Mathématiques
et
Maladies infectieuses

G. Sallet [1]

[1]UPVM
IRD & INRIA

Math en Jeans

Math et Maladies

Une **maladie infectieuse** est une maladie provoquée par la transmission d'un micro-organisme : virus, bactérie, parasite, champignon, levure.

Exemples :

- Tuberculose
- Maladie de Lyme
- Dengue, Chikungunya
- Hépatite B
- Paludisme
- VIH SIDA

Math et Maladies

Épidémiologie :

L'épidémiologie est l'étude de la distribution des maladies chez l'homme et des facteurs qui les influencent. Autrement dit c'est l'étude des épidémies et des facteurs qui pourraient les causer.
Elle vise à la compréhension des causes des maladies et à l'amélioration de leur traitement et moyens de prévention.

Le rapport avec les Maths ?

Math et Maladies

Le rapport avec les Maths :

On travaille sur des données (épidémie : nombre de malades, temps de guérison, pourcentage de mortalité . . .) ; autrement dit des chiffres

On modélise : convertir un problème concret, issu du monde réel, en un problème de nature mathématique.

Résoudre ce problème, c'est à dire analyser le modèle, cela peut permettre de comprendre, de prédire, d'agir . . .

Math et Maladies

Tout cela est très abstrait : on va prendre des exemples.

Math et Maladies

Mais avant, des citations d'un médecin :

Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872) est le fondateur de la ≪méthode numérique≫. Il enseigne à Paris, identifie la typhoïde, décrit la phtisie après Laennec.

Math et Maladies

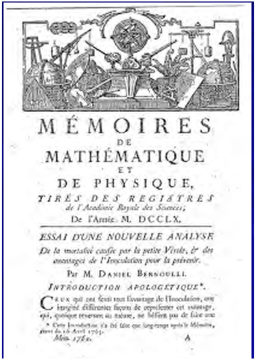
≪le médecin n'oubliera pas que les expressions : plus, beaucoup, moins, souvent, ne signifient rien, qu'il faut **compter** en médecine pour sortir du vague, que c'est un des moyens dont on ne saurait faire abstraction dans la recherche de la vérité≫.

≪Sans l'aide de la statistique, déclare-t-il devant l'académie de médecine, rien qui ressemble à une véritable science médicale n'est possible≫

Historique

En 1760 Daniel Bernoulli présente à l'académie des sciences un mémoire sur l'avantage de l'inoculation de la variole.

Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir
Mémoires de l'Académie Royale des sciences de Paris 1760.



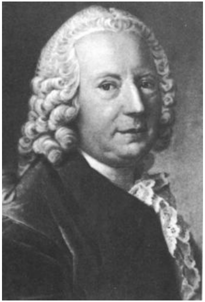
MÉMOIRES
DE
MATHÉMATIQUE
ET
DE PHYSIQUE,
TIRÉS DES REGISTRES de l'Académie Royale des Sciences;
De l'Année M. DCCLX.

ESSAI D'UNE NOUVELLE ANALYSE
De la mortalité causée par la petite Vérole, & des avantages de l'Inoculation pour la prévenir.
Par M. DANIEL BERNOULLI.
INTRODUCTION APOLOGÉTIQUE.*

CEUX qui ont écrit sur l'avantage de l'Inoculation, ont imaginé différentes façons de représenter cet avantage, qui, quoique revenant au même, ne laissent pas de faire une

Mém. 1760. A

Historique



Daniel Bernoulli (1700 - 1782) est un médecin, physicien et mathématicien suisse. C'est le fils de Jean Bernoulli et le neveu de Jacques Bernoulli.

Les Bernoulli forment une dynastie de mathématiciens.

Historique

La petite vérole, c'est la variole, maladie infectieuse d'origine virale, très contagieuse et épidémique. La variole était un fléau redoutable et redouté.

Elle tuait un malade sur cinq (chez les adultes, près d'un malade sur trois). Quand elle ne tuait pas, elle laissait souvent un visage grêlé, défiguré à vie. Elle est toujours restée hors de portée d'un traitement efficace.

Historique

Historique

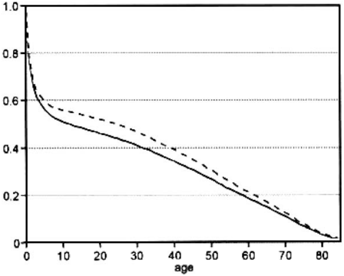
Dès le XIe siècle, les Chinois pratiquaient la variolisation : il s'agissait d'inoculer une forme, que l'on espérait peu virulente de la maladie, par scarification avec le contenu de la substance suppurant des vésicules d'un malade.

