

Biologie

Chapitre 3

Propagation d'agents pathogènes dans les réseaux

A. FRANC^(a), N. PEYRARD^(b) et B. ROCHE^(c)

- 1 Introduction 82
- 2. Généralités sur les graphes 84
- 3. Modélisation de processus épidémiques sur réseau 89
- 4. Études de cas 98
- 5. Conclusion 110

^a INRA Bordeaux, UMR Biodiversité, Gènes et Communautés, UMR 1202, Cestas, France.

^b INRA Toulouse, Unité de Biométrie et Intelligence Artificielle, UR 875, Castanet-Tolosan, France.

^c UMR 2724 Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses, IRD-CNRS-Université de Montpellier I, Montpellier, France.

1. Introduction

Ce chapitre a pour objet de montrer en quoi un ensemble de questions et de problèmes liés à l'épidémiologie peuvent être abordés de façon claire et concise à l'aide d'un formalisme issu de mathématiques ludiques: la notion de graphe (Bergé 1985). Ces mathématiques peuvent être qualifiées de ludiques car c'est la notion de graphe qui permet, par exemple, de montrer que quatre couleurs suffisent pour colorier une carte sur un plan sans que deux pays contigus soient de la même couleur, ou de décider si un dessin de lignes reliant des points sur un plan peut être exécuté sans lever le crayon et jamais passer deux fois sur la même ligne (Lucas 1921, Jensen et Toft 1995). Comment une telle notion est-elle reliée à l'épidémiologie, et notamment à la transmission et à la circulation d'agents pathogènes?

La notion de graphe permet de formaliser la notion de réseau: la propagation d'une maladie infectieuse au sein d'une population d'hôtes peut être assimilée à la propagation d'une information (un agent pathogène) dans un réseau (les hôtes connectés par contagion potentielle). Accepter de passer par une approche de modélisation *a priori* assez théorique permet de mieux comprendre certaines règles de propagation d'une maladie, comprendre pourquoi elles sont partagées par des maladies biologiquement différentes (par exemple des maladies sur plantes, animaux ou humaines). Cela permet ainsi une certaine généralité, et de mieux concevoir des stratégies de lutte ou d'endiguement.

Ce chapitre s'articule autour de trois parties. Dans la première partie, les notions générales sur les graphes sont introduites. Elles le sont intentionnellement dans un souci de grande généralité, en ne faisant référence à l'épidémiologie que sous forme d'exemples illustratifs pour amener une notion générale. Cette approche permet de connecter naturellement l'épidémiologie à de nombreuses autres disciplines scientifiques, partageant les mêmes outils, sur des objets différents. Le fonctionnement de nombreux systèmes naturels ou créés par l'homme repose en effet sur des réseaux de composants en interaction (Weaver 1948). La notion de métapopulation formalise ainsi un réseau de populations connectées par des migrations d'individus (cf. Chapitres 1, 4 et 5 par exemple). Cette approche permet une passerelle naturelle entre épidémiologie et écologie des populations et des communautés.

Un graphe est le simple support de la propagation d'une maladie. Mais sa connaissance ne renseigne en rien sur la façon dont une maladie se propage. Aussi, dans une seconde partie, un modèle de propagation est ajouté à la notion de graphe. L'idée de base revient à privilégier la notion de **voisinage**: un agent infectieux ou pathogène ne peut se propager que selon les liens d'un graphe. La

géométrie d'un graphe renseigne sur les **chemins** possibles de propagation, et le modèle renseigne sur les modalités (vitesse, taux) de la propagation. En général, les processus de propagation sont supposés homogènes sur le graphe et indépendants du nœud considéré (le taux de contagion ne dépend pas de l'individu infecté). Comme toute modélisation, c'est une simplification mais qui permet de calculer certaines propriétés sous cette hypothèse, très parcimonieuse et économe en paramètres. Cette modélisation demande plus d'investissement dans un formalisme mathématique minimal, mais mène assez simplement à comprendre des notions assez génériques comme l'émergence d'une maladie en fonction d'un taux de contagion : dans le processus de contact, en dessous d'un certain taux de contagion, la maladie est contenue, puis s'éteint s'il n'y a pas de nouvelles infections extérieures, alors qu'au-delà, elle se développe avec une certaine prévalence. Les différents types de graphe présentés dans la première partie mènent à des seuils différents, du fait de leur géométrie. Comme souvent pour des systèmes complexes, des calculs analytiques peuvent être menés explicitement pour un nombre restreint de situations bien connues, et il est nécessaire de recourir à des approximations pour les situations plus réalistes. Le principe de telles approximations, plus techniques et dont la présentation précise et exhaustive demanderait d'aller au-delà de ce chapitre, est présenté succinctement dans cette partie (voir Dieckman et coll. 2000, Peyrard et coll. 2008 pour aller plus loin).

Les deux parties précédentes fournissent le cadre conceptuel pour étudier l'épidémiologie *via* des modèles de propagation d'agents infectieux ou pathogènes sur graphes. Le caractère assez général a été délibérément retenu, pour en montrer la généralité, et aucune donnée ni maladie précise n'ont été spécifiées. Dans la dernière partie, plusieurs exemples de travaux concrets ayant mobilisé ces outils sont présentés. Ces exemples sont développés en détail, et le lecteur est encouragé à aller lire les articles originaux cités. Une attention particulière a été portée à l'utilisation des acquis de la modélisation sur réseaux pour mieux concevoir une politique de lutte, principalement de vaccination. Les exemples ont été organisés selon un emboîtement croissant d'échelles, de la plus fine à la plus globale. Cette diversité d'échelle est une indication de plus de la généralité de l'approche par les graphes, dont la pertinence n'est pas restreinte à un type de mécanismes ou de processus. À chaque échelle, les concepts empruntés à la théorie des graphes et la modélisation sur réseaux restent pertinents. Chaque exemple repose également sur un ensemble de caractéristiques des graphes qui peuvent avoir une portée moins générique que celles présentées dans les deux premières parties. Lorsque leur présentation est utile à la compréhension du travail cité, ces caractéristiques sont présentées en même temps que l'exemple.

2. Généralités sur les graphes

2.1 Quelques exemples de réseaux formalisant des systèmes naturels ou d'ingénierie

La notion de réseau à la base des graphes se retrouve dans une très grande variété de domaines d'application (Newman 2003). Si ce chapitre a pour objet les réseaux d'interaction hôtes-parasites, le formalisme utilisé, ainsi que les outils et méthodes, ont une portée bien plus large (Strogatz 2001). La théorie se renforce et se diversifie suite à l'apport de ces nombreux domaines d'application. En biologie, la proximité est immédiate avec les réseaux trophiques en écologie des communautés et avec les notions de **métapopulation** ou de **métacommunauté** (Franc 2004). Son renforcement est conceptuellement simple à comprendre avec l'émergence du rôle des réseaux en biologie moléculaire: réseaux de gènes, réseaux de protéines, métabolisme cellulaire. Au-delà de la biologie, la notion de réseau, et son utilisation et modélisation, est extrêmement courante et classique pour ce qui concerne les réseaux de communication (téléphone, internet, *world wide web*) ou de transport (énergie, circulation, etc.); ainsi que nous le verrons par la suite.

Pour chacun de ces domaines, il est possible de schématiser le réseau en un objet mathématique très simple, appelé graphe. Un graphe est la donnée de deux objets: une liste de nœuds et une liste de liens (Bergé 1985). Un nœud schématise une localisation où un processus a lieu (un hôte pour une infection, un habitat pour une plante, un gène et son expression, par exemple). Un lien est la donnée de deux nœuds: un nœud de départ et un nœud d'arrivée. Il schématise un chemin que peut emprunter une information, ou une entité, entre deux nœuds: chemins d'infection en parasitisme, chemins de dispersion en écologie végétale, lignes de transport d'énergie, par exemple. Il est frappant qu'une notion aussi simple ait une pertinence aussi large, et que le même formalisme puisse produire des résultats pertinents dans des domaines aussi variés. L'exemple le plus naturel en épidémiologie est celui où un nœud est un hôte, et un lien un chemin possible d'infection. Une partie significative de ce chapitre sera focalisée sur ce cas. Cependant, d'autres applications sont possibles, où un nœud est une population locale, et un lien une possibilité d'infection directe entre les deux populations. Des exemples en seront également indiqués. Le tableau suivant (Tableau III.1) indique les différents cas qui seront abordés dans ce chapitre avec ce formalisme.

TAB III.1 Exemples de systèmes et de réseaux présentés dans ce chapitre		
Système	Nœud	Lien
Diffusion VIH	Individu	Contact sexuel
Agglomération	Individu Localité	Contact social
Fièvre aphteuse	Ferme	Transport d'animaux
SRAS, H5N1	Ville	Ligne aérienne

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; SRAS : syndrome respiratoire aigu sévère ; H5N1 : virus virulent de la grippe aviaire.

2.2 Quelques éléments de la théorie des graphes

Une notion mathématique simple à comprendre, qui ne débouche pas sur des formules ou des calculs complexes et qui permet d'assembler tous ces cas différents sous la bannière d'un formalisme unique, est celle de graphe. Aussi, dans cette partie, nous présentons les caractéristiques générales d'un graphe et les notions qui ont été définies sur ces objets. Concrètement, un **graphe** est un objet mathématique très simple que l'on peut comprendre sur l'exemple des migrations des agents infectieux entre hôtes. Un agent infectieux se déplace entre deux hôtes qui sont dans un premier temps supposés fixes. Le déplacement est décrit par (i) les hôtes et (ii) un chemin entre les deux hôtes. C'est une simplification épurée de cette « réalité » que formalise un graphe. Formellement, c'est la donnée de deux informations :

- un ensemble de sites, appelés **nœuds** ;
- un ensemble de **liens** entre les nœuds.

Si V est l'ensemble des sites (la lettre V vient de « *vertex* » en anglais), les liens du graphe sont décrits par un ensemble de paires (i, j) où i et j sont des éléments de V . L'ensemble des liens est noté E (la lettre E vient de « *edge* » en anglais). On note alors pour le graphe, qui est la liste des nœuds et des liens : $G = (V, E)$.

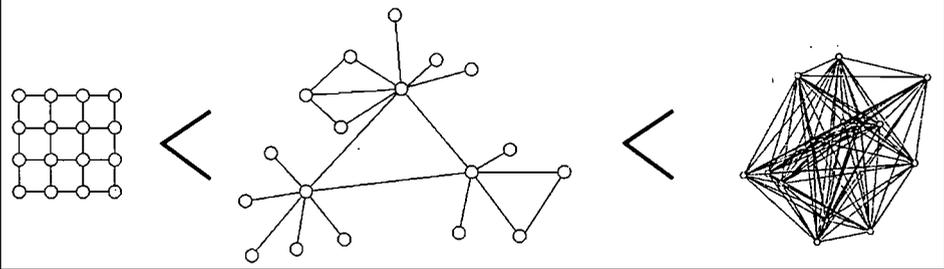
En épidémiologie, un nœud peut représenter un hôte, et un lien, le fait que l'agent infectieux puisse se transmettre directement entre les hôtes i et j . Dans cette approche élémentaire, les liens sont réversibles : si (i, j) est un lien, alors (j, i) est également un lien. Cette propriété n'est pas obligatoire dans la définition générale d'un graphe.

