Sur la taille finale des épidémies avec saisonnalité

Nicolas BACAËR* M. Gabriela M. GOMES †‡

Bull. Math. Biol. 71 (2009) 1954-1966

Résumé

On étudie d'abord un système SIR d'équations différentielles à coefficients périodiques qui décrit une épidémie dans un environnement saisonnier. Contrairement à un environnement constant, la taille finale de l'épidémie peut ne pas être une fonction croissante de la reproductivité nette $\mathcal{R}_0$ ou de la fraction initiale de personnes infectées. De plus, de grandes épidémies peuvent se produire même si $\mathcal{R}_0 < 1$. Mais comme dans un environnement constant, la taille finale de l'épidémie tend vers 0 quand $\mathcal{R}_0 < 1$ et quand la fraction initiale de personnes infectées tend vers 0. Lorsque $\mathcal{R}_0 > 1$, la taille finale de l'épidémie est supérieure à la fraction $1 - 1/\mathcal{R}_0$ de la population initiale non immunisée. En résumé, la reproductivité nette $\mathcal{R}_0$ garde la propriété classique de seuil mais de nombreuses autres propriétés ne sont plus vraies dans un environnement saisonnier. On devrait conserver ces résultats théoriques à l'esprit lorsqu'on analyse des données pour des maladies émergentes à vecteurs (virus du Nil occidental, dengue, chikungunya) ou transmises par voie aérienne (SRAS, grippe pandémique), toutes ces maladies étant influencées par la saisonnalité.

1 Introduction

Considérons le système SIR suivant, qui décrit une épidémie :

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)\, S\, I \ , \quad \frac{dI}{dt} = \beta(t)\, S\, I - \gamma(t)\, I \ , \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)\, I \ . \tag{1}$$

Le taux de contact $\beta(t)$ et le taux de guérison $\gamma(t)$ sont des fonctions continues, positives et τ-périodiques. La fonction $S(t)$ est la fraction de la population qui est susceptible, c'est-à-dire pas encore infectée, $I(t)$ la fraction qui est infectée,

*Auteur correspondant. Institut de Recherche pour le Développement (IRD), 32 avenue Henri Varagnat, 93413 Bondy, France. Courriel: nicolas.bacaer@ird.fr

†Instituto Gulbenkian de Ciência, Apartado 14, 2781-901 Oeiras, Portugal.

‡Centro de Matemática e Aplicações Fundamentais, Universidade de Lisboa, Av. Prof. Gama Pinto 2, 1649-003 Lisboa, Portugal.

$R(t)$ la fraction qui a guéri de l'infection et qui est immunisée, de sorte que $S(t) + I(t) + R(t) = 1$. Considérons la condition initiale

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \tag{2}$$

avec $i > 0$, $r \geq 0$ et $i + r < 1$. Noter que les cas triviaux $i = 0$ et $i + r = 1$ sont exclus et que le cas particulier où $r = 0$ correspond à une maladie émergente pour laquelle la population n'a pas d'immunité. Soit R^* la limite de $R(t)$ quand $t \to +\infty$. Alors $R^* - r$ est la taille finale de l'épidémie. R^* dépend des fonctions $\beta(t)$ et $\gamma(t)$ et des paramètres t_0, i et r. Pour insister sur cette dépendance, on peut écrire $R^* = R^*(\beta(\cdot), \gamma(\cdot), t_0, i, r)$. Le système (1) avec $\beta(t)$ périodique et γ constant peut être utilisé pour les maladies virales transmises par voie aérienne qui se propagent sur une échelle de temps rapide par rapport aux processus démographiques et à la période d'immunité, telles que la grippe et le SRAS.

Lorsque $\beta(t)$ et $\gamma(t)$ sont constants, (1) est le « système simplifié de Kermack et McKendrick » [1, 2]. Dans ce cas, il y a une formule implicite pour R^* :

$$(1 - R^*) \exp\Big[\mathcal{R}_0 \, \frac{R^* - r}{1 - r}\Big] = 1 - i - r, \tag{3}$$

où $\mathcal{R}_0 = \beta/\gamma$ est la « reproductivité nette ». Il en résulte que R^* est une fonction croissante de $\mathcal{R}_0$, indépendante de t_0, et une fonction croissante de i. Toutes ces propriétés sont quelque peu intuitives. Si $\mathcal{R}_0 < 1$ alors $R^* \to r$ quand $i \to 0$. Si $\mathcal{R}_0 > 1$ alors

$$R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)\,,$$

comme on le vérifie facilement en étudiant le côté gauche de (3) comme fonction de R^* (voir aussi [2, théorème 18.6]). R^* converge quand $i \to 0$ vers une limite positive si $\mathcal{R}_0 > 1$. Dans le cas d'une maladie émergente où $r = 0$, cette limite peut être identifiée avec le résultat d'un test de séroprevalence après la fin de l'épidémie. Alors (3) donne une estimation de $\mathcal{R}_0$, qui à son tour donne une estimation de la couverture vaccinale nécessaire pour prévenir une épidémie de la même maladie dans d'autres régions avec des caractéristiques similaires. [3, 4, 5, 6, 7] ont étudié le problème de la définition de la reproductivité nette pour les systèmes périodiques. En résumé, on a pour le système (1)

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\bar{\beta}(1 - r)}{\bar{\gamma}}\ , \quad \bar{\beta} = \frac{1}{\tau}\int_0^\tau \beta(t)\,dt\ , \quad \bar{\gamma} = \frac{1}{\tau}\int_0^\tau \gamma(t)\,dt\ .$$