Le résultat est cependant risqué, le taux de mortalité pouvait atteindre 1 ou 2 %

La technique est importée en occident au début du XVIIIe siècle, par Lady Mary Wortley Montagu, femme de l'ambassadeur de Grande-Bretagne en Turquie

Historique

Daniel Bernoulli montre que l'inoculation, malgré les dangers qu'elle présentait, ferait passer l'espérance de vie de 26 ans 7 mois à 29 ans 9 mois.



Pour cela, il utilise le calcul différentiel développé par Leibniz et Newton (autour de 1670)

Pour son calcul, Daniel Bernoulli avait utilisé la table de mortalité dont il disposait, celle de la ville de BRESLAU, établie par Halley (ami de Newton).

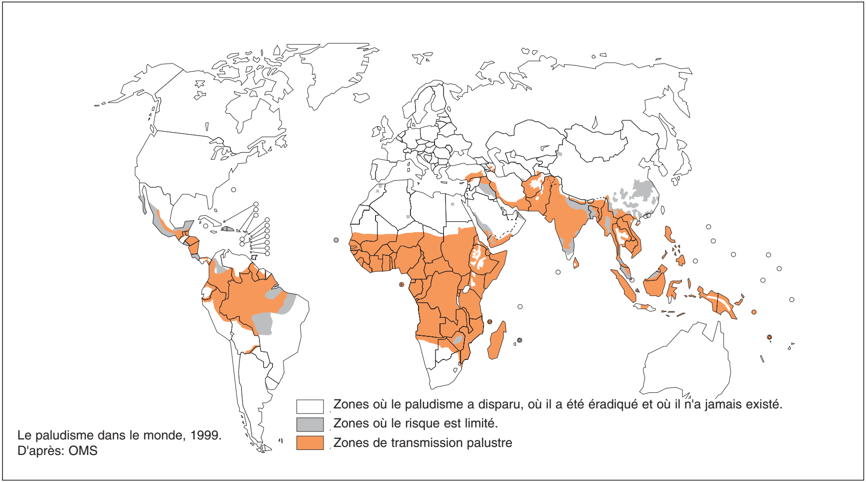
Paludisme

Le paludisme tue un enfant toutes les 30 secondes en Afrique et entre 1 et 3 millions de personnes par an, selon les estimations de l'OMS.

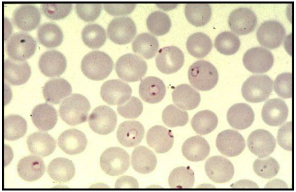
Deux milliards d'individus, soit 40% de la population mondiale, sont exposés et on estime à 500 millions le nombre de cas cliniques survenant chaque année

Le paludisme est une maladie pouvant être mortelle.Il est dû à des parasites transmis par les piqûres de moustiques infectés.

Paludisme


Zones où le paludisme a disparu, où il a été éradiqué et où il n'a jamais existé.
Zones où le risque est limité.
Zones de transmission palustre
Le paludisme dans le monde, 1999.
D'après: OMS

Une courte introduction

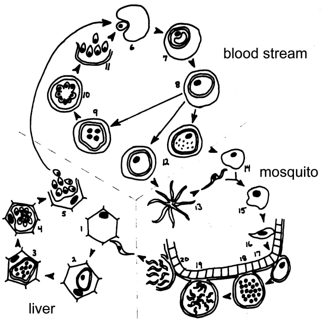


Biologie

- Le paludisme est transmis par un moustique du genre *Anopheles*.
- La paludisme chez l'humain est du à un parasite du genre *Plasmodium*, plus précisément *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* and *P.ovale*
- Le plus dangereux est *Plasmodium falciparum* qui est une cause importante de mortalité infantile

Une courte introduction

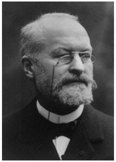
Cycle



Biologie

- Un sporozoïte est injecté dans le sang périphérique par un moustique infecté.
- Les parasites se développent chez l'homme, dans le cycle certains deviennent des gamétocytes en attente d'être ingéré par un moustique
- Le parasite se développe chez le moustique et envahit les glandes salivaires terminant ainsi le cycle

