

Le seuil épidémique des maladies à vecteurs avec saisonnalité

Le cas de la leishmaniose cutanée à Chichaoua au Maroc *

Nicolas Bacaër † Souad Guernaoui ‡

Résumé

La leishmaniose cutanée est une maladie à vecteurs transmise aux humains par des phlébotomes. On développe dans cet article un modèle mathématique qui tient compte de la saisonnalité de la population de vecteurs et de la distribution de la période de latence entre l'infection et les symptômes chez les humains. On ajuste les paramètres à des données de la province de Chichaoua au Maroc. On propose aussi une généralisation de la définition de la reproductivité nette R_0 adaptée aux environnements périodiques. On estime ce R_0 numériquement pour l'épidémie à Chichaoua : $R_0 \simeq 1,94$. Le modèle suggère que l'épidémie s'arrêterait si la population de vecteurs était divisée par $(R_0)^2 \simeq 3,76$.

1 Introduction

La leishmaniose est un complexe de maladies vectorielles causées par des protozoaires du genre *Leishmania*. Le parasite est transmis aux humains par des piqûres de phlébotomes femelles (Diptera : Psychodidae : Phlebotominae). La maladie est endémique dans de nombreuses régions d'Afrique, d'Amérique du Sud, d'Amérique centrale, du sud de l'Europe, d'Asie et du Moyen-Orient. La leishmaniose comprend quatre entités principales d'un point de vue éco-épidémiologique : leishmaniose viscérale zoonotique ou anthroponotique, et leishmaniose cutanée zoonotique ou anthroponotique. Dans les formes anthroponotiques, les humains sont la seule source d'infection pour les phlébotomes vecteurs ; dans les cycles de transmission zoonotiques, les animaux sont des réservoirs qui maintiennent et propagent les parasites *Leishmania*. Il y a chaque année environ 500 000 nouveaux cas humains de leishmaniose viscérale et de 1 à 1,5 million de cas de leishmaniose cutanée dans le monde [7]. La leishmaniose viscérale est fatale si elle n'est pas traitée. La leishmaniose cutanée guérit en général toute seule mais peut laisser des cicatrices défigurantes.

*The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality – The case of cutaneous leishmaniasis in Chichaoua, Morocco. J Math Biol 53 (2006) 421-436.

†IRD, 32 avenue Henri Varagnat, 93143 Bondy, France. Tél : +33-1-48025520. Fax : +33-1-48025524. Courriel : bacaer@bondy.ird.fr

‡Laboratoire d'écologie animale terrestre, Faculté des sciences Semlalia, BP 2390 Marrakech, Maroc

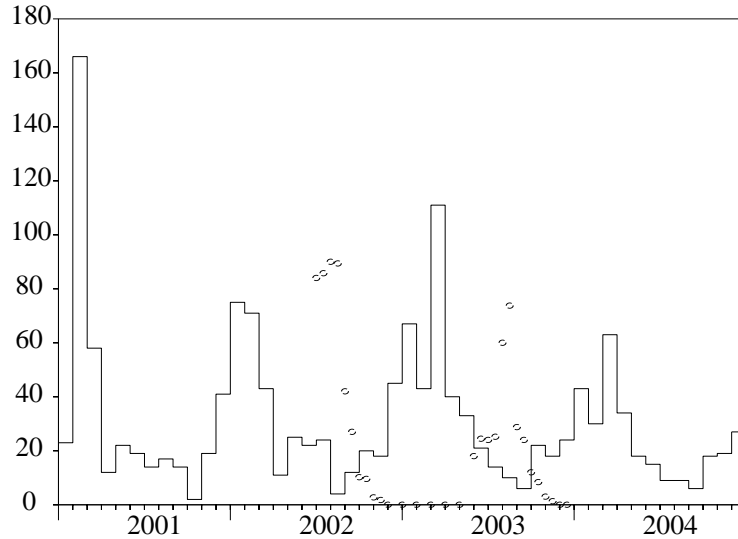


FIGURE 1 – Axe horizontal : le temps. Axe vertical et courbe en escalier : nombre mensuel de cas rapportés de leishmaniose cutanée à Imintanoute dans la province de Chichaoua au Maroc. Ronds (échelle non significative) : évolution de la population de *Phlebotomus sergenti*, le vecteur probable [10].