On appelle **chemin** sur un graphe une suite de nœuds dont chacun est relié au suivant par un lien. Il s'agit d'une suite de liens que l'on peut emprunter sur le graphe en choisissant pour chaque nœud un lien parmi ceux qui en partent, et ainsi de suite. Un **cycle** est un chemin qui revient à son point de départ. Si, par exemple, (a, b) , (b, c) , (c, d) et (c, a) sont des liens, (a, b, c, d) est un chemin et (a, b, c, a) est un cycle.

Un site peut être relié à zéro, un ou plusieurs autres sites par des liens. C'est une notion importante en épidémiologie: un site isolé (aucun lien) ne sera jamais contaminé si les liens représentent les chemins possibles des agents infectieux entre hôtes. De même, plus le nombre de sites auxquels un site est relié est important, plus le risque qu'il soit infecté est grand. Cette caractéristique est importante pour bien d'autres applications également, et elle est formalisée sous le nom de degré: on appelle **degré d'un nœud** le nombre de nœuds du graphe auxquels il est directement relié par un lien. La notion de degré est cruciale pour la modélisation sur graphes, et la première typologie des graphes repose sur la loi de distribution des degrés: graphe régulier pour degré constant, graphe aléatoire pour distribution de Poisson, graphe « *small world* » et/ou en « **hub** » pour des distributions en lois de puissance (Figure 3.1).

FIG. 3.1 | Distribution des degrés et propagation d'épidémie

De gauche à droite, trois familles de graphes qui se distinguent par la distribution des degrés (graphe régulier à gauche, graphe avec distribution en loi de puissance au centre, et graphe complètement connecté à droite), correspondant à des réseaux de plus en plus favorables à la propagation.



Si trois hôtes sont reliés deux à deux, par exemple trois nœuds $\{a, b, c\}$ avec les liens (a, b) , (b, c) et (a, c) , alors le cycle (a, b, c, a) est un triangle. Si un agent infectieux part de a , il reviendra rapidement en a , déjà infecté. Sa contribution à l'infection de l'ensemble de la population sera moins forte, à nombre de liens égaux: les liens sur un triangle sont redondants. Cette propriété, importante, a été formalisée sous le nom de **coefficient d'agrégation**. Pour le définir, on considère les triplets (a, b, c) qui sont des chemins. On considère parmi eux ceux qui sont des triangles, c'est-à-dire où (a, c) également est un lien. Le coefficient d'agrégation est la fraction des triangles parmi l'ensemble des chemins, cycles ou non. S'il vaut zéro, il n'existe pas de triangle, et s'il vaut un, le graphe est complètement triangulé. Dans le décompte, il convient de faire attention à ce que l'on puisse associer trois triangles: (a, b, c, a) , (b, c, a, b) et (c, a, b, c) à chaque triplet (a, b, c) . Un fort coefficient d'agrégation, toutes choses étant égales par ailleurs, sera un indice d'une

diffusion plus faible de la maladie, car l'agent infectieux peut plus facilement emprunter des chemins redondants.

Un graphe est dit **connexe** si deux sites quelconques sont toujours reliés par un chemin. On se donne une paire de nœuds $\{a, b\}$, non nécessairement reliés par un lien. Ils sont reliés par un chemin. On note C_{ab} un tel chemin et $l(C)$ sa longueur (le nombre d'étapes pour aller de a à b). Il peut exister plusieurs chemins C_1, \dots, C_n pour aller de a à b . On les énumère tous et on note $l(i)$ la longueur du $i^{\text{ème}}$ chemin. On appelle *distance* entre a et b , et on note $d(a, b)$, la longueur du plus court des chemins C_i . Ainsi, à chaque paire $\{a, b\}$ on sait associer sa distance. Si on prend toutes les paires (il y en a $C_n^2 = n(n-1)/2$), on a $n(n-1)/2$ distances. Le diamètre D du graphe est la plus grande de ces distances. Cela signifie que, pour toute paire $\{a, b\}$, il existe toujours un chemin de longueur inférieure au diamètre du graphe qui les relie. C'est une notion importante en épidémiologie : on conçoit que le diamètre est un indice de la facilité de propagation au sein de la population. Ainsi, plus le diamètre est petit, plus l'agent infectieux peut se déplacer facilement entre tous les hôtes avec un nombre d'hôtes parcourus raisonnable.

2.3 Les principaux types de graphe

Les caractéristiques géométriques de degré, agrégation et diamètre permettent de classer les graphes en certaines catégories, assez courantes dans la description et la formalisation de réseaux naturels. Elles sont succinctement rappelées ici. Il est important de bien distinguer les graphes à géométrie abstraite, où les nœuds ne sont pas inscrits dans un espace géométrique (par exemple, l'espace ambiant), et les graphes où les nœuds sont inscrits dans un système de coordonnées d'un espace ambiant souvent euclidien.

a) Graphes réguliers

Un graphe régulier est un graphe où les voisins sont les sites proches sur une maille régulière. Ces graphes sont souvent inscrits dans un espace ambiant, où le voisinage signifie un voisinage géométrique (sur un cercle, une ligne, un damier, etc.). Sur un cercle par exemple, les voisins d'un site sont ceux qui sont avant et après (deux voisins). Sur un damier (dimension 2), les sites voisins sont les sites au nord, au sud, à l'est et à l'ouest du site choisi (cf. Figure 3.1). Si n est la taille du graphe (nombre de nœuds), le diamètre d'un tel graphe varie selon une puissance de n , reliée à la dimension d de l'espace ambiant, en général de la forme $n^{1/d}$. Ces graphes ont surtout un intérêt théorique et sont peu utilisés dans des études de cas réels.

b) Graphes aléatoires

Un graphe aléatoire est un graphe où chaque lien potentiel reliant deux nœuds est réalisé avec une probabilité p (identique pour chaque lien). La loi de distribution des degrés est alors une loi de Poisson. Ces graphes sont, en général, peu rencontrés dans les réseaux réels, où les liens entre nœuds ne sont pas construits aléatoirement. Ce sont en revanche ceux où les calculs analytiques et les résultats rigoureux sont les plus nombreux. Il est courant d'étudier une propriété sur un graphe aléatoire, et d'étudier ensuite sa robustesse pour d'autres graphes, non aléatoires. Ces graphes sont également connus sous le nom de graphes de Erdős-Rényi, du nom de deux mathématiciens hongrois qui les ont particulièrement étudiés (Bollobas 1998). Ils sont souvent utilisés comme modèle neutre, ou hypothèse dite nulle, afin de déterminer si l'investissement vers des mesures et la modélisation sur des graphes plus complexes peuvent être payants.

c) Graphes bipartites

Un graphe bipartite est un graphe où il est possible de partager les nœuds en deux ensembles disjoints H et P (On dit qu'ils forment une partition de V , de telle façon que tous les liens soient entre H et P : il n'existe aucun lien au sein de H ou au sein de P). Un exemple simple est un graphe où un nœud est un hôte ou un parasite, et un lien, un lien de parasitisme. Si on exclue l'hyperparasitisme, il n'y a pas de lien de parasitisme au sein des hôtes ou au sein des parasites. Il est possible d'étendre cette notion à plusieurs couches, notamment des graphes tripartites, avec un ensemble d'hôtes, un ensemble de vecteurs et un ensemble d'agents pathogènes, pour les maladies vectorielles par exemple. Les graphes bipartites ont été cependant plus étudiés (Diestel 1997) et se retrouvent dans bien d'autres domaines que l'épidémiologie. Des graphes bipartites sont présentés dans la troisième partie du présent chapitre.

d) Graphes « *small-world* »

Un graphe dit « *small-world* » est un graphe particulier de grande taille et de petit diamètre. Ces graphes sont non intuitifs car ils peuvent être de degré faible. Plusieurs graphes schématisant des réseaux biologiques ou sociaux ont été reconnus comme de type « *small-world* », comme (c'est un exemple historique!) un graphe d'interaction entre acteurs de cinémas (Barabási et Albert 1999), où deux acteurs sont reliés par un lien s'ils ont joué ensemble dans un même film au moins une fois. Ces graphes décrivent souvent des phénomènes naturels ou des produits de l'activité humaine, comme le réseau des transports aériens.

3. Modélisation de processus épidémiques sur réseau

Une épidémie peut être modélisée comme un processus, ou une propagation, sur un graphe. Nous décrivons maintenant des grandes familles de modèles mathématiques de tels processus. Dans ces modèles, les hôtes et les interactions entre hôtes sont représentés explicitement. Lorsqu'un agent infectieux se propage d'un hôte vers un autre, on parle de **propagation par contact** (cf. Chapitre 1). Depuis un site a du graphe, l'agent infectieux ne peut atteindre directement que les hôtes qui sont reliés par un lien à a . Ainsi les modèles mathématiques de propagation sur réseau sont caractérisés par des transitions locales : l'évolution de l'état d'un site entre deux pas de temps ne dépend que de l'état initial du site et de ses voisins. Par contre, l'itération de la règle de propagation va créer rapidement des corrélations au-delà des plus proches voisins.

Ces modèles sont plus difficiles à analyser que les modèles non spatiaux ou non structurés décrits en particulier dans le chapitre 1 de cet ouvrage. Cependant, les modèles sur réseau trouvent tout leur intérêt dès que les contacts dans la population sont hétérogènes, que la population est hétérogène (âge, genre, etc.), ou encore si l'on observe des agrégats de cas au cours de la propagation d'une maladie (effets foyers, par exemple).

Les modèles de processus sur réseau peuvent être classés en deux groupes selon qu'ils sont déterministes ou stochastiques (Liggett 1985, Mollison et Kuulasmaa 1985, Durrett et Levin 1994, Keeling 1999). Un modèle déterministe représente un comportement moyen : à un état initial est associé une unique courbe d'évolution de l'incidence de la maladie au cours du temps. À l'inverse, dans le cas d'un modèle stochastique et pour un état initial de la population, plusieurs évolutions sont possibles, qui représentent la variabilité observable autour de la moyenne. Nous décrivons ces deux approches ainsi que les méthodes d'analyse des modèles. Nous illustrons ensuite l'apport des modèles spatialement explicites pour la compréhension des interactions entre réseau et dynamiques épidémiques.

3.1 Modèles déterministes sur réseau

Dans un modèle de propagation par contact déterministe, chaque nœud du graphe est dans un des états possibles (par exemple Susceptible, Infectieux ou Retiré). La dynamique du processus est décrite par un système d'équations différentielles où les variables sont (cf. Chapitre 1) le nombre d'hôtes dans chaque état

(S, I, R) , ainsi que le nombre de paires de sites voisins dans chaque état possible (SS, SI, SR , etc.).

Les interactions au-delà des paires sont approchées. Ces modèles sont appelés modèles à corrélation (e.g. Keeling 1999). Deux caractéristiques importantes de ces modèles sont le taux de transmission (entre deux individus en contact) et le taux de reproduction R_0 : le nombre moyen de cas secondaires produit par un hôte infectieux dans une population totalement susceptible. Ces deux paramètres sont liés, mais de manière moins simple que dans le cas non spatial: un individu peut avoir un R_0 élevé, soit parce que le taux de transmission est élevé, soit parce qu'il a un degré élevé. En dessous d'une valeur critique du taux de transmission, il y a extinction de la maladie, alors qu'au-dessus, la maladie atteint toujours une proportion significative de la population. Il existe un pont entre ces modèles et les modèles non spatiaux ou non structurés déterministes décrits dans le chapitre 1. Les derniers sont l'approximation champ moyen des premiers: si l'on ignore les interactions entre paires dans le système d'équations différentielles des modèles avec corrélation, on retrouve les équations classiques d'un modèle à compartiments. Cela revient à supposer que chaque hôte est confronté au même voisinage et que potentiellement il peut y avoir transmission de n'importe quel hôte vers n'importe quel autre. Dans ce cas, on sait calculer la valeur critique du taux de transmission, qui est égale au taux de guérison.