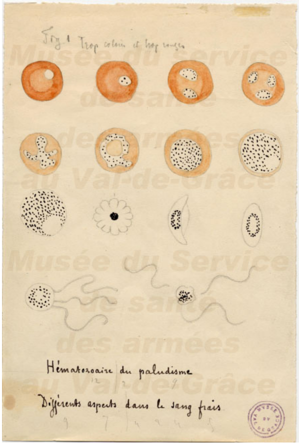
Une courte histoire



- A l'origine on pensait que le paludisme était causé par le mauvais air des marais ("malaria" en Italien). Les découvertes de Louis Pasteur montrant que la plupart des maladies étaient causées par des germes firent que l'hypothèse d'une cause d'origine microbienne pour le paludisme devint attractive
- Laveran, un médecin militaire du Service de Santé des Armées, découvrit en 1880 le protozoaire responsable de l' infection.
- Laveran reçu le prix Nobel de physiologie et médecine en 1908

Une courte histoire

Illustration par Laveran des différents stades du parasites. La dernière ligne présente un gamétocytes mâle présentant une exflagellation"

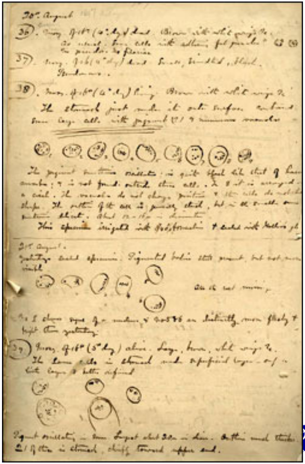


Une courte histoire

- Ross entre au service médical de l'armée des Indes en 1881
- En 1894 il décide de conduire des expériences en Indes pour prouver les hypothèses de Laveran et Manson que les moustiques sont les vecteurs du paludisme.
- En 1897 Ross réussit à mettre en évidence le cycle du parasite dans le moustique.
- R.Ross reçoit le prix Nobel de physiologie et médecine en 1902

Une courte histoire

La page du carnet de note de Ross, enregistrant sa découverte du moustique de la Malaria, 20 August 1897.



Le Modèle de Ross

Si Ronald Ross est connu comme l'inventeur de la transmission du paludisme par les moustiques, il disait lui-même :

> *De mon propre avis mon résultat principal a été d'établir la loi mathématique des épidémies*

- Lors du début du XXème siècle, Ross s'est constamment battu pour établir l'acceptation de ce qu'il appelait son théorème du moustique
- Ce théorème disait que la réduction de la population des moustiques était un moyen de combattre le paludisme
- Cette affirmation était combattue alors sur la base qu'il était impossible de débarrasser une région de tout ses moustiques :
- Il est impossible d'éradiquer la population des moustiques (Ross l'admettait), Donc il y aura toujours des moustiques, donc la transmission du paludisme continuera, par conséquent le contrôle de la population vectorielle est une perte de temps et d'argent. (Ross était en désaccord)

Modèle de Ross

- L'erreur d'un tel raisonnement est maintenant bien clair, mais sa réfutation demande une justification quantitative (mathématique)
- C'est cette nécessité de convaincre que le contrôle des moustiques est une mesure de santé publique efficace qui a conduit Ross a son modèle .
- Personne n'était en meilleure position que Ross : médecin, mathématicien et épidémiologiste.
- Ross a bâti un modèle qui prédisait qu'en dessous d'un certain seuil critique pour la population des moustiques le paludisme disparaîtrait de lui-même.

Modèle de Ross

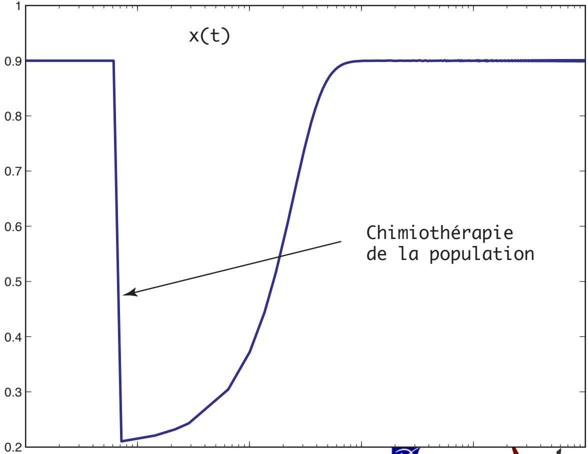
Ross a proposé plusieurs modèles. Il a défini un paramètre qui s'appelle la capacité vectorielle.
Ce paramètre caractérise la situation locale en terme d'humains et de moustiques. Avec ce modèle on obtient les courbes suivantes
On obtient ce que l'on appelle une équation différentielle

$$\dot{x} = C\,x\left((1-\frac{r}{C})-x\right)$$

Cela se résout à l'aide d'un ordinateur.
On peut tester des diverses stratégies de lutte

