l'exemple d'une contagion grippale...

Introduction : La grippe est une maladie infectieuse et contagieuse due aux *Myxovirus influenzae A, B et C* qui évolue le plus souvent sous forme d'épidémies saisonnières localisées.
Les virus de la grippe peuvent subir des modifications mineures (glissement antigénique, les gènes codant les protéines de surface subissent des mutations et produisent un variant similaire du précédent). Dans ce cas, on peut considérer que l'immunité conférée par une grippe précédemment contractée protégera encore contre ce variant, au moins pour un certain temps.
On notera qu'une personne est contagieuse pendant environ cinq à six jours, y compris le jour qui précède le début des symptômes (asthénie, maux de tête, frissons, douleurs musculaires et articulaires,fièvres...).
Chaque individu infecté, lorsqu'il entre en contact avec une personne qui n'est pas immunisée, a une probabilité non nul de transmettre la maladie et toute personne infectée pourra a son tour transmettre la maladie pendant une période durant laquelle elle est contagieuse. On notera par la suite D_c cette durée contagieuse qui dépend de la maladie considérée.

Le modèle S.I.R. que nous allons présenter est un modèle « compartimental » relativement simple qui rend néanmoins compte des dynamiques d'infections virales ou bactériennes. Il suppose la population répartie selon trois « réservoirs » définis ci-dessous :

- Le groupe des individus sains mais **Susceptibles** de tomber malade. On notera $S(t)$ le nombre de ces individus à l'instant t.
- Le groupe des individus **Infectés** dont le nombre est noté $I(t)$.
- Le groupe des individus guéris ou décédés qui son **Retirés** du modèle puisque ne pouvant plus contracter la maladie, soit définitivement, soit pendant un certain temps grâce à l'acquisition d'une immunité, noté $R(t)$.

1. Commençons par le nombre de personnes qui, une fois infectées, sont retirées dans le troisième réservoir. Nous pouvons évaluer la dérivée $R'(t)$ en supposant qu'elle est positive et proportionnelle au nombre de personnes infectées (si simulation journalière, elle se mesurera en nombre d'individus par jours)
   Par ailleurs, pour un nombre d'infectés donné, le taux de retirés peut être estimé en connaissant la durée D_c de la période de contamination. Plus celle-ci est longue et plus $R'(t)$ est faible et, dans ce modèle, on fait le choix de considérer que :

   $$R'(t) = \gamma \cdot I(t) \text{ avec } \gamma = 1/D_c$$

   (On suppose un comportement linéaire sur la durée D_c et donc $R'(t) = \dfrac{R(t+D_c) - R(t)}{t + D_c - t} = \dfrac{I(t)}{D_c}$)

2. Considérons maintenant la variation du nombre d'individus infectés notée $I'(t)$.
   Dire parmi ces formules celle qui est la seule avoir du sens :

   (a) $I'(t) = \dfrac{5.10^{-9}}{jour} S(t)$ (b) $I'(t) = -\dfrac{5.10^{-9}}{jour} I(t)$
   (c) $I'(t) = \dfrac{5.10^{-9}}{jour} \dfrac{S(t)}{I(t)}$ (d) $I'(t) = \dfrac{5.10^{-9}}{jour \cdot personne} I(t) S(t)$

Corrigé : *On exclus immédiatement (c) pour des questions d'unité puisqu'on cherche $I'(t)$ exprimée en nombre d'individus par jours.*
Les réponses (a), (b) et (d) sont homogènes mais (a) est absurde car elle signifie que plus le nombre de personnes Susceptibles est important plus le nombre d'infectés croît rapidement. De même (b) est absurde puisqu'elle signifie que plus le nombre d'infectés est important, moins il y aura de nouveaux cas...
La seule formule à avoir du sens est la formule (d) car le nombre de nouveaux infectés dépend effectivement à la fois du nombre de personnes déjà infectées et du nombre de personnes susceptibles. Le produit modélisant le nombre de rencontres possibles...