En effet, en linéarisant (1) près de l'équilibre sans maladie ($S = 1 - r, I = 0, R = r$), on voit que $dI/dt \simeq \beta(t)(1 - r)I - \gamma(t)\,I$. $\mathcal{R}_0 = 1$ est visiblement le seuil pour cette simple équation linéaire périodique. Mais on peut aussi montrer que $\mathcal{R}_0$ est le rayon spectral de l'opérateur intégral de prochaine génération sur l'espace des fonctions continues périodiques

$$\phi(t) \longmapsto \int_0^\infty K(t, x)\phi(t - x)\,dx,$$

où $K(t, x) = \beta(t)(1 - r)\exp(-\int_{t-x}^t \gamma(s)\,ds)$ est le taux de production de cas secondaires au temps t par une personne infectée au temps $t - x$ [3, §5]. Ce

point de vue est proche de la définition « usuelle » de $\mathcal{R}_0$ dans un environnement constant comme nombre moyen de cas secondaires produits par un cas initial. Mais la saisonnalité introduit un niveau de complexité semblable à celui des modèles épidémiques structurés par âge, pour lesquels $\mathcal{R}_0$ est le rayon spectral d'un opérateur intégral [8]. On voit aussi facilement que $\mathcal{R}_0$ est l'unique nombre réel positif tel que le système linéaire périodique $dI/dt = \beta(t)\,(1-r)\,I/\mathcal{R}_0 - \gamma(t)\,I$ ait un multiplicateur de Floquet dominant égal à 1 (voir [4, §3.4] et [6]). $\mathcal{R}_0$ apparaît aussi dans l'analyse des processus de naissance et de mort périodiques [4, §5.2]. Noter que l'on appelle $\mathcal{R}_0$ la reproductivité nette, alors que certains auteurs l'appelleraient la reproductivité effective et garderaient $\mathcal{R}_0$ pour le rapport $\bar{\beta}/\bar{\gamma}$. Dans tous les cas, $\mathcal{R}_0$ ne dépend ni de i, ni de t_0.

Dans la section 2, on commence par étudier quelles propriétés du système simplifié de Kermack et McKendrick restent vraies dans le cas périodique (1). Il s'avère que R^* peut ne pas être une fonction croissante de $\mathcal{R}_0$, que c'est une fonction τ-périodique de t_0, et qu'il peut ne pas être une fonction croissante de i. La première et la troisième de ces observations sont quelque peu contre-intuitives. La première observation implique qu'il peut être impossible d'estimer $\mathcal{R}_0$ à partir de données de séroprévalence. Des simulations montrent aussi que de grandes épidémies peuvent se produire même lorsque $\mathcal{R}_0 < 1$. Ceci se produit si la maladie est introduite durant une période favorable, si la fraction initiale de personnes infectées n'est pas trop petite, si la saisonnalité est suffisamment marquée, et si la période moyenne d'infection $1/\gamma$ est courte par comparaison avec la durée τ d'une saison. L'épidémie de chikungunya en 2007 en Italie était peut-être un pareil cas [9]. On ne doit pas conclure que $\mathcal{R}_0 > 1$ simplement de l'observation d'un pic épidémique et l'on devrait faire attention à la manière dont $\mathcal{R}_0$ est défini si la saisonnalité est importante. Des simulations montrent aussi que la taille finale de l'épidemie peut être très sensible à de petits changements de $\mathcal{R}_0$. Ceci explique peut-être pourquoi il est si difficile de prédire l'avenir d'une épidémie influencée par la saisonnalité, comme cela a été remarqué lors de l'épidémie de chikungunya en 2005 et 2006 à La Réunion, une île de l'océan Indien.

On montre dans la section 3 que, comme dans le système simplifié de Kermack et McKendrick, $\mathcal{R}_0 = 1$ est un seuil pour le système non linéaire périodique (1). On montre plus précisément que

- si $\mathcal{R}_0 < 1$, alors $R^* - r \to 0$ quand $i \to 0$.
- si $\mathcal{R}_0 > 1$, alors $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$ pour tout $0 < i < 1-r$.

Noter que dans le cas où $\mathcal{R}_0 > 1$, on a $1-R^* \leq (1-r)/\mathcal{R}_0$. Donc l'épidémie divise la population initiale non immunisée par un nombre plus grand que $\mathcal{R}_0$. En un certain sens, c'est comme la théorie classique de la vaccination pour les systèmes à coefficients constants [10]. Des théorèmes de seuil similaires ont été ou peuvent être démontrés pour diverses généralisations du système simplifié de Kermack et McKendrick [1, 2, 8, 10, 11, 12]. Mais notre méthode de démonstration sera différente parce qu'on ne peut trouver d'équation pour la taille finale semblable à (3) lorsque le système a des coefficients périodiques. On montre également dans la section 3 que le théorème de seuil reste valide pour un système périodique SEIR et pour un système périodique qui décrit une maladie à vecteurs, $\mathcal{R}_0$ étant

défini et calculé à chaque fois comme dans [4, §3.4] (voir aussi [6]).

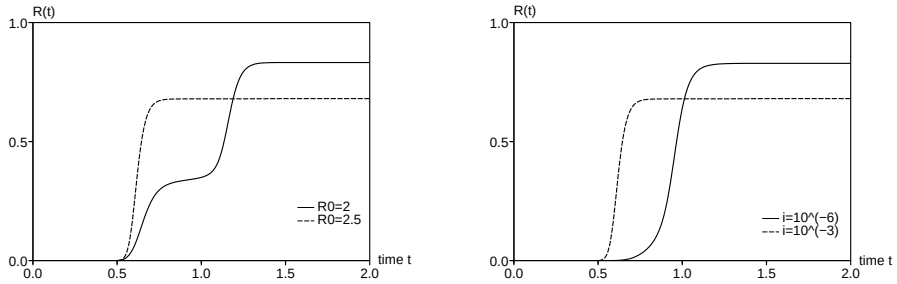
2 Simulations numériques

Pour rester simple et à cause de l'intérêt actuel pour la grippe pandémique, on utilise le système SIR périodique, quoique la discussion sera aussi étendue à une maladie à vecteurs, le chikungunya. On peut vérifier que des remarques qualitatives similaires restent valables pour le système du §3.3. Considérons donc (1) avec par exemple $\beta(t) = \bar{\beta}(1 + \varepsilon \sin 2\pi t/\tau)$, où $\tau = 1$ représente la saisonnalité et ne peut être modifié. On suppose dans cette section que $r = 0$, comme pour une maladie émergente, et l'on étudie comment R^* dépend des autres paramètres : $\bar{\beta}$, ε, γ, t_0 et i.