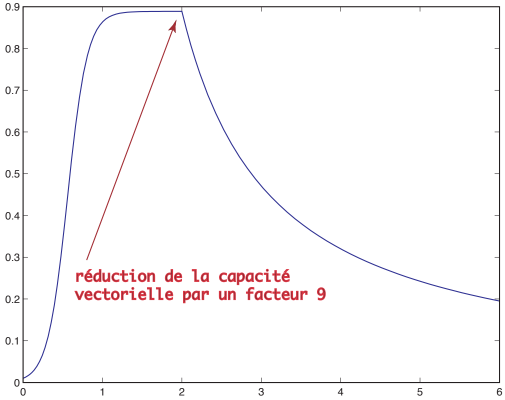
Modèle de Ross

réduction de la prévalence ponctuellement par traitement de la population.



Modèle de Ross

réduction de la capacité vectorielle par lutte anti-moustique



Modèle de Ross

- Tout d'abord une réduction importante de la prévalence, par exemple par une chimiothérapie générale, sans incidence sur la capacité vectorielle s'accompagne progressivement d'un retour du taux de prévalence des infecté à son niveau initial et
- une diminution de la capacité vectorielle instantanée, sans aller en dessous du seuil critique, s'accompagne d'une diminution plus ou moins rapide du taux de prévalence des infectés jusqu'à atteindre un nouveau niveau d'équilibre. (dans l'exemple on passe de $0,9$ à à $0,1$)

Une citation de Ross

A vrai dire, l'épidémiologie, considérée, comme l'étude de la variation des maladies avec le temps et avec les lieux géographiques, **doit** *être abordée mathématiquement, quel que soit le nombre de variables impliquées, si l'on veut l'approcher de façon scientifique.*

Dire qu'une maladie dépend de certains facteurs ce n'est pas dire grand chose, sans que l'on puisse avoir une estimation de quelle façon chaque facteur influence quantitativement le résultat global.

Enfin la méthode mathématique n'est pas autre chose que l'application d'un raisonnement soigneux au problème considéré.

Reed-Frost

Dans les années 1920 deux chercheurs de l'université John Hopkins, Loweel Reed et Wade Hampton Frost, développent ce qui est maintenant appelé le modèle Reed-Frost. On peut écouter la conférence en anglais sur youTube

`http://biostat.jhsph.edu/~nreich/reed.html`

Ce modèle a pour objectif de répondre à ce type de question :
On introduit un individu infectieux dans une population : que va-t-il se passer ?

- Par exemple dans un collège de 400 élèves, arrive un élève qui a la rougeole.
- 50 élèves sur 400 sont vaccinés
- Que va-t-il se passer ?

Modélisation

Modéliser, c'est convertir un problème concret, issu du monde réel, en termes de nature mathématique. Il y a plusieurs étapes

- retenir des hypothèses (souvent simplificatrices)
- mettre en équation
- Résoudre(si possible), simuler
- Analyser

Modélisation

La population est divisée en trois groupes

- Susceptibles
- Infectieux
- Immunisés

Modélisation

- La population est considérée comme homogène : chaque individu a la même probabilité de rencontrer un autre individu
- L'infection se fait d'individu à individu par contact
- Chaque individu infectieux, guéri et devient immunisé en une unité de temps. L'immunité est permanente.
- Chaque individu contaminé devient infectieux après une unité de temps
- La probabilité de contact de deux individus est p. Elle est indépendante des individus.

Modélisation

On note le passage du temps

$$0, 1, \cdots, t, t+1, \cdots$$

S_t, I_t,R_t sont respectivement le nombre d'individus susceptibles, infectieux, ≪removed≫ au temps t

Mise en équation

On va calculer le nombre d'infectieux à l'étape $t+1$

Un infectieux à l'étape $t+1$ est un susceptible qui a ≪rencontré≫ un infectieux des I_t

Rencontrer un individu a la probabilité p, ne pas le rencontrer est donc $1-p$.
La probabilité pour un susceptible de ne pas rencontrer les I_t infectieux est donc le produit

$$\overbrace{(1-p)\,(1-p)\,\cdots\,(1-p)}^{I_t} = (1-p)^{I_t}$$

Rencontrer au moins un infectieux, devenir infectieux au temps $t+1$, a pour probabilité

$$1-(1-p)^{I_t}$$

Mise en équation

On vient de voir que rencontrer au moins un infectieux, autrement dit devenir infectieux au temps $t+1$, a pour probabilité

$$1-(1-p)^{I_t}$$

Ceci c'est pour un individu.
Pour les S_t susceptibles, on aura $\left(1-(1-p)^{I_t}\right)\, S_t$ ≪mauvaises rencontres≫.
Par conséquent le nombre I_{t+1} vaut

$$I_{t+1} = \left(1-(1-p)^{I_t}\right)\, S_t$$

Modèle Reed-Frost

Finalement

$$\begin{cases} I_{n+1} = & \left(1-(1-p)^{I_n}\right)\, S_n \\ S_{n+1} = & S_n - I_{n+1} = (1-p)^{I_n}\, S_n \\ R_{n+1} = & R_n + I_n \end{cases} \tag{1}$$

