchronie et extinction **179**
12. Conclusion **181**

1. Des modèles statistiques aux modèles scientifiques

Il est un fait que les mathématiques sont de plus en plus présentes en science, jusque dans les sciences dites « molles » comme celles de la vie. Si la forte composante mathématique des sciences physiques n'est un secret pour personne, nombre de personnes découvrent souvent avec effroi qu'ils devront « faire des maths » dans le cadre de leurs études sur les plantes ou les animaux. La réalité du biologiste d'aujourd'hui est donc, pour beaucoup, loin de l'image idyllique du naturaliste observant sur le terrain. Au-delà de ces possibles déceptions, le caractère abstrait des mathématiques les rend hostile à beaucoup de personnes, opposant ainsi une résistance hermétique à la moindre équation[1]. Alors, pourquoi servir les mathématiques à toutes les sauces, jusque dans des domaines où on ne les attendait pas *a priori* ? Est-ce un phénomène de mode ou une réelle nécessité ? En toute honnêteté, on ne peut pas exclure le phénomène de mode. En effet, le caractère réputé difficile des mathématiques évoqué ci-dessus fait que celles-ci impressionnent et par là inspirent une certaine forme de respect : elles rendent tout de suite une étude plus sérieuse ou un chercheur plus savant[2]. Ainsi, il arrive que les mathématiques soient effectivement utilisées sans aucune nécessité particulière, simplement pour donner au discours une apparence plus scientifique. Au-delà de ce phénomène de mode, le but de ce chapitre est toutefois de convaincre que si les mathématiques sont de plus en plus utilisées, c'est aussi et surtout parce qu'elles sont réellement utiles à la démarche scientifique en général, à la biologie et la santé en particulier, jusque pour le praticien ou le décideur. En décortiquant quelques modèles simples couramment utilisés, ce chapitre veut également montrer que la modélisation mathématique n'est pas aussi difficile qu'elle paraît, pour peu que l'on surpasse notre aversion pour les équations. Nous verrons qu'il suffit, pour cela, de comprendre ce que les équations signifient.

Passée une étape d'observation et de description indispensable, le scientifique veut comprendre comment la nature fonctionne. Pour cela, il pose des questions et essaie d'y répondre. Tout l'art de la science consiste essentiellement à poser les bonnes questions. Une bonne question est une question à laquelle on peut répondre et dont la réponse est le moins triviale possible. L'approche expérimentale est la démarche scientifique par excellence (Hilborn et Mangel, 1997). Partant d'une question, on élabore un dispositif expérimental nous permettant de répondre au

[1] Un arbitre de journal scientifique me recommandait de réduire au maximum le nombre d'équations dans un des mes articles, argumentant que je perdais 20 % des lecteurs à chaque équation.

[2] « Il doit être vraiment très bon parce que je n'ai rien compris à son exposé », phrase entendue à la sortie d'un séminaire très mathématisé.

mieux à celle-ci. Les mesures effectuées au cours de cette expérience constituent un jeu de données sur lequel des tests statistiques simples nous donneront la réponse à notre question de départ. La théorie statistique a développé des outils très efficaces pour autant que les jeux de données analysés soient de bonne qualité. Toute la difficulté de cette approche réside donc dans l'élaboration d'un dispositif expérimental équilibré et contrôlant pour un maximum de facteurs, nous permettant de générer des jeux de données de la meilleure qualité possible.

L'approche expérimentale décrite ci-dessus représente la démarche idéale à adopter. Malheureusement, en réalité, bien des facteurs nous éloignent de cet idéal. En effet, les expériences ne se déroulent pas toujours comme on le souhaite et il arrive fréquemment que nos jeux de données soient criblés de valeurs manquantes. Il faut pour cela utiliser des outils statistiques plus sophistiqués permettant de gérer de telles données manquantes. D'autres fois, il arrive même que les questions pertinentes émergent a posteriori, une fois l'expérience réalisée. Les données collectées ne permettent pas de répondre directement à la question et il est inconcevable de recommencer l'expérience, ne serait-ce que pour des raisons de coût. Par ailleurs, beaucoup de données en biologie ne sont pas générées par expérience et sont collectées directement sur le terrain. La première particularité de ce type de données est qu'elles ne sont pas, par nature, reproductibles. La deuxième particularité de ces données est que les variables mesurées le sont plus par leur facilité que par leur pertinence. Malgré ces défauts, ces données contiennent une information dont nous voudrions tirer le maximum.

Les modèles mathématiques s'avèrent être d'une aide très précieuse pour tous les cas exposés ci-dessus où l'on sort d'un dispositif expérimental rigoureux (Hilborn et Mangel, 1997 ; Clark 2007 ; Bolker, 2008). Dans toutes ces situations, fréquentes en science, les modèles mathématiques nous permettent de combler les manques d'observations et de tendre vers une compréhension globale du problème, malgré des données partielles. De même qu'un paléontologue reconstitue un squelette de dinosaure à partir de fragments d'os, qu'un archéologue restaure une mosaïque romaine ou une statue grecque à partir de quelques éléments partiels, le biologiste peut espérer tendre vers une compréhension globale d'un système dont il ne peut mesurer que quelques variables. Les données constituent la partie émergée de l'iceberg. Les modèles mathématiques nous permettent de tirer le maximum d'information des données disponibles pour avoir accès à la partie immergée de l'iceberg, non directement observable. Selon les situations, la partie émergée de l'iceberg est plus ou moins importante. Elle est maximale dans les dispositifs expérimentaux idéaux. Dans de telles situations, des modèles statistiques permettent de répondre directement à la question posée. Les modèles statistiques estiment des relations simples (linéaires ou non) entre différentes variables observées et testent la significativité de ces relations. Le point fort des modèles statistiques est lié

à leur pouvoir d'inférence conféré par les tests d'hypothèses. Ces tests d'hypothèses sont performants dès que l'on se situe dans un cadre bien rigoureux. Le point faible des modèles statistiques est lié à ce cadre qui impose des relations entre variables extrêmement simples (souvent linéaires). Ces relations sont essentiellement descriptives et ne permettent en aucun cas d'accéder à une compréhension mécanistique du système (*i.e.* savoir comment le système fonctionne).

À l'opposé, nous avons des situations où il n'existe absolument aucune donnée. C'est par exemple le cas dès que l'on s'intéresse aux très longues durées. En l'absence de données, nous sommes réduits au raisonnement pur. Dans de telles situations, les mathématiques apparaissent comme un outil précieux dans la mesure où elles constituent un langage permettant de raisonner de la façon la plus concise, la plus rigoureuse et la plus efficace possible[3]. Le point fort de tels modèles dits scientifiques (par opposition aux modèles statistiques décrits ci-dessus), est qu'ils permettent d'expliciter dans les moindres détails les mécanismes de fonctionnement du système et par là, d'en identifier les éléments clés. Le point faible de ces modèles est leur absence de lien avec toute forme de données réelles, leur conférant souvent une valeur strictement spéculative.

Entre ces deux extrêmes existe tout un gradient de situations où les données peuvent se marier plus ou moins bien avec les modèles scientifiques (Hilborn et Mangel, 1997 ; Clark, 2007 ; Bolker, 2008). C'est un domaine de recherche très fertile aujourd'hui que d'essayer de combiner les avantages des modèles statistiques (inférence) et des modèles scientifiques (mécanismes). Ce chapitre traite des modèles qui se trouvent entre ces deux extrêmes. Nous allons nous intéresser aux modèles mathématiques et leur lien avec les données.