D'après le Ministère marocain de la santé publique [19], la leishmaniose cutanée anthroponotique due à *Leishmania tropica* est une maladie émergente dans la province de Chichaoua : on a rapporté officiellement 1877 cas entre le début de l'année 2000 et la fin de l'année 2004. La figure 1 montre l'évolution mensuelle du nombre de cas rapportés dans la ville d'Imintanoute, qui représente environ 80% des cas de la province, entre le début de l'année 2001 et la fin de l'année 2004. Quelques cas (43 au total) ont déjà été observés pendant l'année 2000, mais le rapport mensuel détaillé n'est pas disponible. Une étude sur le terrain [10] a montré que les phlébotomes de l'espèce *Phlebotomus sergenti* sont responsables de la transmission et que la transmission est anthroponotique : aucun réservoir animal tel que des chiens n'a été détecté pour cette épidémie particulière. La figure 1 montre aussi des estimations de la population de *Phlebotomus sergenti* obtenues avec des pièges une ou deux fois par mois de juin 2002 à décembre 2003 (thèse de doctorat de S. Guernaoui). Noter que la population de vecteurs tombe à zéro entre décembre et mai. C'est dû au cycle de vie particulier des phlébotomes dans cette région : pendant ces mois, seuls les œufs et les larves survivent cachés dans le sol. Quand la température augmente au début de chaque été, les larves se métamorphosent en adultes qui volent. La métamorphose s'arrête quand la saison froide réapparaît.

L'objectif de ce travail est de développer un modèle mathématique de cette épidémie,

d'estimer certains paramètres du cycle de transmission et d'estimer le seuil épidémiologique, noté d'habitude R_0 , qui mesure d'une certaine manière l'effort nécessaire pour arrêter l'épidémie. Il est intéressant de constater que cette étude particulière nous a conduit à une nouvelle définition générale de la reproductivité¹ nette R_0 dans un environnement périodique.

[3, 4, 5, 11, 15, 20] ont déjà développé divers modèles pour des épidémies de leishmaniose cutanée. Seul [3] simule une population fluctuante de vecteurs mais sans analyse mathématique et sans données de terrain.

Pour notre modèle, on insiste sur deux points. Premièrement, il y a des fluctuations saisonnières très marquées de la population de vecteurs ; on obtient les modèles les plus simples en supposant que la population de vecteurs est périodique avec une période égale à un an. Deuxièmement, il y a un retard de plusieurs mois entre l'infection, qui a lieu en été ou en automne lorsque la population de vecteurs est non nulle, et l'apparition de cas symptomatiques, qui est au plus haut en hiver et au printemps (voir la figure 1).

