Chapitre 1

Conséquences des dynamiques épidémiques en santé publique : rôle des modèles mathématiques

M. CHOISY[a, b] et B. CAZELLES[c]

1. Introduction 4
2. À quoi s'intéresse-t-on ? 7
3. Les modèles en compartiments 8
4. Un modèle simple d'épidémie 10
5. Sur le long terme : inclure la démographie 13
6. Les vaccinations 18
7. Dynamiques spatiales de maladies infectieuses 26
8. Interactions entre maladies infectieuses 30
9. Des modèles de plus en plus compliqués 32

[a] UMR 2724 Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses, IRD-CNRS-Université de Montpellier I, Montpellier, France
[b] Centre interdisciplinaire sur la Mondialisation et les Maladies Infectieuses, École des Hautes Études en Santé Publique, Montpellier, France
[c] Fonctionnement et Évolution des Systèmes Écologiques, UMR CNRS-Université Paris 6-École Normale Supérieure, 46 rue d'Ulm 75230 Paris cedex 5

1. Introduction

La variole était une maladie infectieuse humaine extrêmement dangereuse causée par un pox-virus, tuant environ un malade sur cinq et près d'un sur trois chez les adultes (Fenner et coll. 1988). Une maladie très proche de la variole, la variole des vaches, infectait naturellement les vaches. L'observation selon laquelle les personnes au contact des vaches, notamment les vachers, semblaient succomber de la variole moins souvent que d'autres était à l'origine de la croyance populaire selon laquelle la variole des vaches protégeait contre la variole humaine. Au XVIIIe siècle, Edward Jenner, un médecin anglais, essaya de vérifier cette hypothèse en inoculant un enfant avec de la variole de vaches. Ce dernier développa des symptômes de variole atténués et s'avéra par la suite protégé contre la variole humaine. Le premier vaccin[1] de l'histoire de la médecine était né. Toutefois, la variolisation (le fait d'inoculer de la variole de vaches à un être humain) n'était pas sans risque et certaines personnes décédaient des suites de celle-ci. Il s'est donc rapidement posée la question du bienfait de la variolisation. En 1760, Daniel Bernoulli développa un modèle mathématique pesant le pour (protection contre la variole) et le contre (risque de décès) de la variolisation et prédit que globalement la variolisation appliquée à l'échelle d'une population entière permettrait d'augmenter l'espérance de vie d'un peu plus de trois ans (Bernoulli 1760). Le premier modèle mathématique de l'histoire de l'épidémiologie venait d'être utilisé.

Le XXe siècle a été marqué par le développement de politiques de santé publique à large échelle et les modèles mathématiques ont joué un rôle important dans ce développement. C'est de ce rôle des modèles épidémiologiques en santé publique que traite ce chapitre. Nous verrons en effet que les modèles mathématiques nous aident à comprendre non seulement pourquoi il a été possible d'éradiquer la variole à la fin des années 1970, mais également pourquoi il est plus difficile d'éradiquer d'autres maladies comme la polio ou la rougeole. Les modèles mathématiques nous permettent aussi d'expliquer l'apparition d'**épidémies** de grippe tous les hivers (cf. Chapitre 11), celles de rougeole tous les deux ans, celles de coqueluche tous les quatre ans (cf. Chapitre 2 pour la prédiction des épidémies dans l'espace) et nous aident à comprendre pourquoi les épidémies de certaines maladies (par exemple la rubéole) sont moins prévisibles que d'autres. Enfin, d'un point de vue plus pratique, les modèles mathématiques utilisés en épidémiologie sont d'une aide précieuse pour établir des politiques de protection des populations humaines, animales et végétales sur les court et moyen termes.

[1] Le mot vaccin vient du mot *vacca*, vache en latin.

Encadré 1.1 | Estimation des paramètres d'un modèle

Nous présentons ici comment estimer les paramètres d'un modèle mathématique à partir de données réelles. L'idée est comparer les prédictions du modèle avec les données et de trouver les valeurs des paramètres qui minimisent la différence entre les prédictions du modèle et les données. L'outil mathématique puissant qui permet de faire ceci est la vraisemblance. La vraisemblance exprime la probabilité d'observer les données pour des valeurs de paramètres données. Toute la puissance de la vraisemblance tient au fait que les paramètres en question tiennent compte non seulement de la moyenne des données, mais aussi de leur variation (leur variance).

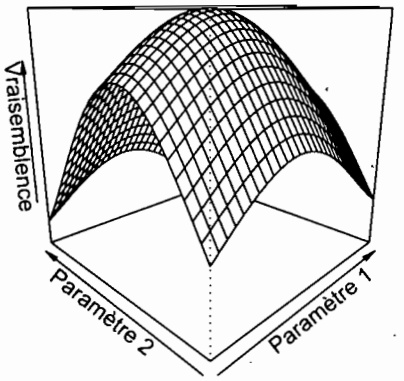
Imaginons par exemple que notre vecteur de données **d** contienne les nombres de cas de grippe pour chaque jour de surveillance (du jour 3 au jour 14, cf. Figure 1.3). Ainsi, $\mathbf{d}_i$ est le nombre de cas de grippe observés le jour *i*. Imaginons ensuite que l'on utilise un modèle SIR comme celui décrit par les équations 1.3 et 1.4. Pour des valeurs des paramètres β et γ fixées, notre modèle nous prédit, au jour *i*, un nombre moyen de malades $I(i,\beta,\gamma)$ (notez que nous rajoutons β et γ entre parenthèses pour bien spécifier que le nombre moyen de malades prédit par notre modèle dépend non seulement du jour *i*, mais aussi des valeurs des paramètres). Imaginons enfin que nous supposons les données normalement distribuées autour de leur moyenne avec une variance σ^2. On peut alors écrire la probabilité d'observer le nombre de malades $\mathbf{d}_i$ au jour *i* sachant les paramètres du I, β, γ et σ^2 comme :

$$L(d_i \mid I(i,\beta,\gamma),\sigma^2) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left[\frac{(d_i - I(i,\beta,\gamma))^2}{2\sigma^2}\right]$$

On fait ensuite l'approximation selon laquelle le nombre de malades au jour *i* ne dépend pas du nombre de malades au jour $i-1$ ce qui nous permet d'exprimer la vraisemblance totale comme le produit des probabilités individuelles :

$$L(d \mid \beta,\gamma,\sigma^2) = \prod_{i=3}^{14} L(d_i \mid I(i,\beta,\gamma),\sigma^2) = \prod_{i=3}^{14} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left[\frac{(d_i - I(i,\beta,\gamma))^2}{2\sigma^2}\right]$$

Le shéma ci-dessous représente la valeur de la vraisemblance en fonction des valeurs de deux paramètres (qui peuvent être ici nos paramètres β et γ).



Estimer les paramètres β et γ, c'est tout simplement chercher leur valeurs qui maximisent la vraisemblance. Il existe une variété d'algorithmes permettant de faire ceci numériquement.

Si le premier modèle épidémiologique date du XVIIIe siècle, ce n'est qu'à partir du début du XXe siècle, avec les travaux pionniers sur le paludisme (Ross 1911), que l'épidémiologie mathématique s'est vraiment développée. Une série de développements importants ont suivi, associés aux travaux de Hamer (1906, principe d'action de masse), Martini (1921, modèles compartimentaux), Kermack et McKendrick (1927, théorème du seuil), Bailey (1975, modèles stochastiques). Au début des années 1980, un tournant majeur apparut dans le développement de l'épidémiologie théorique. Ce tournant, initié par les travaux d'Anderson et May, est lié à l'intérêt que les écologues se sont mis à porter sur les systèmes hôte-parasite (Anderson et May 1991). Du fait de leur surveillance sur le long terme, accumulant ainsi des jeux de données de grande qualité, les maladies infectieuses (surtout les maladies humaines) apparaissaient pour les écologues comme des modèles de choix permettant de tester un certain nombre d'hypothèses théoriques (voir en particulier le débat sur le chaos en écologie qui a animé les années 1980 ; Olsen et Schaffer 1990). En retour, le type d'approche des maladies infectieuses développé par les écologues apportait à l'épidémiologie des outils quantitatifs nouveaux. À la différence des modèles d'évolution (cf. Chapitre 10), une particularité des modèles épidémiologiques est leur lien très fort avec les observations. Ce lien entre modèles et données a permis le développement d'approches statistiques adaptées, d'où une composante statistique importante dans la modélisation des dynamiques épidémiques (par exemple, Cazelles et Chau 1997). Le développement des modèles en épidémiologie a aussi été accéléré par le besoin d'outils quantitatifs pour répondre à l'émergence de la dernière grande épidémie du XXe siècle, le Sida (Syndrome d'immunodéficience acquise) (voir par exemple Blower et coll. 2000, Nowak et May 2000).

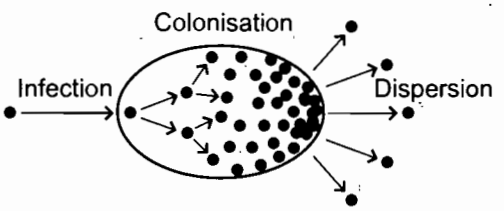
Aujourd'hui, on demande à ces modèles mathématiques de répondre à des questions de plus en plus complexes et qui peuvent avoir des conséquences importantes sur notre société, comme les épidémies de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) (Lipsitch et coll. 2003) ou d'H5N1 (Ferguson et coll. 2005). Cette complexification des questions abordées, tout comme l'augmentation importante de la qualité et de la quantité des observations faites sur les systèmes épidémiques (cf. Chapitre 2 et usage des satellites), fait que l'on développe des modèles de plus en plus complexes et puissants (Ferguson et coll. 2003). Le but de ce chapitre n'est pas de proposer une présentation exhaustive des modèles mathématiques utilisés en épidémiologie, mais plutôt de se concentrer sur les modèles les plus simples pour souligner les propriétés communes à tous les modèles, tout en mettant en avant leur utilité pratique en santé publique.

2. À quoi s'intéresse-t-on ?

Modéliser consiste essentiellement à simplifier la réalité. Il existe une infinité de façons de simplifier la réalité et la meilleure dépend essentiellement de la question posée. En épidémiologie, on veut comprendre comment les pathogènes et les parasites se transmettent d'un individu à l'autre afin d'être capable de prédire les épidémies, leur ampleur dans le temps et dans l'espace. Comment donc modéliser un système hôte-parasite ? Le cycle de vie d'un pathogène ou d'un parasite est schématisé sur la Figure 1.1 et comprend trois étapes majeures : le pathogène infecte un individu hôte, se multiplie au sein de cet individu puis se propage à d'autres individus hôtes. Par souci de simplification de notre exposé, nous utiliserons par la suite le terme générique « parasite » pour tous les organismes à l'origine d'une épidémie.

FIG. 1.1 | Cycle de vie type d'un pathogène

Le pathogène (points noirs) infecte un individu hôte (ovale) (infection), se multiplie au sein de cet individu (colonisation) et se propage à d'autres individus hôtes (dispersion).