La figure 1a montre que la taille finale de l'épidémie R^* peut ne pas croître avec la reproductivité nette $\mathcal{R}_0 = \bar{\beta}/\gamma$. Les valeurs des paramètres sont $\varepsilon = 0{,}5$, $1/\gamma = 1$ semaine $= 1/52$ année, $t_0/\tau = 0{,}5$, $i = 10^{-3}$, et l'on a pris deux valeurs pour $\bar{\beta}$ qui correspondent à $\mathcal{R}_0 = 2$ et $\mathcal{R}_0 = 2{,}5$. Avec la valeur de $\mathcal{R}_0$ la plus grande, l'épidémie a lieu durant la saison défavorable $0{,}5 < t/\tau < 1$, lorsque $\beta(t)$ est inférieur à sa moyenne. Quand la saison favorable arrive ($1 < t/\tau < 1{,}5$), la réserve de susceptibles est déjà largement entamée de sorte qu'aucune nouvelle épidémie ne se produit. Pour la valeur de $\mathcal{R}_0$ la plus petite, la réserve de susceptibles n'a pas été suffisamment entamée, une seconde vague épidémique se produit et la taille finale de l'épidémie est plus grande. Cette dernière situation est précisément ce qui s'est produit en 2005 et 2006 à La Réunion, une petite île de l'océan Indien qui est un territoire français d'outre-mer. Un premier petit pic s'est produit en mai 2005, juste avant le début de l'hiver austral. L'épidémie a traversé l'hiver à un niveau faible. Un second pic épidémique beaucoup plus grand s'est produit au début de l'été suivant en janvier 2006 et a infecté environ 250 000 personnes, soit un tiers de la population de l'île. Noter enfin que si la taille finale de l'épidémie R^* n'est pas une fonction monotone croissante de $\mathcal{R}_0$, alors il est impossible d'estimer $\mathcal{R}_0$ à partir de R^* et en particulier à partir de données de séroprévalence. Cependant, on montrera dans la section 3 que $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. On sait donc au moins que $\mathcal{R}_0 \leq (1 - r)/(1 - R^*)$, ce qui donne une borne supérieure pour $\mathcal{R}_0$.

De même, la figure 1b montre que la taille finale de l'épidémie R^* peut ne pas croître avec la fraction initiale i de personnes infectées. Les valeurs des paramètres sont $\varepsilon = 0{,}5$, $1/\gamma = 1/52$ année, $t_0/\tau = 0{,}5$, $\mathcal{R}_0 = 2{,}5$ (ce qui fixe $\bar{\beta}$), et l'on a pris soit $i = 10^{-6}$ soit $i = 10^{-3}$. À nouveau, $i = 10^{-6}$ réduit le nombre de susceptibles plus lentement durant la saison défavorable.

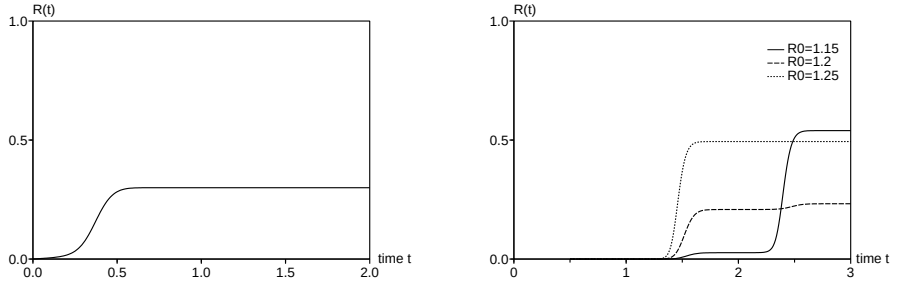
La figure 2a montre que de grandes épidémies sont possibles même si $\mathcal{R}_0 < 1$. Les valeurs des paramètres sont $\mathcal{R}_0 = 0{,}9$, $\varepsilon = 0{,}5$, $1/\gamma = 1/52$ année, $t_0/\tau = 0$ et $i = 10^{-3}$. Le fait que $\mathcal{R}_0(1+\varepsilon) > 1$ mais $\mathcal{R}_0(1-\varepsilon) < 1$ donne une indication de ce qui arrive ; plus généralement, (1) montre que $dI/dt < 0$ quand $\beta(t)/\gamma(t) < 1$. L'épidémie se produit pendant la saison favorable et s'arrête simplement quand la période défavorable arrive. Le fait que la fraction initiale de personnes infectées ne soit pas trop petite ($i = 10^{-3}$) joue aussi un rôle. En effet, le



(a) (b)

FIGURE 1 – La taille finale de l'épidémie peut ne pas croître : a) avec la reproductivité nette $\mathcal{R}_0$; b) avec la fraction initiale i de personnes infectées.

théorème du seuil avec $r = 0$ montre que $R^* \to 0$ quand $i \to 0$ et $\mathcal{R}_0 < 1$. On déduit de ces remarques qu'on devrait faire attention avant d'affirmer que $\mathcal{R}_0 > 1$ dès qu'on observe un pic épidémique. Durant l'été 2007, une petite épidémie de chikungunya s'est produite près de Ravenne en Italie. L'été est la meilleure saison pour les moustiques dans cette région et l'épidémie n'aurait probablement jamais pu traversé l'hiver. À notre avis, on devrait considérer avec prudence les estimations de $\mathcal{R}_0$, toutes largement supérieures à 1, presentées durant la réunion sur la modélisation du chikungunya au Centre européen de contrôle et prévention des maladies [9]. Le problème vient essentiellement de la définition de $\mathcal{R}_0$ et des hypothèses du modèle. Un modèle qui suppose un environnement constant semblable aux conditions estivales ne peut expliquer pourquoi l'épidémie s'arrête à l'automne ; il est sûrement inadapté lorsque l'épidémie dure deux ans comme à La Réunion.