L'écologie de la santé et la biologie de la conservation sont deux disciplines où la modélisation s'avère extrêmement utile (Bailey, 1975 ; Anderson et May, 1991 ; Diekmann et Heesterbeek, 2000 ; Keeling et Rohani, 2007 ; Guégan et Choisy, 2008). En effet, dans ces deux domaines l'expérimentation est souvent impossible – ne serait-ce que pour des raisons éthiques – et la modélisation s'avère alors une aide précieuse à la prise de décision. Nombre de sujets traités par ce livre impliquent des travaux de modélisation mais nous ne pouvons naturellement pas tous les traiter dans un seul chapitre. Nous avons choisi de nous intéresser ici uniquement à l'écologie des maladies infectieuses (c'est-à-dire les maladies causées par des parasites, qu'ils soient virus, bactéries, champignons, protozoaires, helminthes, etc.). Ce choix est motivé par la relative simplicité des modèles utilisés, l'assez bonne maturité de leur théorie et le fait qu'ils sont très probablement les plus utilisés dans le cadre de ce livre (voir en particulier la partie 2). Enfin, les activités de l'épidémiologie et de la biologie de la conservation gravitent toutes, autour du

[3] Écrire sous forme d'équations aide à penser correctement : « dépourvu de ces moyens, on erre vainement dans un labyrinthe obscur » (Galilée).

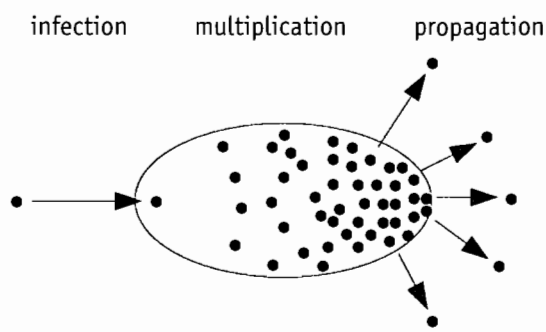
phénomène d'extinction (voir paragraphe 7.3). L'une cherche à le maximiser (épidémiologie qui vise à éradiquer les maladies infectieuses) tandis que l'autre cherche à le minimiser (biologie de la conservation) (Earn *et al.*, 1998). Ainsi, les concepts abordés par les deux disciplines sont très similaires et les résultats de chacune peuvent contribuer à l'avancement de l'autre.

2. Les questions déterminent les modèles

Le cycle parasitaire peut être plus ou moins compliqué mais implique, dans tous les cas, trois étapes indispensables (figure 27). La première est l'infection au cours de laquelle le parasite pénètre à l'intérieur de (ou s'accroche sur) son hôte. La deuxième est la multiplication où le parasite se reproduit (sexuellement ou asexuellement) à l'intérieur de (ou sur) son hôte. La dernière est la propagation où les descendants du parasite quittent leur hôte pour en infecter d'autres. Ces trois étapes sont toutes nécessaires au cycle de vie du parasite.

Cela ne veut pas dire pour autant que l'on doit nécessairement modéliser ces trois étapes pour comprendre le fonctionnement des maladies. En effet, de façon générale, le choix de ce que l'on modélise dépend plus des questions que l'on se pose que de la réalité du système d'étude. Imaginez par exemple que vous vous intéressiez à la sévérité des maladies causées par des helminthes (vers intestinaux). La sévérité de ces maladies dépend étroitement du nombre de parasites qu'un hôte héberge. Or, le nombre de vers est très variable d'un individu à l'autre (Brown *et al.*, 2002). Les causes de cette variabilité sont multiples mais essentiellement liées

FIG. 27 Les trois étapes minimales d'un cycle parasitaire : l'infection au cours de laquelle le parasite colonise un individu hôte, la multiplication au cours de laquelle le parasite se reproduit à l'intérieur de (ou sur) l'hôte, et la propagation au cours de laquelle des parasites nouvellement produits quittent leur individu hôte pour coloniser de nouveaux hôtes.



à la complexité des relations entre le parasite et le système immunitaire de l'hôte. La conséquence importante de cette variabilité est que si l'on s'intéresse à la sévérité de maladies à helminthes, nous devons modéliser non seulement les processus d'infection/propagation inter-hôte mais aussi le processus de multiplication parasitaire intra-hôte (Cornell, 2005). Les maladies pour lesquelles une telle variabilité entre infections existe sont généralement appelées maladies macroparasitaires parce que souvent causées par des parasites de grande taille[4]. De telles maladies sont en contraste avec les maladies dites microparasitaires (souvent virus, bactéries) caractérisées par une multiplication intra-hôte très forte et très rapide (Nowak et May, 2000) impliquant une très faible variabilité d'une infection à l'autre. Pour de telles maladies, il n'apparaît donc pas nécessaire de modéliser explicitement la multiplication parasitaire intra-hôte puisque, globalement, elle est la même d'un individu hôte à l'autre. Une information qualitative sur l'état clinique des individus hôtes s'avérera donc suffisant pour comprendre le fonctionnement de nombre de maladies dites microparasitaires. Étant donné que les modèles microparasitaires sont plus simples que les modèles macroparasitaires, nous nous restreindrons, dans la suite, à ces premiers. À noter encore une fois que la distinction microparasite/macroparasite est purement subjective et dépend plus de la question posée que de la maladie étudiée (Anderson et May, 1991).

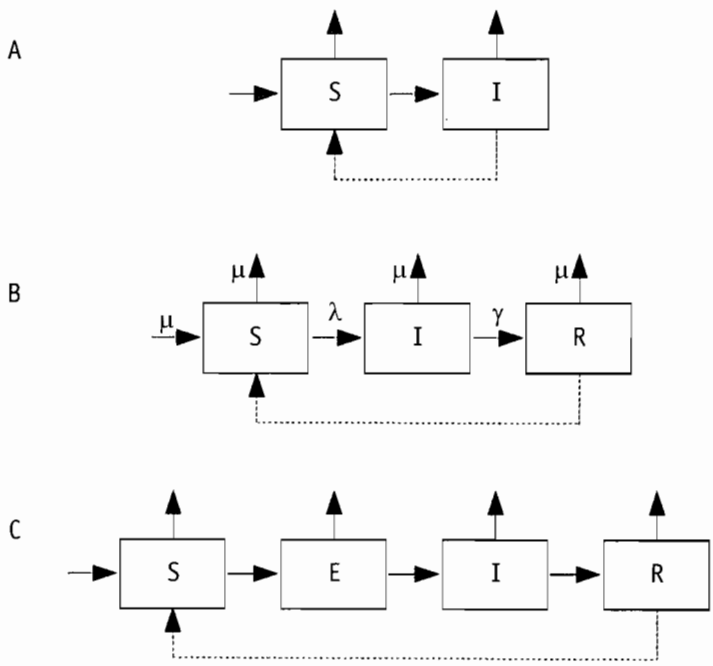
3. Les modèles en compartiments

L'épidémiologie s'intéresse essentiellement à la variation du nombre de cas en fonction du temps (et éventuellement de l'espace). Ceci implique que les modèles épidémiologiques sont fondamentalement des modèles dynamiques. Dans le cas des maladies microparasitaires, nous venons de voir qu'il n'était pas nécessaire de modéliser explicitement la dynamique intra-hôte des parasites et que la dynamique inter-hôte suffisait. Pour ces maladies, ce n'est donc pas tant la dynamique des parasites que l'on modélise mais plus la dynamique des états cliniques des individus hôtes. Pour ce faire, les modèles en compartiments sont parfaitement adaptés (Anderson et May, 1991 ; Diekmann et Heesterbeek, 2000 ; Keeling et Rohani, 2007). Ils consistent à diviser la population hôte en autant de compartiments que d'états cliniques et à connecter ces compartiments entre eux par des flux d'individus. La figure 28 illustre différents types de modèles en compartiments. Le plus simple, le modèle SI, ne contient que deux classes d'individus

[4] La complexité des relations entre le parasite et le système immunitaire de son hôte évoquée ci-dessus dépend largement de la taille du parasite qui détermine le nombre d'épitopes visibles par le système immunitaire de l'hôte.

