

MODELISATION DES DONNEES EXPERIMENTALES « KENYA 2 »

APPROCHES PAR LES MODELES MATRICIELS EN TEMPS DISCRET

1. L'EXPERIMENTATION « KENYA 2 » ET LES DONNEES DISPONIBLES

L'expérimentation « Kenya 2 » se résume de la manière suivante : 41 animaux sains et susceptibles ont été placés, dans un bâtiment clos, avec 5 animaux infectés par intubation et ayant déclaré la Ppcb. L'un des objectifs de cette expérimentation était de décrire l'évolution sanitaire de cette « population » au cours du temps. L'ensemble de ces animaux a été suivi environ 70 jours. Les animaux décédés en cours d'expérimentation ont été autopsiés. Les animaux survivants à la fin des 70 jours ont ensuite été abattus et autopsiés (les dates d'abattage de ces animaux n'ont pas été disponibles).

Les données disponibles pour l'étude de modélisation ont été reconstituées à dire d'expert, après la fin de l'expérimentation, d'après la taille des séquestres observés lors des autopsies (F. Thiaucourt). Ces données consistent en la description de l'état individuel de chaque animal pour les temps 0 (date du challenge), 24 j, 39 j, 54 j et 69 j (annexe 1).

L'expérimentation « Kenya 2 » complète a concerné, en fait, un total de 120 animaux regroupés dans le même bâtiment (une partie de ces animaux ont été vaccinés). Seules les données concernant les 46 animaux décrits plus haut ont été disponibles pour notre étude de modélisation.

2. LA MODELISATION DE LA DYNAMIQUE DE LA MALADIE DANS LA POPULATION SUIVIE

La population, définie par les 46 animaux suivis, a été décomposée en plusieurs catégories, correspondant aux états sanitaires des animaux :

- S : sain et susceptible ;
- E : infecté mais non encore infectieux ;
- Ici : infecté et infectieux, avec des signes cliniques ;
- Ich : infecté et infectieux, sans signes cliniques ;
- M : mort.

L'objectif de la modélisation était de prédire l'évolution de cette population au cours du temps, représenté par une suite discrète $\{..., t, t+1, t+2, ...\}$. Dans notre étude, le pas de temps choisi a été la journée : $[t, t+1[= 1$ jour. Quatre modèles, notés A, B, C et D, ont été envisagés. Les modèles A, B et C (Fig. 1) se différencient par la manière de représenter le phénomène d'incubation, c'est à dire la transition entre l'état sain S et les états infectieux Ici ou Ich :

- le modèle A suppose, pour un animal, que la durée d'incubation suit une loi exponentielle de paramètre ξ . Il ne représente que le temps moyen, noté τ , passé par les animaux dans l'état incubant E : $\tau = 1 / \xi$. La probabilité de transition de l'état E vers les états infectieux (Ici ou Ich) est $1 / \tau = \xi$ (par exemple Anderson and May 1991 p. 80). Il s'agit de l'approche la plus fréquemment rencontrée dans les modèles épidémiologiques ;

- le modèle B suppose que tous les animaux ont une durée d'incubation fixe, notée τ . Le modèle représente explicitement τ états incubants, identiques et successifs : $E_1, E_2, \dots, E_\tau$.
- le modèle C suppose que la durée d'incubation des animaux suit une loi normale de moyenne τ et de variance σ^2 . Les animaux nouvellement infectés sont répartis parmi un ensemble de « chemins d'incubation », associé chacun à une durée d'incubation donnée. Les probabilités de transition entre l'état S et ces chemins sont calculés d'après la loi normale $N(\tau, \sigma^2)$.

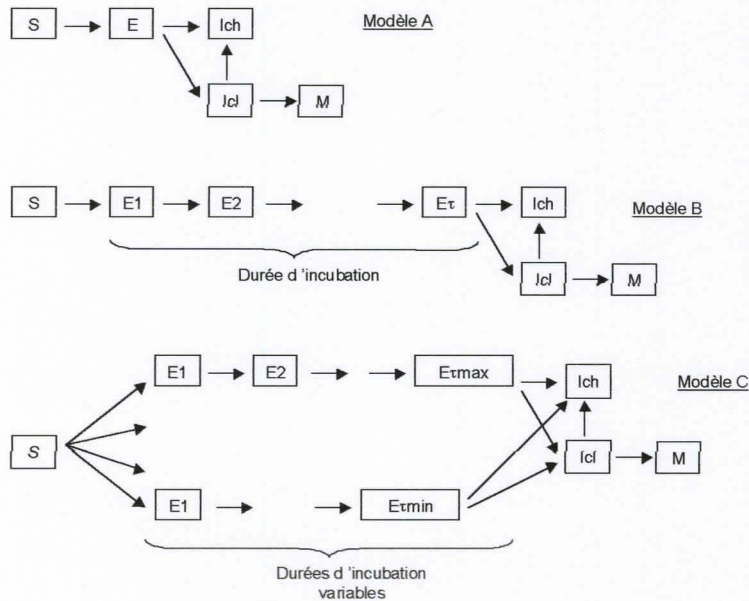


Fig. 1 : Schéma des modèles A, B et C.

Enfin, le modèle D est identique au modèle C, mais suppose en outre que tous les animaux entrant dans l'état Icl, s'ils ne décèdent pas, conservent cet état durant un temps fixe, noté κ . Le modèle représente explicitement κ états Icl, identiques et successifs : Icl1, Icl2, ..., Icl κ .

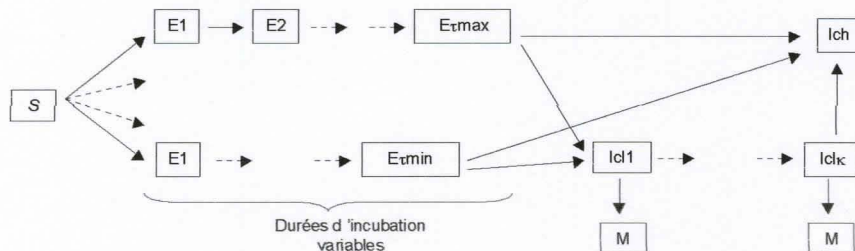


Fig. 2 : Schéma du modèle D.

3. L'ECRITURE MATRICIELLE DES MODELES

Chacun des modèles présentés peut s'écrire sous la forme :

$$\mathbf{x}(t+1) = \mathbf{M}(t) \mathbf{x}(t),$$

où $\mathbf{x}(t)$ est le vecteur d'état de la population au temps t (les composantes de $\mathbf{x}(t)$ représentent les effectifs des animaux présents au temps t dans les différents états sanitaires de la population) et $\mathbf{M}$ la matrice de transition entre les états (les composantes de $\mathbf{M}$ représentent les probabilités de transition entre les états au temps t). La probabilité de transition d'un état I à un état J entre t et $t+1$ est notée p_{JI} si elle est constante avec le temps ou $p_{JI}(t)$ si elle varie à chaque temps t .