La maladie se propage quand un individu susceptible entre en contact avec un individu infecté. Mathématiquement, une mesure raisonnable du nombre de rencontres entre les individus qui sont susceptibles et les infectés, sous réserve d'une répartition homogène de la population, est donnée par le produit $S(t) \cdot I(t)$, en référence au principe d'action de masse utilisé en chimie sur des produits en interaction.
Évidemment, tous les contacts entre personnes en bonne santé et personnes malades ne donne pas lieu à une infection. Aussi utilise-t-on un coefficient de transmission β, comme une mesure de probabilité de transmettre la maladie par jour et par personne infectée. Le modèle prend dès lors la forme du système suivant :

$$\begin{cases} R'(t) &= \gamma \cdot I(t) \\ I'(t) &= \beta \cdot I(t)S(t) - \gamma \cdot I(t) \\ S'(t) &= -\beta \cdot I(t)S(t) \end{cases}$$

a) Calculer $S'(t) + I'(t) + R'(t)$. Que conclure ? Une épidémie va se développer ? Le nombre d'individu est constant ? Tout le monde est susceptible de guérir ? Le nombre d'infection par jour reste constant ?

Corrigé : $S'(t) + I'(t) + R'(t) = 0$
Autrement dit : $\exists N \in \mathbb{R} / S(t) + I(t) + R(t) = N$
On considère donc que le nombre d'individus est constant au cours du temps, le pas de temps sur lequel le modèle étant appliqué (inférieur ou égale à une journée) permettant d'admettre que la taille de la population ne varie pas significativement.

b) Supposons que la population compte 1000 personnes et que chacun rencontre 25 personnes par jour. Supposons également que la probabilité d'infection soit de 2% par contact. Dire ce que vaut β dans ce cas.

Corrigé : *Chaque personne infectée rencontre 25 personnes. On peut donc considérer que, pour chacune d'entre elle, la probabilité de rencontrer une personne donnée (sous réserve encore une fois d'homogénéité de la population) vaut* $p = 25/1000$.
Comme la probabilité d'infecter chaque personne rencontrée vaut $2/100$, *on conclut que pour chaque personne infectée, la probabilité par jour de transmettre la maladie est égale à la probabilité de rencontrer* ***et*** *d'infecter qui sont deux événements indépendants.*
D'où une probabilité de transmettre, par jour et par individu infecté, égale à :

$$\beta = (2/100) * (25/1000) = 5 \cdot 10^{-4}$$

3. a) Rappeler le principe de la méthode d'Euler explicite pour approcher la solution du problème de Cauchy :

$$\begin{cases} u'(t) &= f(u(t)), t > 0 \\ u(0) &= u_0 \end{cases}$$

Corrigé : *Le principe s'appuie sur la définition de la dérivée (ou du DL à l'ordre 1). Pour h suffisamment petit :*

$$u(t+h) = u(t) + h * u'(t) = u(t) + h * f(u(t))$$

ce qui, par exemple dans le cas du nombre de Retirés, donne :

$$R(t+h) = R(t) + h * \gamma * I(t)$$

où $h * \gamma * I(t)$ indique le nombre de personnes qui passent en une journée du réservoir des personnes Infectées vers celui des personnes Retirées.
Si on connaît à l'origine de la modélisation le nombre N d'individus dans la population, le nombre d'infectés et le nombre de Retirés (rétablis ou décédés) on peut en déduire le nombre de Susceptibles.
En l'absence de telles informations, on considèrera $I(0) = 0 = R(0)$ et $S(0) = N$.