Un certain nombre de données expérimentales montrent que la sévérité de la maladie (virulence) ainsi que sa transmission (contagiosité) dépendent de la multiplication du parasite à l'intérieur de son hôte (cf. Chapitre 6). En immunologie, on s'intéresse spécifiquement à la multiplication intra-hôte du parasite alors qu'en épidémiologie, on s'intéresse davantage à la transmission du parasite d'un hôte à l'autre. Étant donné que la transmission du parasite dépend de sa multiplication intra-hôte, cette dernière doit être prise en compte dans les modèles mathématiques dès lors qu'elle est variable. Les parasites de grande taille dits **macroparasites** se multiplient relativement peu à l'intérieur de leur individu hôte, impliquant des **charges parasitaires** très variables d'un individu hôte à l'autre (Brown et Grenfell 2001, Brown et coll. 2002). Dans ce cas, comprendre la dynamique du parasite ne peut s'envisager sans modéliser sa multiplication intra-hôte (Anderson et May 1991,

Cornell 2005). Sont classiquement inclus dans les macroparasites les parasites protozoaires et tous parasites multicellulaires comme les helminthes, les schistosomes, les tiques, etc. À l'opposé des macroparasites, les microparasites (prions, virus, bactéries) se multiplient énormément à l'intérieur de leur hôte, et ce quel que soit l'hôte concerné. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de modéliser la multiplication intra-hôte pour comprendre l'épidémiologie de la maladie (Anderson et May 1991). Les modèles développés pour les microparasites apparaissent donc plus simples que ceux développés pour les macroparasites. Dans ce chapitre, pour cette raison, nous restreindrons notre attention aux modèles de microparasites.

3. Les modèles en compartiments

Nous nous intéressons dans ce chapitre aux microparasites et ne modéliserons donc pas explicitement la multiplication intra-hôte des parasites. Nous nous focaliserons sur l'état clinique des individus hôtes, à savoir si ils sont **susceptibles** ou **infectés** (ou même éventuellement **guéris**). Cette approche permet donc de compartimenter la population des individus hôtes selon leur état clinique et consiste à étudier les flux d'individus entre les différents compartiments (Anderson et May 1991, Diekmann et Heesterbeek 2000, Keeling et Rohani 2007). Un des modèles compartimentaux les plus simples est le modèle dit SIR (Figure 1.2) qui divise la population hôte en susceptibles (S), **infectieux** (I) et guéris (R, comme «*recovered*» en anglais).

Les individus susceptibles deviennent infectés (et infectieux) au taux λ communément appelé force d'infection et les individus infectés guérissent au taux γ. On peut montrer que le temps de séjour moyen dans un compartiment est égal à l'inverse du taux de sortie de ce compartiment (Hethcote 2000, Lloyd 2001). Donc ici, la durée moyenne d'infection[2] est égale à $1/\gamma$.

FIG. 1.2 Le modèle SIR

Les individus hôtes sont compartimentés selon leur état clinique en individus sains (S), infectieux (I) et guéris (R). Les flèches entre les boites représentent les flux d'individus selon les taux indiqués au-dessus des flèches.

[2] À noter que l'unité d'un taux est l'inverse d'un temps donc la durée moyenne d'infection est bien ici un temps.

3.1 Le processus de contagion

L'élément crucial de ce modèle en compartiment est indubitablement le processus de contagion : comment un individu susceptible devient infecté, ou, comment est construit le taux λ de la Figure 1.2 ? Comme ce processus de contagion rend compte du passage du parasite d'un individu infecté à un individu susceptible, on comprend que le nombre de nouveaux malades dépend non seulement du nombre d'individus susceptibles, mais également du nombre d'individus déjà infectés présents dans la population. On pourrait ainsi naïvement penser que la force d'infection est proportionnelle au nombre I d'individus infectieux dans la population :

$$\lambda = \beta I \tag{1.1}$$

où le paramètre de proportionnalité β rend compte du taux de contact infectieux. Il est important de noter ici que ce paramètre dépend à la fois de propriétés intrinsèques à la population hôte, des caractéristiques du parasite et de la maladie étudiée (Keeling et Rohani 2007), une expression de β souvent proposée étant :

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

où c est le taux de contact entre individus (propriété intrinsèque à la population hôte) et p, la probabilité qu'il y ait infection sachant que le contact a lieu avec un individu infecté (caractéristique du parasite et de la maladie). Ici, le terme « contact » est pris dans son sens le plus large. Il peut s'agir de contact direct pour les maladies à transmission directe ou de contact indirect pour les maladies à transmission indirecte.

Pour les maladies à **vecteurs** comme le paludisme ou la dengue, transmises par des espèces de moustiques, à **réservoir** (comme les Haantavirus, cf. Chapitre 12) ou transmises dans le milieu (comme le choléra, voir aussi le cas des Haantavirus au chapitre 12), on peut concevoir que le taux d'infection dépend effectivement du nombre d'individus infectés dans la population : plus il y a de personnes infectées par le choléra, plus il y a de *Vibrio cholerae* rejetés dans le milieu et plus il y a de chances qu'un individu sain contracte la maladie. Toutefois, pour les maladies à transmission directe décrites par le modèle SIR de la Figure 1.2 (comme la grippe, cf. Chapitre 11, ou la rougeole), le taux de contamination n'est pas plus élevé à Paris (5 millions d'habitants) qu'à Montpellier (300 000 habitants). Ceci tient au fait que le nombre de contacts entre individus ne dépend généralement pas de la taille de la population dans laquelle se trouvent ces individus : durant une journée type, un Montpelliérain est en contact avec autant de personnes

qu'un Parisien. Une expression plus appropriée de la force d'infection pour les maladies à transmission directe serait donc :

$$\lambda = \beta I/N \tag{1.2}$$

où N est la taille totale de la population hôte. Cette fois-ci, la force d'infection n'est plus proportionnelle au nombre de malades dans la population hôte, mais à la proportion de malades dans cette population (McCallum et coll. 2001).

4. Un modèle simple d'épidémie

Une description déterministe du schéma de la Figure 1.2 peut être faite au moyen d'équations différentielles :

$$dS/dt = -\beta SI/N \tag{1.3}$$

$$dI/dt = \beta SI/N - \gamma I \tag{1.4}$$

Notons que deux équations suffisent pour décrire le comportement du système lorsque l'on fait l'hypothèse que la taille totale de la population hôte ($N = S + I + R$) reste constante. La résolution analytique ou numérique de ce système d'équations différentielles nous permet de prédire l'évolution du nombre d'individus hôtes dans chacune des trois catégories S, I et R (Figure 1.3).

4.1 Y-a-t-il épidémie ?

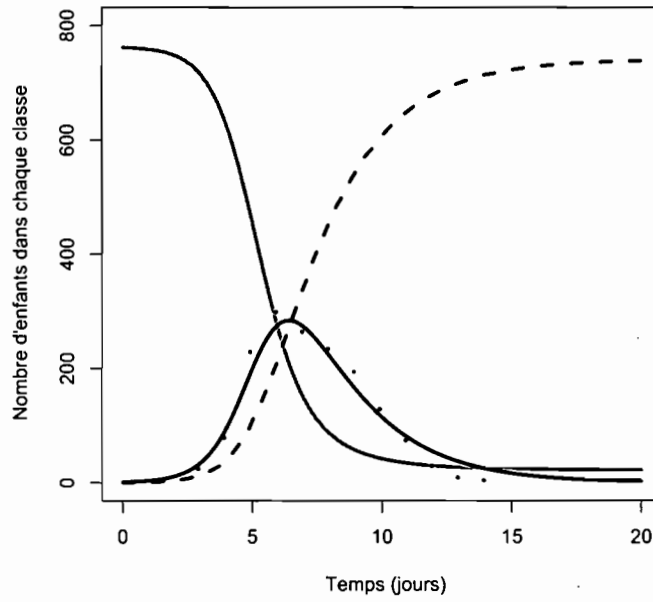
La première question qu'un acteur en santé publique se pose est de savoir si l'**épidémie** d'une maladie donnée peut apparaître dans une **population naïve** (*i.e.* qui n'a jamais connu la maladie). Répondre à cette question peut se faire aisément en examinant l'équation 1.4. Cette équation nous informe sur le nombre de malades qui augmente dans la population dès que $dI/dt > 0$, c'est-à-dire dès que $r = (\beta S/N) - \gamma > 0$, ou encore dès que $R > 1$, R étant défini comme :

$$R = \beta S/(\gamma N) \tag{1.5}$$

où R est le **taux de reproduction** de la maladie et ne doit pas être confondu avec le nombre R d'individus guéris. Pour savoir si une épidémie d'une maladie donnée peut apparaître dans une population naïve donnée, il suffit donc de

FIG. 1.3 | Dynamique du modèle SIR sans démographie (équations 1.3 et 1.4)

Ici N = 763 individus, β = 1,66/jour et 1/γ = 2,2 jours, donnant un . A 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 (cf. Encadré 1.1).



regarder la valeur de R lorsque tous les individus sont sains, c'est-à-dire lorsque S = N. Dans ce cas, le taux de reproduction prend la valeur initiale :

$$R_0 = \beta/\gamma \tag{1.6}$$

où R_0 est communément appelée **taux de reproduction de base** et représente le nombre moyen d'infections secondaires dues à l'introduction d'un individu infecté dans une population entièrement susceptible. C'est le produit du taux de transmission β et de la durée moyenne d'infection (1/γ, cf. § 3). R_0 est une grandeur clef en épidémiologie puisque sa valeur par rapport au seuil de 1 peut nous renseigner sur la possibilité d'une épidémie : une épidémie peut avoir lieu dès que $R_0 > 1$ et est impossible dès que $R_0 < 1$. Le tableau I.1 présente les valeurs de R_0 de quelques maladies infectieuses humaines et animales.

À noter que, comme pour le taux de transmission β (cf. § 3), la valeur du R_0 dépend à la fois des caractéristiques de la maladie mais également des propriétés de la population hôte, c'est-à-dire qu'une même maladie peut avoir différentes valeurs de R_0 dans différentes populations hôtes (cf. Tableau I.1). Il faut aussi

souligner que R_0 est un paramètre synthétique et, comme souvent, un tel paramètre présente des avantages du fait de son caractère universel mais présente aussi certaines faiblesses. En effet, deux maladies peuvent avoir un même R_0 mais des épidémiologies très différentes. C'est le cas notamment de la rougeole et de la coqueluche qui ont un R_0 très similaire (cf. Tableau I.1) mais des dynamiques épidémiques très différentes (Rohani et coll. 1999).

TAB I.1 Valeurs des R_0 de quelques maladies infectieuses humaines et animales et de leur couverture vaccinale v

Maladie	Espèce hôte	R_0	v
FIV[a]	Chats domestiques	1,1–1,5	0,09–0,30
Rage	Chiens (Kénya)	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	Ovins	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 Immunodeficiency Virus*
[b]*Phocine Distemper Virus*

4.2 Autres caractéristiques de l'épidémie

À partir d'un tel modèle simple (équation 1.4), on peut également obtenir des informations pertinentes du point de vue de la santé publique. On peut par exemple aisément déterminer le nombre maximal d'infectés (I_{max}). Pour cela, on peut réécrire le modèle 1.4 sous la forme suivante :

$$dI/dt = -(\beta SI/N - \gamma I)/(\beta SI/N) \tag{1.7}$$

soit encore si $I \neq 0$:

$$dI/dS = (\gamma N)/(\beta N) - 1 \tag{1.8}$$

dont l'intégration donne :

$$I(t) + S(t) - N - (\gamma N/\beta)\ \mathrm{Log}[S(t)/S0] \tag{1.9}$$

Cette équation nous permet de connaître le lien entre $I(t)$, $S(t)$ et $R(t)$ en fonction des paramètres de l'épidémie considérée. I_{max} sera obtenu lorsque $dS/dt = 0$, donc pour $S = \gamma N/\beta$ soit :

$$I_{max} = N(1 - \gamma/\beta\ [1 - \mathrm{Log}(\gamma N/(\beta S_0))]) \qquad (1.10)$$

D'un point de vue pratique, un autre aspect important est de connaître l'état clinique de la population après une épidémie. En effet, la proportion d'individus susceptibles dans la population va déterminer les « chances » pour que d'autres épidémies apparaissent ultérieurement. Le modèle 1.4 va nous permettre de déterminer l'état de la population. Une épidémie est caractérisée par une variation du nombre de malades dans la population. Le corollaire est qu'après une épidémie, le nombre de malades ne varie plus ($dI/dt = 0$) ce qui, d'après l'équation 1.4, apparaît dans deux situations :

- extinction de la maladie : $I = 0$;
- persistance endémique de la maladie : $S/N = \gamma/\beta = 1/R_0$

Cette dernière condition nous offre une méthode facile d'estimation du R_0 d'une maladie dans une population donnée : R_0 est égal à l'inverse de la proportion de susceptibles à l'équilibre endémique (S/N). Or la proportion de susceptibles à l'équilibre endémique peut être déterminée assez aisément par analyse sérologique d'échantillons de sang récoltés dans la population étudiée.