Cela se simule facilement. Ici avec Scilab (logiciel libre) et même avec Excel ou son clone libre Open Office

Modèle Reed-Frost

$$\begin{cases} I_{n+1} = & \left(1-(1-p)^{I_n}\right)\, S_n \\ \\ S_{n+1} = & S_n - I_{n+1} = (1-p)^{I_n}\, S_n \\ \\ R_{n+1} = & R_n + I_n \end{cases} \qquad (2)$$

On explique à l'ordinateur comment calculer S_{n+1}, I_{n+1} et R_{n+1} quand on connaît les valeurs au temps précédent S_n, I_n et R_n.
On pose $X(1) = S_n$, $X(2) = I_n$, $X(3) = R_n$ et
$Y(1) = S_{n+1}$, $Y(2) = I_{n+1}$, $Y(3) = R_{n+1}$

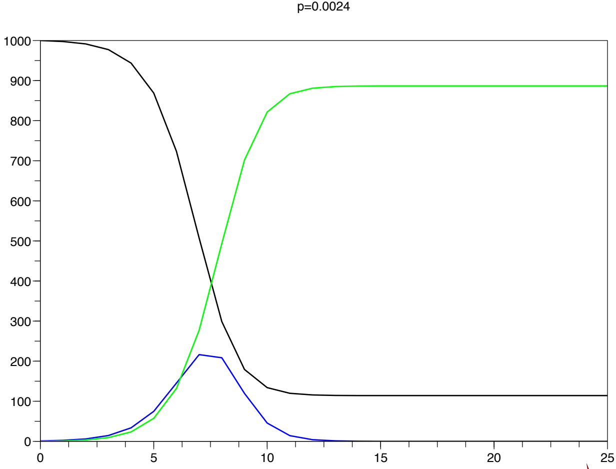
```
function Y=ReedFrost(n,X,p)
Y(1)=(1-p)^X(2)*X(1)
Y(2)=Y(1)-X(1)
Y(3)=X(2)+X(3)
endfunction
```

Modèle Reed-Frost

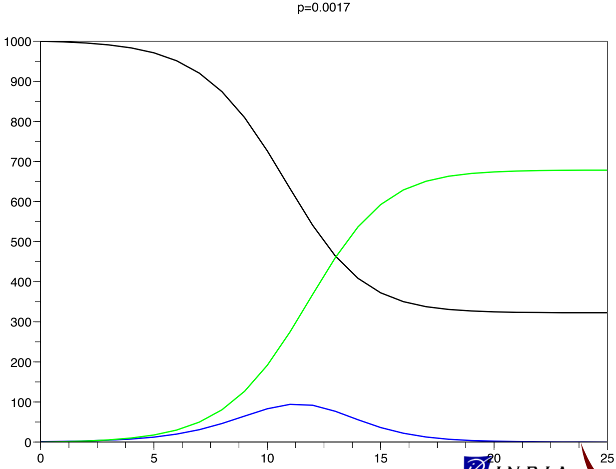
On va faire varier la probabilité p de 0.0005 à 0.004. On part de la condition initiale $X_0 = [1000; 1; 0]$ et on simule sur 25 pas de temps. Voici deux courbes obtenues parmi les 10

Modèle Reed-Frost

S en noir, I en bleu, R en vert



Modèle Reed-Frost



Kermack et MacKendrick

Ce modèle est du à Kermack et McKendrick en 1927. Nous en présentons la version discrète.
A.G. McKendrick était un médecin militaire de l'armée britannique. Il a servi sous les ordres de Ronald Ross en 1901 en Sierra Leone durant une campagne anti-paludique.
Ross a encouragé le jeune McKendrick a appliquer les techniques mathématiques aux problèmes médicaux.
En 1911, Ross écrivait à McKendrick

> *Nous finirons par établir une nouvelle science. Mais tout d'abord vous et moi devons ouvrir la porte, ainsi n'importe qui pourra ensuite entrer s'il le désire.*