(a) (b)

FIGURE 2 – (a) De grandes épidémies peuvent se produire même si $\mathcal{R}_0 < 1$. (b) R^* peut être très sensible à de petites variations de $\mathcal{R}_0$.

La figure 2b montre que la taille finale de l'épidémie R^* peut être très sensible

à de petites variations de $\mathcal{R}_0$. Les valeurs des paramètres sont $\varepsilon = 0{,}5$, $1/\gamma = 1/52$ année, $t_0/\tau = 0{,}5$, $i = 10^{-6}$, tandis que $\mathcal{R}_0$ prend l'une des trois valeurs : 1,15 (ligne continue), 1,2 (tireté) et 1,25 (ligne en pointillé). On obtient $R^* \simeq 54\%$ lorsque $\mathcal{R}_0 = 1{,}15$, $R^* \simeq 23\%$ lorsque $\mathcal{R}_0 = 1{,}2$ et $R^* \simeq 50\%$ lorsque $\mathcal{R}_0 = 1{,}25$. En pratique, il n'est pas possible de distinguer des valeurs de $\mathcal{R}_0$ aussi proches. Or la taille finale de l'épidémie correspondante varie d'un facteur 2. Dans les systèmes à coefficients périodiques comme (1), la prévision de la taille finale de l'épidémie semble très difficile. C'est peut-être une réponse aux critiques dirigées contre les épidémiologistes qui ont suivi l'épidémie de chikungunya à La Réunion. Bien qu'un réseau de surveillance ait soigneusement suivi l'épidémie depuis ses débuts en avril 2005, les épidémiologistes n'ont pas été capables de prévoir le grand pic qui s'est produit en janvier et février 2006. La population et les hommes politiques ont ainsi mis sous pression l'Institut de veille sanitaire, qui est chargé du suivi des maladies en France et dans ses territoires d'outre-mer. Nos simulations suggèrent que cette pression était peut-être injustifiée. D'une certaine manière, les prévisions épidémiques au-delà de quelques semaines dans un environnement saisonnier sont peut-être aussi incertaines que les prévisions météorologiques au-delà de quelques jours. Rappelons que l'analyse des maladies endémiques (non épidémiques) dans un environnement saisonnier, en lien avec le chaos, est une difficulté quelque peu différente de celle étudiée ici.

Pour la figure 2b, on a choisi $i = 10^{-6}$. En pratique, il est difficile d'estimer la fraction initiale i de personnes infectées. Le problème est que le système SIR suppose des contacts homogènes. Si une épidémie démarre dans une ville à partir d'un seul cas initial, on peut penser que la fraction i est simplement égale à l'inverse de la population de la ville. Mais si la ville est grande, alors il n'est peut-être pas raisonnable de supposer les contacts homogènes et l'on peut penser utiliser la population du quartier de la ville où le cas initial a été introduit. Le problème est le même pour les épidémies dans une petite île comme La Réunion mais avec environ 800 000 habitants concentrés le long de la côte.

La figure 3a étudie la dépendance de la taille finale R^* de l'épidémie par rapport au temps t_0 auquel l'épidémie commence. Bien sûr, R^* est toujours une fonction τ-périodique de t_0 puisque le système (1) est invariant par un décalage de τ en temps. Les valeurs des paramètres dans la figure 3a sont $\mathcal{R}_0 = 1$ ou $\mathcal{R}_0 = 1{,}5$, $\varepsilon = 0{,}5$, $1/\gamma = 1$ semaine ou 3 semaines et $i = 10^{-3}$. La dépendance par rapport à t_0 est importante si $\mathcal{R}_0$ est proche de 1 et si la période infectieuse $1/\gamma$ est courte par rapport à la période τ. Dans un cas pareil, l'épidémie ne peut se développer durant la saison défavorable. La figure 3b montre pour $\mathcal{R}_0 = 1$ la « valeur reproductive » $V(t_0)$ — « valeur infectieuse » serait une expression plus appropriée — d'un cas initial introduit au temps t_0, calculée avec l'équation linéarisée près de l'équilibre sans maladie :

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)\,(1-r)\,I(t) - \gamma(t)\,I(t)\,. \tag{4}$$

On considère ici le cas général, pas seulement le cas particulier avec $r = 0$ et $\gamma(t)$ constant. Rappelons que le taux de croissance asymptotique de (4) est

$\rho = \bar{\beta}(1-r) - \bar{\gamma}$ et que c'est l'unique nombre réel tel que l'équation

$$\frac{dJ}{dt} + \rho\, J(t) = \beta(t)\,(1-r)\,J(t) - \gamma(t)\,J(t)$$

ait une solution périodique non nulle $J(t)$, comme on peut le voir en posant $I(t) = J(t)\exp(\rho t)$ dans (4). [13, §2] a montré que la valeur reproductive dans les modèles de population linéaires périodiques en temps tels que (4) ne dépend pas de « l'âge » (ici, le temps écoulé depuis l'infection) et il est donné par toute solution non nulle de l'équation adjointe

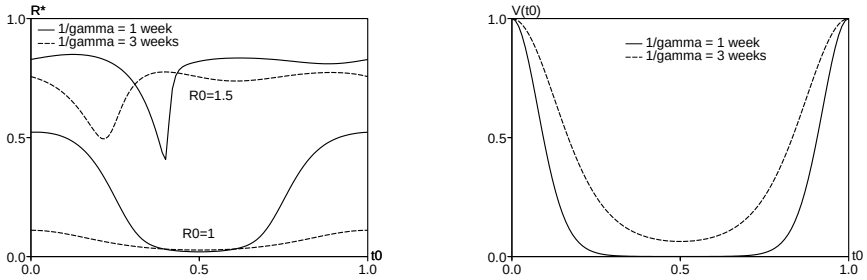
$$-\frac{dV}{dt_0} + \rho\, V(t_0) = \beta(t_0)\,(1-r)\,V(t_0) - \gamma(t_0)\,V(t_0)\,.$$