Les plus anciens modèles mathématiques pour des maladies à vecteurs remontent à Ronald Ross [21], qui étudiait le paludisme. Notre modèle est en quelque sorte une extension du « second » modèle de Ross, selon l'appellation de Lotka [16] : la population de vecteurs est partagée entre vecteurs susceptibles et vecteurs infectés, tandis que les humains sont partagés entre susceptibles, infectés et immunisés. De plus, on suppose que la population de vecteurs fluctue de manière périodique. [1, p. 404] a étudié numériquement l'influence de la saisonnalité sur les maladies à vecteurs ; [12, 13] et [8, p. 148] donnent des résultats mathématiques en relation avec la théorie de Floquet pour les équations différentielles périodiques. Noter chez [13, §2.3] que la définition du seuil épidémique censée remplacer la reproductivité nette R_0 lorsque la population de vecteurs est périodique est un peu étrange : dans le cas particulier où la population de vecteurs est constante, c'est le rayon spectral d'une matrice semblable (au sens de la théorie des matrices) mais non égale à la matrice de prochaine génération. Par ailleurs, ces travaux ne contiennent pas de retard entre l'infection et les symptômes chez les humains autre qu'un retard distribué exponentiellement. On voit sur la figure 1 qu'un retard fixe donnerait un mauvais ajustement aux données pour l'épidémie de leishmaniose cutanée à Imintanoute puisque la population de vecteurs est non nulle pendant six mois de l'année mais les cas humains se rencontrent tout au long de l'année. Un retard distribué est nécessaire. Les premiers modèles en épidémiologie avec un retard distribué remontent à Kermack et McKendrick [17] et font intervenir des équations aux dérivées partielles. Peu de travaux combinent ces retards distribués avec une influence périodique dans le contexte de l'épidémiologie : c'est le cas de [23] mais la discussion porte principalement sur les distributions exponentielles. Cependant plusieurs travaux discutent de distributions générales dans d'autres domaines de la dynamique des populations : Coale [6] utilise des séries de Fourier pour étudier les naissances périodiques dans les modèles démographiques linéaires en temps continu ; Thieme [22] étudie les équations intégrales de Volterra à noyau périodique dans un cadre abstrait avec une application à des populations de plantes ; [14] étudie les processus de branchement dans un environnement périodique ; [2] étudie la récolte optimale d'une population struc-

1. Note de traduction : l'expression « reproductivité nette » est employée par Lotka, à la page 102 de sa « Théorie analytique des associations biologiques » (2e partie, Hermann, Paris, 1939). Le mot « reproductivité » figure dans le Littré.

turée par l'âge avec une fertilité périodique. [22] fournit la justification théorique pour l'étude de notre modèle linéarisé.

En résumé, du point de vue général de la dynamique des populations, notre contribution est de rendre plus explicite la définition du seuil épidémique R_0 pour les maladies à vecteurs avec une population périodique de vecteurs. La définition semble nouvelle même dans le cas où la période d'incubation est distribuée exponentiellement de sorte que le modèle se réduit à un système d'équations différentielles ordinaires. De plus on donne un algorithme pour le calcul de R_0 dans le cas général. Du point de vue de l'épidémiologie, notre contribution est d'estimer certains paramètres dans la transmission de la leishmaniose cutanée lors d'une épidémie au Maroc : on estime le temps entre l'infection et les symptômes par une distribution Gamma de moyenne 6 mois et d'écart type 1,5 mois ; on arrive finalement à l'estimation $R_0 \simeq 1,94$. Le modèle suggère que l'épidémie s'arrêterait si la population de vecteurs était divisée par $(R_0)^2 \simeq 3,76$.

Le plan de l'article est le suivant. La section 2 présente le système d'équations différentielles utilisé pour modéliser l'épidémie. La section 3 analyse le modèle, en particulier la stabilité de l'état sans infection. La section 4 présente une simulation avec des paramètres ajustés aux données épidémiques de la ville d'Imintanoute. On estime ensuite le seuil épidémique R_0 pour cette épidémie particulière. La section 5 introduit une définition générale de la reproductivité nette R_0 dans un environnement périodique et discute de son lien avec des travaux antérieurs.

2 Le modèle

Soient

$s(t)$: nombre de phlébotomes susceptibles au temps t ;

$i(t)$: nombre de phlébotomes infectés ;

$S(t)$: nombre d'humains susceptibles ;

$I(t, \tau)$: humains infectés au temps t structurés par le temps τ depuis l'infection ;

$R(t)$: nombre d'humains immunisés.