Kermack et MacKendrick

La différence avec Reed-Frost c'est que dans l'intervalle de temps, seule une proportion déterminée d'infectieux va guérir et s'immuniser.
On fait l'hypothèse que l'apparition des nouveaux cas d'infectieux est proportionnelle au nombre de susceptible et d'infectieux.
C'est la loi d'action de masse. Le cœfficient de proportionnalité est noté β. Il mesure la «contagiosité». On fait le bilan de ce qui rentre et sort des compartiments

$$\text{nouveaux cas apparaissant} = \beta \, S_n \, I_n$$

On note γ la vitesse de guérison

$$\text{les guéris } = \gamma \, I_n$$

Kermack et MacKendrick

$$\begin{array}{c} S_n \\ \text{susceptibles} \end{array} \xrightarrow{\beta\, I_n} \begin{array}{c} I_n \\ \text{infectieux} \end{array} \xrightarrow{\gamma} \begin{array}{c} R_n \\ \text{removed} \end{array}$$

$$\begin{cases} S_{n+1} = & S_n - \beta\, S_n\, I_n \\ I_{n+1} = & I_n + \beta\, S_n\, I_n - \gamma\, I_n \\ R_{n+1} = & R_n + \gamma\, I_n \end{cases}$$

Kermack et MacKendrick

$$\left\{ \begin{array}{rcl} S_{n+1} & = & S_n - \beta\, S_n\, I_n \\ I_{n+1} & = & I_n + \beta\, S_n\, I_n - \gamma\, I_n \\ R_{n+1} & = & R_n + \gamma\, I_n \end{array} \right.$$

L'épidémie se développera si le nombre d'infectés augmente. Soit

$$I_{n+1} > I_n$$

soit encore

$$\beta\, S_n\, I_n > \gamma\, I_n$$

On simplifie par I_n, un nombre positif

$$\beta\, S_n > \gamma$$

Il faut qu'il y ait suffisamment de susceptibles

$$\boxed{S_n > \frac{\gamma}{\beta}}$$

Théorème du seuil

Theorem

Il n' y aura pas d'épidémie si

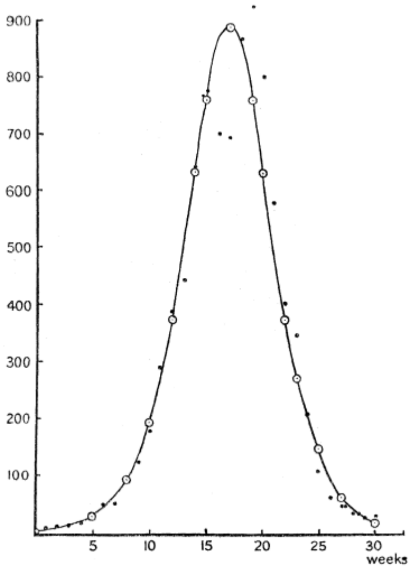
$$S_0 < \frac{\gamma}{\beta}$$

Peste à Bombay

Il y a eu une épidémie de Peste à Bombay de décembre 1905 à juillet 1906. Kermack et MacKendrick se sont servis des données de cette épidémie pour tester leur modèle.

Ils ont ajustés les paramètres. Autrement dit ils ont cherché quels sont les meilleurs β et γ pour représenter l'épidémie.

Peste à Bombay



Vaccination

On suppose que l'on a vacciné un pourcentage p de la population, avant l'apparition d'infectieux. La population de susceptibles sont ceux qui ne sont pas vaccinés soit

$$(1-p)\,S_0$$

Les immunisés, vaccinés ne changent pas de statut.
Pour ne pas avoir d'épidémie, il faut

$$(1-p)\,S_0 < \frac{\gamma}{\beta}$$

Soit

$$p > 1 - \frac{\gamma}{\beta\,S_0}$$

Plus la maladie sera contagieuse et plus il faudra que le taux de vaccination soit élevé.
Il n'est pas nécessaire de vacciner tout le monde !

Vaccination

Le modèle prédit que même si tout le monde n'est pas vacciné, une épidémie n'apparaîtra pas, à condition que l'on ait un taux de vacciné suffisant.

Par exemple pour la variole on a estimé que dans le monde $\frac{\gamma}{\beta\, S_0} \approx 0.33$

Il faut donc que $p > 1 - 0.33$. IL suffit de vacciner par sécurité 75% (en théorie 67%) de la population. La variole a été été éradiquée.