hôtes (figure 28A) : ceux qui ne sont pas infectés par la maladie (compartiment S comme « susceptible » ou « sain ») et ceux qui sont infectés par la maladie (compartiment I comme « infecté »). Ce type de modèle convient parfaitement pour les maladies incurables (par exemple le SIDA) ou du moins pour des problématiques où on ne s'intéresse pas au phénomène d'immunité acquise (comme c'est le cas dans beaucoup de modèles d'évolution que nous ne traiterons pas ici). Si l'on veut prendre en compte le phénomène d'immunité acquise, il faut alors rajouter un compartiment R (comme *recovered* en anglais). À noter dans ce cas que l'immunité peut être permanente (comme c'est généralement le cas pour les maladies virales) ou temporaire (figure 28B). Dans ce dernier cas, un flux d'individus relie le compartiment R au compartiment S (en pointillés sur la figure 28B). D'autres compartiments peuvent être rajoutés en fonction de la précision souhaitée du

FIG. 28 Exemples de modèles en compartiments : modèles SI (A), SIR (B) et SEIR (C). Les flèches représentent des flux d'individus entre les différents compartiments représentés par des rectangles. Les flèches noires représentent les processus épidémiologiques : contamination, guérison (représentée en pointillés car pouvant être présente ou non). Les flèches grises représentent les processus démographiques : naissances (flèches entrantes) et décès (flèches sortantes). On peut imaginer de nombreuses variantes de ces modèles. Par exemple les maladies à transmission verticale (*i.e.* de la mère à l'enfant) auront des flèches entrantes dans le compartiment I, les maladies mortelles auront des flèches sortantes du compartiment I, les maladies à protection maternelle (par les anticorps du lait maternel) auront des flèches entrantes dans le compartiment R, etc.



modèle. Par exemple, on peut vouloir tenir compte d'une période de latence entre l'infection d'un individu et sa contagiosité, période correspondant à la multiplication intra-hôte du parasite (voir figure 27). Si l'on veut tenir compte de cette période de latence il suffit de rajouter un compartiment E (comme « exposé ») entre les compartiments S et I (figure 28C). Ce compartiment regroupe donc les individus infectés mais pas encore contagieux. On peut rajouter encore bien d'autres compartiments en fonction du degré de précision souhaité (voir par exemple la légende de la figure 28).

Une fois la structure du modèle spécifiée, il faut l'écrire sous forme mathématique pour pouvoir travailler avec. Là encore, on peut le faire de différentes façons plus ou moins complexes. De manière générale, les modèles déterministes sont plus simples que les modèles stochastiques qui tiennent compte du hasard. Dans un cadre déterministe, les équations différentielles[5] constituent l'outil mathématique idéal pour décrire des modèles en compartiments. Ainsi, le modèle SIR de la (figure 28B) peut être décrit par les trois équations suivantes :

$$dS/dt = \mu N - (\lambda+\mu)S \quad (1a)$$

$$dI/dt = \lambda S - (\gamma+\mu)I \quad (1b)$$

$$dR/dt = \gamma I - \mu R \quad (1c)$$

où t est le temps continu et $N = S + I + R$ est le nombre total d'individus dans la population. Chacune de ces équations décrit les flux d'individus à travers chacun des compartiments du modèle de la figure 28B. Par soucis de simplicité, ce chapitre ne traitera que des modèles mathématiques basés sur des équations différentielles. Nous verrons que, malgré la simplicité de tels modèles, nous pouvons déjà faire beaucoup de choses intéressantes. Après avoir introduit le concept de force d'infection, nous étudierons successivement les propriétés statiques et dynamiques de ce type de modèle.

4. La force d'infection

Le paramètre clé de notre modèle épidémiologique est la force d'infection λ. Cette dernière rend compte du processus de contamination en exprimant la probabilité qu'un individu susceptible contracte la maladie. C'est cette force

[5] Une équation différentielle est une équation qui exprime une variation d'une variable en fonction du temps, des paramètres et éventuellement des autres variables. Par exemple, l'équation 1a exprime la variation du nombre de susceptibles S en fonction du temps t (dS/dt). Celle-ci dépend des paramètres μ et λ et des variables N et S.

d'infection qui fait passer les individus du compartiment S au compartiment I sur la figure 28. Il existe différentes façons d'écrire cette probabilité. Deux d'entre elles sont la transmission densité dépendante où la force d'infection est proportionnelle au nombre de malades I dans la population hôte :

$$\lambda = \beta I \tag{2}$$

et la transmission fréquence dépendante où la force d'infection est proportionnelle à la proportion de malades dans la population :

$$\lambda = \beta I/N \tag{3}$$

La transmission densité dépendante est la règle générale pour les maladies à transmission environnementale (comme le choléra par exemple) et certaines maladies à transmission vectorielle (comme la malaria dans les zones à forte densité d'*Anopheles*) où le nombre de propagules dépend directement du nombre d'individus infectés. La transmission fréquence dépendante est courante pour les maladies directement transmissibles comme la rougeole ou les oreillons pour lesquelles le nombre de contacts est fixe. En effet, pour ces maladies, la transmission se fait par contact rapproché entre un individu susceptible et un individu infecté. Or, le nombre de ces contacts est une quantité fixe, indépendante de la taille de la population totale et donc du nombre d'individus infectés. Pour ces maladies, c'est donc la proportion de ces contacts faits avec des individus infectés qui est réellement importante (McCallum *et al.*, 2001). À noter qu'il existe bien d'autres formes de transmission, en particulier, tous les intermédiaires entre la densité dépendance pure et la fréquence dépendance pure, voir McCallum *et al.* (2001) pour plus d'information. Quel que soit le type de transmission, noter la présence de la constante de proportionnalité β appelé taux de contact infectieux. Il est important de se rendre compte que ce paramètre dépend des propriétés intrinsèques non seulement de la population hôte mais également de la maladie. Là encore, il existe de nombreuses expressions différentes de β. Une communément utilisée (Keeling et Rohani, 2007)

$$\beta = -c \log(1-p)$$

rend particulièrement bien compte de l'influence conjointe de la maladie et de la population hôte où c est le taux de contact entre individus (propriété intrinsèque de la population) et p est la probabilité d'infection au cours d'un contact infectieux (propriété intrinsèque de la maladie).

5. Propriétés à l'équilibre

5.1 Le théorème du seuil

Une des premières questions que l'épidémiologiste se pose est de savoir s'il va y avoir une épidémie ou non. Nous pouvons répondre à cette question de façon très simple en examinant le système d'équations différentielles. La première étape consiste à traduire notre question sous forme mathématique. Une épidémie implique que le nombre de malades dans le compartiment I augmente, c'est-à-dire qu'il y a plus de nouveaux malades que de nouveaux guéris ce qui, à partir de l'équation 1b, s'écrit :

$$\lambda > \gamma + \mu$$

Dans le cadre d'une transmission densité dépendante (équation 2), on obtient la condition pour qu'il y ait une épidémie :

$$\beta S/(\gamma + \mu) > 1 \qquad (4)$$

On appelle la quantité $\beta S/(\gamma + \mu)$ le nombre de reproduction que l'on note R[6]. Nous avons donc une épidémie dès que $R > 1$. Ce résultat est connu sous le nom de théorème du seuil et constitue le résultat fondamental en épidémiologie (Anderson et May, 1991 ; Diekmann et Heesterbeek, 2000 ; Keeling et Rohani, 2007).

5.2 Le nombre de reproduction de base R_0

L'équation 4 nous indique que le nombre de reproduction dépend du nombre de susceptibles et n'est donc pas très informatif. On lui préfère souvent sa valeur initiale R_0, appelée nombre de reproduction de base, et qui correspond au nombre d'infections secondaires suite à l'introduction d'un individu infecté dans une population hôte entièrement constituée d'individus susceptibles (Anderson et May, 1991). Si de telles situations ne sont pas fréquentes, le R_0 est toutefois une métrique intéressante dans la mesure où elle permet de comparer différentes maladies entre elles (voir Tableau 6).