Par ailleurs, nous avons vu à la section 3 que l'inverse du taux de guérison γ est égal à la durée moyenne de l'infection qui peut là encore être estimée facilement par surveillance des patients. Connaissant le R_0 et le taux de guérison γ, on peut estimer le taux de transmission : $\beta = \gamma R_0$ (voir l'équation 1.6).

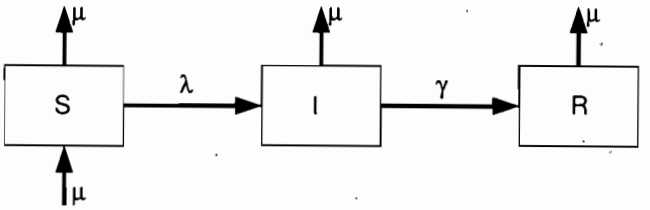
5. Sur le long terme : inclure la démographie

Jusqu'à présent nous nous sommes intéressés à une seule épidémie. Une épidémie dure généralement quelques semaines à quelques mois, laps de temps au cours duquel les variations démographiques de la population hôte sont négligeables. C'est pour cette raison que nous n'avons pas inclus la démographie de l'hôte dans le modèle précédent. Si maintenant nous nous intéressons à ce qui se passe sur le plus long terme pour les épidémies récurrentes par exemple, nous devons prendre en compte la démographie de la population hôte. On peut commencer dans un premier temps à continuer de considérer que la taille de la population hôte est constante, les mortalités étant compensées par des naissances, cette hypothèse impliquant un taux de natalité égal au taux de mortalité (Figure 1.4). Un taux de

mortalité μ constant implique une espérance de vie égale à $L = 1/\mu$ (Anderson et May 1991).

FIG. 1.4 | Le modèle SIR avec démographie

Par rapport au modèle SIR sans démographie (cf. Figure 1.2) les individus hôtes naissent susceptibles et meurent au taux constant μ.

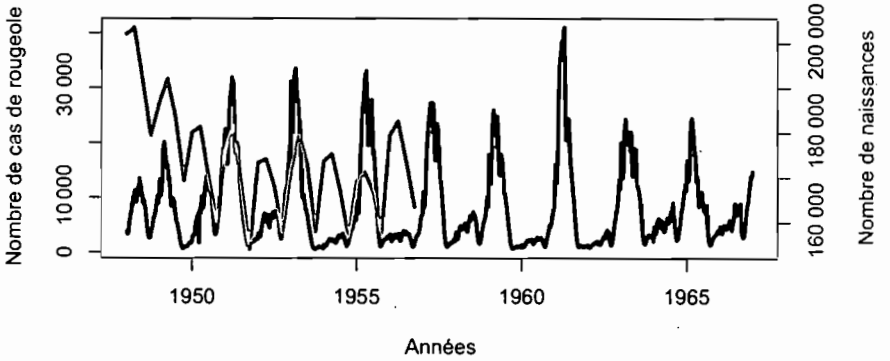


5.1 Une succession d'épidémies

Le modèle SIR sans démographie (cf. § 4) montre qu'après une épidémie, la majorité des individus sont immuns contre la maladie, empêchant ainsi tout redémarrage d'épidémie (le nombre de susceptibles dans la population est tel que le taux de reproduction R de la maladie est inférieur à 1). Or, pour de nombreuses maladies, on observe une succession plus ou moins régulière d'épidémies (voir par exemple la dynamique de la rougeole en Angleterre, Figure 1.5 ; Rohani et coll. 1998, 1999, Earn et coll. 2000, Grenfell et coll. 2001).

FIG. 1.5 | 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 coll. 2002 et Grenfell et coll. 2002).



On comprend que plusieurs épidémies peuvent se succéder dès lors qu'il y a reconstitution de la population de susceptibles. Ceci peut se faire si l'immunité n'est pas permanente comme dans le cas de la grippe. Pour modéliser une telle maladie il faudrait alors envisager un modèle de type SIR où, après un laps de temps, les individus immuns redeviendraient susceptibles. Mais, pour rester dans le cadre du modèle SIR, la reconstitution de la population de susceptibles peut se faire par les naissances. On comprend dès lors qu'il faut attendre un certain temps avant que l'accumulation des nouvelles naissances fasse augmenter la population de susceptibles jusqu'à ce que le taux de reproduction R de la maladie repasse au-dessus du seuil de 1. On comprend aussi intuitivement que plus le taux de naissance est important, moins il faudra attendre pour qu'une épidémie puisse émerger. La Figure 1.5 illustre bien ce dernier point : les épidémies tendent à être annuelles lorsque le taux de naissance est important (1948–1950) et tendent à devenir bisannuelles lorsque le taux de naissance diminue (après 1950). C'est exactement ce que prédit un modèle théorique SIR avec démographie (cf. Figure 1.4) et variation saisonnière du taux de contact (cf. Encadré 1.2) (Earn et coll. 2000). En effet, la Figure 1.6 montre que lorsque le taux de natalité décroît de 0,020/an (courbe grise) à 0,017/an (courbe noire), la dynamique de la maladie passe d'épidémies annuelles à bisannuelles.

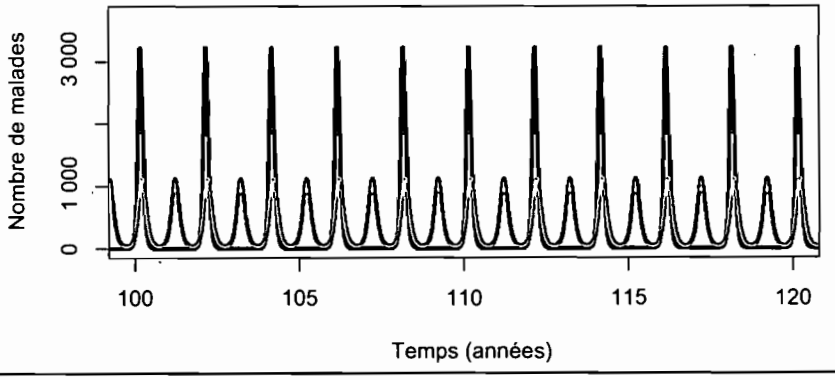
Dans le modèle épidémiologique avec démographie (Figure 1.4), le taux de reproduction de base devient alors :

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

Lorsque $\mu = 0$ on retrouve l'expression du R_0 de l'équation 1.6.

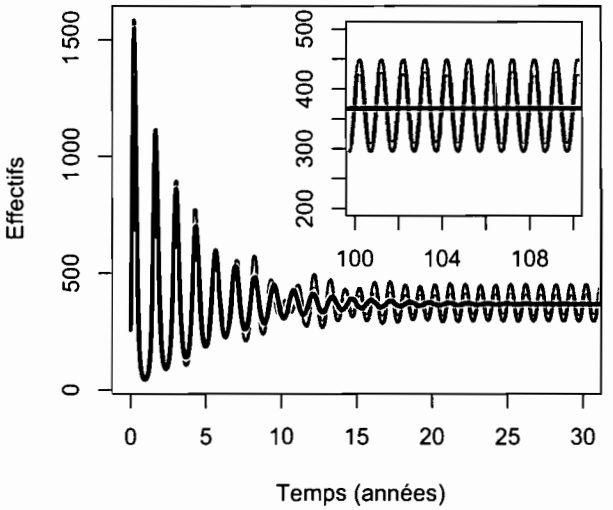
FIG. 1.6 | Modèle SIR avec démographie (cf. Figure 1.4) et taux de contact sinusoïdal (cf. Encadré 1.2)

Le taux de natalité varie de 0,020/an (courbe grise) à 0,017/an (courbe noire). Les autres paramètres ont des valeurs de rougeole : β_0 = 1 250 /an, β_1 = 0,1, $1/\gamma$ = 7 jours.



Encadré 1.2 | Modéliser des épidémies récurrentes

Pour de nombreuses maladies, on observe une succession d'épidémies (cf. Figure 1.5). Ceci peut se produire dès lors que la population de susceptibles est reconstituée. Pour les maladies à immunité permanente (comme les maladies infantiles) modélisées par des modèles SIR, la natalité est souvent le mécanisme reconstituant la population de susceptibles. Or, inclure la natalité dans le modèle SIR (cf. Figure 1.2) génère bien une succession d'épidémies mais dont l'amplitude diminue jusqu'à atteindre un état d'équilibre endémique constant (voir courbe noire sur la figure ci-dessous).



Clairement, ce schéma n'est pas ce qui est observé dans la nature (cf. Figure 1.5). Cela souligne que notre modèle n'est pas assez complexe pour rendre compte de ce que l'on observe. Il existe plusieurs façons de complexifier le modèle de façon à le rendre plus réaliste. Les phénomènes biologiques ayant toujours une part de hasard, la première façon de complexifier notre modèle est de rajouter une composante aléatoire. La deuxième façon est d'observer que les contacts infectieux ne sont pas homogènes dans la population (ceux-ci ayant lieu essentiellement entre personnes d'une même cohorte, cf. Figure 1.16A), et d'inclure des classes d'âge dans notre population. Une façon simple d'introduire cette hétérogénéité dans les contacts consiste à faire légèrement varier le taux de contact β afin de rendre compte des variations saisonnières observées du taux de contact, celles-ci pouvant être dues à des facteurs climatiques ou, le plus souvent pour les maladies infantiles, à l'alternance de périodes d'école et de vacances scolaires (Fine et Clarkson 1982). Une façon simple d'inclure ces variations du taux de contact β dans un modèle SIR est d'utiliser la fonction suivante :

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

De très faibles variations de ce taux de contact suffisent à entretenir la récurrence des épidémies à l'infini (voir courbe grise sur la figure ci-dessus où $\beta_1 = 0{,}01$).

5.2 L'âge moyen à l'infection

Outre le taux de reproduction de base, une autre information intéressante à connaître pour comprendre une épidémie est l'âge moyen à l'infection. Cette caractéristique est intéressante à au moins deux titres. D'abord, même si nous en ignorons encore les mécanismes, on observe que la sévérité d'un certain nombre de maladies est lié à l'âge. D'une part, la sévérité des maladies humaines dites infantiles[3] augmente souvent avec l'âge. D'autre part, les contacts entre individus d'une population apparaissent souvent confinés à l'intérieur de groupes d'âges. Par exemple, dans les populations humaines, il s'avère que la majorité des contacts ont lieu entre individus de même âge. Donc, connaître l'âge moyen à l'infection devient une information pertinente pour choisir quel groupe d'âge il est important de vacciner, mais aussi pour prédire quelles maladies peuvent interagir (cf.§ 8; Chapitre 4).