3.1. Modèle A

$$\begin{pmatrix} S(t+1) \\ E(t+1) \\ Icl(t+1) \\ Ich(t+1) \\ M(t+1) \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} p_{SS}(t) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ p_{ES}(t) & p_{EE} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & p_{IclE} & p_{IclIcl} & 0 & 0 \\ 0 & p_{IchE} & p_{IchIcl} & 1 & 0 \\ 0 & 0 & p_{MIcl} & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} S(t) \\ E(t) \\ Icl(t) \\ Ich(t) \\ M(t) \end{pmatrix}$$

avec $p_{SS}(t) + p_{ES}(t) = 1$, $p_{EE} + p_{IclE} + p_{IchE} = 1$ et $p_{IclIcl} + p_{IchIcl} + p_{MIcl} = 1$.

3.2. Modèle B : exemple d'une durée d'incubation fixe $\tau = 3$

$$\begin{pmatrix} S(t+1) \\ E1(t+1) \\ E2(t+1) \\ E3(t+1) \\ Icl(t+1) \\ Ich(t+1) \\ M(t+1) \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} p_{SS}(t) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ p_{E1S}(t) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & p_{IclE3} & p_{IclIcl} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & p_{IchE3} & p_{IchIcl} & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & p_{MIcl} & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} S(t) \\ E1(t) \\ E2(t) \\ E3(t) \\ Icl(t) \\ Ich(t) \\ M(t) \end{pmatrix}$$

3.3. Modèle C : exemple d'une durée d'incubation variant de $\tau_{\min} = 2$ à $\tau_{\max} = 4$

Les chemins d'incubations possibles, notés a, b et c, sont :

- E1a $\rightarrow$ E2a ;
- E1b $\rightarrow$ E2b $\rightarrow$ E3b ;
- E1c $\rightarrow$ E2c $\rightarrow$ E3c $\rightarrow$ E4c.

$$\begin{pmatrix} S(t+1) \\ E1a(t+1) \\ E2a(t+1) \\ E1b(t+1) \\ E2b(t+1) \\ E3b(t+1) \\ E1c(t+1) \\ E2c(t+1) \\ E3c(t+1) \\ E4c(t+1) \\ Icl(t+1) \\ Ich(t+1) \\ M(t+1) \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} p_{SS}(t) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ p_{E1aS}(t) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ p_{E1bS}(t) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ p_{E1cS}(t) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & p_{IclE} & 0 & 0 & p_{IclE} & 0 & 0 & 0 & p_{IclE} & p_{IclIcl} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & p_{IchE} & 0 & 0 & p_{IchE} & 0 & 0 & 0 & p_{IchE} & p_{IchIcl} & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & p_{MIcl} & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} S(t) \\ E1a(t) \\ E2a(t) \\ E1b(t) \\ E2b(t) \\ E3b(t) \\ E1c(t) \\ E2c(t) \\ E3c(t) \\ E4c(t) \\ Icl(t) \\ Ich(t) \\ M(t) \end{pmatrix}$$

avec $p_{SS}(t) + p_{E1aS}(t) + p_{E1bS}(t) + p_{E1cS}(t) = 1$. Les probabilités $p_{E1aS}(t)$, $p_{E1bS}(t)$ et $p_{E1cS}(t)$ déterminent la distribution des nouvelles infections parmi les différents chemins d'incubation. Leur valeur est fixée d'après une loi normale (cf. plus bas).

3.4. Modèle D : exemple d'une durée d'incubation variant de $\tau_{\min} = 2$ à $\tau_{\max} = 4$ et d'une durée de l'état Icl fixe de $\kappa = 4$

Le vecteur d'état de la population est :

$$(S(t) \ E1a(t) \ E2a(t) \ E1b(t) \ E2b(t) \ E3b(t) \ E1c(t) \ E2c(t) \ E3c(t) \ E4c(t) \ Icl1(t) \ Icl2(t) \ Icl3(t) \ Icl4(t) \ Ich(t) \ M(t))'$$

La matrice de transition **M** est construite selon les mêmes principes que ceux des modèles B et C.

4. LA DEFINITION DES PROBABILITES DE TRANSITION DANS LES MODELES A, B, C ET D

4.1. La transition $S \rightarrow E$

La probabilité d'infection (transition de l'état sain vers un état incubant) est $p_{ES}(t)$ dans le modèle A et $p_{E1S}(t)$ dans les modèles B, C et D. Ces deux probabilités ont été définies de manière identique, selon la « pseudo loi d'action de masse » (voir annexe 2) :

$$p_{ES}(t) = 1 - \exp \left[-\beta \left(Icl(t) + \frac{Ich(t)}{\nu} \right) \right],$$

adaptée lorsque les animaux sains sont infectés par un agent pathogène largement diffusé dans le milieu par les individus infectieux. Le paramètre ν représente la force d'infection relative de l'état Icl par rapport à l'état Ich : un animal Icl est ν fois plus infectant qu'un animal Ich. La probabilité d'infection, dans cette définition, ne dépend pas de l'effectif total des animaux $N(t)$ dans la population (l'effectif de la population totale de l'expérimentation Kenya 2 n'était pas disponible dans les données).

Pour les modèles C et D, la probabilité $p_{E1S}(t)$ est répartie entre les différents chemins d'incubation possibles, selon une loi normale $N(\tau, \sigma^2)$:

$$p_{E1S}(t) = \sum_i q_i p_{E1S_i}(t),$$

avec $\sum_i q_i = 1$. q_i est la probabilité, issue d'une loi normale, qu'un individu contaminé passe par le chemin d'incubation n°i. Dans l'exemple du modèle C présenté plus haut, il existe trois chemins d'incubation possibles (a, b et c) et la probabilité d'infection est :

$$\begin{aligned} p_{E1S}(t) &= p_{E1aS}(t) + p_{E1bS}(t) + p_{E1cS}(t), \\ &= q_a p_{ES}(t) + q_b p_{ES}(t) + q_c p_{ES}(t). \end{aligned}$$

4.2. Les transitions $E \rightarrow Icl$ et $E \rightarrow Ich$

Pour les animaux passant de l'état incubant à l'état infectieux, la probabilité de devenir Icl est notée φ . La probabilité de devenir Ich est $1 - \varphi$.