[6] À ne pas confondre avec le nombre de guéris R. Selon le contexte, il n'y a pas d'ambiguïté entre ces deux notions qui, de façon malheureuse, ont la même notation.

TAB. 6 Valeurs des R_0 de quelques maladies infectieuses humaines et animales ainsi que leur couverture vaccinale critique p_c (équation 6)

Maladie	Espèce hôte	R_0	$p_c = 1-1/R_0$
FIV[a]	Chats domestiques	1,1-1,5	0,09
Rage	Chiens (Kenya)	2,44	0,59
PDV[b]	Phoques	2-3	0,50-0,67
Tuberculose	Bovins	2,6	0,62
Grippe	Homme	3-4	0,67-0,75
Fièvre aphteuse	Ovin	3,5-4,5	0,71-0,78
Variole	Homme	3,5-6	0,71-0,83
Varicelle	Homme	10-12	0,90-0,92
Rougeole	Homme	16-18	0,94-0,95
Coqueluche	Homme	16-18	0,94-0,95

[a] *Felin Immunodefiency Virus*
[b] *Phocine Distemper Virus*

L'expression du R_0 se déduit de celle du R dans laquelle le nombre de susceptibles S est remplacé par la taille de la population totale N :

$$R_0 = \beta N/(\gamma + \mu) \tag{5}$$

ou alors

$$R = R_0 S/N$$

Par définition, à l'équilibre R = 1 donc R_0 peut alors être estimé simplement comme l'inverse de la proportion s* de susceptibles à l'équilibre, cette dernière pouvant être estimée par sérologie dans la population :

$$R_0 = 1/s^*$$

L'équation 5 montre que le R_0 dépend du taux de contact infectieux β. Comme β dépend non seulement des propriétés de la maladie mais aussi de la population hôte considérée (voir paragraphe 4), il est à noter que le R_0 n'est en aucun cas une caractéristique d'une maladie donnée mais d'une maladie donnée dans une population hôte donnée. Ainsi, une même maladie pourra avoir deux R_0 différents dans deux populations hôtes différentes et deux maladies différentes pourront avoir deux R_0 différents dans une même population hôte (Anderson et May, 1991).

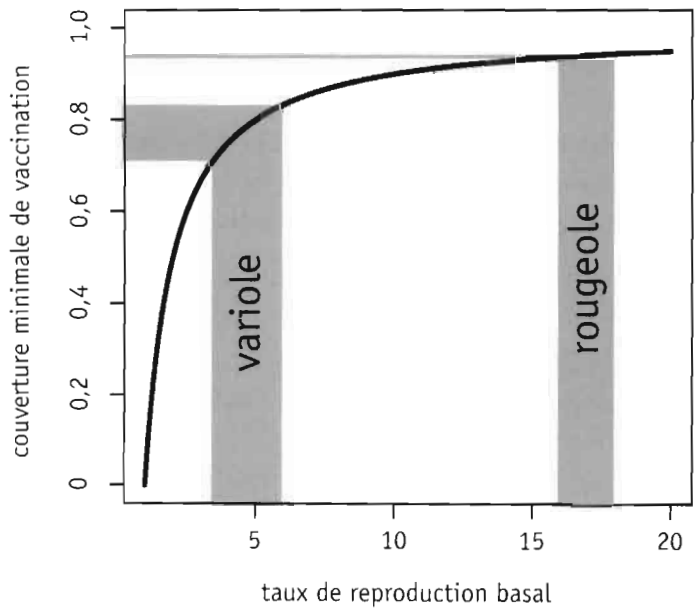
6. L'immunité de groupe

Une fois que l'on connaît les conditions d'émergence d'une épidémie on veut naturellement être en mesure d'empêcher les épidémies d'émerger. La vaccination est le moyen de lutte le plus couramment utilisé contre les épidémies de maladies infectieuses (Anderson et May, 1991 ; Diekmann et Heesterbeek, 2000 ; Keeling et Rohani, 2007). Une couverture vaccinale de p% réduit de nombre (ou la proportion) de susceptibles de 1-p. La question est alors de déterminer la couverture vaccinale empêchant le démarrage d'une épidémie. Nous avons vu précédemment que $R > 1$ est la condition nécessaire à une épidémie. Nous n'aurons donc pas d'épidémie dès que $R < 1$, soit $R_0 s^* < 1$ ou encore $R_0 (1-p) < 1$. Nous en déduisons que la couverture vaccinale minimale à appliquer pour empêcher une épidémie est

$$p_c = 1 - 1/R_0 \qquad (6)$$

Le résultat intéressant de cette équation est qu'il n'est pas nécessaire de vacciner tous les individus d'une population pour la protéger contre une maladie. Cette propriété émergente est connue sous le nom d'immunité de groupe et découle directement du théorème du seuil (Anderson et May, 1985 ; McLean et Blower, 1993). Plus une maladie a un R_0 élevé, plus il faudra vacciner d'individus pour empêcher

FIG. 29 | Couverture minimale de vaccination p_c en fonction du R_0, voir équation 6.



une épidémie. La figure 29 illustre la relation entre la couverture vaccinale critique p_c et le R_0 de l'équation 6 et le tableau 6 liste les p_c de différentes maladies.

7. L'âge moyen à l'infection

Nous avons vu comment des équations mathématiques très simples nous permettent non seulement de connaître les conditions d'émergence d'une épidémie mais aussi de lutter contre les épidémies. En pratique, les couvertures critiques p_c mises en évidence au paragraphe précédent sont extrêmement difficiles à atteindre. En conséquence, la vaccination a très souvent comme effet de simplement réduire le nombre de malades, sans jamais atteindre l'éradication totale. On peut alors se demander s'il est toujours bon de vacciner. En effet, pour des raisons pas toujours connues, il est reporté que la sévérité de certaines maladies (comme la rubéole, la varicelle, etc.) augmente avec l'âge (Anderson et May, 1983). Il apparaît donc intéressant d'exprimer l'âge moyen à l'infection et d'explorer comment il peut être affecté par la vaccination.

D'après l'équation 1b, le nombre de nouveaux malades d'âge a est $\lambda S(a)$. Le nombre de nouveaux malades, quel que soit l'âge est donc la somme du nombre $\lambda S(a)$ sur tous les âges : $\int_0^\infty \lambda S(a)da$[7]. Donc, la probabilité qu'un individu malade soit d'âge a est $p(a)=\lambda S(a)/(\int_0^\infty \lambda S(a)da)$. L'âge moyen A à l'infection est donc la somme de tous les âges a pondérés par cette probabilité p(a) :

$$A = \int_0^\infty ap(a)da = \int_0^\infty a\lambda S(a)/(\int_0^\infty \lambda S(a)da)$$

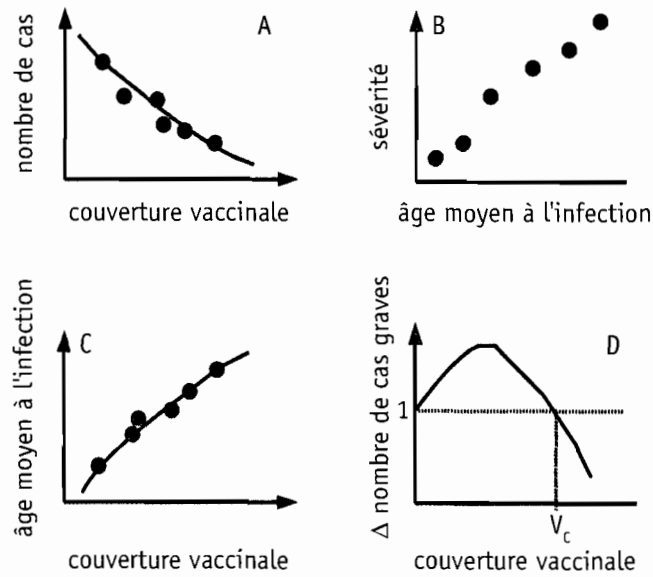
Ceux qui savent résoudre les intégrales montreront aisément que, lorsque le taux de natalité/mortalité μ ne dépend pas de l'âge,

$$A = 1/(\lambda + \mu) \sim 1/\lambda$$

(Anderson et May, 1991). Ce résultat nous montre que l'âge moyen à l'infection augmente lorsque la force d'infection diminue. Or la vaccination a justement pour but de diminuer la force d'infection (figure 30A). Elle aura donc comme effet secondaire d'augmenter l'âge moyen à l'infection (figure 30C). Donc, si la sévérité de la maladie augmente avec l'âge (figure 30B), la vaccination augmentera la sévérité de la maladie pour les individus qui attraperont la maladie malgré la politique de vaccination.