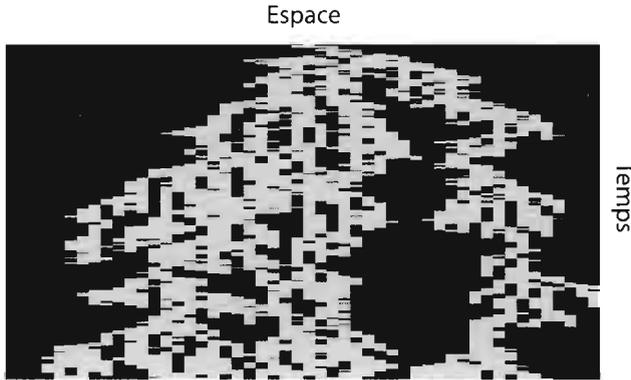
3.2 Modèles stochastiques sur réseau

Lorsque la taille d'une population est petite, il est important de prendre en compte la variabilité possible autour des résultats moyens. Or, typiquement, à l'émergence d'une maladie dans une population susceptible, le nombre d'hôtes infectés est faible. Aussi devient-il pertinent de s'intéresser aux versions stochastiques des modèles sur réseau qui viennent d'être décrits. Ces modèles sont de la famille des **modèles spatialement explicites** ou des **systèmes de particules en interaction** (voir Liggett 1985, Mollison et Kuulasmaa 1985, Durrett et Levin 1994). Ces modèles peuvent être à temps discrets ou continus et sont respectivement définis par des probabilités de transition ou des taux instantanés de transition.

Le **processus de contact** (Harris 1974) est un exemple classique de modèle stochastique sur réseau: chaque nœud est dans un des 2 états S ou I . Dans sa version en temps continu, un hôte susceptible peut devenir infectieux avec un taux proportionnel au nombre de ses voisins qui sont infectieux. Le taux de passage de I vers S est constant, indépendant du voisinage. Une simulation de la dynamique du processus de contact sur un graphe simple est représentée sur la figure 3.2.

FIG. 3.2 | Réalisation du processus de contact sur un graphe de type ligne

À l'instant zéro (première ligne de l'image), un seul site est infecté, puis il y a propagation possible aux deux plus proches voisins sur la ligne. Lorsque l'on se déplace du haut vers le bas de l'image, on avance dans le temps. Une ligne représente l'état du graphe à un instant donné (les sites noirs sont susceptibles, les sites blancs sont infectés).



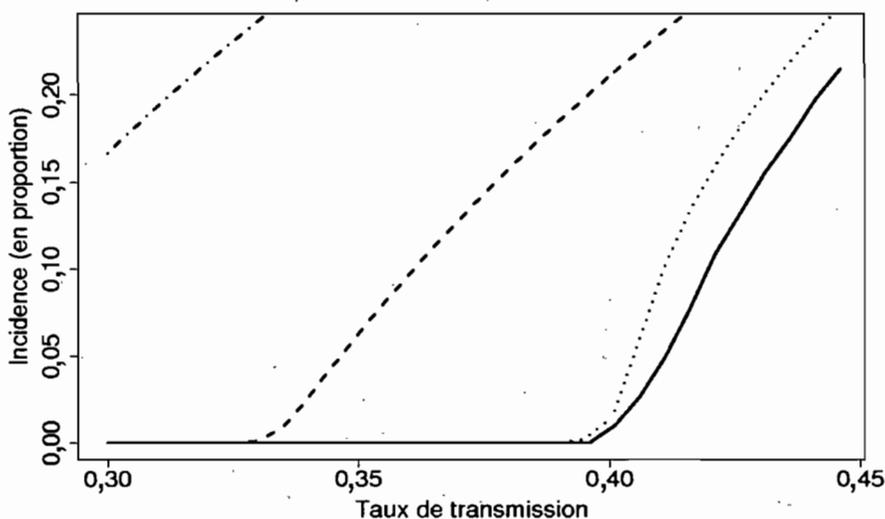
L'évolution de ces processus stochastiques s'écrit aussi comme un système d'équations différentielles. Les variables dont on suit la dynamique ne sont plus les nombres de nœuds ou de paires de nœuds dans chaque état, mais les probabilités qu'un nœud arbitraire soit dans l'état S ou I , la probabilité qu'une paire arbitraire soit dans l'état SS , SI , etc. On observe le même phénomène que dans le cas déterministe de valeur (ou seuil) critique du taux de transmission, caractérisant une transition entre extinction et installation de la maladie (Figure 3.3). Cependant, l'interprétation du seuil n'est pas exactement la même : en dessous du seuil, la probabilité d'installation est nulle. Au-delà du seuil, extinction et installation sont possibles, mais la probabilité d'extinction diminue lorsque le taux de transmission augmente.

La famille des modèles stochastiques sur réseau (et leurs équivalents déterministes) ne se limite pas aux modèles SIS ou SIR . De nombreuses extensions ont été proposées afin d'introduire plus de réalisme (période de latence, recolonisation, mouvement, taux de transmission variables, vaccination, etc.). En particulier, lorsque l'on modélise une dynamique épidémique à l'échelle d'un pays ou au niveau mondial, un modèle sur réseau où les nœuds sont les individus n'est plus pertinent. On utilise alors une représentation en réseau où un nœud est une ville et les liens matérialisent les flux d'individus d'une ville à l'autre. Le réseau est couplé à une modélisation hiérarchique avec une dynamique intra- et une dynamique inter-ville. La dynamique intra-ville est approchée par une dynamique champ moyen, alors que la dynamique des déplacements d'individus est modélisée par

des probabilités ou taux de déplacement qui peuvent être hétérogènes sur le graphe. Des applications de ces modèles hiérarchiques dans des études sur réseaux réels seront présentées dans la section 3.4 de ce chapitre.

FIG. 3.3 | Seuil critique entre extinction et installation

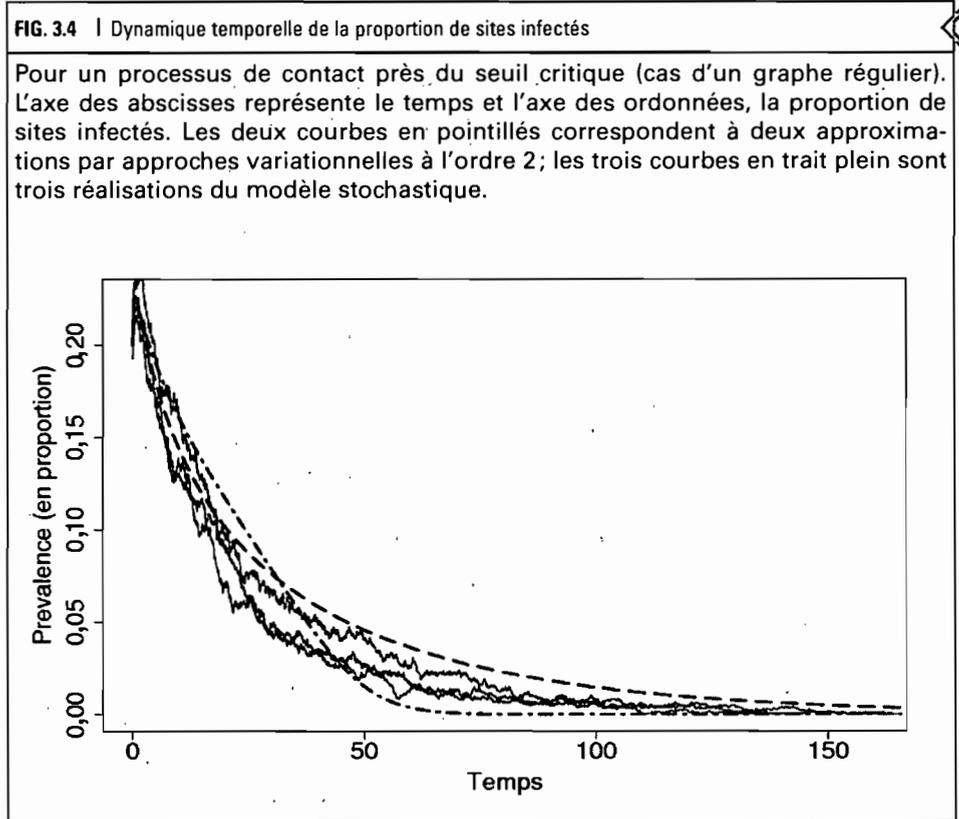
Comparaison entre simulations du processus de contact (valeur moyenne, trait plein), l'approximation champ moyen du modèle (pointillés-tirets) et deux approximations de type méthodes variationnelles prenant en compte les interactions entre paires (tirets: interactions à courte distance; pointillés: interaction à longues distances). L'axe des abscisses représente le taux de transmission de la maladie et l'axe des ordonnées la proportion de sites infectés à l'équilibre.



3.3 Méthodes d'approximation pour l'analyse des modèles

Nous avons vu que les dynamiques des modèles sur réseau, déterministes ou non, peuvent se traduire par un système d'équations différentielles. Un tel système d'équations décrit l'évolution sur les sites, qui du fait des interactions entre hôtes dépend de l'évolution sur les **paires** de sites. L'évolution sur les paires est fonction de l'évolution sur les **triplets** ... et ainsi de suite jusqu'au graphe complet. L'étude analytique d'un tel système est impossible.

Deux approches sont disponibles. On peut étudier les propriétés du modèle à partir de la simulation de réalisations du modèle (voir Mollison et Kuulasmaa 1985, pour les techniques de simulation en temps discret et continu). La dynamique de chaque hôte est alors suivie individuellement (cf. Figure 3.2) et un résumé est obtenu en représentant la prévalence à chaque instant (Figure 3.4). Cette approche fournit une approximation de bonne qualité, mais est très coûteuse en temps de calcul.



L'autre méthode consiste à approcher les interactions au-delà d'un certain ordre, par des **méthodes variationnelles** (ou **fermeture des moments**), afin de remplacer le système d'équations différentielles par un plus simple avec un nombre réduit d'équations (Dieckmann et coll. 2000). Si l'on néglige toutes les corrélations (ordre 1), comme mentionné précédemment, on retrouve les modèles champ moyen. Si l'on prend en compte les interactions entre paires et que l'on néglige les interactions entre ensembles de nœuds plus grands (ordre 2), on obtient les modèles avec corrélations par paires. Plusieurs fermetures à l'ordre 2 ont été pro-

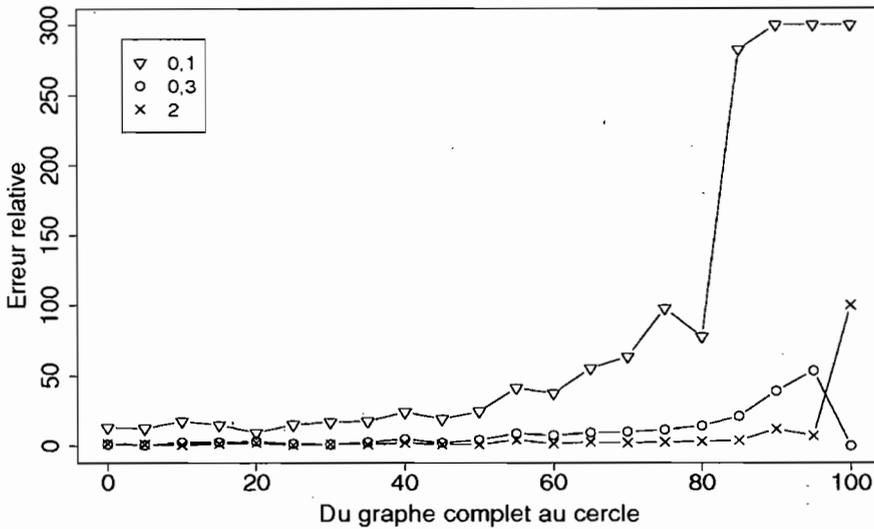
posées, de qualité différente en fonction de la géométrie du réseau (Peyrard et coll. 2008). Toutes améliorent significativement l'approximation champ moyen. On observe notamment un bon accord entre simulations et ces approximations d'ordre 2 près du seuil critique (cf. Figure 3.4).