L'âge moyen à l'infection A est une information relativement facile à récolter à partir des données épidémiologiques. Dans ce paragraphe, nous allons voir comment relier cet âge moyen à l'infection A aux paramètres du modèle que nous avons déjà vus. Une approche simple et graphique consiste à considérer que tous les individus d'âge inférieur à A sont susceptibles et que tous les individus d'âge supérieur à A sont infectés ou guéris (cf. Figure 1.7).

De cette façon, on peut donc approximer la proportion de susceptibles dans la population totale de la façon suivante:

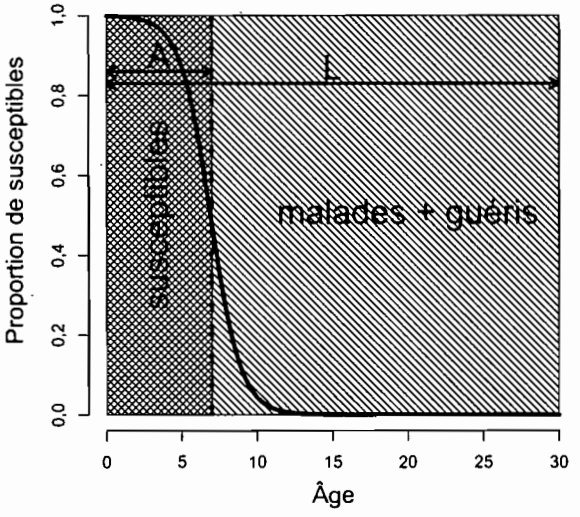
$$1/R_0 = (\gamma+\mu)/\beta = S/N \simeq A/L = A\mu \simeq \mu/(\lambda+\mu)$$

La relation de proportionnalité ($S/N \sim A/L$) est dérivée de la Figure 1.7, les relations à gauche de cette relation de proportionnalité sont issus des sections précédentes et l'approximation de droite est détaillée dans l'Encadré 1.3.

[3] rougeole, coqueluche, oreillons, varicelle, rubéole, *etc.*

FIG. 1.7 | L'âge moyen à l'infection

On suppose une population hôte d'espérance de vie L = 30 ans. L'âge moyen à l'infection A peut être déterminé par surveillance épidémiologique ou sérologie. La courbe sigmoïde correspond à la proportion réelle de susceptibles dans la population. L'approximation consiste à considérer que tous les individus d'âge inférieur à A sont susceptibles (proportion égale à la surface hachurée dans les deux sens) et que tous les individus d'âge supérieur à A sont soit malades, soit guéris (proportion égale à la surface hachurée dans un seul sens).



6. Les vaccinations

La vaccination peut protéger un individu. C'est ainsi que les personnes fragiles (immunodéprimées ou âgées) se vaccinent contre la grippe chaque année. Une politique de vaccination ne cherche pas à protéger un individu en particulier, mais une population dans sa totalité. Nous avons vu au paragraphe 4.1 que la condition nécessaire pour qu'il y ait une épidémie est que le taux de reproduction R (équation 1.5) soit supérieur à 1. Le but d'une politique vaccinale est de réduire le taux de reproduction de la maladie afin qu'il ne dépasse pas la valeur de 1. D'après les équations 1.5 et 1.6, on a :

$$R = R_0 p$$

où p = S/N est la proportion de susceptibles dans la population. Pour réduire le taux R, deux politiques sont possibles et nous allons les aborder.

Encadré 1.3 | L'âge moyen à l'infection

N(a) est le nombre d'individus d'âge a et peut s'écrire:

$$N(a) = N(0)\exp(-\mu a)$$

$S(a)$ est le nombre d'individus susceptibles d'âge a. Le nombre total S d'individus susceptibles s'écrit donc:

$$S = \int_0^\infty S(a)\,da$$

Nous avons vu à la section 3 que le nombre total de nouveaux malades est égal au nombre de susceptibles S multiplié par la force d'infection λ. De même, le nombre de nouveaux malades d'âge a est λ S(a) et nous avons donc:

$$\lambda S = \int_0^\infty \lambda S(a)\,da$$

Parmi les nouveaux malades, la proportion d'individus d'âge a est donc:

$$\frac{\lambda S(a)}{\lambda S} = \frac{\lambda S(a)}{\int_0^\infty \lambda S(a)\,da}$$

et donc l'âge moyen à l'infection s'écrit tout simplement comme la somme des âges a pondérés par la proportion, parmi les nouveaux malades, d'individus d'âge a:

$$A \equiv \int_0^\infty a\frac{\lambda S(a)}{\lambda S}da = \frac{1-(1+\lambda L)\exp(-\lambda L)}{\lambda(1-\exp(-\lambda L))} \simeq \frac{1}{\lambda+\mu}.$$

Cette dernière relation est assez intuitive à comprendre: plus la force d'infection d'une maladie est importante, plus l'âge moyen à l'infection est bas.

6.1 Différentes approches pour vacciner une population

a) La vaccination de masse

Si la population est vaccinée avec une couverture vaccinale de v, alors $p = 1 - v$ et la condition pour qu'il n'y ait pas d'épidémie devient:

$$R = R_0(1 - v) < 1$$

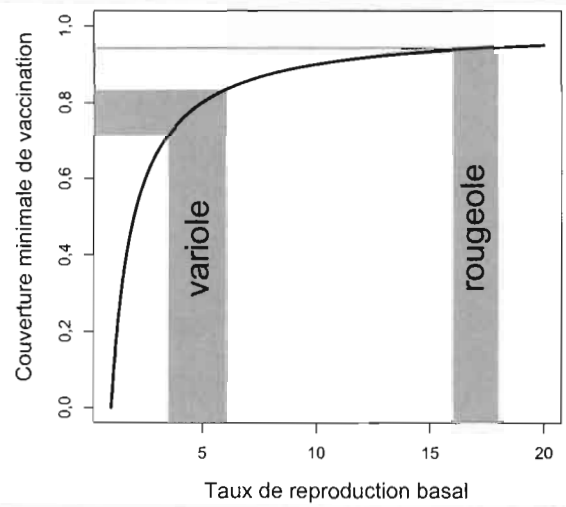
soit,

$$v > 1 - 1/R_0 \qquad (1.11)$$

Cette dernière relation nous donne la couverture vaccinale minimale qu'il faut appliquer pour empêcher le démarrage d'une épidémie dans une population. On remarque que cette couverture est inférieure à 100% ce qui veut dire qu'il n'est

pas nécessaire de vacciner tous les individus de la population pour protéger entièrement cette population contre une maladie (Anderson et May 1985). On parle d'**immunité de groupe**. On remarque aussi que la couverture minimale à appliquer dépend du taux de reproduction de base R_0, d'où l'importance cruciale de ce paramètre en épidémiologie. De façon non surprenante, plus le R_0 est élevé, plus la couverture vaccinale doit être importante (cf. Tableau I.1 et Figure 1.8).

FIG. 1.8 Couverture minimale de vaccination v en fonction du R_0, voir équation 1.11



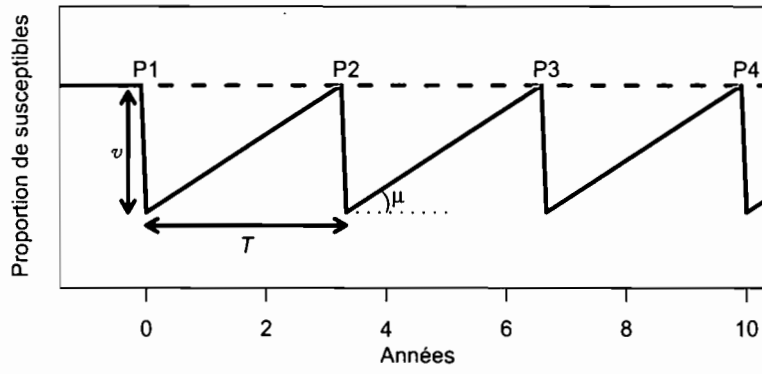
En pratique, des couvertures de vaccination élevées (supérieure à 75 %) sont difficiles à atteindre et ce d'autant plus que la superficie sur laquelle est appliquée la politique de vaccination est élevée. C'est pour cette raison que la variole est à ce jour la seule maladie infectieuse que l'on ait réussi à éradiquer de la surface du globe. C'est aussi pour cette raison que, malgré les efforts fournis, on n'a toujours pas réussi à éradiquer la rougeole. De plus, d'autres facteurs limitent l'efficacité de la vaccination : la protection effective du vaccin, le taux de protection induit par le vaccin, la perte de protection du vaccin, etc. La prise en compte de tous ces facteurs peut conduire, dans certaines situations, à la réduction de la couverture vaccinale effective d'un facteur deux (McLean et Blower 1993). Toutefois, même si une politique ne parvient pas à éradiquer une maladie, elle peut diminuer notablement le nombre de cas. De là on pourrait en conclure qu'une politique vaccinale, même si elle n'est pas optimale, est toujours mieux que rien. Les exemples qui suivent montrent que ce n'est pas forcément aussi simple.

b) La vaccination par pulsations

La **vaccination de masse** est assez efficace et c'est la politique de vaccination qui a été choisie contre la plupart des maladies infantiles dans les pays occidentaux depuis les années d'après-guerre. Malheureusement, cette politique est très coûteuse (du fait de la nécessité d'avoir de fortes couvertures vaccinales, cf. Tableau 1.1) et logistiquement très lourde à mettre en place (par exemple, le vaccin ROR [rougeole, oreillons, rubéole] consiste en une injection systématique aux enfants de 12 mois puis un rappel entre 3 et 6 ans). La plupart des pays en voie de développement ne peuvent s'offrir de telles politiques de vaccination. Les maladies infantiles tuant encore de très nombreux enfants dans ces pays (500 000 morts en Afrique chaque année d'après l'OMS [Organisation mondiale de la santé]), de nombreux travaux de recherche ont exploré des politiques de vaccinations alternatives. C'est ainsi que dans les années quatre-vingt-dix la **vaccination par pulsations** (*«pulse vaccination»* en anglais) a été proposée (cf. Figure 1.9).

FIG. 1.9 | La vaccination par pulsations

La vaccination par pulsations consiste à maintenir dynamiquement la proportion de susceptibles dans la population en-dessous du seuil critique $1/R_0$ (matérialisé par la ligne en tirets gris), nécessaire au démarrage d'une épidémie en appliquant des événements de vaccination (P1, P2, etc.) avec une couverture vaccinale v tous les T ans. Après chaque événement de vaccination, la proportion de susceptibles dans la population augmente au taux de natalité μ.



L'idée de cette politique de vaccination est de maintenir dynamiquement la proportion de susceptibles dans la population en-dessous du seuil critique pour le déclenchement d'une épidémie (Agur et coll. 1993, Nokes et Swinton 1997). Ceci est assuré par l'application d'événements de vaccination (P1, P2, etc.) avec une couverture vaccinale v toutes les T années. La relation entre la couverture vaccinale v, la périodicité de vaccination T et le taux de natalité peut être déter-

minée géométriquement (voir Figure 1.9). Les modèles théoriques prédisent que cette politique vaccinale est plus économe et au moins aussi efficace que la vaccination de masse, ce que semble confirmer les premiers résultats obtenus sur le terrain depuis le milieu des années quatre-vingt-dix (Nokes et Swinton 1997). Elle est également beaucoup plus facile à mettre en œuvre logistiquement, ce qui est un facteur non négligeable pour nombre de pays en voie de développement où les moyens en terme de santé publique sont souvent limités.