Modèle A :

- $p_{IclE} = \varphi (1 / \tau)$
- $p_{IchE} = (1 - \varphi) (1 / \tau)$
- $p_{EE} = 1 - p_{IclE} - p_{IchE}$

Modèles B, C et D :

- au dernier stade E, noté $E\tau$, la probabilité de transition vers Icl est $p_{IclE} = \varphi$, la probabilité de transition vers Ich est $p_{IchE} = 1 - \varphi$.

4.3. Transitions $Icl \rightarrow Ich$ et $Icl \rightarrow M$

Modèles A, B et C :

- les probabilités de transition de Icl à Ich et de Icl à M sont respectivement p_{IchIcl} et p_{MIcl} ,
- la probabilité qu'un animal reste dans l'état Icl est $p_{IclIcl} = 1 - p_{IchIcl} - p_{MIcl}$.

Modèle D :

- au dernier stade Icl, noté $Icl\kappa$, la probabilité de transition vers Ich est $p_{IchIcl} = 1 - p_{MIcl}$.

5. UNE EVALUATION DES PARAMETRES

Nous présentons ici une première évaluation des paramètres des modèles A, B, C et D. Notre objectif était de disposer d'ordres de grandeur, servant de base pour les simulations.

Le paramètre β

β ne peut être estimé directement d'après les données expérimentales. Nous avons fixé sa valeur d'après les résultats des simulations, en comparant à l'œil les courbes prédites par les modèles et les points observés dans l'expérimentation.

Le paramètre φ

D'après les données (annexe 1), nous observons :

	t0	t24	t39	t54	Total
Effectif des transitions E → Icl	0	6	21	6	33
Effectif des transitions E → Ich	0	0	4	4	8
Estimation de φ	-	1	0.840	0.600	0.805

Sur l'ensemble de l'expérimentation, 80% des transitions de E vers un état infectieux correspond à une transition vers Icl ($\varphi = 0.805$). Cependant, la probabilité φ semble diminuer au cours du temps. On pourrait tester statistiquement cette décroissance et l'inclure dans la modèle : le paramètre fixe φ serait remplacé par une fonction $\varphi(t)$, par exemple linéaire $\varphi(t) = a + b t$.

Les paramètres p_{IclIcl} , p_{IchIcl} et p_{MIcl}

L'une difficulté pour l'estimation des probabilités p_{IclIcl} , p_{IchIcl} et p_{MIcl} vient du fait que les données correspondent à un pas de temps de 15 jours alors que le pas de temps du modèle est de 1 jour. D'après les données, nous observons :

	t0	t24	t39	t54	Total
Effectif des « transitions » Icl → Icl	0	0	1	3	4
Effectif des transitions Icl → Ich	3	0	4	11	18
Effectif des transitions Icl → M	2	0	1	8	11

Nous avons supposé que les paramètres p_{IclIcl} , p_{IchIcl} et p_{MIcl} ne dépendaient pas du temps. Pour un pas de temps de 15 jours, la probabilité de transition de Icl à Ich peut être estimé par $18 / (4 + 18 + 11) = 0.546$, et la probabilité de transition de Icl à M par $11 / (4 + 18 + 11) = 0.333$.

Pour un pas de temps de 1 jour (pas de temps du modèle), une approximation grossière permet d'obtenir $p_{IchIcl} \approx 0.5455 / 15 \approx 0.036$ et $p_{MIcl} \approx 0.3333 / 15 \approx 0.022$. Nous en déduisons $p_{IclIcl} = 1 - p_{IchIcl} - p_{MIcl} \approx 0.942$. Une autre approche est de chercher à estimer les risques instantanés de transition (par exemple à partir des données transformées en animaux-temps à risque), puis de considérer que les probabilités de transition sont approximativement égales à ces risques instantanés (cette hypothèse est valide lorsque le pas de temps est suffisamment court). Dans notre cas, cependant, les temps à risque en jours sont connus très approximativement car le pas d'observation est la quinzaine. En supposant des transitions survenant en milieu de quinzaine, cette approche donne les estimations suivantes : $p_{IchIcl} \approx 18 / (15 \times 4 + 7.5 \times (18 + 11)) \approx 0.065$ et $p_{MIcl} \approx 11 / (15 \times 4 + 7.5 \times (18 + 11)) \approx 0.040$. Nous en déduisons $p_{IclIcl} = 1 - p_{IchIcl} - p_{MIcl} \approx 0.895$.

Les paramètres τ et σ

Deux difficultés liées à la période d'incubation :

- la date de contamination d'un animal est inconnue,
- la date de transition vers un état infectieux est connu à la quinzaine près.

Nous avons posé l'hypothèse que :

- dans les conditions expérimentales, les animaux ont été contaminés très vite (dès les premiers jours) ;
- les transitions de l'état E vers un état infectieux a eu lieu en milieu de quinzaine.

Nous en avons déduit les durées d'incubation individuelles, dans l'ordre du fichier de données : 46.5 46.5 46.5 61.5 31.5 46.5 61.5 46.5 46.5 31.5 31.5 31.5 46.5 61.5 61.5 46.5

61.5 46.5 46.5 31.5 61.5 61.5 61.5 46.5 46.5 46.5 31.5 61.5 46.5 46.5 46.5 61.5 46.5 46.5
46.5 46.5 46.5 46.5 46.5 46.5 46.5.

Nous obtenons les estimations $\tau = 48$ et $\sigma = 9.3$. Ces valeurs sont vraisemblablement surestimées.

Le paramètre ν

Ce paramètre a été fixé arbitrairement à $\nu = 20$.

Le paramètre κ

Ce paramètre a été fixé à $\kappa = 20$ jours.

6. LES SIMULATIONS

Les résultats graphiques des simulations réalisées à l'aide des modèles A, B, C et D sont présentées ci-dessous. Les points correspondent aux données observées. Les points en couleur bleue représente les états S + E, qui ne peuvent être différenciés par observation. Les lignes correspondent aux courbes prédites par le modèle.