3.4 Comparaison des modèles champ moyen et des modèles sur réseau

L'intérêt de prendre en compte les aspects de réseau dans la modélisation d'une maladie n'est plus à démontrer. Intuitivement, les modèles champ moyen sont des modèles pauvres car il existe de nombreuses sources d'hétérogénéité en épidémiologie (hétérogénéité des contacts, formation de clusters de cas, etc.). De nombreux travaux théoriques ont démontré et spécifié les limites des modèles champ moyen (voir par exemple Dieckmann et coll. 2000, Keeling 2005). Ainsi, si l'on compare la dynamique obtenue par un modèle champ moyen et celle obtenue par un modèle sur réseau régulier, pour une même valeur du taux de transmission, on observe deux types d'écart (Filipe et Gibson 1998, Keeling 2005, cf. Figure 3.3). Le premier modèle va prédire une installation possible de la maladie à partir d'une valeur critique du taux de transmission bien plus faible qu'avec le modèle sur réseau. Lorsque les deux modèles prédisent une installation, alors le modèle champ moyen surestime la prévalence dans les états transitoires et à l'équilibre. Le modèle champ moyen est donc plus pessimiste. Inversement, pour un taux de transmission donné, ce modèle sous-estime la probabilité d'installation d'une maladie par rapport à un modèle sur réseau avec hubs, nœuds-clés dans la propagation. Ces différences s'effacent lorsque le taux de transmission est élevé. Dans ce cas, quel que soit le graphe (hétérogène ou complètement connecté comme supposé en champ moyen), la maladie va réussir à se propager. L'hypothèse simplificatrice de population homogène sera acceptable également dans le cas de réseau de grand degré moyen (par exemple les graphes aléatoires ou complets). On retrouve ces deux derniers phénomènes en comparant la qualité de l'approximation champ moyen sur un cercle (degré 2), sur le même cercle complété par tous les diamètres possibles entre deux sites, ainsi que sur un ensemble de graphes intermédiaires où l'on rajoute peu à peu tous les diamètres (Figure 3.5).

FIG. 3.5 | Limites du champ moyen

Évolution de la qualité de l'approximation du processus de contact lorsque l'on passe d'un graphe complet (à gauche) à un cercle (à droite), en enlevant progressivement tous les liens de type « diamètre ». Sur l'axe des abscisses est reportée la proportion de tels liens qui ont été supprimés. L'axe des ordonnées représente l'erreur relative entre l'incidence à l'équilibre pour le modèle exact (obtenue par simulation) et pour l'approximation champ moyen (l'erreur lorsque seules les simulations prédisent l'extinction est arbitrairement représentée par la valeur 300). Les courbes représentent l'évolution de l'erreur pour des valeurs du taux de transmission variant de 0,1 à 3.



3.5 Des modèles pour explorer l'interaction entre réseau et dynamiques

Existe-t-il des grandes classes de réseaux correspondant à des niveaux de difficulté différents du point de vue de la propagation d'une maladie? La théorie des graphes et les modèles spatialisés fournissent un cadre mathématique riche pour étudier l'influence de la géométrie du réseau d'interaction sur la propagation d'une maladie. Les approches théoriques, basées sur des modèles simplifiés de la réalité, permettent d'explorer facilement des hypothèses sur le rôle de telle ou

telle caractéristique de la géométrie du réseau. L'enjeu ici est une meilleure compréhension des points faibles d'un réseau afin d'améliorer les politiques de contrôle.

Nous présentons ici une introduction aux connaissances qui ont pu être acquises sur les interactions entre réseau et dynamique épidémique grâce à ces approches (voir Jeger et coll. 2007 pour une revue plus approfondie). Ces analyses reposent soit sur des simulations des modèles sur différentes familles de graphes, soit sur une analyse des équations différentielles approchées (la géométrie du graphe apparaît alors comme un paramètre des équations), soit encore sur d'autres méthodes issues de la physique (percolation).

La première propriété qui a été étudiée est la **distribution des degrés** dans le réseau (voir par exemple Pastor-Satorras et Vespignani 2001, Eguíluz et Klemm 2002, Newman 2002). Il est possible d'ordonner les distributions du point de vue de la facilité pour une maladie à se propager sur le réseau. Les réseaux réguliers (à degré constant) sont ainsi moins favorables à la dispersion que des réseaux en loi de puissance, eux-mêmes moins favorables que les réseaux complètement connectés (cf. Figure 3.1). Mais d'autres caractéristiques du réseau jouent un rôle important.

De deux graphes avec la même distribution des degrés, mais avec des **coefficients d'agrégation** différents, celui avec le coefficient le plus élevé sera plus résistant à l'installation d'une épidémie (Keeling 1999, Proulx et coll. 2005, Peyrard et coll. 2008, Figure 3.6). En effet, lorsqu'un individu infecté est connecté à un individu susceptible, s'ils ont un voisin commun (configuration en triangle), l'individu infecté dispose de deux chemins courts (un de longueur 1 et un de longueur 2) pour atteindre l'individu susceptible. Du point de vue du pathogène, il aurait été plus efficace d'utiliser un des liens du triangle pour atteindre une autre région du graphe plus faiblement connectée.

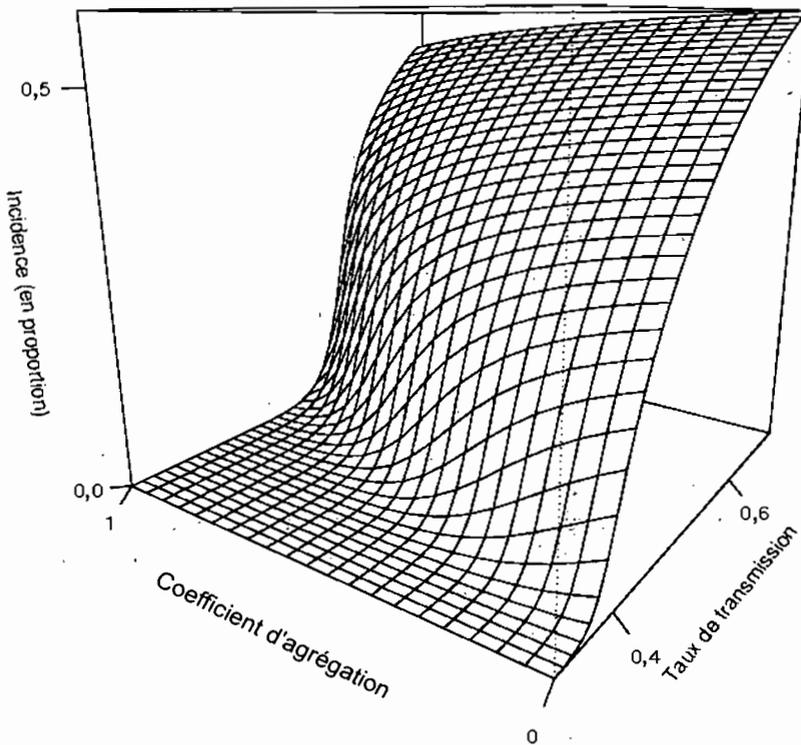
La distribution des degrés n'est pas le seul déterminant de la position du seuil critique entre extinction et installation. La notion d'**attachement préférentiel** entre les nœuds traduit le fait que deux individus ne sont pas voisins par hasard et qu'il existe souvent une corrélation entre les degrés de deux nœuds voisins. Si dans un réseau en loi de puissance les hubs sont préférentiellement connectés à des nœuds de petit degré, cela constitue un frein à l'installation par rapport à un graphe de même distribution mais sans corrélation entre degrés de nœuds voisins (Eguíluz et Klemm 2002).

Si la géométrie du réseau influence la dynamique épidémique, la réciproque est également vraie. Par immunisation naturelle ou par vaccination, les propriétés de la population sont modifiées : diminution du nombre d'individus susceptibles, du nombre de passages possibles pour la transmission du pathogène. L'analyse théo-

rique des modèles permet également de mieux comprendre ces mécanismes. Ainsi, Ferrari et ses collaborateurs ont établi que si la vaccination préventive aléatoire est plus efficace que l'immunisation naturelle pour un réseau régulier, c'est l'inverse qui se passe pour un réseau avec contacts hétérogènes (Ferrari et coll. 2006). Plus généralement, une politique de contrôle donnée va modifier les propriétés du graphe (par vaccination, limitation du transport sur certaines routes, quarantaine, abattage, etc.). Un enjeu est donc de trouver des politiques qui ciblent certaines parties du réseau plutôt que d'agir aléatoirement. Elles devraient être tout aussi efficaces, tout en permettant de viser une plus faible proportion de la population. Cette question a guidé un certain nombre de travaux sur réseaux réels qui sont présentés dans la section suivante (Keeling et coll. 2003, Hufnagel et coll. 2004, Eubank et coll. 2004).

FIG. 3.6 | Influence du coefficient d'agrégation, en fonction du taux de transmission

L'incidence correspond à la proportion de sites infectés à l'équilibre. Les résultats sont obtenus pour le cas des graphes réguliers et par approximation variationnelle. Il est important de noter qu'un tel graphique suppose que les graphes correspondants ne se distinguent que par leur coefficient d'agrégation.



4. Études de cas

Après la présentation des principaux concepts et outils (notion de graphe, modèle sur un réseau), nous présentons dans cette partie différents exemples s'appuyant sur des réseaux réels, où certaines caractéristiques ont été mesurées et quantifiées : diffusion du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) (Klovdahl 1985, Auerbach et coll. 1984), de la variole (Eubank et coll. 2004), de la fièvre aphteuse (Keeling et coll. 2001), du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) (Hufnagel et coll. 2004) ou encore du virus H5N1 (Colizza et coll. 2006). Chaque étude permettra de privilégier une échelle particulière, de la plus restreinte pour le VIH à la plus vaste pour le virus H5N1. Ces exemples sont uniquement issus de travaux en épidémiologie humaine ou animale.

4.1 Une étude ancienne de l'impact d'un réseau réel

Un des exemples réels les plus étudiés pour décrire l'impact de la géométrie du graphe sur la diffusion d'une épidémie à petite échelle est la diffusion initiale du virus de l'immunodéficience humaine en Amérique du Nord (Auerbach et coll. 1984, Klovdahl 1985). En mars 1984, l'*American Journal of Medicine* publie un article étudiant le réseau des contacts sexuels entre les premières personnes connues infectées par le VIH. Le caractère sexuellement transmissible du Sida (syndrome d'immunodéficience acquise) (cf. Chapitre 7) a facilité l'identification des contacts [et ainsi la détermination du réseau de transmission de la maladie, ce qui aurait été moins évident pour une maladie qui se transmet, par exemple, au travers de gouttelettes salivaires]. Les auteurs de cette première étude (Auerbach et coll. 1984) ont étudié 40 patients dans 10 villes des États-Unis. En reconstruisant le réseau des contacts sexuels entre les individus atteints du Sida, ils ont identifié deux communautés : la communauté liée à l'État de New-York et une seconde liée aux États du Sud : Géorgie, Floride et Texas. Entre ces deux communautés, un malade, ne venant ni des États du Sud ni de celui de New-York, a eu des relations sexuelles avec huit autres personnes, quatre dans chaque communauté. Ce patient, identifié comme patient « O » (pour « *Out of California* »), a pu ainsi agir comme un diffuseur de masse, et est probablement à l'origine de la propagation de la maladie entre New-York et ces États du Sud des États-Unis.