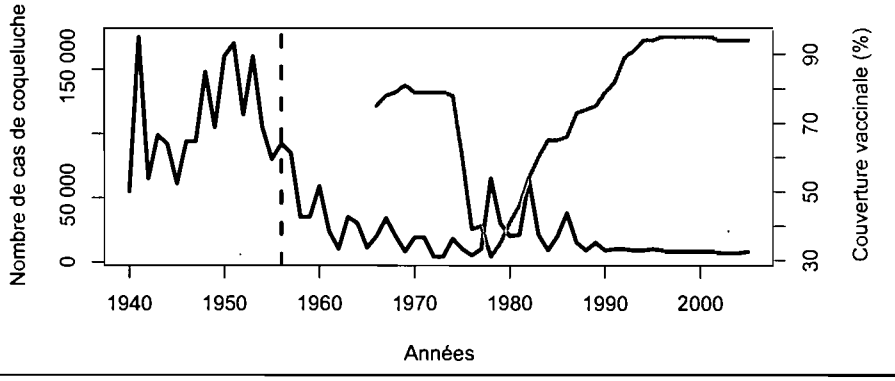
6.2 Les conséquences des vaccinations

Le but ultime des politiques vaccinales est bien évidemment, sinon l'éradication des maladies, la diminution des nombres de cas. La figure 1.10 montre que la vaccination contre la coqueluche en Angleterre a fait diminuer le nombre de cas de coqueluche de façon drastique.

À la fin des années soixante-dix, le nombre de cas de coqueluche était tellement bas que les autorités ont pensé que de fortes couvertures vaccinales n'étaient plus nécessaires. Cette baisse de couverture vaccinale s'est immédiatement traduite par une augmentation du nombre de cas de coqueluche (cf. Figure 1.10).

FIG. 1.10 | Dynamique de la coqueluche en Angleterre (1940–2005)

La courbe noire représente le nombre de cas de coqueluche. La courbe en gris représente la couverture vaccinale en pourcentage d'enfants vaccinés. La vaccination a commencé en 1956 (trait vertical en pointillés). Données issues de Rohani et coll. (1999).



La vaccination peut avoir d'autres conséquences qu'une simple diminution du nombre de cas. Par exemple, dans le cas de la rougeole, une des conséquences prévisibles de la vaccination va être un changement de périodicité. En effet,

dans le paragraphe 5.1, nous avons vu que la périodicité des épidémies de rougeole dépend fortement de la vitesse à laquelle la population de susceptibles est reconstituée par les naissances (cf. Figures 1.5 et 1.6). Or la vaccination a pour effet de diminuer la vitesse de reconstitution de la population de susceptibles. On peut donc prédire qu'une augmentation de la couverture vaccinale v aura sur la périodicité des épidémies de rougeole le même effet qu'une diminution du taux de natalité μ. La vaccination peut aussi avoir des conséquences plus gênantes qu'un simple changement de périodicité et c'est ce que nous détaillons ci-dessous.

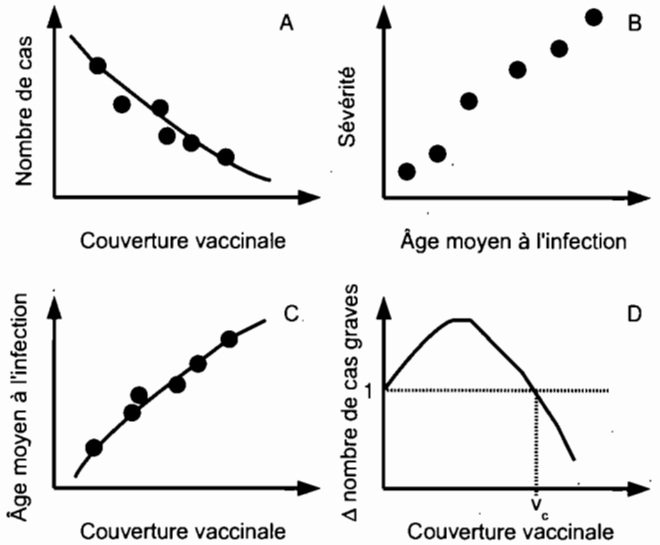
a) La vaccination augmente l'âge moyen à l'infection

À l'échelle populationnelle, la vaccination a pour effet de diminuer le nombre de contact **infectieux** entre individus, c'est-à-dire à diminuer la force d'infection de la maladie. Or, l'Encadré 1.3 montre que l'âge moyen à l'infection augmente lorsque la force d'infection diminue. Donc la vaccination a pour effet d'augmenter l'âge moyen à l'infection.

Comme nous l'avons fait remarquer dans le paragraphe 5.2, la sévérité de certaines maladies peut augmenter avec l'âge (Figure 1.11B). Nous venons de voir qu'une des conséquences de la vaccination est une augmentation de l'âge moyen à l'infection (cf. Encadré 1.3, Figure 1.11C). On peut ainsi imaginer que, malgré la diminution du nombre de cas (Figure 1.11A), le nombre de cas graves puisse augmenter (Figure 1.11D). La Figure 1.11D montre les résultats théoriques d'un modèle mathématique comme ceux que nous avons présenté jusqu'à présent. Ce modèle montre qu'en-deçà d'une couverture vaccinale critique, les effets néfastes de la vaccination dus à l'augmentation de l'âge moyen à l'infection sont plus forts que les effets positifs (diminution du nombre de cas). La conséquence en est une augmentation du nombre de cas graves (l'ordonnée de la Figure 1.11D représente la différence entre les nombres de cas graves avant et après vaccination). Au-delà de cette couverture vaccinale critique, la diminution du nombre de cas est telle que, malgré l'augmentation du risque, le nombre de cas grave diminue aussi. En conclusion, une politique de vaccination contre une telle maladie ne peut être envisagée que si l'on est certain que l'on sera en mesure d'assurer une couverture vaccinale minimum. Si ce n'est pas le cas, alors il vaut mieux ne pas vacciner la population. De tels résultats ont eu des implications en santé publique dans l'application de politiques vaccinales contre la rubéole (Anderson et May 1983).

FIG. 1.11 | Vaccination et nombre de cas graves

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.



b) Émergence de souches virulantes

Une autre nuisance de la vaccination est la possibilité de faire émerger des souches extrêmement virulentes du pathogène visé par la vaccination (McLean 1995). En effet, il y a souvent une compétition entre différentes souches d'un pathogène donné. Cette compétition est «gagnée» par une souche dites «dominante», mais d'autres souches sont souvent présentes mais minoritaires. Le traitement vaccinal peut cibler seulement la souche dominante qui disparaîtra au moins partiellement grâce à la vaccination, laissant souvent la place aux souches «minoritaires». Si une de ces souches a une virulence élevée et des propriétés immunologiques différentes de la souche dominante, alors les conséquences peuvent être importantes pour la population.

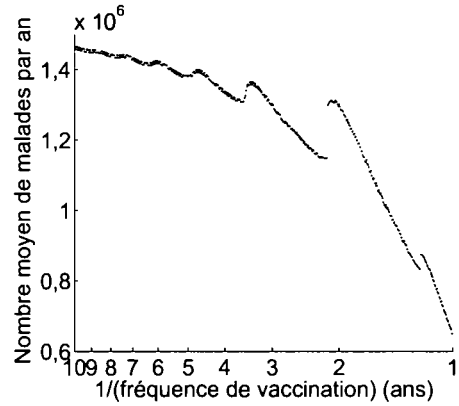
c) Résonance et amplification

Par définition, la vaccination par pulsations impose une périodicité à la dynamique de la maladie. On parle de forçage pour désigner ce phénomène. Il est aisé de montrer que si cette périodicité correspond exactement à la périodicité naturelle

de la maladie en l'absence de vaccination, l'interaction entre les deux périodicités peut amplifier très fortement l'amplitude des épidémies. C'est un phénomène très connu en physique sous le nom de résonance. Au moyen d'un modèle épidémiologique SIR avec démographie et taux de contact périodique, on peut montrer que ce phénomène de résonance peut avoir des effets indésirables. Ainsi, la Figure 1.12 montre que, globalement, le nombre moyen de malades par an diminue lorsque la fréquence de vaccination augmente. Ce résultat est intuitif et désiré : plus on vaccine, moins il y a de malades. Par contre, on peut également observer que, pour certaines fréquences de vaccination, le nombre de malades augmente avec la fréquence de vaccination (voir par exemple $T = 0{,}5$, 2 ou 4 ans sur la Figure 1.12). Ceci est dû au phénomène de résonance décrit plus haut. Ainsi ce résultat souligne l'importance pour les acteurs en santé publique d'étudier la périodicité des maladies infectieuses avant de leur appliquer une politique de vaccination par pulsations (Choisy et coll. 2006).

FIG. 1.12 | Vaccination par pulsation et nombre de malades

Prédiction théorique de la relation entre la fréquence de vaccination par pulsations et le nombre moyen de malades par an. Le modèle utilisé est un modèle de type SIR avec démographie et taux de contact sinusoïdal (cf. Encadré 1.2). Les paramètres du modèle ont des valeurs de rougeole. D'après Choisy et coll. (2006).



6.3 D'autres formes de protection

En termes d'applications en santé publique, nous nous sommes intéressé seulement à la vaccination qui est sans doute le moyen de lutte le plus largement utilisé. Mais d'autres formes de protection existent dont l'efficacité et les effets peu-

vent être explorés au moyen de modèles, de la même façon que ce que nous avons fait ici avec la vaccination. Ces formes de protection incluent par exemple la quarantaine (peste au Moyen-Âge, ou plus récemment le SRAS ou la grippe aviaire [Lipsitch et coll. 2003]), la destruction des individus infectés (fièvre aphteuse ou la maladie de la vache folle en Grande-Bretagne au début des années 2000 [Keeling et coll. 2001, Donnelly et coll. 2003, 2006]), mais aussi les campagnes d'informations visant à modifier le comportement des êtres humains (campagnes de lutte contre le SIDA en Afrique ou dans les communautés homosexuelles [Blower et coll. 2000]).

7. Dynamiques spatiales de maladies infectieuses

Jusqu'à présent, nous nous sommes focalisé sur la dynamique d'une épidémie et la succession d'épidémies dans le temps. Nous allons maintenant introduire la dimension spatiale et nous intéresser à la dynamique des épidémies dans l'espace.

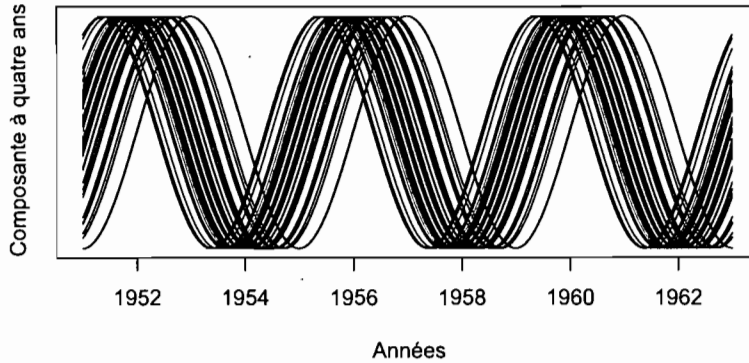
7.1 Prédire les épidémies dans le temps et dans l'espace

Les populations humaines, animales ou végétales ne sont pas réparties uniformément dans l'espace et sont bien souvent aggrégées en sous-populations plus ou moins interconnectées. En écologie, on parle de **métapopulation** pour désigner cette structure en population de sous-populations (Hanski et Gaggiotti 2004). La structure des populations humaines agrégées en ville et interconnectées par des réseaux de communications (routes, autoroutes, voies ferrées, lignes aériennes) illustre parfaitement ce concept (Grenfell et Harwood 1997). Ainsi, chaque individu de la métapopulation entretient la majorité de ses contacts physiques avec des individus de la même sous-population que lui, mais également une minorité de contacts avec des individus des sous-populations voisines. Il apparaît donc important d'étudier les dynamiques épidémiques des maladies dans chacune des sous-populations et en particulier d'estimer leur degré de synchronicité.