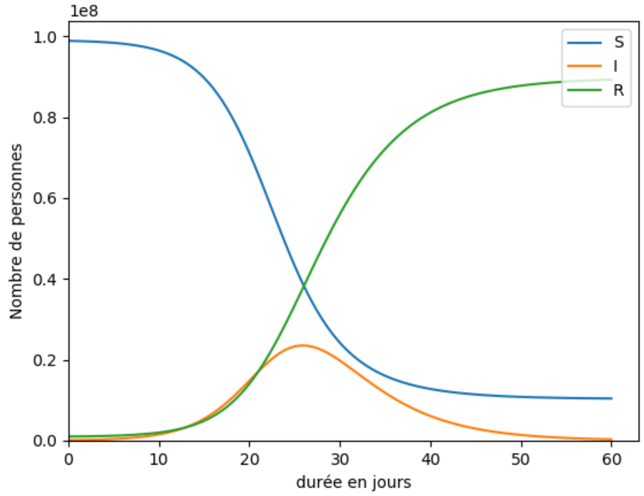
b) *Application* : Modélisation de l'évolution sur 60 jours de la maladie - Corrigé :

```
def SIR(duree,h):
    nb_pas = int(duree/h)
    temps = h*np.array(range(nb_pas + 1))
    s = np.zeros(nb_pas + 1)
    i = np.zeros(nb_pas + 1)
    r = np.zeros(nb_pas + 1)
    s[0] = 1e8 - 1e6 - 1e5 # N = 100e6 = 1e8
    i[0] = 1e5
    r[0] = 1e6
    beta = transmission_coeff # 5e-9/(jour*pers)
    gamma = 1/duree_infection # D_c = 5 jours
    for pas in range(nb_pas):
       s2i = h * beta * s[pas] * i[pas] # Susceptives Vers Infectés
       i2r = h * gamma * i[pas] # Infectés vers les Retirés
       s[pas + 1] = s[pas] - s2i
       i[pas + 1] = i[pas] + s2i - i2r
       r[pas + 1] = r[pas] + i2r
    return temps,s,i,r
```

On obtient alors, avec $h = 0.5$ et `duree = 60` *:*

Corrigé : *On peut noter plusieurs choses : que l'épidémie finie par s'éteindre et qu'au moment du pic épidémique, environ 20% de la population est infectée ou encore qu'en cumulé, au moment du pic 60% des individus ont été infectés depuis le début de l'épidémie (40% de la population est encore « susceptible »).*

c) En supposant une durée d'immunité de 30 jours, au delà de laquelle, une personne retirée peut redevenir susceptible et contracter à nouveau la maladie, comment pourriez-vous modifier le système précédent pour rendre compte de ce changement ? Qu'observez-vous alors ?



CORRIGÉ : Il reste à modéliser le passage du réservoir des « Retirés » vers celui des « Susceptibles » : Une façon de faire est d'imaginer là encore un développement linéaire... En l'absence de personnes infectées, on considère que la variation du nombre de susceptibles sur une durée égale à la durée de l'immunité est uniquement liée au nombre de Retirés qui redeviendront susceptibles, soit

$$S(t + D_{immunite}) - S(t) = R(t)$$

ou encore

$$S'(t) = \alpha * R(t) \text{ où } \alpha = \frac{1}{D_{immunite}}$$

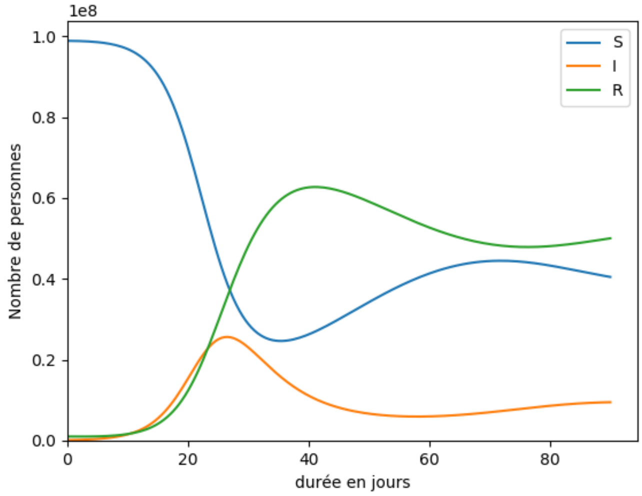
Ce qui donne le système :

$$\begin{cases} R'(t) & = \gamma \cdot I(t) - \alpha \cdot R(t) \\ I'(t) & = \beta \cdot I(t)S(t) - \gamma \cdot I(t) \\ S'(t) & = -\beta \cdot I(t)S(t) + \alpha \cdot R(t) \end{cases}$$