4.2 Au niveau d'une localité

Une localité peut être vue comme un réseau d'individus utilisant les infrastructures urbaines pour se déplacer de lieux en lieux, où ils sont en contact. Cette représentation est un peu plus complexe qu'un graphe où les nœuds sont fixes. Elle a été utilisée pour simuler la transmission de la variole dans la ville de Portland aux États-Unis par un modèle dit individu-centré et ainsi pour identifier la meilleure politique de contrôle (Eubank et coll. 2004). Ce paragraphe reprend les principaux éléments de l'étude et est l'occasion de compléter quelques notions introduites dans la section 1.

Dans un modèle individu-centré, les individus sont souvent les nœuds d'un graphe et les liens, les chemins de contagion entre individus. Le modèle de Portland est basé sur un graphe bipartite dont les deux ensembles sont les « localités » (localisation géographique où les gens peuvent se rencontrer) et les « individus » qui peuvent diffuser la maladie. Ce graphe permet ainsi de représenter les déplacements des individus (alors qu'un modèle simple où les nœuds sont les individus ne le permet pas) ; il a été construit à partir de données de recensement de la ville de Portland. Les liens du graphe relient les individus aux localités qu'ils fréquentent. Le graphe établi pour la ville de Portland comprend 1,6 millions d'arêtes, avec une composante connexe géante de 1,5 millions d'individus et 180 000 localités. À des fins de simulation, ce graphe a par la suite été projeté en deux graphes distincts qui représentent respectivement les connexions entre les différentes localités et entre les différents individus, dans le but de simplifier son analyse.

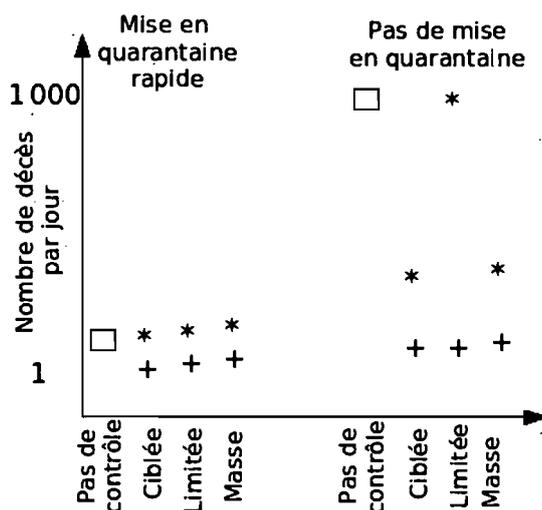
Pour un graphe de cette taille, il est possible d'établir quelques statistiques. La première caractéristique étudiée est la distribution des degrés de ces deux graphes. Le graphe des localités montre une distribution des degrés en loi de puissance, ce qui indique un réseau de type invariance d'échelle (voir Barabási et coll. 2002), alors que le graphe des individus a une distribution exponentielle. Une seconde caractéristique étudiée est le coefficient d'agrégation (voir la section 1 de ce chapitre), notamment sa distribution en fonction des degrés. Il vaut en moyenne 0,48 pour le graphe des individus. Cette valeur est significativement supérieure à ce que l'on pouvait attendre d'un graphe aléatoire de type Erdős-Rényi (voir la section 1 de ce chapitre) pour une taille équivalente. Enfin, son diamètre est petit, de l'ordre de 6. Toutes ces caractéristiques sont compatibles avec un graphe de type « *small-world* » (voir la section 1 de ce chapitre et aussi Watts et Strogatz 1998).

Les possibilités de lutte *via* la vaccination ont été testées par des simulations numériques, où quatre stratégies de vaccination ont été comparées : (i) aucune, (ii) vaccination de masse (100% de la population vaccinée en 4 jours), (iii) vaccination ciblée parfaite (100% des premiers cas sont vaccinés), et (iv) vaccination

ciblée imparfaite (50% des premiers cas sont vaccinés). Pour toutes les stratégies, le modèle repose sur l'hypothèse que les autorités incitent les individus à rester chez eux lorsqu'une épidémie se déclare. Trois délais pour inciter la population à rester chez elle ont été prévus: (i) 24 heures avant que le premier individu infecté ne devienne infectieux, soit avant que la maladie ne commence à se propager, (ii) 24 heures après que le premier individu ne devienne infectieux, soit lorsque la maladie a commencé à se propager, et (iii) pas d'incitation à l'isolement. Les simulations ont montré que c'est ce délai d'incitation à l'isolement qui est le plus efficace en termes de contrôle de la maladie. Le deuxième paramètre important est le délai entre le premier individu infecté et le premier individu vacciné. Le type de vaccination (vaccination de masse, vaccination ciblée parfaite et vaccination ciblée imparfaite) ne modifie pas dans de larges proportions le nombre de décès. Ainsi, une vaccination ciblée, même imparfaite, peut être aussi efficace qu'une vaccination de masse, à condition qu'elle soit déclenchée rapidement. La figure 3.7 résume les différentes méthodes de contrôle et leur efficacité.

FIG. 3.7 | Influence des paramètres du contrôle de la variole lors du démarrage d'une épidémie

La vaccination ciblée suppose que 100% des premiers cas sont vaccinés, la vaccination limitée suppose que 50% des premiers cas sont vaccinés et la vaccination de masse suppose que 100% de toute la population est vaccinée en 4 jours. Le signe + suppose que la réponse contre l'épidémie est enclenchée dans les 4 premiers jours et le signe * suppose que la réponse est engagée dans les 10 premiers jours. La mise en quarantaine rapide fait l'hypothèse que la population ne sort plus de chez elle 24 h avant que la première personne soit infectée. D'après Eubank et coll. (2004).



Les travaux qui mettent en œuvre une modélisation à un niveau de détail aussi fin et sur des populations réelles d'aussi grande taille sont assez rares. Un modèle compliqué et précis peut perdre de son pouvoir générique de prédiction (cf. Chapitre 1) car il peut être spécifique au cas réel sur lequel il s'appuie. Néanmoins, quelques résultats généraux sont confirmés : les propriétés locales du graphe (distribution des degrés ou coefficient d'agrégation) permettent d'identifier les types de localités où porter l'attention, pour une action ciblée lors d'émergences probables. Le type de contrôle à envisager repose quant à lui sur des propriétés globales du graphe et peut donc être extrapolé à des villes possédant une topologie de réseaux de contact différente.

4.3 Au niveau d'un pays

Dans les exemples précédents, un nœud était un individu ou une localité. Ici, nous présentons un autre type de formalisation possible, où un nœud est un « collectif » tel qu'une population locale (ville, pays, etc.) et les liens, les chemins entre ces « collectifs ». Une dynamique bien étudiée à cette échelle est la propagation de la fièvre aphteuse en Grande-Bretagne. Cette maladie, causée par le FMDV (*Food and Mouth Disease Virus*), touche principalement les bovins et les ovins, et a provoqué une sévère épidémie en Grande-Bretagne en 2001. Une surveillance très précise a permis une acquisition de données de bonne qualité à l'échelle de l'île.

La première démarche (Keeling et coll. 2001) a consisté à identifier l'échelle spatiale pertinente. Grâce à un suivi des contacts entre animaux, il a été possible de montrer que la transmission se fait principalement à un niveau très local (à l'intérieur même d'un élevage), mais également à des distances très éloignées. Il semble donc pertinent d'utiliser la ferme comme nœud du réseau d'interaction et de modéliser la diffusion inter-fermes (*via* le transport et le commerce d'animaux).

À partir d'un modèle spatial simple, la dynamique spatio-temporelle de cette épidémie a pu être reconstruite *a posteriori* de façon très correcte. En utilisant le graphe réel à l'échelle un sur un (donc sans en simplifier la géométrie par quelques résumés), ce modèle a permis de mettre en évidence le rôle important de la dispersion relativement aléatoire de la maladie à travers le pays, ainsi que le rôle prépondérant des infections multi-espèces et de la taille des différentes fermes.

Le principal bénéfice lié à la modélisation complexe de la dynamique spatio-temporelle de l'épidémie est également pour cet exemple d'anticiper (par simulation) les effets de différentes stratégies de contrôle (Keeling et coll. 2003) et d'aider à la prise de décision optimale. Il s'agit dans ce cas de l'abattage dans la ferme infectée ou étendu à un rayon de quelques kilomètres, et de la vaccination

uniquement dans la ferme infectée ou en créant une barrière de vaccination. La conclusion de cette étude est que la priorité face à une nouvelle épidémie est de diminuer le taux de contact entre les espèces à l'intérieur même d'un élevage, grâce à la mise en place d'une vaccination par exemple.

4.4 Au niveau mondial

À l'heure actuelle, avec l'expansion du transport aérien, tous les pays du monde sont reliés entre eux moyennant quelques heures d'avion. Aussi, il n'est pas surprenant de voir de plus en plus d'études s'intéressant à l'impact de la structure du réseau aérien mondial sur la diffusion planétaire de maladies (Hufnagel et coll. 2004, Colizza et coll. 2006, 2007). Les maladies les plus étudiées à cette échelle font partie des menaces les plus importantes pour la santé publique, telles que le SRAS ou la grippe aviaire H5N1.

Le SRAS est une maladie causée par un coronavirus et qui peut s'avérer fatale (Skowronski et coll. 2005). Après une première apparition en Chine en 2002, l'épidémie s'est propagée au niveau mondial en 2003, ce qui a conduit l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) à déclencher une alerte à l'échelle planétaire. Cette alerte a permis d'endiguer l'épidémie grâce notamment à des mesures d'isolement et de quarantaine. L'épidémie a infecté plus de 8000 individus sur la planète, dont 800 n'ont pas survécu (Skowronski et coll. 2005).

Alors que le SRAS était une maladie inconnue jusqu'alors, les virus grippaux font partie des possibilités de pandémies depuis longtemps craintes (Earn et coll. 2002). Deux pandémies causant plusieurs millions de morts ont déjà touché les populations humaines en 1918 et 1967 (cf. Chapitre 11). Aussi, l'émergence d'une nouvelle souche hautement pathogène, le H5N1, a mis en avant la nécessité de prédire les épidémies de ce type de virus. L'OMS a déjà dénombré plus de 300 individus infectés avec plus de 200 décès (Earn et coll. 2002), bien que cette maladie reste toujours pour le moment une maladie animale et que l'être humain ne soit touché que de façon sporadique.

Les données concernant le réseau aérien mondial ont été récupérées auprès de l'AITA (Association internationale du transport aérien) qui est une organisation commerciale internationale permettant l'homogénéisation des règles et des services entre les compagnies aériennes qui la composent. Cette organisation regroupe plus de 240 compagnies aériennes, représentant près de 94% du trafic aérien mondial. Le réseau aérien en découlant est composé de 3880 nœuds représentant les aéroports, et de 18810 liens représentant les connexions aériennes entre les aéroports. Ce réseau a été également couplé avec des recensements de population dans les 500 principales villes du monde. Cette intégration a permis de montrer

que la relation entre le nombre de vols dans chaque ville et la taille de population des villes est une relation puissance.