6.1.1. Le modèle A

```
T = 100 ; %% DUREE DE SIMULATION (JOURS)
L = 5 ; %% DIMENSION DU VECTEUR D'ETAT X
xini = [41 0 5 0 0]' ; % EFFECTIFS INITIAUX S, E, Icl, Ich, M

tau = 45 ;
beta = 0.06 ;
nu = 20 ;
phi = 0.805 ;
pIclE = phi * (1 / tau) ;
pIchE = (1 - phi) * (1 / tau) ;
pEE = 1 - pIclE - pIchE ;
pIchIcl = 0.036 ;
pMIcl = 0.022 ;
pIclIcl = 1 - pIchIcl - pMIcl ;
```

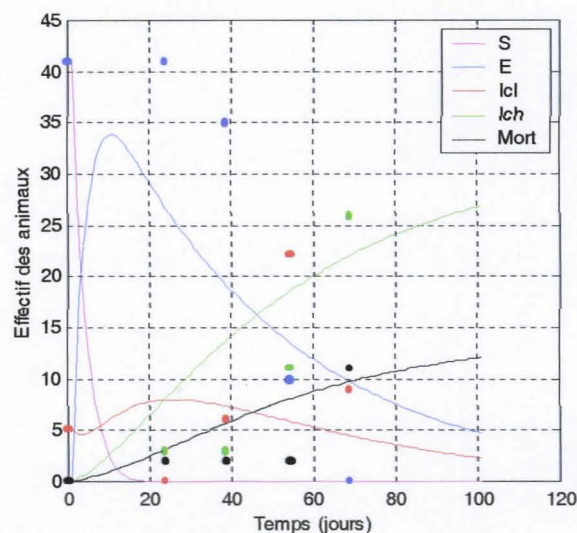


Fig. 3

L'évolution des effectifs E et Icl prédits par le modèle A est très loin de celle des effectifs observés (Fig. 3). Le modèle ne permet pas de prendre en compte l'infection rapide des animaux S par les animaux intubés Icl. Il n'est pas adapté pour représenter ces données expérimentales, même lorsqu'on augmente très fortement la valeur du paramètre β (2 au lieu de 0.06) (résultats graphiques non présentés ici).

6.1.2. Le modèle B

```
tau = 45 ;  
beta = 0.06 ;  
nu = 20 ;  
pIchIcl = 0.036 ;  
pMIcl = 0.022 ;  
pIclIcl = 1 - pIchIcl - pMIcl ;  
phi = 0.805 ;  
pIclE = phi ;  
pIclE = 1 - phi ;
```

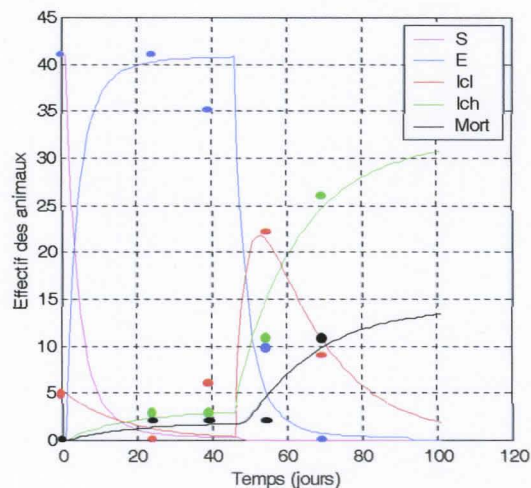


Fig. 4

Dans la Fig. 4, le pic des Icl est à peu près respecté. La chute des effectifs E et, de manière opposée, l'augmentation des effectifs Icl sont trop brutales, en raison de l'hypothèse d'une durée d'incubation fixe. Les courbes des effectifs Ich et M semblent correctes. Nous observons que la contamination des 41 animaux S est très rapide : il ne reste que 5 animaux S au jour 9.

L'estimation du paramètre β d'après les résultats du modèle est difficile car les données par quinzaine ne permettent pas de juger de la qualité de représentation du pic des Icl : jusqu'où va ce pic ? Le point observé à t54 correspond-il au maximum ? Dans la Fig. 5, nous avons augmenté la valeur de β (0.20 au lieu de 0.06). Le pic des effectifs Icl, plus élevé, reste cohérent avec les données. Il semble cependant exister un biais plus important pour les effectifs Ich et M.

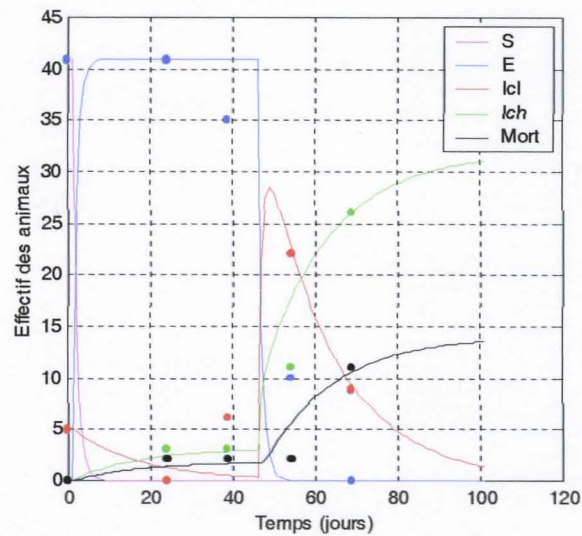


Fig. 5

Ce biais peut être réduit en fixant des valeurs légèrement moins élevées pour p_{IchIcl} (0.030 au lieu de 0.036) et p_{MIcl} (0.018 au lieu de 0.022) (Fig. 6).

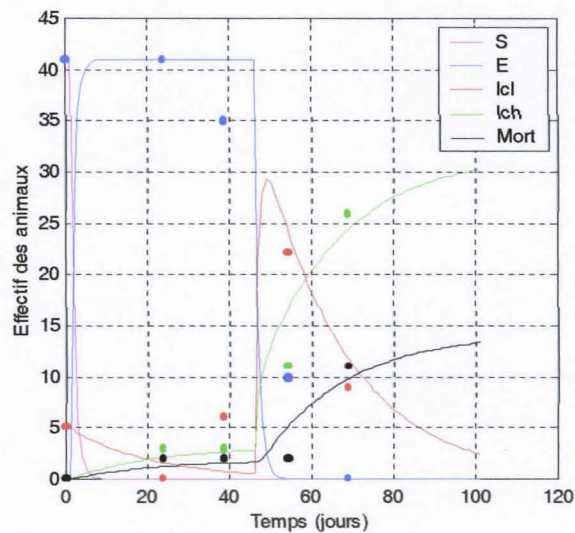


Fig. 6

6.1.3. Le modèle C

```
tau = 42    %% MOYENNE DE LA DUREE D'INCUBATION
sigma = 9.3 %% ECART-TYPE DE LA DUREE D'INCUBATION
beta = 0.06 ;
nu = 20 ;
phi = 0.805 ;
pIclE = phi ;
pIclE = 1 - phi ;
```

$p_{IchIcl} = 0.036 ;$
 $p_{MIcl} = 0.022 ;$
 $p_{IclIcl} = 1 - p_{IchIcl} - p_{MIcl} ;$