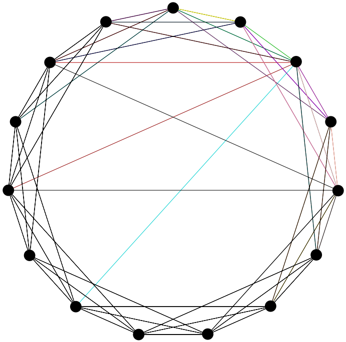
Cela veut dire que ceux qui rencontreront des infectés, qui ne seront pas vaccinés, pourront contracter la maladie. Mais les cas ne deviendront pas plus nombreux. L'épidémie ne se déclenchera pas.

La population globalement est protégée. cela s'appelle l'immunité grégaire (ou immunité de groupe).

Simulations

Recherches menée conjointement à l'UPVM, INRIA et IRD.

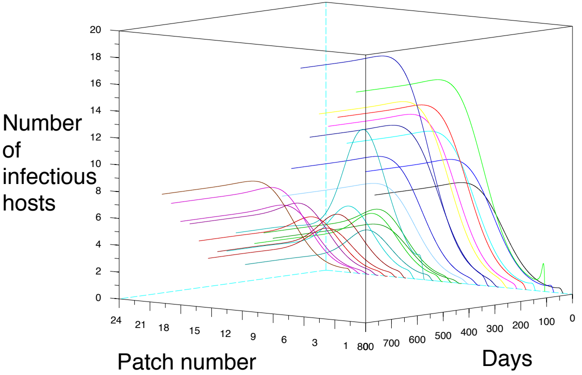
Un modèle small world de 15 patches



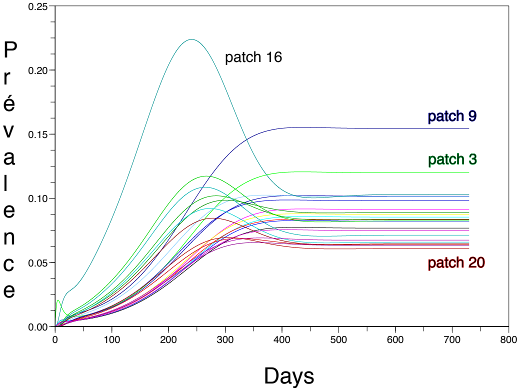
300 moustiques uniquement sur les sites 3, 9, 16

$\mathcal{R}_0 = 3.2679179$

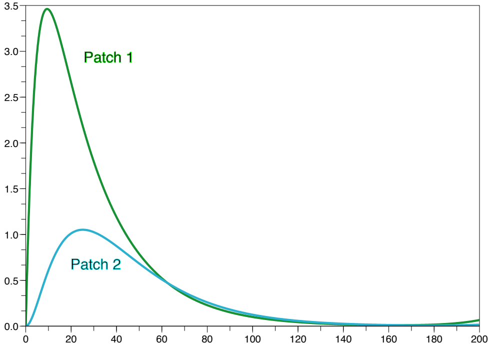
Simulations



Simulations



Simulations

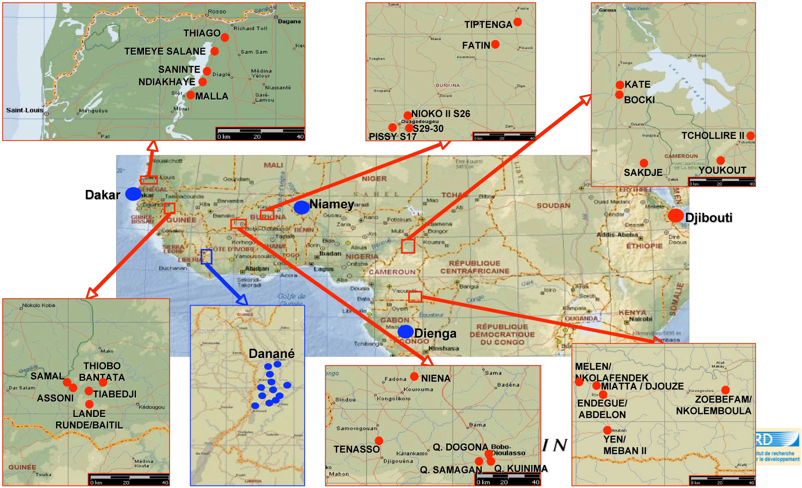


Autres recherches

- Hépatite B en Afrique
- Bilharziose et essais vaccinaux
- Modélisation de la résistance aux médicaments antipaludiques des parasites.
- Mécanisme d'apparition de la résistance