Pour simplifier le modèle, on ne tient pas compte de la période de temps durant laquelle les humains ou les vecteurs sont infectés mais pas encore infectieux. Le groupe d'humains « immunisés » contient à la fois les gens dont les symptômes sont apparus récemment et ont été recouverts par un tissu de sorte qu'ils ne peuvent plus transmettre la maladie, et les gens dont les cicatrices ont guéri et qui sont immunisés. Les cas rapportés sont les personnes entrant dans l'état R . On suppose que les cicatrices sont couvertes dès leur apparition ; c'est évidemment une simplification de la situation réelle. Le nombre total d'humains infectés est $I(t) = \int_0^\infty I(t, \tau) d\tau$. Posons

$P = S(t) + I(t) + R(t)$: population humaine totale ;

$p(t) = s(t) + i(t)$: population totale des phlébotomes ;

$\Lambda(t)$: taux d'émergence des phlébotomes ;

μ : mortalité des phlébotomes ;

β : fréquence des piqûres des phlébotomes ;

$\alpha(\tau)$: vitesse d'avancement de l'infection à l'immunité chez les humains ;

γ : vitesse de perte de l'immunité ;

π : probabilité de transmission de la leishmaniose cutanée d'un phlébotome à un humain lors d'une piqûre ;

$\hat{\pi}$: probabilité de transmission de la leishmaniose cutanée d'un humain à un phlébotome lors d'une piqûre.

Le modèle est constitué des équations suivantes :

$$s'(t) = \Lambda(t) - \mu s(t) - \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P}, \quad (1)$$

$$i'(t) = \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t), \quad (2)$$

$$S'(t) = -\beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t), \quad (3)$$

$$I(t, 0) = \beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau), \quad (4)$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t), \quad (5)$$

avec des conditions initiales $s(0)$, $i(0)$, $S(0)$, $I(0, \tau)$ et $R(0)$. Noter que $p(t) = s(t) + i(t)$ vérifie $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$ et que $P = S(t) + I(t) + R(t)$ est effectivement constant. Si $f(\tau)$ est la distribution de probabilité du temps écoulé de l'infection aux symptômes chez les humains et si $g(\tau)$ est la probabilité de ne pas avoir développé les symptômes τ unités de temps après l'infection, alors

$$g(\tau) = 1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma = \exp\left(-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma\right). \quad (6)$$

Ainsi $\alpha(\tau) = f(\tau)/[1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma]$.

3 Analyse

Supposons que $\Lambda(t)$ soit une fonction périodique de période T . Alors le système (1)–(5) a une solution périodique sans maladie donnée par $s(t) = p(t)$, $i(t) = 0$, $S(t) = P$ et $I(t) = R(t) = 0$, où $p(t)$ est l'unique solution périodique de $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$. Sa stabilité s'étudie en linéarisant le système. On obtient

$$\tilde{i}'(t) = \beta \hat{\pi} p(t) \frac{\tilde{I}(t)}{P} - \mu \tilde{i}(t), \quad (7)$$

$$\tilde{I}(t, 0) = \beta \pi \tilde{i}(t), \quad \frac{\partial \tilde{I}}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) \tilde{I}(t, \tau), \quad (8)$$

avec la condition initiale $\tilde{i}(0, \tau) = \tilde{i}_0(\tau)$ et $\tilde{I}(0, \tau) = \tilde{I}_0(\tau)$. Ce système comprend à la fois une équation différentielle ordinaire linéaire et une équation aux dérivées partielles linéaire. Pour que la discussion soit plus symétrique, introduisons $i(t, \tau)$, où τ est le

temps écoulé depuis l'infection chez les phlébotomes, et le vecteur colonne $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$. Alors

$$\begin{aligned}\frac{\partial J}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial J}{\partial \tau}(t, \tau) &= \begin{pmatrix} -\mu & 0 \\ 0 & -\alpha(\tau) \end{pmatrix} J(t, \tau) \\ J(t, 0) &= \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \\ \beta \pi & 0 \end{pmatrix} \int_0^\infty J(t, \tau) d\tau,\end{aligned}$$

avec $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$. Ainsi

$$\begin{aligned}J(t, 0) &= \int_0^t \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu \tau} & 0 \end{pmatrix} J(t - \tau, 0) d\tau \\ &+ \int_t^\infty \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_{\tau-t}^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu t} & 0 \end{pmatrix} J_0(\tau - t) d\tau.\end{aligned}$$

Posons $u(t) = J(t, 0)$. Alors l'équation précédente est de la forme

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (9)$$

où $A(t, \tau)$ est T -périodique en t et $\bar{u}(t)$ est une fonction donnée. Noter que le coefficient $A_{i,j}(t, \tau)$ sur la ligne i et la colonne j de la matrice $A(t, \tau)$ est l'espérance du nombre d'individus de type i (les vecteurs sont le type 1, les humains le type 2) qu'un individu infecté de type j infecte par unité de temps au temps t s'il a été infecté au temps $t - \tau$.