Ceci donne

$$V(t_0) = \exp\Big[\int_0^{t_0} (\gamma(t) - \bar{\gamma})\,dt - (1-r)\int_0^{t_0} (\beta(t) - \bar{\beta})\,dt\Big]$$

à une constante multiplicative près. La figure 3b comparée à la figure 3a où $\mathcal{R}_0 = 1$ montre que la valeur reproductive donne seulement une vague idée de la dépendance de la taille finale de l'épidémie R^* par rapport à t_0 : on s'attend juste à ce que le maximum de R^* soit atteint près de $t_0 = 0$ et le minimum près de $t_0 = 0{,}5$. Avec $\mathcal{R}_0 = 1{,}5$, l'allure de $V(t_0)$ est similaire, avec un maximum en $t_0 = 0$ et un minimum en $t_0 = 0{,}5$ (non montré) mais la figure 3a montre que ceci est trompeur : les effets non linéaires deviennent importants. Avec une période d'infection plus longue ($1/\gamma = 3$ semaines), la différence entre une épidémie débutant à une saison défavorable et une autre débutant à une saison favorable est moins prononcée que lorsque la période d'infection est plus courte ($1/\gamma = 1$ semaine).

Voici enfin quelques remarques au sujet d'une méthode d'estimation de $\mathcal{R}_0$ à partir des données sans utiliser la taille finale de l'épidémie. Au tout début d'une épidémie, on a $t \simeq t_0$, $S \simeq 1$, $I \simeq 0$ et $R \simeq 0$. Donc $dI/dt \simeq (\beta(t_0) - \gamma)I$ et $I(t)$ tend à croître exponentiellement au taux $\beta(t_0) - \gamma$. On peut estimer ce taux avec le début de la courbe épidémique. Connaissant la durée moyenne $1/\gamma$ de la période infectieuse, on peut en déduire $\beta(t_0)$ et donc le rapport $\beta(t_0)/\gamma$. Mais notre analyse montre que contrairement à $\mathcal{R}_0 = \bar{\beta}/\gamma$, le rapport $\beta(t_0)/\gamma$ n'est pas lié à des propriétés de seuil du système ; ce n'est donc pas un bon candidat pour être appelé « reproductivité nette ». Si cependant $\beta(t) = \bar{\beta}\, f(t)$, où $f(t)$ est connu et périodique de moyenne égale à 1, alors on peut calculer $\mathcal{R}_0 = (\beta(t_0)/\gamma)/f(t_0)$. Noter que $\beta(t_0)/\gamma$ surestime (ou sous-estime) $\mathcal{R}_0$ si $f(t_0) > 1$ (ou $f(t_0) < 1$), c'est-à-dire si l'épidémie débute pendant une période favorable (ou défavorable) où $\beta(t)$ est au-dessus (ou au-dessous) de sa moyenne $\bar{\beta}$. Pour les maladies transmises par voie aérienne, il est difficile de connaître la forme de $f(t) = \beta(t)/\bar{\beta}$ parce qu'il est difficile d'estimer quantitativement l'influence de la température et de l'humidité sur la transmissibilité. Pour les maladies à vecteurs, les variations saisonnières de la population de vecteurs peuvent se mesurer ; on peut donc estimer $\mathcal{R}_0$ (voir par exemple [3]).



(a) (b)

FIGURE 3 – (a) Lorsque $\mathcal{R}_0$ est proche de 1, la taille finale de l'épidémie R^* dépend fortement de t_0 si la période infectieuse $1/\gamma$ est courte comparée à la durée de la saison τ. (b) La « valeur reproductive » normalisée $V(t_0)$ donne une vague idée de la dépendance de la taille finale de l'épidémie par rapport à t_0 (ici, $\mathcal{R}_0 = 1$).

3 Théorèmes de seuil

3.1 Le système SIR périodique

Remarques préliminaires. Il résulte de [2, §A.1] que (1)-(2) a une unique solution définie pour tout $t \geq t_0$ et que $S(t) > 0$ et $I(t) > 0$ pour tout $t \geq t_0$. Par ailleurs, la fonction $S(t)$ est décroissante, $R(t)$ est croissante et $S + I + R = 1$. Donc $S(t) \to S^*$ et $R(t) \to R^*$ quand $t \to +\infty$. Puisque $I = 1 - S - R$, on voit que $I(t) \to I^*$. Mais $R(t) - r = \int_{t_0}^{t} \gamma(u)\, I(u)\, du$. Donc cette intégrale converge quand $t \to +\infty$; $\bar{\gamma} > 0$ implique que $I^* = 0$.

Sous le seuil. Supposons que $\mathcal{R}_0 < 1$. Comme $S(t) = 1 - I(t) - R(t)$, $I(t) \geq 0$ et $R(t) \geq r$ pour tout $t \geq t_0$, on a

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \leq [\beta(t)(1 - r) - \gamma(t)]I(t).$$

Puisque $I(t_0) = i$, on obtient

$$I(t) \leq i \exp\Big(\int_{t_0}^{t} \big[\beta(u)(1 - r) - \gamma(u)\big]\, du\Big).$$

Mais $dR/dt = \gamma(t)I$ et $R(t_0) = r$. Donc

$$r \leq R(t) \leq r + i \int_{t_0}^{t} \gamma(u) \exp\Big(\int_{t_0}^{u} \big[\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)\big]\, dv\Big) du. \tag{5}$$

Lorsque $u \to +\infty$, on a $\int_{t_0}^{u} [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)]\, dv \sim [\bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma}]\, u$. Mais $\bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma} < 0$ puisque $\mathcal{R}_0 < 1$. Donc l'intégrale du côté droit de (5) converge

quand $t \to +\infty$ et

$$r \le R^* \le r + i \int_{t_0}^{\infty} \gamma(u) \exp\Big(\int_{t_0}^{u} \big[\beta(v)(1-r) - \gamma(v)\big]\, dv \Big) du.$$

Donc $R^*(t_0, i, r) \to r$ quand $i \to 0$.