[7] La somme intégrale $\int_0^\infty \lambda S(a)da$ exprime simplement la somme des $\lambda S(a)$ lorsque a varie de façon continue de 0 à ∞. On aurait pu tenir exactement le même raisonnement en considérant des sommes discrètes (*i.e.* par classes d'âge) au lieu de de continues. Nous aurions alors remplacé $\int_0^\infty \lambda S(a)da$ par $\sum_0^\infty \lambda S(a)$.

FIG. 30 Relation entre couverture vaccinale, nombre de cas, âge moyen à l'infection et nombre de cas graves pour une maladie dont la sévérité augmente avec l'âge. Les traits pleins indiquent les prédictions théoriques à partir de modèles mathématiques comme ceux présentés dans ce chapitre. Les points noirs indiquent les observations empiriques.



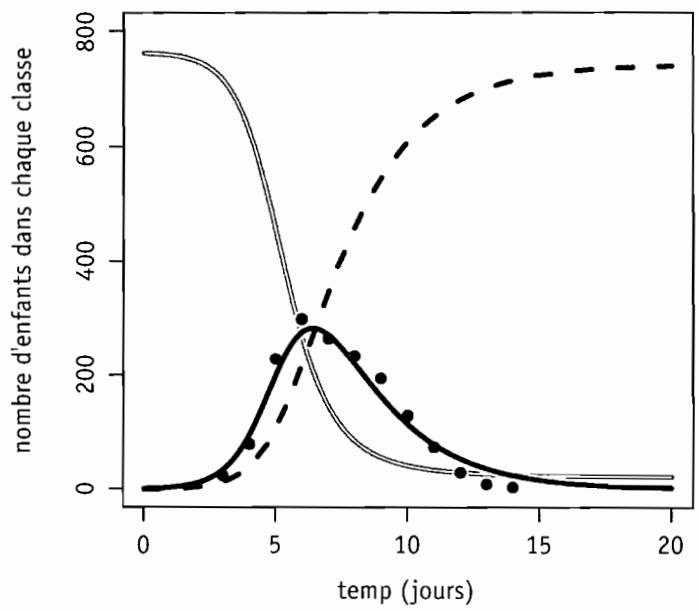
Dans cette situation particulière d'une vaccination contre une maladie dont la sévérité augmente avec l'âge, nous sommes donc confrontés à un dilemme : d'un côté, la vaccination diminue le nombre de malades (à défaut de le réduire à 0) ; de l'autre, la vaccination augmente la sévérité de la maladie parmi les personnes contractant la maladie malgré la vaccination. Dans ces conditions, on peut alors se demander s'il est véritablement bon de vacciner. La réponse est qu'il est bon de vacciner dès que les effets positifs de la vaccination (diminution du nombre de malades) dépassent les effets négatifs (augmentation de la sévérité). Pour cela, il suffit d'exprimer le nombre absolus de cas graves (qui tient compte non seulement du nombre de malades mais aussi de la sévérité de la maladie) et de comparer sa valeur avant et après vaccination (Anderson et May, 1983). C'est ce qui est fait sur la figure 30D. Cette figure montre qu'en deçà d'une valeur seuil v_c de couverture vaccinale, les effets négatifs (augmentation de la sévérité) dépassent les effets positifs (diminution du nombre de malades) et qu'au-delà de ce seuil, la tendance s'inverse. Ainsi, dans une telle situation (augmentation de la sévérité avec l'âge à l'infection), une politique vaccinale ne peut être recommandée que si l'on est certain d'assurer une couverture vaccinale minimum (Anderson et May, 1983). À noter que sans notre modèle mathématique nous aurions été bien incapable d'obtenir ce résultat pourtant fondamental d'un point de vue pratique.

8. Propriétés dynamiques

Jusqu'à présent nous avons raisonné à l'équilibre, faisant abstraction du temps et donc des dynamiques épidémiques. La raison à cela est que les questions que nous nous posions ne faisaient pas appel aux dynamiques épidémiques. Si maintenant nous nous intéressons spécifiquement aux dynamiques d'épidémies nous devons réintroduire la dimension temporelle dans notre modèle. La dynamique de notre système peut être connue en résolvant le système d'équations différentielles 1a-1c. Or, aussi simple que celui-ci puisse être, il est déjà trop compliqué pour être résolu analytiquement. Nous avons donc recours pour cela à des algorithmes de résolution numérique. Leur principe est simple mais en-dehors du sujet de ce chapitre. Ils sont, par ailleurs, implémentés dans la plupart des logiciels mathématiques.

La résolution du système d'équations différentielles 1a - 1c avec $\mu = 0$ nous donne les courbes dynamiques de la figure 31. On peut chercher les valeurs des paramètres du modèle qui minimisent l'écart entre la courbe théorique et les valeurs observées. Ceci peut se faire en maximisant numériquement la vraisemblance de notre modèle

FIG. 31 Dynamique du modèle SIR sans démographie. Ici N = 763 individus, β = 1,66/jour et $1/\gamma$ = 2,2 jours, donnant un R_0 de 3,652. À t = 0, S = N – 1, I = 1 et R = 0. Les points noirs représentent des données des cas de grippe dans un établissement scolaire anglais en 1978 (données issues de la quatrième édition du *British Medical Journal*). Les paramètres β et γ du modèle ont été estimés par maximisation de la vraisemblance (voir encadré 1). La courbe noire est le nombre d'infectés I, la courbe en gris, le nombre de susceptibles (S) et la courbe en tirets le nombre d'immuns (R).



(voir encadré 1). Les valeurs des paramètres qui maximisent cette vraisemblance sont les estimations du maximum de vraisemblance. À noter que cette approche, couplant modèle mathématique et données par l'intermédiaire de la vraisemblance, nous permet d'estimer des grandeurs (par exemple le nombre de susceptibles en gris et d'immuns en tirets sur la figure 31) pour lesquelles nous n'avons absolument aucune donnée. C'est un exemple de mise à jour de la partie immergée de l'iceberg dont nous parlions au paragraphe 2 (Hilborn et Mangel, 1997 ; Bolker, 2008).