Le degré de synchronicité entre les dynamiques épidémiques des différentes sous-populations permet d'appréhender la propagation spatiale de la maladie et donc d'être en mesure de prédire les épidémies, non seulement dans le temps (cf. § 5.1), mais aussi dans l'espace (Grenfell et coll. 2001). C'est ainsi que l'on peut comprendre la propagation de la coqueluche à travers les États-Unis entre les années 1951 et 1963 (Figure 1.13).

FIG. 1.13 | Ondes de propagation de la coqueluche

Composantes de période quatre ans rapportées à leur amplitude des épidémies de coqueluche dans 49 États continentaux des États-Unis (1951–1963). D'après Choisy et Rohani (en préparation).



Les épidémies de coqueluche ayant une forte périodicité à quatre ans, nous avons extrait la composante de période quatre ans du signal épidémique des 49 États et rapporté cette composante à l'amplitude des oscillations afin de standardiser cette dernière dans tous les États. De cette façon, il est possible d'appréhender les décalages entre les épidémies dans les 49 États. On voit très clairement sur cette figure que les épidémies de coqueluche, si elles ont toutes une période de 4 ans, ne sont pas synchrones dans tous les États et le décalage le plus important est de presque 2 ans, c'est-à-dire le décalage maximal observable pour un signal de période 4 ans. La seconde étape consiste à représenter, pour chaque État, la valeur du décalage de leur épidémie par rapport à celles de l'État de New York en fonction de la distance géographique qui les sépare (Figure 1.14).

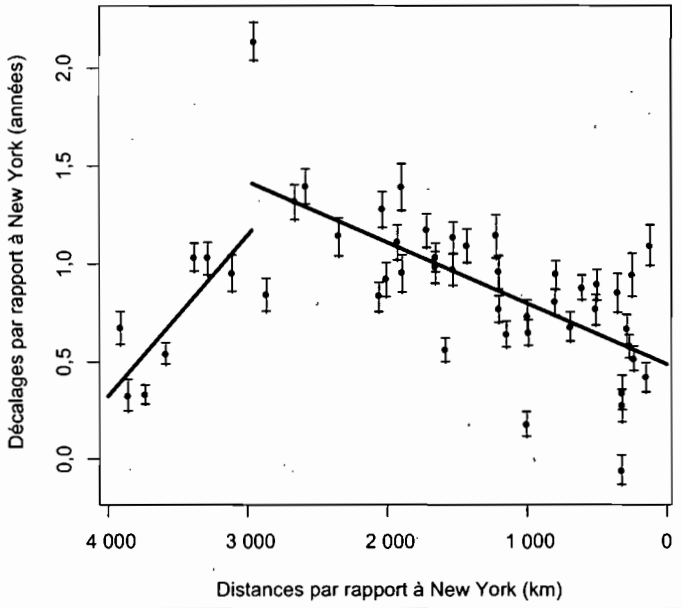
On voit clairement sur cette figure que le décalage des épidémies par rapport à celles de l'État de New York augmente lorsque l'on s'éloigne de la côte est vers l'ouest, jusqu'à un point (autour de 3 000 km de New York) où les dynamiques par rapport à New York ont presque un décalage de deux ans. Il est également intéressant de noter que les épidémies sur les deux côtes sont presque synchrones et que le décalage des épidémies par rapport à celles de la côte ouest augmente lorsque l'on s'éloigne de la côte ouest vers l'est. Une explication de ce patron particulier est liée aux déplacements de populations qui, durant les années 1950, étaient majoritairement assurés par routes, d'où un décalage progressif des deux côtes vers le centre du continent. En revanche, les déplacements d'une côte à l'autre (là où se trouve la majorité de la population américaine) étaient essentiellement assurés par voie aérienne, d'où la presque parfaite synchronie entre les deux côtes. On remarque également que la vitesse de progression de la côte ouest

vers l'est est environ trois fois plus lente (pente de la droite de régression environ trois fois plus élevée) que la vitesse de progression de la côte est vers l'ouest. Ceci est à mettre en relation avec la densité du réseau routier qui est plus élevée à l'est (grandes plaines) qu'à l'ouest (montagnes rocheuses).

L'étude de la dynamique spatiale permet de comprendre les facteurs favorisant la propagation de la maladie et ainsi de prédire non seulement le moment mais aussi le lieu des épidémies, ce qui permet aux acteurs de santé publique d'être préparés et de lutter ainsi plus efficacement contre les maladies.

FIG. 1.14 | Dispersion de la coqueluche aux USA

Dynamique de coqueluche aux États-Unis (1951–1963) : décalages des épidémies en fonction de la distance géographique. Les points noirs représentent la moyenne des décalages sur la période considérée (1951–1963) et les traits verticaux l'intervalle de confiance à 95 % déterminé par bootstrap (1000 répétitions). Les lignes droites sont les droites de régression, le point de rupture entre les deux ayant été déterminé par maximum de vraisemblance (cf. Encadré 1.1). Noter l'orientation de l'axe des abscisses de façon à ce que les points de gauche correspondent aux états de l'ouest et ceux de droite à ceux de l'est. D'après Choisy et Rohani (en préparation)



7.2 Dynamiques spatiales et effets des vaccinations

Nous avons vu au paragraphe 6.2 que les politiques vaccinales pouvaient avoir des conséquences autres que les effets attendus (*i.e.* diminution du nombre de cas) et que ces conséquences pouvaient être plus ou moins néfastes. Il apparaît donc important d'étudier les conséquences des politiques vaccinales sur la dynamique spatiale des maladies.

a) Vaccination de masse

Nous avons vu au paragraphe précédent que la synchronie des épidémies dans les différentes sous-populations est assurée par les déplacements d'individus infectieux entre les différentes sous-populations. La vaccination ayant pour effet de diminuer le nombre de cas (cf. Figure 1.10), on imagine aisément que la vaccination va alors augmenter l'asynchronie des épidémies entre les différentes sous-populations et par là même augmenter la difficulté d'atteindre une extinction globale de la maladie (Rohani et coll. 1999). Ainsi, le critère sur la couverture vaccinale minimale v à appliquer pour atteindre l'éradication que nous avons dérivée au paragraphe 6.1 sans tenir compte de la dimension spatiale a toute chance d'être sous-estimé.

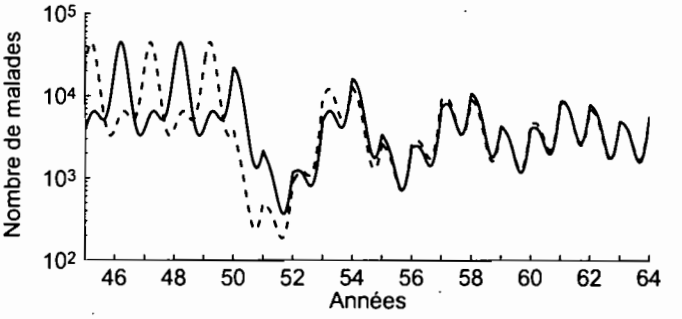
b) Vaccination par pulsations

Nous avons vu au paragraphe 6.1 que la vaccination par pulsations, de part sa nature périodique, imposait sa périodicité à la dynamique de la maladie. On imagine donc bien qu'appliquer la même politique de vaccination par pulsations dans les différentes sous-populations de la métapopulation va avoir pour effet d'augmenter la synchronie des épidémies dans les différentes sous-populations (cf. Figure 1.15), augmentant d'autant l'efficacité de cette politique de vaccination pour l'éradication globale de la maladie (Earn et coll. 1998). En effet, la synchronie des dynamiques est également un facteur important dès lors que l'on s'intéresse à la persistance globale de la métapopulation (Blasius et coll. 1999). La probabilité d'extinction locale (*i.e.* dans une sous-population) dépend du nombre de cas et est maximale dans les creux interépidémiques. Comme les sous-populations d'une métapopulation sont connectées entre elles par des mouvements d'individus, une extinction locale dans une sous-population donnée pourra être suivie par une recolonisation de la maladie venant d'une sous-population voisine. Et la probabilité de recolonisation sera d'autant plus forte que le nombre de cas dans la population voisine est élevé, c'est-à-dire que les dynamiques dans les deux sous-populations sont décalées. Ainsi, au niveau global, la probabilité d'extinction est

d'autant plus forte que les dynamiques des **épidémies** dans chacune des sous-populations sont synchrones.

FIG. 1.15 | Vaccination par pulsations et synchronisme

Effet de la vaccination par pulsations sur la synchronie des dynamiques épidémiques dans deux sous-populations différentes. Les dynamiques sont modélisées au moyen d'un modèle SIR avec démographie et taux de contact sinusoïdal (comme pour la Figure 1.6). Les deux sous-populations considérées sont complètement isolées l'une de l'autre, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de migration d'individus entre les deux. Les paramètres sont choisis de telle sorte qu'au début les dynamiques sont parfaitement opposées. À partir de l'année 1950 une vaccination par pulsations est appliquée annuellement avec une couverture de 20 % et ce dans les deux sous-populations de façon synchrone. Les autres paramètres ont des valeurs de paramètres de rougeole (voir légende de la Figure 1.6). D'après Earn et coll. (1998).



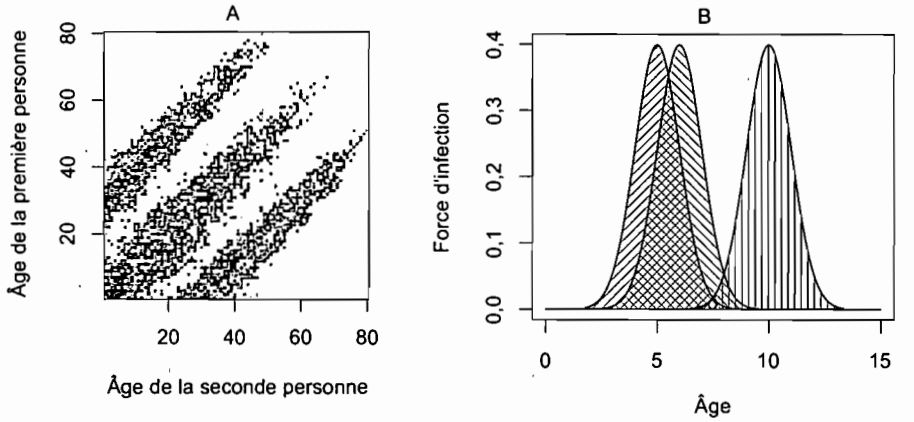
8. Interactions entre maladies infectieuses

Des travaux récents ont montré que les maladies infectieuses peuvent interagir à plusieurs niveaux. Elles peuvent tout d'abord interagir au niveau intra-hôte par le biais du système immunitaire ou la compétition pour les ressources de l'hôte (Nacher 2001, Abu-Raddad et coll. 2006, Mwangi et coll. 2006). Mais des travaux ont également montré que des maladies peuvent également interagir au niveau populationnel (Rohani et coll. 1998, 2003). Ces travaux ont porté sur les maladies infantiles, en particulier la rougeole et la coqueluche. Dans le cas de ces maladies, ils montrent en particulier l'importance de l'âge moyen d'infection. En effet, les contacts infectieux sont toujours très structurés dans une population. La

figure 1.16A schématise par exemple la répartition des contacts rapprochés[4] entre deux individus (« première personne » et « seconde personne »).