Afin de modéliser la diffusion mondiale d'une épidémie, il est utile de distinguer deux échelles à laquelle la maladie se diffuse. La première échelle est celle de la diffusion locale, hors transport aérien. Pour cette échelle, un modèle de type *SIR* ou *SEIR* (cf. Chapitre 1) est classiquement utilisé (Anderson et May 1991). Pour des maladies dites « saisonnières », où la transmission intra-ville n'est pas constante dans le temps, il peut être pertinent d'ajouter un taux de transmission variable pour refléter cette saisonnalité, qu'elle soit due à des facteurs climatiques ou sociaux (Lofgren et coll. 2007). La deuxième échelle concerne la diffusion mondiale entre villes *via* le transport aérien.

Intégrer les flux d'individus entre les villes se fait par le biais d'une matrice indiquant les transports d'individus d'une ville i vers une ville j . Cette matrice peut être estimée en prenant en compte le « poids » de chaque ligne aérienne par rapport à toutes les autres (Hufnagel et coll. 2004). Elle permet de calculer la probabilité pour chaque individu de voyager d'une ville à l'autre.

a) Au niveau mondial: lorsque l'épidémie n'a pas débuté

Colizza et coll. (2007) ont étudié à l'aide de simulations comment une maladie se propage *via* le réseau aérien. Pour le virus H5N1 qui n'a pas encore provoqué d'épidémies très importantes, la configuration spatio-temporelle initiale, désignée par le moment et le lieu où le premier individu est infecté, est primordiale. Comme les zones les plus touchées par le H5N1 ont été l'Asie (World Health Organization, Global Influenza Program Surveillance Network 2005) et l'Europe de l'Est (Cok et Subbarao 2000), il était cohérent de choisir le point de départ de l'épidémie à l'intérieur de ces régions. Les exemples étudiés ont été Hanoï et Bucarest. De même, pour considérer les débuts d'épidémie dans les deux hémisphères, les mois d'avril et d'octobre ont été retenus.

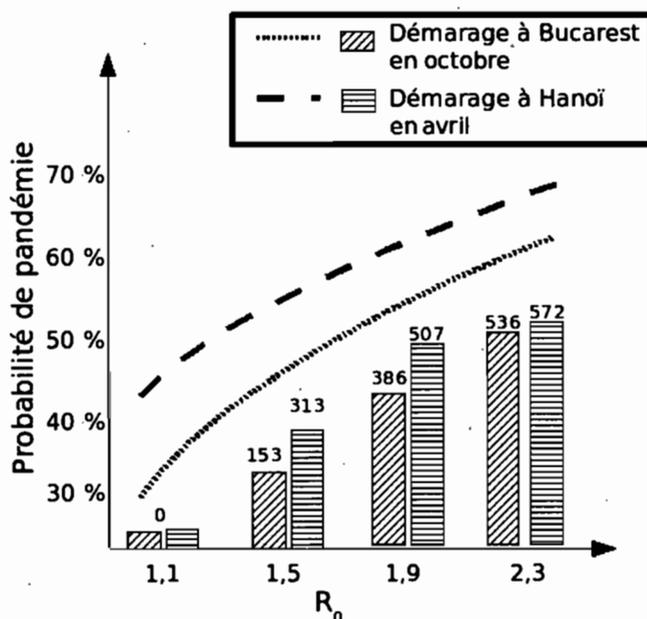
Si l'épidémie démarre à Hanoï, les simulations révèlent des probabilités de démarrage épidémique similaires pour les deux mois envisagés et un nombre moyen d'individus infectés au cours d'une année plus important si l'épidémie démarre en avril. Une augmentation du coefficient R_0 donne des probabilités d'épidémies plus importantes, ainsi que des épidémies de plus grande ampleur. Un second résultat moins intuitif est que, selon la date de début de l'épidémie, les profils temporels d'évolution sont différents: les dynamiques spatio-temporelles sont contrastées avec de nouvelles épidémies dans des régions qui n'étaient pas ou peu touchées.

Si l'épidémie démarre à Bucarest et en octobre, les probabilités d'épidémie et les dynamiques épidémiques en fonction du R_0 sont similaires au cas d'un démar-

rage à Hanoï. Dans le cas d'un démarrage en avril, les probabilités d'épidémies sont extrêmement faibles, et même dans le cas apparemment peu probable d'une épidémie, le nombre d'individus infectés reste extrêmement faible. Ces différentes courses épidémiques sont résumées dans la figure 3.8. Cette étude montre qu'il existe des conditions spatiales et temporelles qui semblent très défavorables à la diffusion d'une épidémie. Ainsi, cela pourrait conduire à terme à identifier les zones et les périodes qui sont le plus à risque pour le déclenchement d'une épidémie et à y concentrer les efforts de surveillance.

FIG. 3.8 | Différentes courses épidémiques du H5N1

Les lignes correspondent à la probabilité d'une pandémie (définie ici comme une épidémie touchant plus de 100 pays) et les barres verticales schématisent le nombre de cas moyen pour 1000 habitants. D'après Colizza et coll. (2007).



b) Au niveau mondial: lorsque l'épidémie a déjà eu lieu

Pour le SRAS en revanche, l'épidémie a déjà eu lieu et il est possible de confronter les données simulées avec les données observées. Comme cela semble avoir été le cas, il est cohérent de poser comme hypothèse que l'individu infecté initial était basé à Hong Kong: Les résultats de ces simulations (Hufnagel et coll. 2004) sont conformes aux données observées: à peu près toutes les données réelles pro-

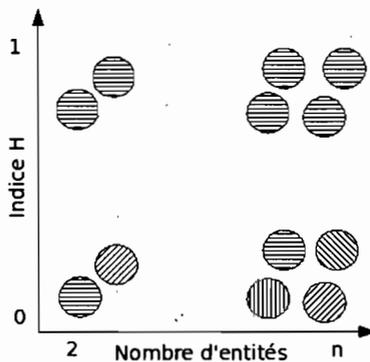
venant de différents pays se situent dans l'intervalle de confiance des simulations, à l'exception du Japon et du Canada, tous deux surestimés. Cette précision remarquable, et qui plus est grâce à un modèle simple, est encourageante. Elle semble indiquer que la structure du réseau peut jouer un rôle prépondérant, ce qui pousse à analyser comment les caractéristiques de ce réseau interagissent avec la transmission de la maladie.

Afin de quantifier ce rôle, les auteurs (Hufnagel et coll. 2004) comparent les différentes dynamiques obtenues avec le réseau réel provenant de l'AITA et avec deux réseaux théoriques. Le premier, appelé réseau « homogène », est un réseau aléatoire de type Erdős-Rényi avec le même nombre de sommets et d'arêtes que le réseau réel. Le deuxième, appelé réseau « hétérogène », est un réseau qui possède la même topologie que le réseau aérien. Ces deux types de réseau, à la différence du modèle prenant en compte le réseau aérien réel, utilisent des taux de migration identiques entre les villes correspondant à la moyenne de ces transports.

La première étude a porté sur l'influence du réseau sur l'hétérogénéité d'infection entre localités, *via* un indice classique de diversité H lié à la notion d'entropie (Shannon 1948). Lorsque H tend vers 1, le niveau de prévalence est homogène entre toutes les localités. À l'inverse, lorsque H tend vers 0, les localités affichent une forte hétérogénéité (Figure 3.9).

FIG. 3.9 | Schématisation de l'indice H en fonction des entités dans un système

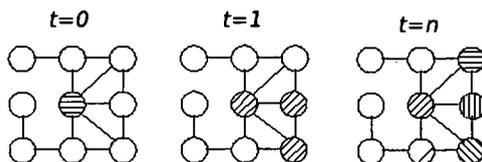
Les cercles dont les hachures sont différentes symbolisent la différence entre les entités. Pour un faible nombre d'entités, le changement d'une entité pourra conduire à des valeurs d'indice H rapidement opposées. Pour un grand nombre d'entités, l'indice H quantifiera la diversité de ces entités, d'une diversité parfaite ($H=0$) à une diversité nulle ($H=1$).



Un premier résultat est que, quelque soit le type de réseau, les dynamiques simulées ont le même profil. On observe d'abord l'initialisation d'une épidémie qui correspond à un H proche de 0. Il s'ensuit une phase de croissance épidémique jusqu'à un maximum d'infectés qui correspond à un H proche de 1, ce qui signifie que toutes les localités sont au pic épidémique en même temps. D'un point de vue épidémiologique, cela correspond à l'épuisement du stock de susceptibles (cf. Chapitre 1). Enfin, le nombre d'individus infectés diminue jusqu'à extinction, ce qui correspond à nouveau à un indice H nul. Néanmoins, même si les différents types de réseau donnent le même profil épidémique, le niveau d'hétérogénéité au cours du temps obtenu avec le réseau « réel » est bien plus proche de celui obtenu avec le réseau « hétérogène », que celui obtenu avec le réseau « homogène ». Ce résultat montre que la structure du réseau gouverne l'hétérogénéité de la diffusion épidémique. Le but ici n'est pas de reproduire l'épidémie, mais de comprendre comment le réseau aérien peut influencer sur le « comportement » global d'une épidémie. La figure 3.10 résume cette évolution dans le temps de l'indice H en fonction du type de réseau.

FIG. 3.10 | Schématisation de l'évolution temporelle de l'indice H en fonction du temps

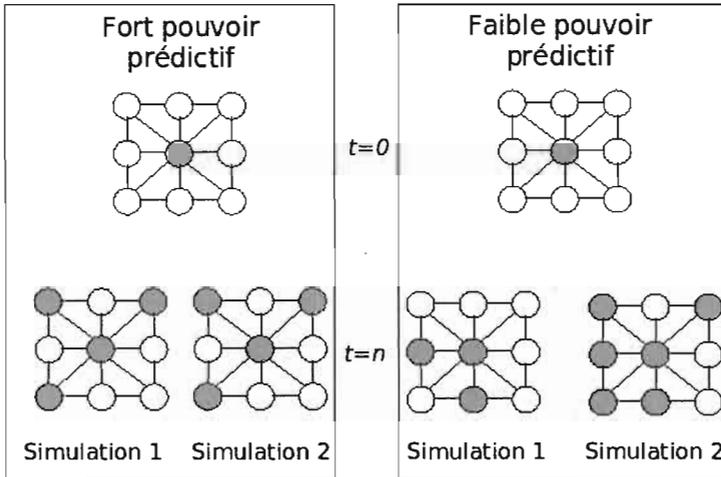
Les cercles dont les hachures sont différentes symbolisent des populations qui présentent une prévalence de la maladie différente.



Le second aspect étudié dans ces travaux est le pouvoir prédictif engendré par la structure du réseau. La capacité de prédiction est liée à la similarité que peuvent avoir deux épidémies présentant les mêmes conditions initiales (Figure 3.11). Si un petit changement, dans une localité et à un moment donné, proche de l'émergence initiale produit d'importants changements au niveau global, le pouvoir de prédiction sera faible. Cela signifie que la dynamique de l'épidémie peut être grandement influencée par des événements aléatoires intervenant à différentes échelles spatiales. Il existe plusieurs façons de quantifier cette similarité, la plus simple est la fonction de recouvrement : lorsqu'elle approche 100 %, les simulations initiées avec les mêmes valeurs donnent très souvent les mêmes résultats, ce qui indique un bon pouvoir de prédiction.