ENCADRÉ 1 | Le maximum de vraisemblance

La vraisemblance est un outil statistique puissant qui permet de coupler des modèles mathématiques à des jeux de données. Elle exprime la probabilité d'observer les données, pour un modèle et des valeurs de ses paramètres donnés. Dans le cas de la figure 31, le jeu de données disponible est le vecteur[a] **d** contenant le nombre de cas de grippe observés pour chaque jour de surveillance (ici du jour 3 au jour 14). Ainsi **d**(1) est le nombre de cas de grippe le jour 3, **d**(2) est le nombre de cas de grippe le jour 4 et, de façon générale, **d**(i) est le nombre de cas de grippe le jour $i + 2$. Le modèle utilisé est le modèle SIR des équations 1a à 1c en fixant le paramètre μ à 0. Il nous reste donc deux paramètres : le taux de contact β et le taux de guérison γ. Pour des valeurs données de ces deux paramètres, notre modèle nous prédira un nombre de malades pour chaque jour. Le but est de trouver les valeurs de β et de γ pour lesquelles les prédictions du modèle sont les plus proches des données observées. Il faut donc minimiser l'écart entre les prédictions du modèle et les données. On appelle généralement cet écart une erreur. Cet écart est exprimé comme la probabilité d'observer les données sachant le modèle. Pour exprimer cette probabilité nous devons donc connaître la distribution de probabilité des erreurs. Choisissons, par exemple, une distribution normale d'écart-type σ. La probabilité d'observer **d**(i) cas de grippe le jour i sachant le modèle SIR, la distribution d'erreur normale et les valeurs des paramètres β, γ et σ s'écrit alors :

$$L(\mathbf{d}(i)|\beta,\gamma,\sigma) = 1/(2\pi\sigma^2)^{1/2}\exp((\mathbf{d}(i) - I_i(\beta,\gamma))^2/2\sigma^2).$$

$I_i(\beta,\gamma)$ est le nombre d'infectieux prédit par le modèle SIR au jour i et pour les valeurs de paramètres β et γ. En faisant l'approximation que le nombre de malades le jour i ne dépend pas du nombre de malades le jour i–1, on peut alors exprimer la probabilité d'observer le jeu de données total sachant le modèle SIR, la distribution d'erreur normale et les valeurs des paramètres β, γ et σ :

$$L(\mathbf{d}|\beta,\gamma,\sigma) = \prod_{i=1}^{12} L(\mathbf{d}(i)|\beta,\gamma,\sigma)$$

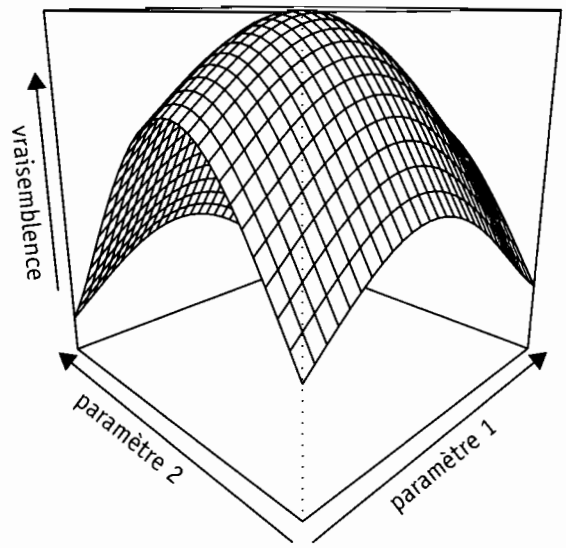
En pratique, on considère souvent le logarithme de la vraisemblance LL qui a pour avantage de transformer les produits[b] en somme :

$$LL(\mathbf{d}|\beta,\gamma,\sigma) = \sum_{i=1}^{12} \mathrm{Log}(L(\mathbf{d}(i)|\beta,\gamma,\sigma))$$

[a] Un vecteur est un tableau unidimentionel. Les vecteurs sont généralement notés en gras. **d**(i) est un nombre, c'est le $i^{\text{ième}}$ élément du vecteur **d**.

[b] Les produits sont noté avec le symbole $\prod$ ainsi $\prod_{i=1}^{12} L(\mathbf{d}(i)|\beta,\gamma,\sigma)$ signifie $L(\mathbf{d}(1)|\beta,\gamma,\sigma) \times L(\mathbf{d}(2)|\beta,\gamma,\sigma) \times \ldots \times L(\mathbf{d}(3)|\beta,\gamma,\sigma)$. Les sommes quant à elles sont notées avec le symbole Σ.

Cette vraisemblance, ou ce logarithme de vraisemblance, dépend de trois paramètres : β, γ et σ. La figure de l'encadré représente cette vraisemblance en fonction de deux de ces trois paramètres.

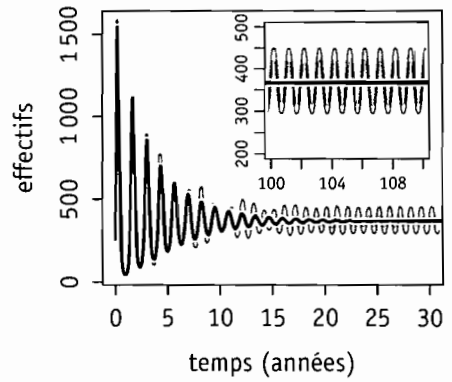


L'idée est de trouver conjointement les valeurs de ces trois paramètres qui maximisent la vraisemblance. Ces valeurs seront les estimations du maximum de vraisemblance des paramètres. Trouver ces valeurs peut se faire numériquement. Il existe une variété d'algorithmes d'optimisation efficaces pour ce genre de tâche. Nombre d'entre eux sont inclus dans les logiciels de mathématique. Noter enfin que nous avons exprimé ici une vraisemblance pour une structure d'erreurs normale. Nous aurions pu choisir une toute autre distribution de probabilité, comme la loi log-normale ou gamma par exemple. La démarche aurait été exactement la même.

9. Inclure la démographie

Le modèle utilisé jusqu'à présent (*i.e.* sans démographie : $\mu = 0$) convient parfaitement pour étudier une épidémie. Si l'on veut étudier une succession d'épidémies sur le long terme il est important de complexifier le modèle en y incluant la démographie ($\mu > 0$). En effet, le taux de natalité permet de reconstituer la partie susceptible de la population sur laquelle se propage la maladie. Les nouvelles prédictions de notre modèle sont montrées en noir sur la figure 32. Nous observons bien une succession d'épidémies mais celles-ci sont d'importance décroissante jusqu'à l'atteinte d'un équilibre endémique, ce qui est en parfait contraste avec ce

FIG. 32 Dynamique du modèle SIR avec démographie. En noir, le modèle SIR (équations 1a-1c et 7) avec $\beta_1 = 0$ et en gris le même modèle avec $\beta_1 = 0{,}01$. L'encart montre les dynamiques sur le long terme. Les paramètres du modèle ont des valeurs correspondantes à la rougeole.



que l'on observe dans la nature (par exemple figure 33) où des épidémies d'importance comparable se succèdent. À l'évidence, notre modèle manque encore d'un ingrédient.

Il s'avère que la stabilité de l'équilibre endémique est faible ce qui veut dire que de faibles perturbations suffisent pour entretenir la récurrence des épidémies sur le long terme. Il existe différentes façons d'inclure de telles perturbations. Le plus simple est d'introduire une variation sur le taux de contact infectieux β. En effet, pour de nombreuses maladies, ce taux est sujet à une variabilité saisonnière. Par exemple, pour les maladies infantiles[8] transmises essentiellement dans les cours de récréation, cette variabilité est le fruit de l'alternance de vacances (faible β) et de périodes scolaires (fort β) au cours d'une année (Fine et Clarkson, 1982). À nouveau, il existe différentes façons de rendre compte de cette variabilité mais la plus communément utilisée est simplement une fonction sinusoïdale :