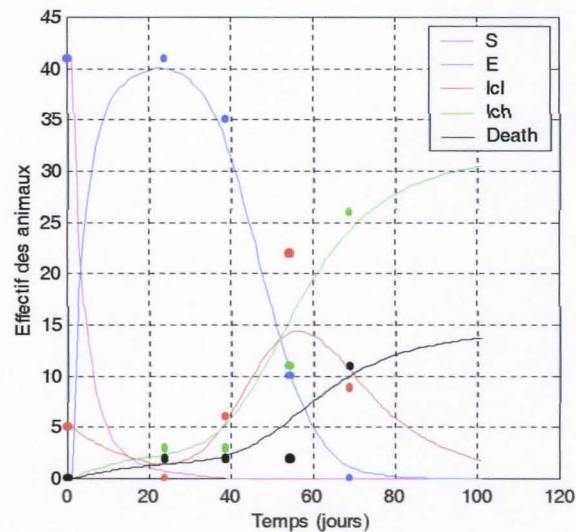


Fig. 7

La chute des effectifs E est bien représentée, ainsi que l'évolution des effectifs Ich et M (Fig. 7). Par contre, le pic des effectifs Icl est nettement trop faible par rapport aux données. Une forte augmentation du paramètre β (1.00 au lieu de 0.06) ou du paramètre φ (0.990 au lieu de 0.805) ne permettent pas de modifier le pic des effectifs Icl (résultats graphiques non présentés ici). Une diminution de p_{IchIcl} (0.010 au lieu de 0.036) augmente le pic des effectifs Icl mais engendre un biais élevé sur le reste de la courbe et sur l'évolution des effectifs Ich (résultats graphiques non présentés ici).

La diminution de l'écart-type σ de la durée d'incubation (5 au lieu de 9.3) permet de mieux représenter le pic des effectifs (Fig. 8). Mais, plus cet écart-type diminue, plus le modèle C se rapproche du modèle B et plus la courbe des effectifs E est biaisée.

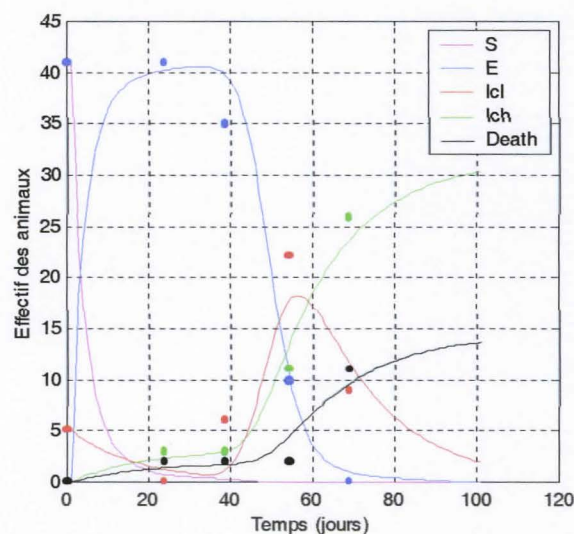


Fig. 8

6.1.4. Le modèle D

```

tau = 42
sigma = 9.3
beta = 0.06;
nu = 20 ;
phi = 0.805 ;
pIclE = phi ;
pIchE = 1 - phi ;
pMIcl = 0.022 ;
pIchIcl = 1 - pMIcl ;
tIcl = 20 ; % DUREE FIXE DE L'ETAT Icl (jours)

```

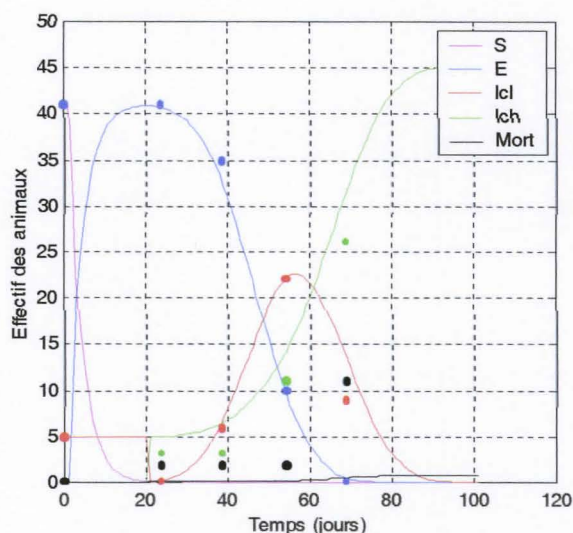


Fig. 9

Les effectifs E et Icl sont mieux représentés que dans le modèle C, notamment le pic des effectifs Icl (Fig. 9). La courbe des effectifs des Ich est légèrement biaisée, en raison d'une transition trop brutale des animaux intubés Icl à t_0 vers un état Ich au terme des 20 jours (durée de l'état Icl fixée dans le modèle). La prise en compte d'une variabilité dans cette durée, selon le même principe que pour la durée d'incubation, permettrait sûrement de diminuer ce biais.

7. QUELQUES POINTS DE DISCUSSION

- Le classement des animaux dans les différents états sanitaires aux temps t_0 , t_{24} , t_{39} , t_{54} et t_{69} a été effectué à dire d'expert, après la fin de l'expérimentation. Il ne provient pas d'une observation régulière des animaux au cours de l'expérimentation. Ainsi, notre catégorie Icl ne correspond pas forcément à des animaux ayant présenté effectivement

des signes cliniques. Par ailleurs, les dates de changement d'état pour les différents animaux restent hypothétiques. La valeur estimée et l'interprétation biologique des paramètres des modèles doivent donc être considérées avec précaution.