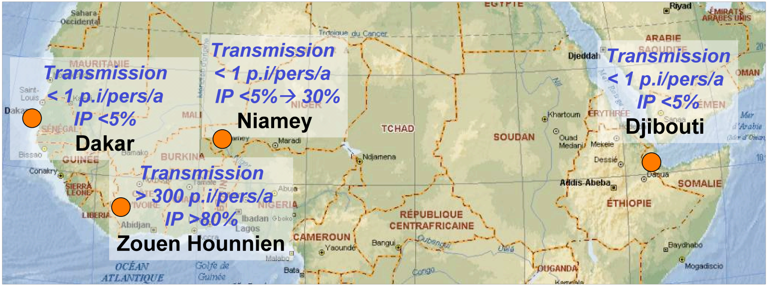
Populations plasmodiales

Sites étudiés – programme DYNAPOP – PAL+/DGA



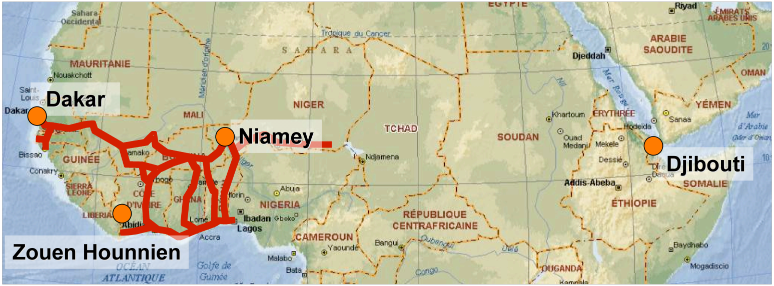
Populations plasmodiales

Voici des sites avec les données de transmission (EIR) et la prévalence des infections (IP)



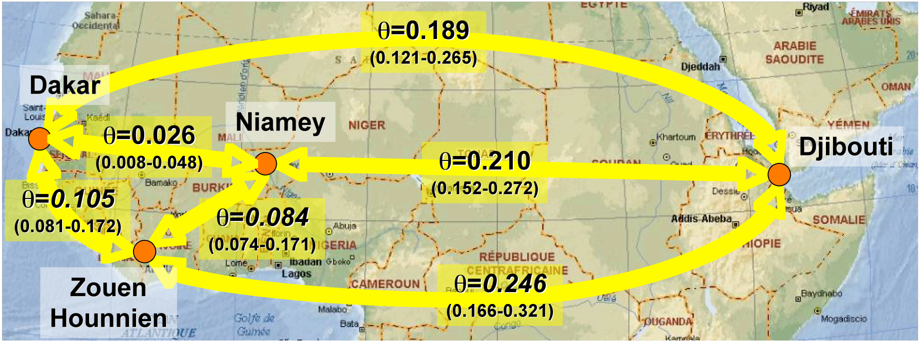
Populations plasmodiales

Les réseaux routiers



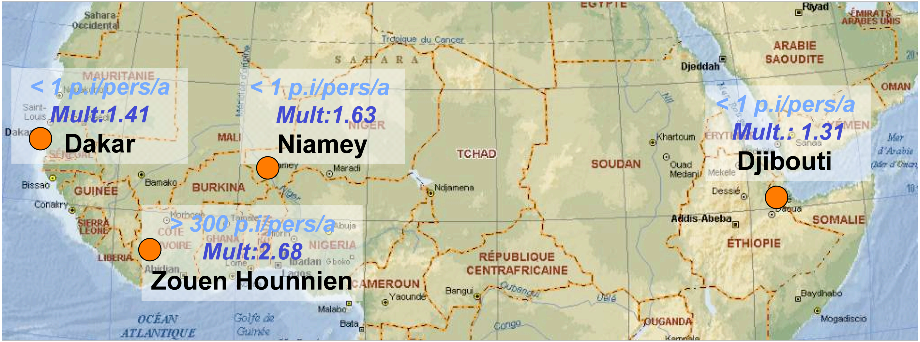
Populations plasmodiales

$\theta = F_{st}$ statistiques F de Wright, mesure le déficit dû à la différentiation entre sous-populations. Les mesures sont sur des microsatellites non soumis à sélection.



0	Pas de divergence
<0.05	Differentiation génétique négligeable
0.05-0.15	Modérée
0.15-0.25	Importante
>0.25	Populations très structurées

Populations plasmodiales



En savoir plus

Un site sur l'épidémiologie, écrit par un médecin qui a lutté contre la maladie du sommeil et le paludisme
Tropiques de Jean Dutertre
`http://pagesperso-orange.fr/jdtr/`