Au-dessus du seuil. Supposons que $\mathcal{R}_0 > 1$. La preuve se fait par l'absurde. Supposons que $R^* - r < (1-r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. Alors $1 - R^* > (1-r)/\mathcal{R}_0 = \bar{\gamma}/\bar{\beta}$. Comme $R(t)$ est une fonction croissante, on voit que $R(t) \le R^*$ pour tout $t \ge t_0$. Alors

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \ge \alpha(t)I - \beta(t)I^2, \tag{6}$$

où $\alpha(t) = \beta(t)(1 - R^*) - \gamma(t)$. De plus,

$$\bar{\alpha} = \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} \alpha(t)\, dt = \bar{\beta}(1 - R^*) - \bar{\gamma} > 0.$$

Choisissons η tel que $0 < \eta < \bar{\alpha}/\bar{\beta}$. Comme $I(t) \to 0$ quand $t \to +\infty$, on peut trouver $t_1 > t_0$ tel que $0 \le I(t) \le \eta$ pour tout $t \ge t_1$. Or (6) implique que

$$\frac{dI}{dt} \ge (\alpha(t) - \beta(t)\,\eta)I$$

pour tout $t \ge t_1$. Donc $I(t) \ge I(t_1) \exp(\int_{t_1}^{t} (\alpha(u) - \beta(u)\eta)\, du)$ pour tout $t \ge t_1$. À cause du choix de η, on obtient que $I(t) \to +\infty$ quand $t \to +\infty$, ce qui contredit $I(t) \le 1$. Ainsi $R^* - r \ge (1-r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$.

3.2 Un système SEIR périodique

Le modèle et la définition de $\mathcal{R}_0$. Considérons le système

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)S\,I, \quad \frac{dE}{dt} = \beta(t)S\,I - \delta(t)E, \quad \frac{dI}{dt} = \delta(t)E - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I,$$

avec $S+E+I+R = 1$ et où le taux $\delta(t)$ pour passer du compartiment latent E au compartiment infectieux I peut aussi être τ-périodique avec $\bar{\delta} > 0$. Considérons la condition initiale

$$S(t_0) = 1 - e - i - r, \quad E(t_0) = e, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r,$$

avec $e \ge 0$, $i \ge 0$, $r \ge 0$, $e + i > 0$ et $e + i + r < 1$. Pour tout $\lambda > 0$, soit $\Phi(t, t_0; \lambda)$ l'opérateur d'évolution associé avec le système linéaire τ-périodique

$$\frac{d}{dt}\begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\delta(t) & \frac{\beta(t)(1-r)}{\lambda} \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix}. \tag{7}$$

Le rayon spectral $\sigma(\lambda)$ de $\Phi(t_0 + \tau, t_0; \lambda)$ est le multiplicateur de Floquet dominant de (7) et ne dépend pas de t_0. Les coefficients hors diagonale de (7) sont positifs ; [14, lemme 2] implique que $\Phi(t, t_0; \lambda)$ est une matrice positive pour tout $t > t_0$. De plus, $\sigma(\lambda)$ est une fonction décroissante de λ [6]. Dans [4, §3.4] (voir aussi [6]), la reproductivité nette $\mathcal{R}_0$ est définie comme l'unique $\lambda > 0$ tel que $\sigma(\lambda) = 1$.

Quelques remarques. Il résulte de [2, §A.1] que le système SEIR périodique a une unique solution définie pour tout $t \geq t_0$ et que $S(t) > 0$, $E(t) > 0$ et $I(t) > 0$ pour tout $t > t_0$. $S(t)$ décroît et converge vers S^*. $R(t)$ croît et converge vers R^*. Comme $\frac{d}{dt}(I+R) = \delta(t)E$, la fonction $I+R$ croît et converge. Donc $I(t) \to I^*$. De plus, $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du$ converge quand $t \to +\infty$. Donc $\bar{\gamma} > 0$ implique que $I^* = 0$. Mais $E = 1 - S - I - R$ montre que $E(t) \to E^*$. Comme $\frac{d}{dt}(S+E) = -\delta(t)E$, l'intégrale $\int_{t_0}^\infty \delta(u)\, E(u)\, du$ converge. Donc $\bar{\delta} > 0$ implique que $E^* = 0$. Montrons que $S^* > 0$. Imaginons que $S^* = 0$. Alors

$$\log S(t) - \log S(t_0) = -\int_{t_0}^t \beta(u)\, I(u)\, du$$

montre que $\int_{t_0}^\infty \beta(u)\, I(u)\, du = +\infty$. Mais les inégalités

$$\int_{t_0}^t \beta(u)\, I(u)\, du \leq \Big[\max_{0\leq u\leq \tau} \frac{\beta(u)}{\gamma(u)}\Big] \int_{t_0}^t \gamma(u)\, I(u)\, du\,,$$
$$\int_{t_0}^t \gamma(u)\, I(u)\, du = R(t) - r \leq 1 - r$$

montrent que $\int_{t_0}^\infty \beta(u)\, I(u)\, du < +\infty$. Ainsi $S^* > 0$ et $R^* = 1 - S^* < 1$.

Sous le seuil. Comme $S = 1 - E - I - R$, on a

$$\frac{d}{dt}\begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1-r) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix}\begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix}\,,$$

où l'inégalité entre vecteurs signifie l'inégalité composante par composante. Donc $(E(t), I(t))' \leq \Phi(t, t_0; 1)(e, i)'$, où le signe $'$ désigne la transposition. Supposons que $\mathcal{R}_0 < 1$. Alors $\sigma(1) < 1$ et la matrice $\Phi(t, t_0; 1)$ est bornée en norme par $K\exp(-\xi(t - t_0))$ avec $K > 0$ et $\xi > 0$ [15, théorème 7.2]. Donc $R^* - r = \int_0^\infty \gamma(t)I(t)dt$ converge vers 0 si e et i tendent vers 0.