FIG. 1.16 | Interaction épidémiologique entre maladies infantiles au niveau populationnel

(A) Matrice de contact : chaque cellule de la ligne *i* et de la colonne *j* de la matrice rend compte (par l'intensité de la couleur) du taux de contact journalier entre deux individus d'âge *i* et *j*. D'après Mossong et coll. (2008). (B) Forces d'infections de trois maladies infantiles en fonction de l'âge. En partant de la gauche, la première pourrait être la rougeole, la seconde la coqueluche et la troisième la varicelle. D'après Huang et Rohani (2006).



Cette matrice de contact montre très clairement que les contacts potentiellement **infectieux** pour des maladies transmises par aérosols ont lieu essentiellement entre individus de même âge (*i.e.* diagonale). Notons également qu'un certain nombre de ces contacts ont lieu entre générations différentes (les deux lignes parallèles à la diagonale), phénomène rendant probablement compte des contacts entre parents et enfants. Cette structure particulière implique que seules des maladies ayant des âges moyens à l'infection proches pourront potentiellement interagir (Figure 1.16B). C'est ainsi que Rohani et ses collaborateurs (1998, 2003) ont mis en évidence des phénomènes d'interaction entre la rougeole et la coqueluche, alors que de telles interactions sont inexistantes entre des maladies comme la rougeole et la varicelle ou entre la coqueluche et la varicelle (comparer les R_0 de ces trois maladies sur le tableau I.1). Ainsi, la dynamique des épidémies de coqueluche (une épidémie tous les trois ou quatre ans) dépend très étroitement de celle de la rougeole. Les mécanismes identifiés sont la mortalité ou la convalescence,

[4] *i.e.* inférieurs à 2 mètres et supérieurs à 1 min (Edmunds et coll. 2006, Mossong et coll. 2008). Ce sont des contacts permettant la transmission de maladies par aérosols, comme la rougeole, la coqueluche et autres maladies infantiles.

deux phénomènes qui rendent un individu infecté par une maladie non infectable par une seconde maladie. Ces résultats ont pu être mis en évidence par l'analyse conjointe de données épidémiologiques sur le long terme et de modèles mathématiques. Ils ont des implications majeures en santé publique dans la mesure où la vaccination, en changeant les âges moyens à l'infection, changera nécessairement les patrons d'interaction entre maladies, pouvant éventuellement favoriser des maladies plus sévères.

9. Des modèles de plus en plus compliqués

Dans ce chapitre, nous avons étudié les dynamiques de maladies infectieuses au moyen de modèles épidémiologiques les plus simples (le modèle SIR) que nous avons progressivement complexifié en y ajoutant la démographie, puis une périodicité sur le taux de contact (cf. § 5) selon les besoins de nos questions. Cette démarche est la démarche à adopter en modélisation : ne jamais faire des modèles plus compliqués que nécessaire. Cependant, la qualité et la quantité des données épidémiologiques disponibles ne cessant de croître, nous sommes en mesure de poser des questions de plus en plus exigeantes et donc de développer des modèles de plus en plus complexes pour y répondre (Ferguson et coll. 2003). Ainsi le modèle SIR que nous avons introduit ici peut être complexifié à l'infini selon que l'on souhaite tenir compte d'une période de latence durant laquelle les individus infectés ne sont pas encore infectieux (modèles SEIR), d'une période de convalescence, d'une mortalité induite par la maladie, d'une transmission d'immunité non permanente de la mère à l'enfant, etc. Les populations que nous avons considérées dans ce chapitre étaient homogènes mais on peut également complexifier ces modèles en incluant différentes formes d'hétérogénéité, que ce soit une structure d'âge, de sexe, de comportement (par exemple sexuel pour les maladies sexuellement transmissibles), génétique, etc. Des modèles plus complexes seront présentés dans le chapitre 3.

Cette complexification des modèles a aussi pour origine notre meilleure compréhension de la transmission qui nous conduit à nous poser des questions de plus en plus pointues et qui nécessite des approches de plus en plus complexes. Parmi ces questions, il y a le rôle de la non-linéarité, l'influence de facteurs environnementaux et climatiques, la compétition entre différents pathogènes ou différentes souches d'un même pathogène (Restif et Grenfell 2006, Adams et Sasaki 2007), l'évolution des pathogènes et de leur réponse à différentes pressions de sélection (Adams et Boots 2006, Recker et coll. 2007, Restif et Grenfell 2007).

Cette complexification des modèles a débouché sur l'utilisation de modèles individus-centrés qui permettent de tenir compte de la variabilité individuelle et de

considérer différentes formes d'hétérogénéité (Halloran et coll. 2002, Ferguson et coll. 2003, Longini et coll. 2005). Une revue récente sur les modèles utilisés pour décrire l'épidémie de SRAS (Bauch et coll. 2005) montre aussi cette importance grandissante des approches individus-centrés. La complexité extrême de ces approches individus-centrés conduit à des modèles qui ressemblent à de véritable « usines à gaz » où l'on ne maîtrise plus grand chose et qui, de plus, nécessitent de gros ordinateurs pour les simuler. Ces approches individus-centrés sont en train de « détrôner » les approches classiques compartimentales de type SIR. Mais une troisième voie intéressante apparaît aujourd'hui entre modèles déterministes et modèles individus centrés, des approches stochastiques basées sur des bilans de probabilités de transition entre états (S, I ou R, par exemple) (équations de Chapmann-Komolgorov) et l'utilisation de différentes méthodes stochastiques pour intégrer ces équations de bilan (McKane et Newman 2004, Keeling et Ross 2008).

Une des questions restant à aborder concerne la non-stationnarité des épidémies. En effet, comme tout système biologique, les systèmes épidémiques sont caractérisés par une non-stationnarité, les caractéristiques d'une épidémie variant dans le temps (Cazelles et Hales, 2006). C'est par exemple le cas des associations entre épidémies de dengue et forçages climatiques (Cazelles et coll. 2005). Pour mieux décrire et comprendre une épidémie donnée, il va devenir important de prendre en compte dans les modèles cette non-stationnarité ; des tentatives ont déjà eu lieu (Cazelles et Chau 1997, Koelle et Pascual 2004).

À RETENIR

– Un modèle mathématiques peut s'avérer très utile pour comprendre l'épidémiologie de maladies infectieuses. Pour être vraiment efficace, le modèle développé ne doit jamais être plus complexe que nécessaire. Le niveau de complexité requis dépend de la question posée et des données disponibles.

– Le taux de reproduction de base R_0 est un paramètre clef en épidémiologie. C'est le nombre moyen d'infections secondaires causées par l'introduction d'un individu infecté dans une population totalement naïve. Il caractérise une maladie donnée dans une population hôte donnée. Une épidémie ne peut avoir lieu que si R_0 est supérieur à 1. Sa valeur exacte permet de prédire quantité d'autres informations utiles en santé publique comme l'âge moyen à l'infection, la couverture minimale de vaccination, la proportion de susceptibles à l'équilibre endémique, etc.

– Les moyens de lutte contre les maladies infectieuses comme la vaccination peuvent avoir des effets non intuitifs et non désirés. Les modèles mathématiques permettent d'évaluer de tels risques et d'en limiter les conséquences.

QUESTIONS DE DISCUSSION

– Quelle est la relation entre le taux de reproduction et le taux de reproduction de base ?

– Pourquoi étudier la dynamique spatiale des maladies infectieuses ?

– Est-il nécessaire de vacciner tous les individus d'une population pour la protéger contre une maladie infectieuse ? Pourquoi ?

– Quelles sont les deux grandes politiques vaccinales ? Quels sont leurs avantages et inconvénients ?

– Est-il toujours bon de vacciner ?

LECTURES POUR ALLER PLUS LOIN

– **Anderson, R.M. et May, R.M. (1991).** *Infectious Diseases of Humans – Dynamics and Control.* Oxford University Press.

– **Diekmann, O. et Heesterbeek, J.A.P. (2000).** *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases.* John Wiley & Co.

– **Collinge, S.K. et Ray, C. (Eds) (2006).** *Disease Ecology.* Oxford University Press.

– **Grenfell, B.T. et Dobson, A.P. (Eds) (1995).** *Ecology of Infectious Diseases in Natural Populations.* Cambridge University Press.

– **Keeling M.J. et Rohani P. (2007).** *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals.* Princeton University Press.

– **Hudson P.J. et coll. (Eds) (2002).** *The Ecology of Wildlife Diseases.* Oxford University Press.

Glossaire

Charge parasitaire: nombre d'individus parasites par individu hôte.

Épidémie: augmentation inhabituellement rapide du nombre d'individus infectés en un lieu donné et pendant une période de temps limitée.

Guéri: dans les modèles épidémiologiques, les individus guéris sont des individus qui deviennent immunisés contre la maladie après infection.

Immunité de groupe: situation où le niveau d'immunisation dans la population est tel que la maladie ne peut pas provoquer d'épidémie: même les individus non immunisés sont protégés.

Infecté: qui contient le parasite.

Infectieux: qui peut transmettre le parasite. Un individu infecté n'est pas forcément infectieux.

Macroparasite: parasite de grande taille (protozooaires, helminthes, etc.) présentant des charges parasitaires faibles et variables d'un individu hôte à l'autre.

Microparasite: parasite de petite taille (virus, bactéries, etc.) présentant des charges parasitaires fortes et peu variables d'un individu hôte à l'autre.

Métapopulation: une population de populations (sous-populations) connectées entre elles par des migrations d'individus.

Population naïve: population d'individus hôtes n'ayant jamais été infectée par une maladie donnée. Tous les individus sont donc susceptibles.

Réservoir: espèce hôte dans laquelle une espèce parasite prolifère de manière prépondérante. L'espèce réservoir ne souffre généralement pas de l'infection.

Susceptible: individu hôte n'étant pas immunisé contre une maladie donnée.

Taux de reproduction: nombre d'individus infectés par un individu infectieux.

Taux de reproduction de base: valeur initiale du taux de reproduction lorsque l'individu infectieux est introduit dans une population naïve.

Vaccination de masse: politique de vaccination consistant à vacciner de façon systématique les individus d'une population. Généralement appliquée sur une classe d'âge donnée. On parle aussi de vaccination par cohorte.

Vaccination par pulsations: politique de vaccination consistant à vacciner une proportion donnée d'individus à intervalles de temps réguliers.

Vecteur: espèce hôte dispersant la maladie.

Références

Abu-Raddad, L.J., Patnaik, P. et Kublin, J.G. (2006). Dual infection with HIV and malaria fuels the spread of both diseases in sub-saharan africa. *Science* 314 : 1603–1606.

Adams, B. et Boots, M. (2006). Modelling the relationship between antibody-dependent enhancement and immunological distance with application to dengue. *Journal of Theoretical Biology* 242 : 337-346.

Adams, B. et Sasaki, A. (2007). Cross-immunity, invasion and coexistence of pathogenstrains in epidemiological models with one-dimensional antigenic space. *Mathematical Biosciences* 210 : 680-699.