Dans ce cas la fonction Python devient :

```
def SIR_sansImmunite(duree,h):
    nb_pas = int(duree/h)
    temps = h*np.array(range(nb_pas + 1))
    s = np.zeros(nb_pas + 1)
    i = np.zeros(nb_pas + 1)
    r = np.zeros(nb_pas + 1)
    s[0] = 1e8 - 1e6 - 1e5 # N = 100e6 = 1e8
    i[0] = 1e5
    r[0] = 1e6
    beta = transmission_coeff # 5e-9/(jour*pers)
    gamma = 1/duree_infection # D_c = 5 jours
    alpha = 1/duree_im # D_im = 30 jours
    for pas in range(nb_pas):
       s2i = h * beta * s[pas] * i[pas] # Susceptives Vers Infectés
       i2r = h * gamma * i[pas] # Infectés vers les Retirés
       r2s = h * alpha * r[pas] # Retirés vers les Susceptibles
       s[pas + 1] = s[pas] - s2i + r2s
       i[pas + 1] = i[pas] + s2i - i2r
       r[pas + 1] = r[pas] + i2r -r2s
    return temps,s,i,r
```

Avec une durée de 90 jours, on obtient la dynamique suivante :



On notera que l'épidémie ne s'éteint plus spontanément et qu'il n'est plus possible d'imaginer la mise en place d'une immunité collective. Et puisqu'on ne peut pas intervenir sur la durée de la maladie, le seul recours dans l'attente d'un vaccin, est d'abaisser le coefficient de transmission β...

4. Il n'existe actuellement aucune thérapeutique totalement efficace pour traiter les infections telles que celles dues au virus de la grippe et la vaccination reste la meilleure arme de santé publique pour lutter contre les épidémies. Étudions sont principe :

a) On suppose le système : $\begin{cases} S'(t) &= -\dfrac{5.10^{-9}}{jour.pers} \cdot I(t)S(t) \\ I'(t) &= \dfrac{5.10^{-9}}{jour.pers} \cdot I(t)S(t) - \gamma \cdot I(t) \\ R'(t) &= \gamma \cdot I(t) \end{cases}$

munit des conditions initiales suivantes : $S(0) = 98,900,000$ pers., $I(0) = 100,000$ pers et $R(0) = 1,000,000$ pers

On suppose qu'on vaccine cinq million de personnes au temps $t = 0$. Dire parmi ces quatre modifications celle qui est la bonne :

① $\begin{cases} S'(t) &= -\dfrac{\mathbf{4.10^{-9}}}{\mathbf{jour.pers}} \cdot I(t)S(t) \\ I'(t) &= \dfrac{\mathbf{4.10^{-9}}}{\mathbf{jour.pers}} \cdot I(t)S(t) - \dfrac{1}{D_c} \cdot I(t) \\ R'(t) &= \dfrac{1}{D_c} \cdot I(t) \end{cases}$, avec $\begin{cases} S(0) &= 98,900,000 \\ I(0) &= 100,000 \\ R(0) &= 1,000,000 \end{cases}$

② $\begin{cases} S'(t) &= -\dfrac{5.10^{-9}}{jour.pers} \cdot I(t)S(t) - \dfrac{\mathbf{100pers}}{\mathbf{jour}} \\ I'(t) &= \dfrac{5.10^{-9}}{jour.pers} \cdot I(t)S(t) - \dfrac{1}{D_c} \cdot I(t) \\ R'(t) &= \dfrac{1}{D_c} \cdot I(t) \end{cases}$, avec $\begin{cases} S(0) &= 98,900,000 \\ I(0) &= 100,000 \\ R(0) &= 1,000,000 \end{cases}$