Soit \mathcal{E} l'ensemble des fonctions continues T -périodiques à valeurs dans \mathbb{R}^2 ; muni de la norme du supremum, c'est un espace de Banach. [22] a étudié le comportement asymptotique des équations telles que (9) : $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$, où λ^* est un nombre réel et $v \in \mathcal{E}$ est une fonction positive, non identiquement nulle et telle que

$$v(t) = \int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau. \quad (10)$$

Plus précisément, il existe un unique nombre réel λ^* pour lequel on puisse trouver un pareil élément de \mathcal{E} qui soit positif et non identiquement nul [22, 14].

Soit R_0 le rayon spectral de l'opérateur linéaire qui à $w \in \mathcal{E}$ associe la fonction $t \mapsto \int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau$, aussi dans \mathcal{E} . Rappelons que l'opérateur linéaire étant positif, R_0 se caractérise par l'existence de $w \in \mathcal{E}$ positif et non identiquement nul tel que

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (11)$$

Alors R_0 a les propriétés d'un seuil épidémique : $\lambda^* > 0$ si $R_0 > 1$, tandis que $\lambda^* < 0$ si $R_0 < 1$.

En effet, pour tout nombre réel λ , soit \mathcal{A}_λ l'opérateur linéaire qui associe à $w \in \mathcal{E}$ la fonction $t \mapsto \int_0^\infty e^{-\lambda \tau} A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau$, aussi dans \mathcal{E} . Soit R_λ le rayon spectral de \mathcal{A}_λ . Noter que cette définition coïncide bien quand $\lambda = 0$ avec celle de R_0 . Noter aussi que pour tout λ , l'opérateur linéaire \mathcal{A}_λ est positif. De plus, $\lambda_1 \leq \lambda_2$ implique que

$\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$. Les propriétés du rayon spectral impliquent que la fonction $\lambda \mapsto R_\lambda$ de \mathbb{R} dans \mathbb{R} est décroissante. Mais $R_{\lambda^*} = 1$ d'après l'équation (10). Donc si $R_0 > 1$, alors $\lambda^* > 0$. Et si $R_0 < 1$, alors $\lambda^* < 0$. CQFD

Noter que si $p(t)$ est une constante p , alors $A(t, \tau)$ ne dépend pas de t . Dans ce cas, considérons la fonction constante $w(t)$ égale à un vecteur propre positif de la matrice positive $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$. On voit que R_0 est le rayon spectral de cette matrice, appelée matrice de prochaine génération [8, p. 74]. Plus précisément, on obtient

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times \frac{p}{\mu} \int_0^\infty g(\tau) d\tau}, \quad (12)$$

où l'on voit le produit du nombre moyen d'humains infectés par un phlébotome infecté $\frac{\beta \pi}{\mu}$ avec le nombre moyen de phlébotomes infectés par un humain infecté $\frac{\beta \hat{\pi} p}{P} \int_0^\infty g(\tau) d\tau$.