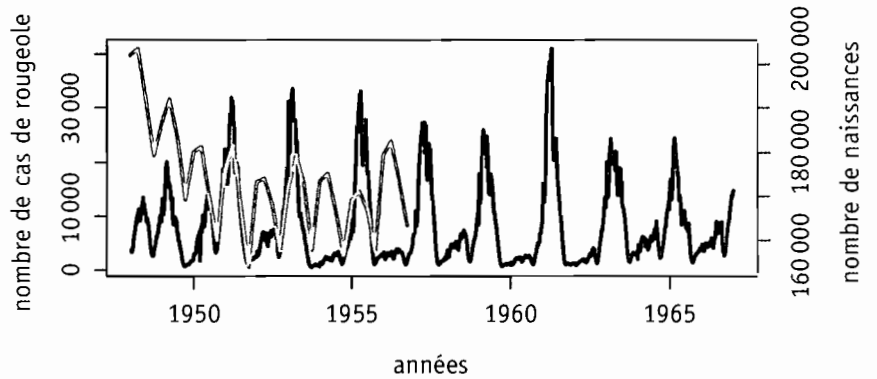
$$\beta(t) = \beta_0(1 + \beta_1 \cos(2\pi t)) \qquad (7)$$

où β_0 est la valeur moyenne de β et β_1 et la moitié de l'amplitude des oscillations autour de cette valeur moyenne. Cette fois-ci, les prédictions de notre modèle

[8] On appelle maladies infantiles les maladies comme la rougeole, la coqueluche, les oreillons, la varicelle, etc. pour lesquelles l'âge moyen à l'infection est très faible. Généralement 90 % des personnes contractent la maladie avant l'âge de 20 ans. Le faible âge moyen à l'infection de ces maladies (toutes microparasitaires) s'explique par une forte contagiosité (forte force d'infection et fort R_0) et une immunité permanente (comme c'est le cas pour presque toutes les maladies virales et nombre de maladies bactériennes).

semblent plus en accord avec ce que l'on observe dans la nature (en gris sur la figure 32 à comparer avec la figure 33).

FIG. 33 Dynamique de la rougeole en Angleterre, avant vaccination (1948–1966). La courbe noire représente le nombre de cas de rougeole, celle en gris, le nombre de naissances (données issues de Bjørnstad *et al.*, 2002 et Grenfell *et al.*, 2002).



10. La périodicité des épidémies

Il est notable que de nombreuses maladies apparaissent dans les populations de façon plus ou moins périodique. Ainsi les épidémies de grippe apparaissent tous les hivers, celles de rougeole apparaissent typiquement tous les ans ou tous les deux ans, celles de coqueluche tous les trois ou quatre ans. Il apparaît important de comprendre la périodicité des épidémies pour au moins deux raisons. Premièrement parce qu'une maladie très périodique est plus prévisible et donc plus contrôlable qu'une maladie d'apparence plus aléatoire. Deuxièmement, si nous sommes en mesure d'identifier les causes de cette périodicité, nous pouvons espérer pouvoir agir sur celles-ci afin de diminuer le nombre de cas.

10.1 L'effet du climat

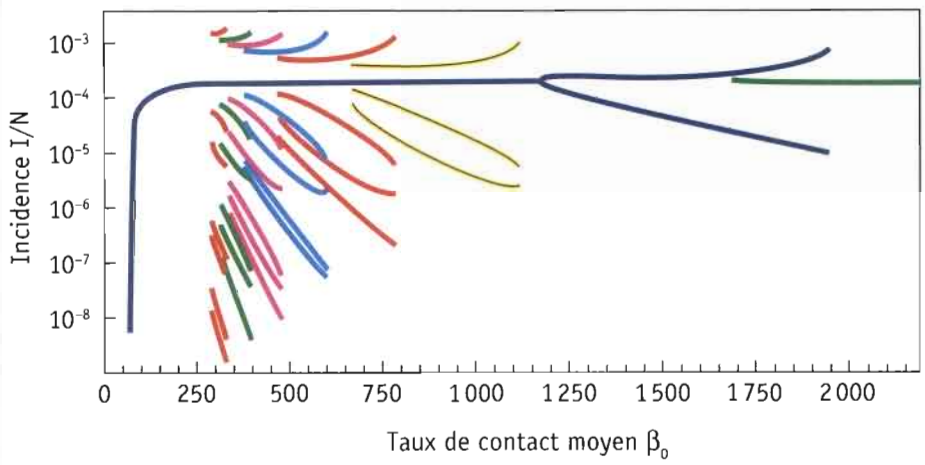
Pour de nombreuses maladies à transmission environnementale ou vectorielle, la périodicité est liée à des facteurs climatiques (Craig *et al.*, 1999 ; Pascual *et al.*, 2000 ; Cazelles *et al.*, 2005, 2006 ; de Magny *et al.*, 2008). Par exemple, dans le cas du choléra, une augmentation de température des eaux favorise la prolifération de

zooplancton sur lequel se nourrissent les copépodes qui hébergent la bactérie *Vibrio cholerae* responsable, chez l'homme des épidémies de choléra (Pascual *et al.*, 2000 ; de Magny *et al.*, 2008). De façon similaire, l'augmentation de la température et de l'humidité atmosphériques stimule la dynamique des *Anopheles* et augmente la vitesse de développement des *Plasmodium* (agents responsables de la malaria chez l'homme) au sein des *Anopheles* (Craig *et al.*, 1999). Ces effets peuvent être mis en évidence simplement en corrélant les nombres de cas avec des données météorologiques (Cazelles *et al.*, 2005, 2006). Une façon plus puissante de procéder est de développer un modèle mathématique décrivant les possibles effets de chaque facteur et, pour des conditions météorologiques données, de comparer les prédictions du modèle avec les données observées. Cette deuxième approche a pour avantage de nous permettre d'identifier précisément les mécanismes en jeu et leur importance relative (Craig *et al.*, 1999 ; Pascual *et al.*, 2000 ; de Magny *et al.*, 2008).

10.2 L'effet de la démographie et de la vaccination

De nombreuses maladies sont indépendantes des facteurs climatiques et présentent toutefois une périodicité très prononcée. C'est le cas notamment des maladies infantiles mentionnées précédemment. Les maladies infantiles, comme presque toutes les maladies virales et la plupart des maladies bactériennes, sont caractérisées par une immunité permanente. Comme nous l'avons vu au paragraphe 5.1, une épidémie décline dès que $R < 1$ suite à la déplétion des individus susceptibles (voir équation 4). Pour qu'une nouvelle épidémie puisse démarrer il faut donc attendre que le nombre de susceptibles réaugmente jusqu'à ce que $R > 1$. Dans le cas des maladies à immunité permanente ceci ne peut être réalisé que par les nouvelles naissances. On peut donc s'attendre intuitivement à ce que la durée entre deux épidémies dépende du taux de natalité et/ou de la couverture vaccinale. C'est effectivement ce qui est prédit par notre modèle. La figure 34 montre que lorsque l'on décroît la force d'infection de notre modèle, c'est plus la périodicité des épidémies qui s'allonge que l'amplitude des épidémies qui diminue (Earn *et al.*, 2000). Plus la périodicité des épidémies est importante, moins celles-ci sont prévisibles. À l'extrême, lorsque la périodicité des épidémies tend vers l'infini, il n'y a plus aucune régularité détectable et les épidémies sont alors totalement imprévisibles (Olsen et Schaffer, 1990). On comprend alors l'importance pratique d'être en mesure de prédire la périodicité des épidémies. En particulier, si la vaccination a un effet positif en diminuant le nombre de malades, elle a aussi un effet négatif qui est celui d'augmenter la périodicité des épidémies et donc leur prévisibilité.