Au-dessus du seuil. Supposons que $\mathcal{R}_0 > 1$. Imaginons que l'inégalité $R^* - r \geq (1-r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ soit fausse. Alors $1 - R^* > (1-r)/\mathcal{R}_0$ et $\sigma((1-r)/(1 - R^*)) > \sigma(R_0) = 1$. Par continuité du rayon spectral et puisque $R^* < 1$, on peut trouver $\eta > 0$ tel que $\eta < 1 - R^*$ et $\sigma(\lambda) > 1$, où $\lambda = (1-r)/(1 - R^* - \eta)$. On a $S(t) \to 1 - R^*$ quand $t \to +\infty$. Donc il existe $t_1 > t_0$ tel que $S(t) \geq 1 - R^* - \eta$ pour tout $t \geq t_1$. Par conséquent,

$$\frac{d}{dt}\begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1 - R^* - \eta) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix}\begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \tag{8}$$

et $(E(t), I(t))' \geq \Phi(t, t_1; \lambda)\,(E(t_1), I(t_1))'$ pour tout $t \geq t_1$. En particulier,

$$\begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} \geq \Phi(t_1 + n\tau, t_1; \lambda)\begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} = \Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix}$$

pour tout entier $n \geq 1$. Soient μ_1 et μ_2 les valeurs propres de la matrice positive $\Phi(t_1+\tau, t_1; \lambda)$, où $\mu_1 = \sigma(\lambda)$ est la valeur propre dominante du théorème de Perron et Frobenius [16]. La formule de Liouville montre que

$$\det[\Phi(t_1+\tau, t_1; \lambda)] = \mu_1\mu_2 = \exp\Big(-\int_0^\tau [\delta(t)+\gamma(t)]dt\Big) = \exp\big(-(\bar{\delta}+\bar{\gamma})\tau\big) < 1.$$

Comme $\mu_1 = \sigma(\lambda) > 1$, on voit que μ_2 est réel et $0 < \mu_2 < 1$. Soit $(p_{1,1}, p_{2,1})'$ un vecteur propre positif de la matrice positive $\Phi(t_1+\tau, t_1; \lambda)$ associée à la valeur propre μ_1, suivant le théorème de Perron et Frobenius. Soit $(p_{1,2}, p_{2,2})'$ un vecteur propre (réel) associé à μ_2. Comme les vecteurs propres positifs ne peuvent être associés qu'à μ_1 [16, théorème 2.1.4], on voit que $p_{1,2}\,p_{2,2} < 0$. On peut donc supposer que $p_{2,2} > 0$ et $p_{1,2} < 0$. Posons

$$P = \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix}.$$

Alors $\Phi(t_1+\tau, t_1; \lambda)^n = P\,\mathrm{diag}(\mu_1^n, \mu_2^n)\,P^{-1}$ pour tout entier $n \geq 1$. Soit $\Delta = p_{1,1}p_{2,2} - p_{1,2}p_{2,1} > 0$ le déterminant de P. Alors

$$\begin{aligned}\begin{pmatrix} E(t_1+n\tau) \\ I(t_1+n\tau) \end{pmatrix} &\geq \frac{1}{\Delta}\begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix}\begin{pmatrix} \mu_1^n & 0 \\ 0 & \mu_2^n \end{pmatrix}\begin{pmatrix} p_{2,2} & -p_{1,2} \\ -p_{2,1} & p_{1,1} \end{pmatrix}\begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{\Delta}\begin{pmatrix} \mu_1^n\,p_{1,1}\,[p_{2,2}\,E(t_1) - p_{1,2}\,I(t_1)] + \mu_2^n\,p_{1,2}\,[-p_{2,1}\,E(t_1) + p_{1,1}\,I(t_1)] \\ \mu_1^n\,p_{2,1}\,[p_{2,2}\,E(t_1) - p_{1,2}\,I(t_1)] + \mu_2^n\,p_{2,2}\,[-p_{2,1}\,E(t_1) + p_{1,1}\,I(t_1)] \end{pmatrix}.\end{aligned}$$

Comme $\mu_1 > 1$, $0 < \mu_2 < 1$, $\Delta > 0$, $p_{1,1} > 0$, $p_{2,1} > 0$ et $p_{2,2}\,E(t_1) - p_{1,2}\,I(t_1) > 0$, on voit que $E(t_1+n\tau)$ et $I(t_1+n\tau)$ tendent vers $+\infty$ quand $n \to +\infty$. Mais ceci contredit le fait que $(E(t), I(t)) \to (0,0)$ quand $t \to +\infty$. Donc $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$.

3.3 Un système périodique pour une maladie à vecteurs

Considérons le système pour une maladie à vecteurs

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SJ}{H}, \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\beta SJ}{H} - \gamma\,I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma\,I, \quad \frac{dJ}{dt} = \beta'(V(t)-J)I - \delta\,J,$$

avec une population périodique de vecteurs $V(t)$, où H est la population humaine totale, $S+I+R=1$, où J est le nombre (et non la fraction) de vecteurs infectés, où δ est la mortalité des vecteurs, et où β (respectivement β') est le taux auquel piquent les vecteurs multiplié par la probabilité de transmission du vecteur à l'humain (respectivement de l'humain au vecteur). C'est un modèle raisonnable d'épidémie pour un arbovirus : dengue, fièvre du Nil occidental, fièvre jaune, chikungunya, etc. La condition initiale est $S(t_0) = 1-i-r$, $I(t_0) = i$, $R(t_0) = r$, $J(t_0) = j$, avec $i > 0$, $r \geq 0$, $i+r < 1$ et $0 \leq j \leq V(t_0)$. La reproductivité nette $\mathcal{R}_0$ est telle que le système

$$\frac{d}{dt}\begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{\mathcal{R}_0\,H} \\ \beta'\,V(t) & -\delta \end{pmatrix}\begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix}$$

ait un multiplicateur de Floquet dominant égal à 1 [4] ; certains auteurs préfèrent utiliser $\mathcal{R}_0' = \sqrt{\mathcal{R}_0}$. On peut montrer comme dans §3.2 que : la taille finale $R^* - r$ de l'épidémie chez les humains tend vers 0 quand $\mathcal{R}_0 < 1$ et quand i et j tendent vers 0 ; $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$ si $\mathcal{R}_0 > 1$. Esquissons brièvement la preuve. Quand $\mathcal{R}_0 < 1$, le résultat résulte du fait que

$$\frac{d}{dt}\begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix}\begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