FIG. 3.11 | Schématisation du pouvoir prédictif

Le pouvoir prédictif se quantifie comme la divergence entre deux simulations avec les mêmes conditions initiales, après un temps donné.



L'étude (Colizza et coll. 2006) a montré que cette fonction de recouvrement, évoluant avec le temps, peut prendre deux types de dynamique en fonction du moment et du lieu de l'infection initiale (Figure 3.12): dans un « hub » ou dans un aéroport moins connecté. Dans le premier cas, on observe pour les réseaux hétérogènes et réels une diminution de la fonction de recouvrement dans les premiers jours de l'épidémie avant une augmentation, puis un effondrement à la fin de l'épidémie. Par contre, le réseau théorique « homogène » ne reproduit pas les caractéristiques épidémiques trouvées sur le réseau « réel ». Si l'infecté initial est situé dans une ville faiblement connectée, cette diminution après le début de l'épidémie n'est observée pour aucun des types de réseau. En effet, dans ce cas, le nombre de possibilités de voyages va être diminué jusqu'à ce qu'il arrive à un aéroport de plus grande dimension. À l'inverse, si l'infecté initial se situe dans un grand aéroport, le nombre de futures destinations est important. La stochasticité va alors jouer un rôle important car la dynamique de l'épidémie va dépendre du chemin suivi à partir du hub.

c) Au niveau mondial: contrôler les épidémies

Ces différents résultats ont conduit à étudier l'efficacité de différents modes de contrôle en fonction du nombre de voyages effectués par le premier individu infecté (Colizza et coll. 2007). Un contrôle efficace du SRAS dépend directement du nombre de voyages effectués par le premier individu infecté, et l'effort (ou le

FIG. 3.12 Prédicabilité en fonction de l'emplacement de l'infecté initial

(a) L'infecté initial est situé dans une population faiblement connectée aux autres populations. (b) L'infecté initial est situé dans une population fortement connectée aux autres populations.

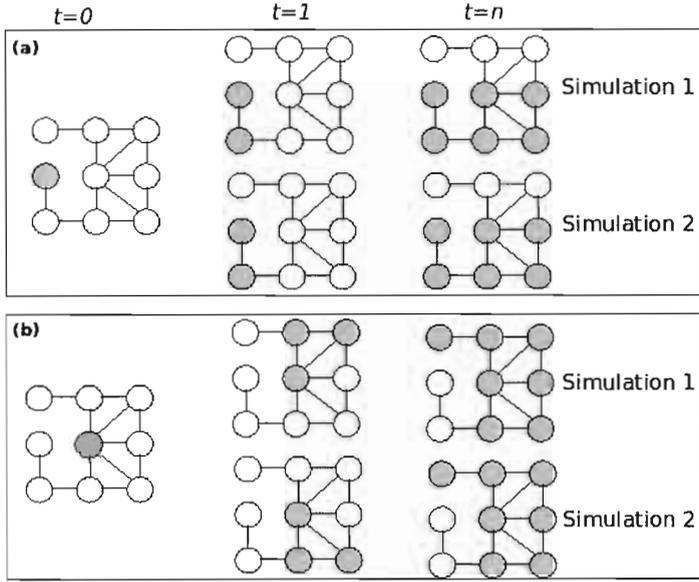
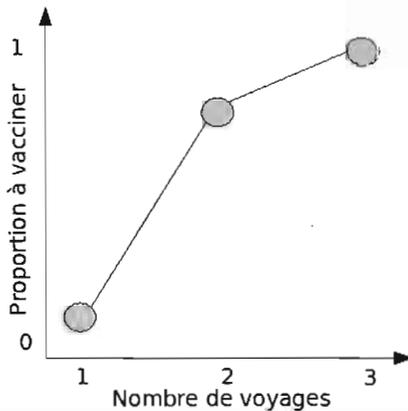


FIG. 3.13 Proportion de la population à vacciner pour stopper la propagation de l'épidémie en fonction du nombre de voyages de l'infecté initial



coût) a pu être quantifié par simulations (Figure 3.13). Si celui-ci ne voyage qu'une seule fois, la proportion d'individus à vacciner est faible, mais passe à 75, voire 100% si cet individu voyage deux ou trois fois. Il est impossible de détecter

l'individu infecté initial en temps réel. Si la solution consistant à fermer certaines lignes aériennes est envisagée, plus de 27% des principales lignes aériennes doivent être arrêtées pour espérer un contrôle efficace.

Concernant le potentiel contrôle du H5N1, l'application de ces méthodes est plus spéculative, car ce virus n'a pas encore engendré d'épidémie chez l'homme. En effet, seuls quelques cas concentrés ont été observés. Il existe différents moyens pour contenir une telle épidémie, comme les méthodes d'isolement, de quarantaine, la fermeture de lignes aériennes, ou l'utilisation de médicaments antiviraux. Ces médicaments, utilisés en prophylaxie (avant l'infection) ou en thérapie (rapidement après l'infection), permettent grossièrement de stopper la répllication des particules virales. Ainsi, il est possible de modifier le modèle précédemment exposé pour prendre en compte l'administration d'antiviraux sur les individus infectés et symptomatiques, les individus asymptomatiques n'étant pas déclarés. Le principal avantage de ce nouveau modèle est que l'efficacité des antiviraux peut être résumée en un seul paramètre, qui représente le taux de transmission journalier par individu de passage de l'état infecté symptomatique à l'état d'individu symptomatique mais traité.

La première situation étudiée est idéale car elle suppose que les stocks de médicaments sont inépuisables. Pour de faibles valeurs de R_0 , cette solution apparaît efficace car elle permet la diminution de la probabilité d'épidémie pour $R_0 < 1,9$. Pour $R_0 = 1,9$, la probabilité d'épidémie est sensiblement similaire à celle sans intervention, mais le nombre de cas cumulés à l'année reste cependant assez faible. Finalement, pour $R_0 = 2,3$, l'utilisation de médicaments antiviraux ne pourra pas contenir, ni même enrayer, la diffusion épidémique. Il serait donc nécessaire de coupler cette approche avec d'autres types de contrôle, mais ceci n'a pas encore été fait à ce jour.

Toutefois, cette situation est idéale et non réaliste. Se pose alors naturellement la question de savoir quel serait l'impact d'un stock limité de médicaments, et quelle est la stratégie optimale de gestion de ce stock. L'hypothèse est que le stock pourrait être administré à 10% de la population des pays développés ayant montré des signes d'inquiétudes importants (pays d'Europe de l'Ouest, États-Unis, Canada, Australie, Nouvelle-Zélande et Japon). Trois stratégies ont ensuite été définies : (i) stratégie non coopérative, dans laquelle les pays ne redistribuent pas les médicaments achetés, (ii) stratégie coopérative faible, dans laquelle les pays ayant acquis les médicaments redistribuent aux pays touchés 10% de leur stock, et (iii) stratégie coopérative forte pour laquelle 20% du stock de médicaments des pays acquéreurs sont redistribués. Le résultat (attendu) est que les stratégies coopératives sont de loin plus efficaces que la stratégie non coopérative. Par exemple, la stratégie coopérative forte fait passer le nombre de cas de 222 à 97 dans le cas d'une épidémie. Ce résultat souligne le fait qu'une épidémie doit être analysée et combattue à un niveau supra-national pour que la lutte soit réellement efficace.

5. Conclusion

En conclusion de ce chapitre, nous souhaitons mettre en lumière l'intérêt d'un détour *via* la modélisation par la théorie des graphes en épidémiologie. En effet, le formalisme du processus de contact sur un graphe permet d'établir un parallélisme strict entre la notion de métapopulation, où une propagule ou un gène se dispersent entre patchs avec extinctions locales, et la propagation d'une maladie infectieuse, où l'agent dispersé est l'agent infectieux (ou pathogène), l'hôte joue le rôle de dème et la guérison correspond à l'extinction locale. Au-delà du formalisme mathématique, qui permet un parallèle entre le modèle de Levins (Franc 2004) et l'équation d'un modèle *SIS*, cette analogie mène à une identité conceptuelle profonde : une population d'agents infectieux ou pathogènes infectant une population d'hôte est une métapopulation, où chaque hôte représente un patch. La notion de graphe est alors le concept simple et naturel permettant de formaliser les différents chemins de l'infection. De même que la notion de métapopulation s'enrichit de niveaux plus complexes (métacommunautés, etc.), l'utilisation des graphes en épidémiologie n'est pas restreinte au seul cas où un nœud est un hôte. À chaque niveau d'organisation (un hôte, une population, une ville, un pays, etc.), il est possible de formaliser les chemins de transmission par un graphe, et à chaque fois, ces chemins sont ceux empruntés par l'agent infectieux ou le pathogène. Cette notion de graphe simple et ancienne en mathématiques (le problème célèbre des sept ponts de Königsberg est considéré comme l'ancêtre de la topologie) est restée cantonnée durant la première moitié du vingtième siècle aux mathématiques uniquement, et ce n'est que depuis les dernières décennies que cette notion a été, avec succès, utilisée dans des domaines aussi vastes et divers que l'épidémiologie, mais également l'écologie, la biologie cellulaire, les réseaux de communication, etc. Ces domaines ne sont pas stabilisés, comme le montre l'effervescence assez récente des publications s'y rattachant (voir Newman 2003, Strogatz 2001, Solé et coll. 2003). Il n'est pas obligatoire, ni nécessaire, d'utiliser les concepts et méthodes de la théorie des graphes pour travailler en épidémiologie, y compris en modélisation. Comme souvent, il y a plus d'un chemin pour accomplir une tâche ! Cependant, même si le prix à payer est un investissement dans un langage et un formalisme mathématique qui par certains côtés peut sembler abstrait à des biologistes, la récompense est plus qu'à la hauteur de cet investissement : comme le suggère l'exemple simple de l'analogie entre une population d'agents infectieux ou pathogènes et une métapopulation, cette notion de graphe permet de jeter des ponts solides non seulement entre l'épidémiologie végétale (la phytopathologie), animale et humaine, en raisonnant en graphes, chemins, « hubs », réseaux, connectivité, résilience, etc., mais également entre l'épidémiologie et l'écologie, et plus globalement d'éclairer les méthodes et outils en épidé-

miologie comme autant d'exemples utiles pour les systèmes complexes. Il s'agit de comprendre le rôle de la géométrie des réseaux, support de processus dans la formation des patrons ou « pattern » (cf. Chapitre 5), les déclenchements de seuils, etc. Ainsi, la propagation d'une maladie est un processus sur un réseau...

À RETENIR

1. La propagation d'une maladie dans une population peut se modéliser avec la théorie des graphes (**Newman 2003**).
2. La géométrie du réseau de contacts et des infections potentielles entre hôtes influe sur la propagation de la maladie (**Keeling 1999, Eguiluz et Klemm 2002**).
3. Ceci peut être utilisé pour concevoir des moyens et des stratégies de lutte contre certaines épidémies (**Eubank et coll. 2004, Colizza et coll. 2006**).

QUESTIONS DE DISCUSSION

Question 1 : Une hypothèse de ces approches est que la propagation se fait « par contact », par opposition à une propagation « par dispersion ». Ce cadre est bien adapté à l'épidémiologie humaine où chaque individu a effectivement un petit nombre de contacts par lesquels il peut transmettre la maladie. Par contre, il n'est pas toujours adapté à l'épidémiologie végétale, selon l'échelle à laquelle on se place : une spore peut atteindre (avec une probabilité qui dépend de la distance) une très grande zone de l'espace. Quels éléments vous semblent être robustes à une dispersion plus étendue ?