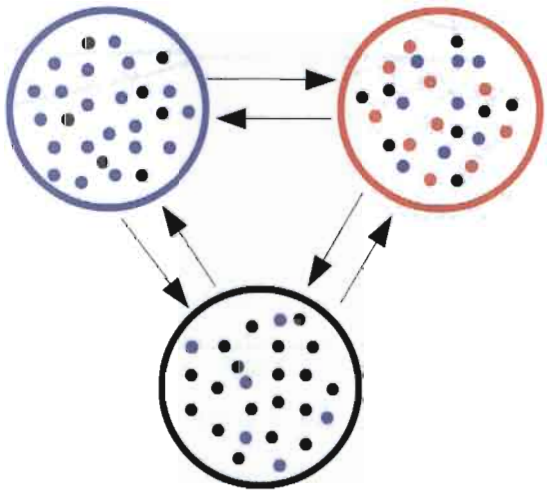
FIG. 34 Effet de la force d'infection sur la périodicité des épidémies. Ici la force d'infection λ est contrôlée par le taux de contact infectieux moyen β_0 (voir équations 2, 3 et 7). Pour chaque valeur de β_0 (axe des abscisses), la dynamique du modèle est échantilonnée tous les ans (axe des ordonnées). Ainsi, un seul trait signifie que la dynamique est annuelle, deux traits signifient qu'elle est bisannuelle, etc. D'après Earn *et al.*, 2000.



11. Synchronie et extinction

L'importance de la périodicité des épidémies devient encore plus marquée lorsque l'on s'intéresse à la dynamique spatiale des maladies (Grenfell *et al.*, 2001). Les populations d'hôtes sont généralement structurées en populations plus ou moins connectées entre elles par des flux d'individus (figure 35). En écologie, on parle de structure en métapopulation (*i.e.* population de populations) où chaque population est une sous-population de la métapopulation totale (Hanski et Gaggiotti, 2004). Les populations humaines structurées en villes connectées par diverses voies de communications (réseaux routiers, ferroviaires, fluviaux, aériens) constituent typiquement des métapopulations (Grenfell et Harwood, 1997). Le concept de contamination entre un individu infectieux et un individu susceptible que nous avons étudié jusqu'à présent peut alors être transposé à l'échelle de sous-populations (figure 35). Ainsi, une sous-population contenant des individus infectieux est dite infectieuse (I, sous-population rouge sur la figure 35). Une sous-population ne contenant pas d'individus infectieux est soit susceptible (S, sous-population bleue sur la figure 35) si le nombre de susceptibles est au-dessus du seuil critique ($R > 1$), soit immune (R, sous-population noire sur la figure 35) si le nombre de susceptibles est au-dessous du seuil critique ($R < 1$). Une population susceptible peut être contaminée par une population voisine infectieuse.

FIG. 35 Structure en métapopulation. Les petits ronds pleins représentent des individus répartis dans trois sous-populations (grands cercles) de la métapopulation (l'ensemble). Les couleurs rendent compte de l'état clinique des individus et des sous-populations : bleu pour les susceptibles (S), rouge pour les infectieux (I) et noir pour les immuns (R). Les flèches représentent des flux d'individus entre les sous-populations de la métapopulation.



On comprend alors que ce phénomène aura d'autant plus de chances de se produire que les sous-populations ne sont pas dans le même état (S, I ou R) en même temps (Earn *et al.*, 1998). D'où l'importance d'étudier et d'être en mesure de prédire la synchronie des épidémies entre chaque sous-population de la métapopulation (Grenfell et Harwood, 1997, Grenfell *et al.*, 2001) : plus les épidémies seront synchrones, plus l'extinction globale (*i.e.* à l'échelle de toute la métapopulation) sera facile à atteindre. Dans le cas contraire, chaque extinction locale sera très facilement suivie d'un phénomène de recolonisation de la maladie à partir d'une population voisine infectée.

Nous avons vu au paragraphe précédent que la vaccination tendait à augmenter la périodicité des épidémies (Earn *et al.*, 2000, figure 34). Or, la probabilité de synchronie diminue lorsque la périodicité des épidémies augmente (Earn *et al.*, 2000)[9]. Donc la vaccination, si elle diminue le nombre de malades, a aussi pour effet d'augmenter la périodicité des épidémies et donc de diminuer la synchronie entre sous-populations, ce qui diminue d'autant les chances d'obtenir une

[9] Une maladie annuelle sera parfaitement synchrone entre deux sous-populations. Une maladie bisannuelle aura 1 chance sur 2 d'être synchrone entre deux sous-populations. Une maladie trisannuelle aura 1 chance sur 3 d'être synchrone entre deux sous-populations, etc.

éradication globale de la maladie (qui est pourtant le but initial de la vaccination). Cet enchaînement de mécanismes diminuant l'efficacité de la vaccination permet de comprendre pourquoi l'éradication totale des maladies est difficile à atteindre en pratique.

12. Conclusion

Cette section couvre les notions de bases que l'on rencontre en modélisation, en général, et épidémiologique, en particulier. Comme annoncé dans l'introduction, cette partie ne présente que des modèles extrêmement simples et n'utilise que des mathématiques élémentaires de niveau lycée. Et pourtant, ces quelques équations simples nous ont permis de mettre en évidence une multitude de notions extrêmement importante en épidémiologie, tant pour le théoricien que pour le praticien (Keeling *et al.*, 2001 ; Halloran *et al.*, 2002 ; Lipsitch *et al.*, 2003 ; Ferguson *et al.*, 2003, 2005 ; Longini, 2005). Certains des résultats étaient intuitifs – ce qui est toujours rassurant –, d'autres l'étaient beaucoup moins, révélant ainsi toute la puissance de l'approche mathématique. Habilement couplés à des données par le biais de la vraisemblance, ces modèles nous permettent d'explorer la partie invisible de la nature (voir figure 31 en particulier).

Les modèles sont une représentation simplifiée de la nature. Ils sont donc, par nature, faux (Hilborn et Mangel, 1997). Ils sont toutefois utiles dans le sens où ils nous permettent d'étudier la nature, trop compliquée pour notre cerveau. Tout l'art de la modélisation réside dans le choix de ce que notre modèle doit représenter et de ce dont il doit faire l'omission. Ce choix dépend de deux facteurs : premièrement, de la question posée ; la figure 31 étudie une seule épidémie, sur une échelle de temps courte (quelques semaines). À cette échelle, les phénomènes démographiques (naissance, décès) sont négligeables. Nous les avons donc omis ($\mu = 0$). Au contraire, sur la figure 32, nous nous intéressons à la succession des épidémies sur le long terme (quelques décennies). À cette échelle, les phénomènes démographiques ne sont plus négligeables et doivent donc être intégrés dans le modèle ($\mu > 0$). À cette occasion, nous nous sommes même rendu-compte que l'approximation d'un taux de contact infectieux β constant ne pouvait plus suffire et qu'il fallait introduire une variation temporelle sur ce taux de contact à travers l'introduction d'un nouveau paramètre (l'équation 7). Ce critère de la question posée orientant le niveau de complexité est la règle générale, quelque soit le type de modèle. Pour les modèles basés sur des données comme ceux que nous avons étudiés ici, la qualité du jeu de données oriente également le niveau de complexité[10]. Des modèles trop complexes par rapport à la richesse des données

[10] La complexité d'un modèle est son nombre de paramètre.

poseront des problèmes de sur-paramétrisation (chaque paramètre en trop introduisant une variabilité qui ne peut être expliquée par les données) et des modèles pas assez complexes par rapport à la richesse des données poseront des problèmes de sous-paramétrisation (les paramètres du modèle ne suffisent pas pour expliquer la variabilité des données). La richesse des données accumulées dans le domaine de l'écologie et de la santé ne faisant que croître, les chercheurs élaborent aujourd'hui des modèles de plus en plus compliqués permettant de répondre à des questions de plus en plus défiantes. Si nous n'avons pas traité de tels modèles dans ce chapitre, les principes de bases sont globalement les mêmes que ceux abordés, ce n'est globalement que le nombre d'équations qui augmente.

Choisy Marc. 1.

Changements environnementaux et santé : 3. Modélisation mathématique en épidémiologie.

In : Gauthier-Clerc M. (dir.), Thomas F. (dir.), Guégan Jean-François (préf.). Ecologie de la santé et biodiversité.

Bruxelles : De Boeck, 2010, p. 159-182.

(Licence Master Doctorat : Biologie).

ISBN 978-2-8041-3508-9