Quand $\mathcal{R}_0 > 1$, on a $R(t) \to R^*$, $S(t) \to 1 - R^*$, $I(t) \to 0$ et $J(t) \to 0$ quand $t \to +\infty$. Supposons que $1 - R^* > (1-r)/\mathcal{R}_0$. Alors on peut trouver $\eta > 0$ et $t_1 > t_0$ tels que

$$\frac{d}{dt}\begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-R^*-\eta)}{H} \\ \beta' (V(t) - \eta) & -\delta \end{pmatrix}\begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

pour tout $t \geq t_1$, le multiplicateur de Floquet dominant du côté droit étant strictement supérieur à 1. Ceci conduit comme dans §3.2 à une contradiction avec $I(t) \leq 1$. Donc $1 - R^* \leq (1-r)/\mathcal{R}_0$.

4 Conclusion

Notre analyse montre que le théorème de seuil pour les systèmes à coefficients constants (avec les deux cas classiques, $\mathcal{R}_0 < 1$ et $\mathcal{R}_0 > 1$) se généralise aux systèmes avec des coefficients périodiques qui représentent la saisonnalité, pourvu que la reproductivité nette $\mathcal{R}_0$ soit définie comme dans nos travaux antérieurs [3, 4, 5]. Cependant, de manière quelque peu inattendue, les systèmes périodiques peuvent donner lieu à des épidémies assez grandes même lorsque $\mathcal{R}_0 < 1$; la taille finale de l'épidémie peut de pas croître avec $\mathcal{R}_0$ ou avec la fraction initiale i de personnes infectées.

Ces observations basées sur des systèmes simples devraient servir d'avertissement pour l'interprétation des épidémies influencées par la saisonnalité. Les épidémies émergentes de maladies à vecteurs, auxquelles la théorie du changement climatique accorde une attention particulière, devraient être analysées avec précaution comme on l'a vu avec le cas du chikungunya à La Réunion et en Italie. Un autre cas intéressant de nos jours est celui de la grippe pandémique chez les humains, suivant celle chez les oiseaux. La pandémie de 1918-1919 s'est produite en plusieurs vagues influencées par la saisonnalité. Des tentatives d'estimation de la reproductivité nette pour cette pandémie ont supposé des coefficients constants et ont utilisé le début de la courbe épidémique ou la taille finale d'épidémies à une seule vague (voir par exemple [17]). Notre travail suggère que ces analyses doivent peut-être être révisées puisque la relation entre $\mathcal{R}_0$ et le comportement des épidémies influencées par la saisonnalité n'est pas une généralisation évidente de ce qui est connu dans le cas d'un environnement constant.

Remerciements. Ce travail a débuté alors que N.B. visitait l'*Instituto Gulbenkian de Ciência*, avec un financement du *Portuguese Research Council* (FCT) et de la Commission européenne (MEXT-CT-2004-14338). N.B. remercie également le Centre européen de contrôle et prévention des maladies pour son invitation à une réunion sur la modélisation du chikungunya.

Références

[1] W. O. Kermack, A. G. McKendrick, (1927), A contribution to the mathematical theory of epidemics, Proc. Roy. Soc. 115A, 700–721.

[2] H. R. Thieme (2003) Mathematics in Population Biology, Princeton University Press, Princeton.

[3] N. Bacaër, S. Guernaoui, (2006), The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality, J. Math. Biol. 53, 421–436.

[4] N. Bacaër, (2007), Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population, Bull. Math. Biol. 69, 1067–1091.

[5] N. Bacaër, R. Ouifki, (2007), Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor, Math. Biosci. 210, 647–658.

[6] W. Wang, X.-Q. Zhao, (2008), Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments, J. Dyn. Diff. Equat. 20, 699–717.

[7] N. Bacaër, (2009), Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number and entropy. Bull. Math. Biol. 71, 1781–1792.

[8] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek (2000) Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases, Wiley, Chichester.

[9] European Centre for Disease Prevention and Control (2009) Report, Expert Meeting on Chikungunya Modelling, ECDC, Stockholm.

[10] R. M. Anderson, R. M. May (1991) Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control, Oxford University Press, Oxford.

[11] J. Ma, D. J. D. Earn, (2006), Generality of the final size formula for an epidemic of a newly invading infectious disease, Bull. Math. Biol. 68, 679–702.

[12] J. Arino, F. Brauer, P. van den Driessche, J. Watmough, J. Wu, (2007), A final size relation for epidemic models, Math. Biosci. Eng. 4, 159–175.

[13] N. Bacaër, X. Abdurahman, (2008), Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment, J. Math. Biol. 57, 649-673.

[14] G. Aronsson, R. B. Kellogg, (1978), On a differential equation arising from compartmental analysis, Math. Biosci. 38, 113–122.

[15] J. K. Hale (1980) Ordinary Differential Equations, Krieger, Malabar.

[16] A. Berman, R. J. Plemmons, (1979), Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences, Academic Press, New York.

[17] E. Vynnycky, A. Trindall, P. Mangtani, (2007), Estimates of the reproduction numbers of Spanish influenza using morbidity data, Int. J. Epidem. 36, 881–889.