- Le pas de temps des données disponibles est de 15 jours. Ce pas de temps est trop élevé pour permettre une bonne estimation de certains paramètres clés des modèles, comme la durée d'incubation et sa variabilité ou le coefficient de transmission β . De nouvelles expérimentations, basées sur une fréquence d'observation plus élevée (une observation tous les deux jours par exemple), permettraient d'apporter des informations très importantes sur la valeur des paramètres de transition des modèles et semblent indispensables pour dégager de réels résultats biologiques.
- Dans notre étude, les paramètres des modèles ont été estimés (approximativement) soit directement d'après les données, soit d'après les résultats graphiques en ajustant à l'œil les courbes prédites aux données. Ceci reste insuffisant. Par la suite, pour les paramètres ne pouvant être estimés directement d'après les données (ex : β), il faudra définir un critère d'optimisation quantifiant l'adéquation du modèle dynamique aux données (les moindres carrés par exemple) et mettre en place une procédure d'optimisation.
- Nos données ne concernent qu'une partie des animaux regroupés dans le même bâtiment lors de l'expérimentation (46 animaux sur 120 présents). Seule une partie des phénomènes a donc été pris en compte dans la modélisation. Ceci peut engendrer des biais dans les valeurs estimées des paramètres.
- Les modèles B, C, et D sont adaptés pour représenter les données expérimentales Kenya 2. Parmi ceux-ci, le modèle B (le plus simple) permet déjà une bonne approximation des phénomènes. Les meilleures prédictions ont été obtenues d'après le modèle D. Le modèle A, modèle conventionnel trouvé dans la littérature, est adapté lorsque la propagation de la maladie est assez progressive. Dans notre cas, l'infection des animaux S est rapide et le modèle A n'est pas adapté. Il serait intéressant de comparer les modèles A, B, C et D pour des vitesses d'infections plus lentes, qui correspondent aux conditions observées dans les milieux d'élevage.
- Notre étude s'est limitée à la description des modèles et la réalisation de quelques simulations. Les étapes suivantes peuvent être d'une part l'étude mathématique des modèles et, d'autre part, leur utilisation opérationnelle, par exemple :
 - estimation du taux de protection du vaccin utilisé dans l'expérimentation Kenya 2 (ou dans les autres expérimentations : Kenya 1, Cameroun). Cette étude nécessite de disposer, pour l'ensemble des animaux suivis, des mêmes données que celles présentées en annexe 1 pour les animaux non vaccinés,
 - représentation, en plus des transitions entre les états sanitaires, des phénomènes démographiques rencontrés dans les conditions réelles d'élevage (naissances, morts naturelles, abattages, exportations ou importations d'animaux). Ceci peut s'effectuer à l'aide des modèles matriciels multi-états.
 - représentation de la dynamique de la maladie dans les troupeaux en condition d'élevage. Cette étude ne peut s'effectuer pour l'instant que par scénarios d'après les valeurs des paramètres estimées dans l'expérimentation, car les paramètres de transmission en condition d'élevage ne sont pas encore connus.

8. ANNEXE 1 : DONNEES DISPONIBLES POUR L'EXPERIMENTATION « KENYA 2 » (SOURCE : F. THIAUCOURT)

numani	Intubation	t0	t24	t39	t54	t69
66	0	SE	SE	SE	lcl	lcl
68	0	SE	SE	SE	lcl	lch
81	0	SE	SE	SE	lcl	lch
86	0	SE	SE	SE	SE	lch
91	0	SE	SE	lcl	lch	lch
111	0	SE	SE	SE	lcl	lch
185	0	SE	SE	SE	SE	lcl
201	0	SE	SE	SE	lcl	lcl
202	0	SE	SE	SE	lch	lch
211	0	SE	SE	lcl	lch	lch
214	0	SE	SE	lcl	lch	lch
215	0	SE	SE	lcl	lcl	M
225	0	SE	SE	SE	lch	lch
229	0	SE	SE	SE	SE	lcl
231	0	SE	SE	SE	SE	lcl
233	0	SE	SE	SE	lcl	lch
237	0	SE	SE	SE	SE	lcl
239	0	SE	SE	SE	lch	lch
243	0	SE	SE	SE	lcl	lch
244	0	SE	SE	lcl	lch	lch
245	0	SE	SE	SE	SE	lcl
246	0	SE	SE	SE	SE	lch
247	0	SE	SE	SE	SE	lch
248	0	SE	SE	SE	lcl	lch
249	0	SE	SE	SE	lcl	lch
250	0	SE	SE	SE	lcl	M
251	0	SE	SE	lcl	M	M
252	0	SE	SE	SE	SE	lcl
253	0	SE	SE	SE	lcl	M
254	0	SE	SE	SE	lcl	lch
255	0	SE	SE	SE	lcl	M
256	0	SE	SE	SE	SE	lch
258	0	SE	SE	SE	lcl	lch
259	0	SE	SE	SE	lcl	M
260	0	SE	SE	SE	lcl	lch
265	0	SE	SE	SE	lcl	lcl
266	0	SE	SE	SE	lch	lch
267	0	SE	SE	SE	lcl	M
268	0	SE	SE	SE	lcl	M
269	0	SE	SE	SE	lcl	lch
270	0	SE	SE	SE	lcl	M
0	1	lcl	lch	lch	lch	lch
0	1	lcl	lch	lch	lch	lch
0	1	lcl	lch	lch	lch	lch
0	1	lcl	M	M	M	M
0	1	lcl	M	M	M	M

9. ANNEXE 2 : CALCUL DE LA PROBABILITE D'INFECTION P_{ES}

La probabilité d'infection d'un animal S, notée $p_{ES}(t)$ dans notre étude, peut être définie de nombreuses manières, avec plus ou moins de complexité (voir par exemple Heesterbeek and Roberts 1995). Nous en présentons quelques formes les plus simples. Nous notons $I(t)$ l'effectif total des animaux infectieux au temps t .

9.1. L'approche de Reed-Frost

L. J. Reed et W. H. Frost ont développé, dans un travail non publié, un modèle initialement proposé par Soper (Abbey 1952) pour représenter l'évolution des maladies à transmission directe par contact. Les bases de ce modèle sont décrites dans Abbey (1952) et Maia (1952), références généralement cités pour le modèle de Reed-Frost.

La probabilité d'infection est définie par :

$$\begin{aligned} p_{ES}(t) &= 1 - q(t)^{I(t)}, \\ &= 1 - \exp[\log[q(t)]I(t)], \end{aligned}$$

où $q(t)$ représente la probabilité que deux animaux donnés au temps t n'aient pas de contact « adéquat » durant $\Delta t = [t, t + 1[$ (un contact est dit adéquat si, dans le cas où le contact concerne un animal S et un animal I, celui-ci entraîne l'infection de l'animal S). Cette probabilité est définie, en général, par (Maia 1952) :

$$q(t) = 1 - \frac{K}{N(t) - 1},$$

où K représente l'effectif moyen de contacts adéquats qu'a un individu donné durant Δt et $N(t)$ l'effectif total de la population au temps t .

Le modèle de Reed-Frost a été utilisé dans de nombreuses applications, anciennes ou récentes (par exemple Carpenter 1984; Wahlström, Englund et al. 1998; Wahlström, Carpenter et al. 2000). Cependant, ses justifications formelles ont été fortement critiquées (pour une critique détaillée, voir Jacquez 1987).

Greenwood (1931, in Jacquez, 1987) a proposé une version simplifiée du modèle de Reed-Frost, adaptée lorsque les individus sains sont infectés par un agent pathogène largement diffusé dans le milieu par les individus infectieux. Dans ce cas, la probabilité $q(t)$ ne dépend plus de l'effectif $N(t)$ et elle reste constante (q), quel que soit l'effectif des individus infectieux. La probabilité d'infection devient :

$$\begin{aligned} p_{ES}(t) &= 1 - q^{I(t)}, \\ &= 1 - \exp[\log[q]I(t)]. \end{aligned}$$

9.2. L'approche d'Enko

Une autre approche pour les maladies à transmission directe par contact correspond au modèle d'En'ko, datant de 1889 et décrit dans Jacquez (1987). Le modèle d'En'ko explicite l'ensemble des contacts individuels ayant lieu entre les animaux (alors que, dans le modèle de Reed-Frost et comme le souligne Jacquez, « un contact » doit être interprété comme « au moins un contact »).