③ $$\begin{cases} S'(t) &= -\dfrac{5.10^{-9}}{jour.pers} \cdot I(t)S(t) \\ I'(t) &= \dfrac{5.10^{-9}}{jour.pers} \cdot I(t)S(t) - \dfrac{1}{D_c} \cdot I(t) \\ R'(t) &= \dfrac{1}{D_c} \cdot I(t) \end{cases}, \text{ avec } \begin{cases} S(0) &= \mathbf{93,900,000} \\ I(0) &= 100,000 \\ R(0) &= \mathbf{6,000,000} \end{cases}$$

④ $$\begin{cases} S'(t) &= -\dfrac{5.10^{-9}}{jour.pers} \cdot I(t)S(t) \\ I'(t) &= \dfrac{5.10^{-9}}{jour.pers} \cdot I(t)S(t) - \dfrac{1}{D_c} \cdot I(t) \\ R'(t) &= \dfrac{1}{D_c} \cdot I(t) + \dfrac{\mathbf{5,000,000pers}}{\mathbf{jour}} \end{cases}, \text{ avec } \begin{cases} S(0) &= 98,900,000 \\ I(0) &= 100,000 \\ R(0) &= 1,000,000 \end{cases}$$

CORRIGÉ : *La réponse 3 est la bonne. Les coefficients du modèle ne sont pas modifiés car la durée de la maladie comme le coefficient de transmission ne sont pas modifiés. On considère juste comme état initial de notre système, un nombre de personnes susceptibles plus faible car diminué du nombre de personnes vaccinés qui viennent rejoindre le réservoir des Retirés.*

b) On exprime cette fois le modèle SIR sous cette forme : $\begin{cases} S'(t) &= -\beta \cdot I(t)S(t) \\ I'(t) &= \gamma \left(\dfrac{\beta}{\gamma} \cdot S(t) - 1 \right) \cdot I(t) \\ R'(t) &= \gamma \cdot I(t) \end{cases}$

Quel est l'impact d'un taux de vaccination croissant sur la fonction S ? Comme nous l'avons vu dans l'exemple qui précède, plus le nombre de vacciné augmente, plus le nombre de Susceptibles devient faible.

Déterminer un seuil pour le nombre de personnes prédisposées $S(t)$ en deçà duquel la fonction I devient décroissante et l'épidémie est enraillée.

CORRIGÉ : *Au regard de la deuxième équation du système, pour un nombre de personnes infectées constant, on cherche à connaître $S(t)$ en deçà duquel $I'(t)$ devient négatif.*

Autrement dit, comme γ et $I(t)$ sont positifs, dès que : $S(t) \leq \dfrac{\gamma}{\beta}$

Application : On suppose que $N = 100.10^6$, $\beta = 5.10^{-9} jours^{-1} pers^{-1}$ et $D_c = 5 jours$. Estimer le pourcentage de la population à vacciner pour stopper l'épidémie.

CORRIGÉ : $S(t) \leq \dfrac{1}{\beta \cdot D_c} = 4.10^7 pers = 40\%$ *de la population.*

5. ***Bilan et interprétation :*** Remarquez que, d'après le système précédent, si $I(t) = 0$ alors $I'(t) = 0$. C'est sans surprise, puisque la population est exempt de tout individu malade, il en sera toujours ainsi... En excluant maintenant ce cas, on peut considérer que $I(t) > 0$ et donc $I'(t)$ est positive, nulle ou négative, selon que $\beta S(t) - \gamma$ l'est. Et puisque $\beta > 0$, on peut donc écrire que :

$$\begin{cases} \text{si } S(t) > \dfrac{\gamma}{\beta} \text{ alors} & I'(t) > 0 \\ \text{si } S(t) \leq \dfrac{\gamma}{\beta} \text{ alors} & I'(t) \leq 0 \end{cases}$$

On note que, d'après le système initial, on a $S'(t) \leq 0$, et donc que S ne peut croître. Cela signifie que, si $S(0) < \dfrac{\gamma}{\beta}$, alors $S(t) < \dfrac{\gamma}{\beta}$ pour tout instant t. Dès lors, si $S(0)$ est inférieur à $\dfrac{\gamma}{\beta}$, alors $I'(t) < 0$ pour tout instant $t > 0$ et la maladie décroît dans la population. En revanche, si $S(0) > \dfrac{\gamma}{\beta}$ le nombre de personnes infectées augmente et une épidémie advient.