Si $p(t)$ n'est pas constant mais T -périodique, posons $w = (w_1, w_2)$. Alors (11) s'écrit

$$\begin{aligned} \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \int_0^\infty g(\tau) w_2(t - \tau) d\tau &= R_0 w_1(t) \\ \beta \pi \int_0^\infty e^{-\mu \tau} w_1(t - \tau) d\tau &= R_0 w_2(t). \end{aligned}$$

Insérons la seconde équation dans la première. On voit que si r_0 est tel qu'il existe une fonction T -périodique positive et non identiquement nulle $w_1(t)$ qui vérifie

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) \int_0^\infty e^{-\mu \sigma} w_1(t - \tau - \sigma) d\sigma d\tau = r_0 w_1(t), \quad (13)$$

alors

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times r_0}. \quad (14)$$

La formule (14) généralise la formule classique (12) pour les maladies à vecteurs avec une population de vecteurs saisonnière périodique. Noter que r_0 est une fonction compliquée de $p(t)$, $g(x)$ et μ . Visiblement, r_0 est une fonction décroissante de μ . Si par ailleurs $p(t)$ est remplacé par $\varepsilon p(t)$, alors r_0 est remplacé par εr_0 . Donc la conclusion classique selon laquelle une maladie à vecteurs peut être éradiquée si la population de vecteurs est divisée par $(R_0)^2$, qui n'est valide *a priori* que pour une population constante de vecteurs, demeure vraie si la population de vecteurs est périodique, pourvu que l'on utilise la définition de R_0 présentée ci-dessus.

Pour éviter toute confusion, rappelons que certains auteurs appellent R_0 ce qui ici est $(R_0)^2$. [13, §2.1] discute brièvement de ce point.

4 Simulation et estimation de R_0

Estimons les paramètres du modèle. La population totale d'Imintanoute est d'environ 5 000 habitants. Cependant certaines parties de la ville sont plus concernées que d'autres parce que les phlébotomes préfèrent les endroits où ils peuvent pondre leurs

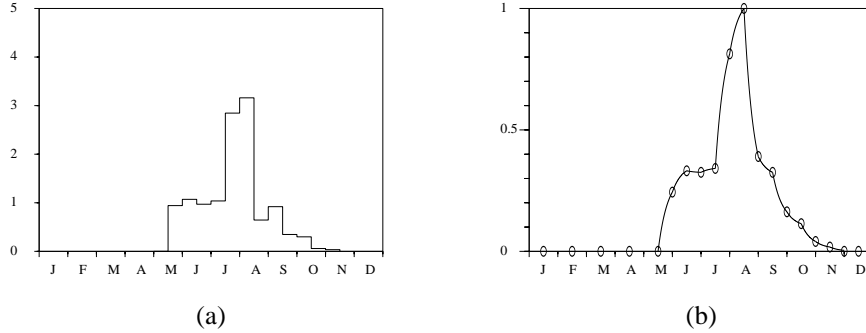


FIGURE 2 – (a) : taux d'émergence des phlébotomes $\bar{\Lambda}(t)$. (b) : population des phlébotomes $\bar{p}(t)$. La ligne est calculée en utilisant $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$. Les points représentent les données de [10].

œufs, par exemple près de dépôts d'ordures. Il n'y a qu'un groupe homogène dans notre modèle. Une manière de traiter ce problème est de considérer que la population susceptible initiale P est inconnue mais avec la contrainte $P \leq 5000$, et doit être déterminée lors de l'ajustement de la courbe épidémique aux données.

L'espérance de vie $1/\mu$ d'un phlébotome adulte est, d'après les connaissances actuelles, d'environ 10 jours. On choisit donc $\mu = 3$ par mois.

Les données de la figure 1 montrent les fluctuations saisonnières de la population de vecteurs à une constante multiplicative près entre juin 2002 et décembre 2003. On prend comme base pour la population périodique de notre modèle les données entre janvier et décembre 2003. Bien sûr, la population de vecteurs entre juin et décembre 2002 n'était pas strictement la même qu'entre juin et décembre 2003 puisque la température mensuelle moyenne par exemple peut être un peu différente d'une année à l'autre. Notons p_{\max} le nombre maximum de phlébotomes durant une année, $\bar{p}(t) = p(t)/p_{\max}$, $\bar{\Lambda}(t) = \Lambda(t)/p_{\max}$, $\bar{s}(t) = s(t)/p_{\max}$ et $\bar{i}(t) = i(t)/p_{\max}$. Supposons que le taux d'émergence par mois des phlébotomes $\bar{\Lambda}(t)$ soit une fonction en escalier, la largeur des marches étant égale au temps entre deux observations de la population de phlébotomes. On ajuste facilement les hauteurs de marches pour que $\bar{p}(t)$ donné par $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ coïncide avec les données (voir figure 2a et figure 2b). Plus précisément, si $\theta_k < \theta_{k+1}$ sont deux instants successifs d'observation, alors