9.2.1. Le modèle d'En'ko

Pour simplifier la présentation du modèle, nous posons pour l'instant les hypothèses suivantes:

- les contacts sont contaminant à 100% : un seul contact entre un animal S et un animal infectieux suffit pour entraîner la contamination de l'animal S ;
- il n'existe qu'un seul état infectieux (I).

Dans un intervalle de temps $\Delta t = [t, t + 1[$ donné, nous supposons également que les animaux se mélangent de manière aléatoire dans la population. Pour un contact donné concernant un animal S donné, la probabilité que ce contact ait lieu avec un animal I est alors $I(t) / (N(t) - 1)$, où $N(t)$ représente l'effectif total de la population au temps t. Supposons en outre qu'un animal S donné ait K contacts avec d'autres animaux durant Δt , quel que soit leur statut (parmi ces K contacts, certains peuvent concerner le même animal). La probabilité qu'il n'y ait aucun contact entre cet animal S et les animaux I de la population durant Δt est :

$$\left(1 - \frac{I(t)}{N(t)-1}\right)^K.$$

La probabilité d'infection durant Δt est donc :

$$p_{ES}(t) = 1 - \left(1 - \frac{I(t)}{N(t)-1}\right)^K.$$

Cette définition n'est pas suffisante car, dans la réalité, l'effectif K n'est pas identique pour tous les animaux ni tous les intervalles Δt . En'ko propose de traiter l'effectif K comme une variable aléatoire. Dans ce cas, la probabilité marginale qu'il n'y ait aucun contact entre cet animal S et les animaux I du troupeau durant Δt devient :

$$P[K=0] + P[K=1] \left(1 - \frac{I(t)}{N(t)-1}\right) + \dots + P[K=k] \left(1 - \frac{I(t)}{N(t)-1}\right)^k + \dots$$

Cette dernière expression correspond à la fonction génératrice¹ $G_K(1 - I(t) / (N(t) - 1))$ de la variable aléatoire K. Dans le cas où K suit une loi de Poisson d'espérance γ , alors la fonction génératrice est $G_K(u) = \exp[\gamma(u - 1)]$. La probabilité d'infection, définie par :

$$p_{ES}(t) = 1 - G_K\left(1 - \frac{I(t)}{N(t)-1}\right)$$

est alors :

$$p_{ES}(t) = 1 - \exp\left[-\gamma \frac{I(t)}{N(t)-1}\right].$$

D'autres lois de probabilité peuvent être posées pour l'effectif K : la loi géométrique, la loi binomiale, etc. (Jacquez 1987).

Supposons maintenant que les contacts ne soient plus contaminants à 100% : pour un contact entre un animal S et un animal I donnés, la probabilité de contamination de l'animal S est θ . Dans ce cas, pour un contact concernant un animal S donné, la probabilité que ce contact ait lieu avec un animal I est $\theta I(t) / (N(t) - 1)$. D'après le raisonnement précédent, la probabilité d'infection durant Δt pour un effectif fixé de K contacts devient :

$$p_{ES}(t) = 1 - \left(1 - \frac{\theta I(t)}{N(t)-1}\right)^K,$$

¹ La fonction génératrice d'une variable aléatoire discrète X est définie par $G_X(u) = \sum_{u=0}^{\infty} P[X = u] u^x$.

et, dans le cas où l'effectif K suit une loi de Poisson d'espérance γ , la probabilité d'infection est :

$$p_{ES}(t) = 1 - \exp\left[-\gamma \frac{\theta I(t)}{N(t)-1}\right].$$

9.2.2. Une extension du modèle d'En'ko

Nous pouvons étendre le modèle d'En'ko au cas où il existe deux types d'infection, par exemple I_{cl} et I_{ch} . Pour un animal S donné et un contact avec un autre animal (quel que soit son état), la probabilité que ce contact soit contaminant est :

$$\frac{\theta_1 I_{cl}(t) + \theta_2 I_{ch}(t)}{N(t) - 1},$$

avec θ_1 et θ_2 les probabilités de contamination d'un animal S après un contact avec respectivement un animal I_{cl} et un animal I_{ch} . Dans le cas où l'effectif de contacts K suit une loi de Poisson d'espérance γ , la probabilité d'infection est :

$$p_{ES}(t) = \exp\left[-\gamma \frac{\theta_1 I_{cl}(t) + \theta_2 I_{ch}(t)}{N(t) - 1}\right].$$

Cette définition peut être simplifiée en supposant que le pouvoir infectant des animaux I_{cl} est v fois plus élevé que celui des animaux I_{ch} : $\theta_1 = \theta$ et $\theta_2 = \theta / v$. La probabilité d'infection devient :

$$p_{ES}(t) = \exp\left[-\gamma \theta \frac{I_{cl}(t) + \frac{I_{ch}(t)}{v}}{N(t) - 1}\right].$$

En pratique, les paramètres γ et θ ne peuvent être identifiés séparément (pour cela, il faudrait une expérimentation permettant de compter précisément l'effectif de contacts entre les animaux...). Seul un paramètre synthétique « $\gamma \theta$ » peut être estimé, conditionnellement à une valeur v fixée comme hypothèse.

9.3. Autres approches : intégration des modèles en temps continu

Dans les modèles de propagation des maladies en temps continu, le taux d'infection instantané (ou risque d'infection instantané) est :

$$\mu(t) = -\frac{1}{S(t)} \frac{dS(t)}{dt}.$$

Deux grands types d'expression de $\mu(t)$ sont rencontrés dans la littérature (par exemple Anderson and May 1991; Grenfell and Dobson 1995). Les expressions présentées ci-dessous en sont les formes les plus simples.