Pour cette raison, en posant $R_0 = \dfrac{\beta}{\gamma} S(0)$, on obtient une valeur seuil appelée « taux de reproduction de base de l'infection » qui joue un rôle essentiel dans la détermination de la dynamique d'une maladie puisque, si $R_0 > 1$, alors $I'(t) > 0$ et une épidémie apparaît. Il est par ailleurs possible d'interpréter R_0 en écrivant que :

$$R_0 = (\beta S(0)) \cdot \left(\frac{1}{\gamma}\right)$$

c'est-à-dire que R_0 est le nombre estimé de nouveaux cas issus d'un individu infectieux par unité de temps multiplié par la durée moyenne de l'infection. Ainsi, R_0 est-il souvent présenté comme le nombre moyen d'infections secondaires qui serait produit par une personne unique infectée dans une population composée uniquement de susceptibles de taille S_0.

Intérêt de R_0 : En supposant que $S(0) = N$ (tout le monde, initialement, est considéré comme « susceptible »), le maximum de l'épidémie ($I'(t) = 0$) est atteint lorsque $S(t) = \dfrac{\gamma}{\beta} = \dfrac{N}{R_0}$.
Dès lors, en reprenant les 2 premières équations du système :

$$\begin{cases} S'(t) & = -\beta \cdot I(t)S(t) \\ I'(t) & = (\beta \cdot S(t) - \gamma) \cdot I(t) \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} S'(t) & = -\beta I(t)S(t) \\ I'(t) & = -S'(t) - \gamma I(t) \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} S'(t) & = -\beta I(t)S(t) \\ I'(t) & = -S'(t) + \dfrac{\gamma}{\beta}\dfrac{S'(t)}{S(t)} \end{cases}$$

D'où :

$$I'(t) = \frac{d}{dt}\left(-S + \frac{\gamma}{\beta}\ln(S(t))\right)$$

et donc

$$I(t) = K - S(t) + \frac{\gamma}{\beta}\ln(S(t)) \text{ où } K \in \mathbb{R}.$$

Et pour $t = 0$, $0 = K - N + \dfrac{\gamma}{\beta}\ln(N) \Leftrightarrow K = N - \dfrac{\gamma}{\beta}\ln(N)$ et donc

$$\boxed{I(t) = N - S(t) + \frac{\gamma}{\beta}(\ln(S(t)) - \ln(N)) = N - S(t) + \frac{\gamma}{\beta}\ln\left(\frac{S(t)}{N}\right)}$$

On peut dès lors en déduire l'infection maximale dans l'ensemble de la population en remplaçant $S(t) = \dfrac{N}{R_0}$ et on obtient :

$$I_{max} = N - \frac{N}{R_0} + \frac{\gamma}{\beta}\ln\left(\frac{N}{NR_0}\right)$$

Et donc la proportion maximale de la population atteinte au sein de la population :

$$\boxed{p_{max} = \frac{I_{max}}{N} = 1 - \frac{1}{R_0} + \frac{1}{R_0}\ln\left(\frac{1}{R_0}\right)}$$

Question : Avec les hypothèses de l'énoncé, calculer R_0 (dans le cas de l'infection à Coronavirus, le R_0 annoncé est autour de 2.5). En déduire la proportion d'infectés au moment du pic de l'épidémie ainsi que le nombre de susceptible au moment du pic.
Quel est alors le taux d'infection cumulé depuis le début de l'épidémie ?

Corrigé : $R_0 = beta * S0/gamma = 2.47$; $p_{max} = 0.23$ *et* $S_{pic} = gamma/beta = 40e6$ *soit un taux d'infection cumulé de* $1 - 40e6/1e8 = 0.6$