Agur, Z., Cojocaru, L., Mazor, G., Anderson, R.M. et Danon, Y.L. (1993). Pulse mass measles vaccination across age cohorts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 90 : 11698–11702.

Anderson, R.M. et May, R.M. (1983). Vaccination against rubella and measles : quantitative investigations of different policies. *Journal of Hygiene (London)* 90 : 259–325.

Anderson, R.M. et May, R.M. (1985). Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature* 318 : 323–329.

Anderson, R.M. et May, R.M. (1991). *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control.* Oxford University Press.

Bailey, N.J.T. (1975). *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Application.* Griffin, London.

Bauch, C.T., Llyod-Smith, J.O., Coffee, M.P. et Galvani, A.P. (2005). Dynamically modelling SARS and other newly emerging infectious respiratory illnesses. *Epidemiology* 16 : 791-801.

Bernoulli, D. (1760). Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculum pour la prévenir. *Mémoires de l'Académie Royale des Sciences de l'Institut de France, Mathématiques et Physique* : 1–45.

Bjørnstad, O.N., Finkenstädt, B. et Grenfell, B.T. (2002). Dynamics of measles epidemics. I. estimating scaling of transmission rates using a time series SIR model. *Ecological Monographs* 72 : 169-184.

Blower, S.M., Gershengorn, H.B. et Grant, R.M. (2000). A tale of two futures : HIV and antiretroviral therapy in San Francisco. *Science* 287 : 650–654.

Brown, S.P. et Grenfell, B.T. (2001). An unlikely partnership : parasites, concomitant immunity and host defence. *Proceeding of the Royal Society of London, Biological Sciences* 268 : 2543–2549.

Brown, S.P., Loot, G., Teriokhin, A., Brunel, A., Brunel, C. et Guégan, J.F. (2002). Host manipulation by ligula intestinalis : a cause or consequence of parasite aggregation ? *International Journal of Parasitology*, 32, 817–824.

Cazelles, B. et Chau, N. P. (1997). Using the Kalman filter and dynamic models to assess the changing HIV/AIDS epidemic. *Mathematical Biosciences* 140 :131-154

Cazelles, B., Chavez, M., McMichael, A.J. et Hales, S. (2005). Nonstationary influence of El Niño on the synchronous dengue epidemics in Thailand. *PLoS Medicine* 2 : 313-318 (e106).

Cazelles, B. et Hales, S. (2006). Infectious diseases, climate influences and Nons-

tationary. *PLoS Medicine* 3: 1212-1213 (e328).

Choisy, M., Guégan, J.F. et Rohani, P. (2006). Dynamics of infectious diseases and pulse vaccination: teasing apart the embedded resonance effects. *Physica D* 223: 26–35.

Cornell, S. (2005). Modelling nematode populations: 20 years of progress. *Trends in Parasitology* 21: 542–545.

Diekmann, O. et Heesterbeek, J.A.P. (2000). *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases. Model Building, Analysis and Interpretation.* John Wiley & Son, Ltd.

Donnelly, C.A., Woodroffe, R., Cox, D.R., Bourne, F.J., Cheeseman, C.L., Clifton-Hadley, R.S., Wei, G., Gettinby, G., Gilks, P., Jenkins, H., Johnston, W.T., Fevre, A.M.L., McInerney, J.P. et Morrison, W.I. (2006). Positive and negative effects of widespread badger culling on tuberculosis in cattle. *Nature* 439: 843–846.

Donnelly, C.A., Woodroffe, R., Cox, D.R., Bourne, J., Gettinby, G., Fevre, A.M.L., McInerney, J.P. et Morrison, W.I. (2003). Impact of localized badger culling on tuberculosis incidence in british cattle. *Nature* 426: 834–837.

Eam, D.J., Rohani, P., Bolker, B.M. et Grenfell, B.T. (2000). A simple model for complex dynamical transitions in epidemics. *Science* 287: 667–670.

Eam, D.J., Rohani, P. et Grenfell, B.T. (1998). Persistence, chaos and synchrony in ecology and epidemiology. *Proceedings of the Royal Society of London, Biological Sciences* 265: 7–10.

Edmunds, W.J., Kafatos, G., Wallinga, J. et Mossong, J.R. (2006). Mixing patterns and the spread of close-contact infectious diseases. *Emerging Themes in Epidemiology* 3: 10.

Fenner, E., Henderson, D.A., Arita, L., Jezek, Z. et Ladnyi, I.D. (1988). *Smallpox and Its Eradication.* WHO.

Ferguson, N. M., Cummings, D. A. T., Cauchemez, S., Fraser, C., Riley, S., Meeyai, A., Iamsirithaworn, S. et Burke, D. S. (2005). Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 437: 209-214.

Ferguson, N.M., Keeling, M.J., Edmunds, W.J., Gani, R., Grenfell, B.T., Anderson, R.M. et Leach, S. (2003). Planning for smallpox outbreaks. *Nature* 425: 681–685.

Fine, P.E. et Clarkson, J.A. (1982). Measles in england and wales–i: An analysis of factors underlying seasonal patterns. *International Journal of Epidemiology* 11: 5–14.

Grenfell, B.T., Bjømstad, O.N. et Finkenstädt, B.F. (2002). Dynamics of measles epidemics. II. Scaling noise, determinism and predictability with the time series SIR model. *Ecological Monographs* 72: 185-202

Grenfell, B.T., Bjømstad, O.N. et Kappey, J. (2001). Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature* 414: 716–723.

Grenfell, B.T. et Harwood, J. (1997). (meta)population dynamics of infectious diseases. *Trends in Ecology and Evolution* 12: 395–399.

Halloran, M. E., Longini, I. M., Nizam, A. et Yang, Y. (2002). Containing bioterrorist smallpox. *Science* 298: 1428-1432

Hamer, W.H. (1906). Epidemic disease in england. *The Lancet*, i, 733–739.

Hanski, I.A. et Gaggiotti, O.E. (2004). *Ecology, Genetics and Evolution of Metapopulations.* Academic Press.

Hethcote, H.W. (2000). The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review* 42: 599-653.

Huang, Y. et Rohani, P. (2006). Age-structured effects determine interference between childhood infections. *Proceeding of the Royal Society of London, Biological Sciences* 273: 1229-1237.

Keeling, M.J. et Rohani, P. (2007). *Modelling Infectious Diseases in Humans and Animals.* **Princeton University Press.**

Keeling M.J. et Ross J.V. (2008). On methods for studying stochastic disease dynamics. *Journal of the Royal Society Interface* **5 : 171-181.**

Keeling, M.J., Woolhouse, M.E., Shaw, D.J., Matthews, L., Chase-Topping, M., Haydon, D.T., Cornell, S.J., Kappey, J., Wilesmith, J. et Grenfell, B.T. (2001). Dynamics of the 2001 UK foot and mouth epidemic : stochastic dispersal in a heterogeneous landscape. *Science* **294 : 813–817.**

Kermack, W.O. et McKendrick, A.G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London, Biological Sciences* **A115 : 700–721.**

Koelle, K. et Pascual, M. (2004). Disentangling Extrinsic from Intrinsic Factors in Disease Dynamics : A Nonlinear Time Series Approach with an Application to Cholera. *The American Naturalist* **163 : 901-913.**

Lipsitch, M., Cohen, T., Cooper, B., Robins, J.M., Ma, S., James, L., Gopalakrishna, G., Chew, S.K., Tan, C.C., Samore, M.H., Fisman, D. et Murray, M. (2003). Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science* **300 : 1966–1970.**

Lloyd, A.L. (2001). Destabilization of epidemic models with the inclusion of realistic distributions of infectious periods. *Proceeding of the Royal Society of London, Biological Sciences,* **268 : 985–993.**

Longini, I. M., Nizam, A., Xu, S., Ungchusak, K., Hanshaoworakul, W., Cummings, D. A. T. et Halloran, M. E. (2005). Containing pandemic influenza at the source. *Science* **309 : 1083-1087**

Martini, E. (1921). *Epidemiologie und Bekampfung der Malaria,* **Gente, Hamburg, chap. Berechnungen und Beobachtungen.**

McCallum, H., Barlow, N. et Hone, J. (2001). How should pathogen transmission be modelled? *Trends in Ecology and Evolution* **16 : 295–300.**

McKane A.J. et Newman T.J. (2004). Stochastic models in population biology and their deterministic analogs. *Physical Review E* **70 : 041902.**

McLean A.R. (1995). Vaccination, evolution and changes in the efficacy of vaccines : a theoretcal framework. *Proceeding of the Royal Society of London, Biological Sciences* **261 : 389-393.**

McLean A.R. et Blower S.M. (1993). Imperfect vaccines and herd immunity to HIV. *Proceeding of the Royal Society of London, Biological Sciences B* **253 : 9-13.**

Mossong, J., Hens, N., Jit, M., Beutels, P., Auranen, K., Mikolajczyk, R., Massari, M., Salmaso, S., Tomba, G. S., Wallinga, J., Heijne, J., Sadkowska-Todys, M., Rosinska, M. et Edmunds, W. J. (2008). Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Medicine* **5 : e74**

Mwangi, T.W., Bethony, J.M. et Brooker, S. (2006). Malaria and helminth interactions in humans : an epidemiological viewpoint. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* **100 : 551–570.**

Nacher, M. (2001). Malaria vaccine trials in a wormy world. *Trends in Parasitology* **17 : 563–565.**

Nokes, D.J. et Swinton, J. (1997). Vaccination in pulses : a strategy for global eradication of measles and polio? *Trends in Microbiology* **5 : 14–19.**

Nowak, M.N. et May, R.M. (2000). *Virus dynamics : Mathematical Principes of immunology and virology,* **Oxford University Press.**

Olsen, L.F. et Schaffer, W.M. (1990). Chaos versus noisy periodicity : Alterna-

tive hypotheses for childhood epidemics. *Science* **249 : 499-504.**

Recker, M., Pybus, O.G., Nee, S. et Gupta, S. (2007). The generation of influenza outbreaks by a network of host immune responses against a limited set of antigenic types. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **104 : 7711-7716.**

Restif, O. et Grenfell, B.T. (2006). Integrating life history and cross-immunity into the evolutionary dynamics of pathogens. *Proceeding of the Royal Society of London, Biological Sciences* **273 : 409-416.**

Restif, O. et Grenfell, B.T. (2007). Vaccination and the dynamics of immune evasion. *Journal of the Royal Society Interface* **4 : 143-153.**

Rohani, P., Earn, D.J., Finkenstädt, B. et Grenfell, B.T. (1998). Population dynamic interference among childhood diseases. *Proceedings of the Royal Society of London, Biological Sciences* **265 : 2033–2041.**

Rohani, P., Earn, D.J. et Grenfell, B.T. (1999). Opposite patterns of synchrony in sympatric disease metapopulations. *Science* **286 : 968–971.**

Rohani, P., Green, C.J., Mantilla-Beniers, N.B. et Grenfell, B.T. (2003). Ecological interference between fatal diseases. *Nature* **422 : 885–888.**

Ross, R. (1911). *The Prevention of Malaria.* **2nd edn. Murray, London.**

Choisy Marc, Cazelles B.

Conséquences des dynamiques épidémiques en santé publique : rôle des modèles mathématiques.

In : Guégan Jean François (ed.), Choisy Marc (ed.). Introduction à l'épidémiologie intégrative des maladies infectieuses et parasitaires. Bruxelles : De Boeck, 2009, p. 3-39.

(LMD.Licence Maîtrise Doctorat.Cours Biologie). ISBN 978-2-8041-5948-1