Question 2 : Dans ce chapitre, les exemples et formalismes proposés reposent sur des réseaux fixes, où tant les nœuds que les liens ne varient pas dans le temps. Avez-vous en tête des exemples (classiques) de réseaux où les nœuds et les liens évoluent dans le temps ? Pensez-vous que les maladies vectorielles, *via* le choix du vecteur qui peut être un insecte avec un « comportement » sont un des moyens de construire des graphes adaptatifs ?

Question 3 : On appelle « zoonose » une maladie animale qui se transmet à l'homme, et vice-versa. Or, les animaux, contrairement aux nœuds d'un graphe, se déplacent. Quel pensez-vous être l'impact des migrations des animaux porteurs de la maladie sur sa diffusion ? Comment envisageriez-vous de le formaliser en adaptant légèrement le formalisme où un nœud est un hôte qui a été privilégié dans ce chapitre ?

LECTURES POUR ALLER PLUS LOIN

- Sur les graphes : l'ouvrage de **Beineke et Wilson (1979)** qui, s'il est plutôt mathématique, permet d'évoquer la très grande variété des domaines où la notion de graphe est pertinente.
- En épidémiologie, l'ouvrage de **Diekman, Law et Metz (2000)** qui apporte un panorama très complet sur les rôles des réseaux d'interaction, plus généralement en écologie.
- Sur la simulation des processus de propagation d'épidémie sur réseau, le logiciel **Sispread (Alvarez et coll. 2007)**.

Glossaire

Attachement préférentiel: principe selon lequel deux nœuds d'un graphe ne sont pas reliés par une arête par hasard, et qu'une corrélation existe entre le degré de deux nœuds voisins (positive ou négative).

Chemin: suite de nœuds dont chacun est relié au suivant par un lien. La longueur d'un chemin est alors le nombre d'arêtes qui le constituent.

Coefficient d'agrégation: proportion de cycles de longueur 3 parmi l'ensemble des chemins de longueur 2.

Connexe: un graphe est connexe si deux nœuds quelconques sont toujours reliés par un chemin.

Cycle: chemin dont le premier et le dernier nœud sont identiques.

Degré d'un nœud: taille de son voisinage.

Distribution des degrés (loi de): loi de probabilité sur le degré d'un nœud choisi arbitrairement dans un graphe. Peut désigner aussi l'histogramme des degrés observés sur un graphe.

Graphe: objet mathématique formé d'un ensemble de sites appelés nœuds et d'un ensemble de liens entre deux nœuds.

Hub: dans un graphe, un nœud fortement connecté (de grand degré).

Métacommunauté: ensemble fini de patches à l'intérieur desquels évolue une communauté (espèces différentes partageant un même habitat) et entre lesquels des flux (individus, propagules, gènes) sont possibles.

Métapopulation: ensemble fini de patches à l'intérieur desquels évolue une population (en général la même pour

tous les patches) et entre lesquels des flux (propagules, gènes) sont possibles.

Méthodes variationnelles: méthodes pour l'approximation d'un modèle sur graphe complexe (dynamique ou statique), qui consiste à ignorer certaines interactions entre individus ou groupes d'individus. Lorsque l'espace est continu, ces méthodes sont connues sous le nom de méthodes de fermeture des moments.

Modèles spatialement explicites: famille de modèles où chaque individu est associé à un emplacement dans l'espace et où la dynamique de chaque individu est représentée, ainsi que les conséquences des interactions entre les individus.

Paire (de nœuds): deux nœuds du graphe qui sont reliés par une arête.

Processus de contact: processus sur graphe à deux états (sain/infecté) pour lequel un nœud sain évolue vers l'état infecté selon un taux proportionnel au nombre de ses voisins infectés et avec guérison spontanée avec un taux fixe.

Propagation par contact: mode de propagation d'un agent infection, uniquement par contact direct entre hôtes.

Système de particules en interaction: processus stochastique décrivant l'évolution de l'état d'un ensemble de particules disposées sur un ensemble de nœuds, à partir de règles locales de transition. Seul l'état des nœuds voisins intervient dans l'évolution d'un nœud.

Triplet (de nœuds): trois nœuds du graphe formant un chemin de longueur 2.

Voisinage d'un nœud: ensemble des nœuds auquel le nœud considéré est relié par un lien.

Références

- Alvarez, F. P., Crépey, P., Barthélemy, M. et Valleron, A.-J. (2007). Sispread: a software to simulate infectious diseases spreading on contact networks. *Methods of Information in Medicine* 46: 19-26.
- Anderson, R. M. et May R. M. (1991). *Infectious diseases of humans: Dynamics and control*. Oxford Science Publications, Oxford.
- Auerbach, D. M., Darrow, W. W., Jaffe, H. W. et Curran, J. W. (1984). Cluster of cases of the acquired immune deficiency syndrome. Patients linked by sexual contact. *American Journal of Medicine* 76: 487-492.
- Barabási, A. et Albert, R. (1999). Emergence of scaling in random networks. *Science* 286: 509-512.
- Barabasi, A. L., Dezso, Z., Ravasz, E., Yook, S. H. et Oltvai, Z. (2002). Scale-free and hierarchical structures in complex networks. *Modeling of Complex Systems: Seventh Granada Lectures*, Spain.
- Beineke, L.W., et Wilson, R.J. (1979). *Applications of graph theory*. London, Academic Press.
- Bergé, C. (1985). *Graphes*. Gauthier-Villars.
- Bollobás, B. (1998). *Modern graph theory*. New York: Springer-Verlag.
- Colizza, V., Barrat, A., Barthélemy, M. et Vespignani, A. (2006). The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 103: 2015-2020.
- Colizza, V., Barrat A., Barthelemy M., Valleron, A.-J. et Vespignani, A. (2007). Modeling the worldwide spread of pandemic influenza: Baseline case and containment interventions. *PLoS Medicine* 4: e13.
- Cox, N. J. et Subbarao, K. (2000). Global epidemiology of influenza: past and present. *Annual Review of Medicine* 51: 407-421.
- Dieckmann, U., Law, R. et Metz, J.A.J. editors (2000). *The Geometry of Ecological Interactions: Simplifying Spatial Complexity*. Cambridge Studies in Adaptive Dynamics. Cambridge University Press, UK.
- Diestel, R. (1997). *Graph theory. Graduate Texts in Mathematics*. New-York, Springer-Verlag.
- Durrett, R. et Levin, S. (1994). The importance of being discrete (and spatial). *Theoretical Population Biology* 46: 363-394.
- Eam, D. J. D., Dushoff, J. et Levin, S. A. (2002). Ecology and evolution of the flu. *Trends in Ecology and Evolution* 17: 334-340.
- Eguíluz, V. et Klemm, K. (2002). Epidemic threshold in structured scale-free networks. *Physical Review Letters* 89 (10).
- Eubank, S., Guclu, H., Kumar, V. S. A., Marathe, M. V., Srinivasan, A., Toroczkai, Z. et Wang, N. (2004). Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature* 429: 180-184.
- Ferrari, M. J., Bansal, S., Meyers, L. A. et Bjørnstad, O. N. (2006). Network frailty and the geometry of herd immunity. *Proceedings of the Royal Society of London Ser. B* 273: 2743-2748.
- Franc, A. (2004). Metapopulation dynamics as a contact process on a graph. *Ecological Complexity* 1: 49-63.

- Filipe, J. et Gibson, G. (1998). Studying and approximating spatio-temporal models for epidemic spread and control. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Ser. B*: 353: 2153-2162.
- Harris, T.E. (1974). Contact interactions on a lattice. *Annals of Probability* 2: 969-988.
- Hufnagel, L., Brockmann, D. et Geisel, T. (2004). Forecast and control of epidemics in a globalized world. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 101: 15124-15129.
- Jeger, M., Pautasso, M., Holdenrieder, O. et Shaw, M. (2007). Modelling disease spread and control in networks: implication for plant sciences. *New Phytologist* 174: 279-297.
- Jensen, T.R. et Toft, B. (1995). *Graph Coloring Problems*. Wiley, New York.
- Keeling, M. (1999). The effects of local spatial structure on epidemiological invasions. *Proceedings of the Royal Society of London Ser. B* 266: 859-867.
- Keeling, M. J., Woolhouse, M. E., Shaw, D.J., Matthews, L., Chase-Topping, M., Haydon, D.T., Comell, 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.
- Keeling, M. J., Woolhouse, M. E. J., May, R. M., Davies, G. et Grenfell, B.T. (2003). Modelling vaccination strategies against Foot and Mouth disease. *Nature* 421:136-142.
- Keeling, M. (2005). The implications of network structure for epidemic dynamics. *Theoretical Population Biology* 67: 1-8.
- Klov Dahl, A. S. (1985). Social networks and the spread of infectious diseases: the AIDS example. *Social Science & Medicine* 21:1203-1216.
- Liggett, T.M. (1985). *Interacting Particle Systems*. Springer, New York
- Lofgren, E., Fefferman, N. H., Naumov, Y. N., Gorski, J. et Naumova, E. N. (2007). Influenza Seasonality: Underlying Causes and Modeling Theories. *Journal of Virology* 81: 5429-5436.
- Lucas, E. (1921). *Récréations Mathématiques IV*, Paris.
- Mollison, D. et Kuulasmaa, K. (1985). Spatial epidemic models: theory and simulations. In: *Population dynamics of rabies in wildlife* (Chapter 12), Academic Press, pp. 291-309.
- Newman, M.E.J. (2002). The spread of epidemic disease on networks. *Physical Review E* 66 (1).
- Newman, M.E.J. (2003). The structure and function of complex networks. *SIAM Reviews* 45: 167-256.
- Peyrard, N., Dieckmann, U. et Franc, A. (2008). Long-range correlations improve understanding the influence of network structure on contact dynamics. *Theoretical Population Biology* 73: 383-394.
- Proulx, S., Promislow, D. et Phillips, P. (2005). Network thinking in ecology and evolution. *Trends in Ecology and Evolution* 20: 345-353.
- Pastor-Satorras, R., Vespignani, A. (2001). Epidemic spreading in scale-free networks. *Physical Review Letters* 86 (4).
- Shannon, C. E. (1948). A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal* 27: 379-423.
- Skowronski, D. M., Astell, C., Brunham, R. C., Low, D. E., Petric, M., Roper, R. L., Talbot, P. J., Tam, T. et Babiuk, L. (2005). Severe acute respiratory syndrome (SARS): a year in review. *Annual Review of Medicine* 56: 357-381.
- Solé, R. V., Ferrer-Cancho, R., Montoya, J. M. et Valverde, S. (2003). Selection, Tinkering and Emergence in Complex Networks. *Complexity*, 8(1):20-33.
- Strogatz, S. H. (2001). Exploring Complex Networks. *Nature* 410:268-275.

Watts, D. J. et Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of "small-world" networks. *Nature* **393**: 440-442.

Weaver, W. (1948). Science and Complexity, *American Scientist* **36**: 536

World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network (2005). Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerging Infectious Diseases* **11**: 1515-1521.

Franc A., Peyrard N., Roche Benjamin. (2009).

Propagation d'agents pathogènes dans les réseaux.

In : Guégan Jean-François (ed.), Choisy Marc (ed.). Introduction à l'épidémiologie intégrative des maladies infectieuses et parasitaires. Bruxelles : De Boeck, 81-116.

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