Le premier type correspond à la loi d'action de masse, utilisée en cinétique chimique : le taux de réaction entre deux réactifs est proportionnel à la concentration de ces deux réactifs dans le milieu. Dans le contexte de la dynamique des maladies, cette loi s'écrit :

$$\frac{1}{N(t)} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta \frac{S(t) I(t)}{N(t) N(t)},$$

ou encore :

$$\mu(t) = -\frac{1}{S(t)} \frac{dS(t)}{dt} = \beta \frac{I(t)}{N(t)}.$$

Le taux d'infection est ici proportionnel au rapport $I(t) / N(t)$. Cette équation peut s'interpréter de la manière suivante (Heesterbeek and Roberts 1995). Le coefficient β représente l'effectif moyen de contacts, par unité de temps, qu'a un individu infectieux donné avec d'autres animaux (quel que soit leur statut). Sous l'hypothèse de mélange aléatoire des animaux dans la population, la fraction de la population touchée par ces contacts est le rapport $S(t) / N(t)$. Le rapport $\beta S(t)/N(t)$ représente donc l'effectif moyen de contacts par unité de temps qu'a un animal I avec des animaux S . Le rapport

$$-\frac{dS(t)}{dt} = \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)}$$

représente l'effectif moyen de nouvelles infections par unité de temps dans la population, nommé, en général, incidence de la maladie. Dans le second type d'expression, le taux d'infection est supposé proportionnel à l'effectif des animaux infectieux (par exemple Anderson and May 1979) :

$$\mu(t) = -\frac{1}{S(t)} \frac{dS(t)}{dt} = \beta I(t).$$

L'incidence s'écrit :

$$-\frac{dS(t)}{dt} = \beta S(t)I(t).$$

Cette équation est parfois nommée pseudo loi d'action de masse (Jong 1995).

La probabilité d'infection durant Δt , $p_{ES}(t)$, peut être calculée en intégrant le risque instantané $\mu(t)$:

$$p_{ES}(t) = 1 - \exp\left[-\int_t^{t+\Delta t} \mu(u) du\right].$$

L'intégration se simplifie si $\mu(t)$ est supposé approximativement constant durant Δt ($\mu(t) = \mu$). La probabilité d'infection devient $p_{ES}(t) = 1 - \exp[-\mu \Delta t]$. Le Tab. 1 présente les résultats de cette intégration pour les lois d'action de masse, vraie et pseudo, ainsi que l'expression de $p_{ES}(t)$ pour les modèles de Greenwood, de Reed-Frost et d'En'ko. Nous pouvons remarquer la correspondance entre la pseudo loi d'action de masse et le modèle de Greenwood, d'une part, et la correspondance entre la loi d'action de masse et les modèles de Reed-Frost et d'En'ko d'autre part.

Tab. 1 : Définition de la probabilité d'infection $p_{ES}(t)$ dans les différents modèles.

Type de modèle	Probabilité d'infection durant Δt $p_{ES}(t)$
Action de masse	$1 - \exp\left[-\beta \Delta t \frac{I(t)}{N(t)}\right]$
Pseudo action de masse	$1 - \exp[-\beta \Delta t I(t)]$
Greenwood	$1 - q^{I(t)} = 1 - \exp[\log[q]I(t)]$
Reed-Frost	$1 - q(t)^{I(t)} = 1 - \exp[\log[q(t)]I(t)]$ $= 1 - \exp\left[\log\left[1 - \frac{K}{N(t)-1}\right]I(t)\right]$ $\approx 1 - \exp\left[-\frac{K}{N(t)-1}I(t)\right] \quad \text{si } K \ll N(t)$
En'ko	$1 - \exp\left[-\gamma \frac{I(t)}{N(t)-1}\right]$

10. BIBLIOGRAPHIE

- Abbey, H. (1952). "An examination of the Reed-Frost theory of epidemics." Human. Biol. **24**: 201-233.
- Anderson, R. M. and R. M. May (1979). "Population biology of infectious diseases: Part I." Nature **280**: 361-367.
- Anderson, R. M. and R. M. May (1991). Infectious diseases of humans. Dynamics and control. Oxford, Great Britain, Oxford University Press.
- Carpenter, T. E. (1984). "Epidemiologic modeling using microcomputer spreadsheet package." American Journal of Epidemiology **120**(6): 943-951.
- Greenwood, M. (1931). "On the statistical measure of infectiousness." J. Hygiene **31**: 336-351.
- Grenfell, B. T. and A. P. Dobson, Eds. (1995). Ecology of infectious diseases in natural populations. Cambridge, United Kingdom, Cambridge University Press.
- Heesterbeek, J. A. P. and M. G. Roberts (1995). Mathematical models for microparasites of wildlife. Ecology of infectious diseases in natural populations. B. T. Grenfell and A. P. Dobson. Cambridge, United Kingdom, Cambridge University Press: 90-122.
- Jacquez, J. A. (1987). "A note on chain-binomials of epidemic spreads: what is wrong with the Reed-Frost formulation ?" Mathematical Biosciences **87**: 73-82.
- Jong, M. C. M. d. (1995). "Mathematical modelling in veterinary epidemiology: why model building is important ?" Preventive Veterinary Medicine **25**: 183-193.
- Maia, J. d. O. C. (1952). "Some mathematical developments on the epidemic theory formulated by Reed and Frost." Human. Biol. **24**: 145-166.
- Wahlström, H., T. Carpenter, et al. (2000). "Herd-based monitoring for tuberculosis in extensive Swedish deer herd by culling and meat inspection rather than intradermal tuberculin testing." Prev. Vet. Med. **43**: 103-116.
- Wahlström, H., L. Englund, et al. (1998). "A Reed-Frost model of the spread of tuberculosis within seven Swedish extensive farmed fallow deer herds." Prev. Vet. Med. **35**: 181-193.

Date: Thu, 23 Aug 2001 09:50:25 +0200
From: matthieu.lesnoff@cirad.fr
Reply-To: matthieu.lesnoff@cirad.fr
Organization: CIRAD
X-Mailer: Mozilla 4.7 [fr] (Win95; I)
X-Accept-Language: fr
To: Karine Chalvet-Monfray <k.chalvet-monfray@vet-lyon.fr>
CC: Philippe Sabatier <sabatier@clermont.inra.fr>,
Geraud Laval <geraud.laval@cirad.fr>,
Pascal Bonnet <pascal.bonnet@cirad.fr>,
Francois Thiaucourt <francois.thiaucourt@cirad.fr>,
Renaud Lancelot <renaud.lancelot@cirad.fr>,
Bernard Faye <bernard.faye@cirad.fr>,
Pascal Hendrikx <pascal.hendrikx@cirad.fr>
Subject: Kenya2Matrices.zip

Bonjour Karine

je te fais passer une synthèse mise à jour sur l'approche matricielle pour représenter les données PPCB de l'expérimentation Kenya2. Tu verras que, pour les simulations, j'ai utilisé comme toi la pseudo loi d'action de masse " $\beta * S * I$ " (et non plus " $\beta * S * I / N$ "), tu pourras donc comparer les résultats numériques avec ce que tu trouves avec tes modèles d'équidif. J'espère que ça pourra t'aider pour le premier jet de l'article. De mon côté, je vais attaquer l'ajout de la démographie (toujours ds le cadre matriciel).

Bien amicalement et en attente de tes nouvelles

Matthieu

Attachment Converted: "<c:\eudora\attach\Kenya2Matrices.zip>"