$$\bar{\Lambda}(t) = \bar{\Lambda}_k = \mu \frac{\exp(\mu \theta_{k+1}) \bar{p}(\theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k) \bar{p}(\theta_k)}{\exp(\mu \theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k)} \quad (15)$$

sur l'intervalle (θ_k, θ_{k+1}) . Ce choix s'avère être compatible avec les données au sens où l'on a trouvé $\bar{\Lambda} \geq 0$ sur chaque intervalle sauf bien sûr sur le dernier intervalle à la fin de la saison de transmission, pour lequel $\bar{p}(\theta_k) > 0$ et $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$, et pour lequel on a pris $\bar{\Lambda}(t) = 0$.

Supposons qu'à $t = 0$, disons au début de l'année 2000, un humain importe l'infection dans la population susceptible. À cet instant, la population de vecteurs est nulle.

La condition initiale est : $s(0) = 0$, $i(0) = 0$, $S(0) = P - 1$, $I(0, \tau) = \delta_{\tau=0}$ (masse de Dirac à $\tau = 0$) et $R(0) = 0$.

Pour déterminer $\alpha(\tau)$, on suppose que $f(\tau)$, la distribution de probabilité du temps écoulé entre l'infection et les symptômes chez les humains, est une distribution Gamma :

$$f(\tau) = a^\nu \tau^{\nu-1} e^{-a\tau} / \Gamma(\nu). \quad (16)$$

Pour les calculs numériques, noter que

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}$$

quand $\tau \rightarrow +\infty$.

Considérons le système (1)–(5). Divisons les deux premières équations par p_{\max} . On voit que

$$\bar{s}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{s}(t) - \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P}, \quad \bar{i}'(t) = \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P} - \mu \bar{i}(t), \quad (17)$$

$$S'(t) = -\beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t), \quad (18)$$

$$I(t, 0) = \beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau), \quad (19)$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t). \quad (20)$$

Ainsi, $\bar{\Lambda}(t)$ et μ étant connus, les seuls paramètres inconnus sont : P , le produit $\beta \hat{\pi}$, le produit $\beta \pi p_{\max}$, γ et les deux paramètres a et ν qui définissent $\alpha(\tau)$. Rappelons que pour la distribution Gamma, ν/a est la moyenne et $\sqrt{\nu}/a$ l'écart type.

On a simulé le système (17)–(20) avec différentes valeurs de paramètres. On obtient un bon ajustement au nombre de cas rapportés chaque mois entre janvier 2001 et décembre 2004, c'est-à-dire aux données de la figure 1, avec $P = 800$, $\beta \hat{\pi} = 1,1$ par mois, $\beta \pi p_{\max} = 16\,230$ par mois, $1/\gamma = 1,2$ année, $\nu/a = 6$ mois et $\sqrt{\nu}/a = 1,5$ mois (voir la figure 3).

En utilisant ces valeurs de paramètres, on peut calculer numériquement R_0 , défini dans la section précédente. Premièrement, pour simplifier l'équation (13), on utilise le changement de variable $\theta = \tau + \sigma$ pour obtenir

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) e^{\mu\tau} \int_\tau^\infty e^{-\mu\theta} w_1(t - \theta) d\theta d\tau = r_0 w_1(t).$$

On intègre par parties et on remarque que le terme intégré disparaît. On arrive à

$$p(t) \int_0^\infty h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau = r_0 w_1(t), \quad (21)$$

où l'on a posé

$$h(\tau) = e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} g(\sigma) d\sigma. \quad (22)$$

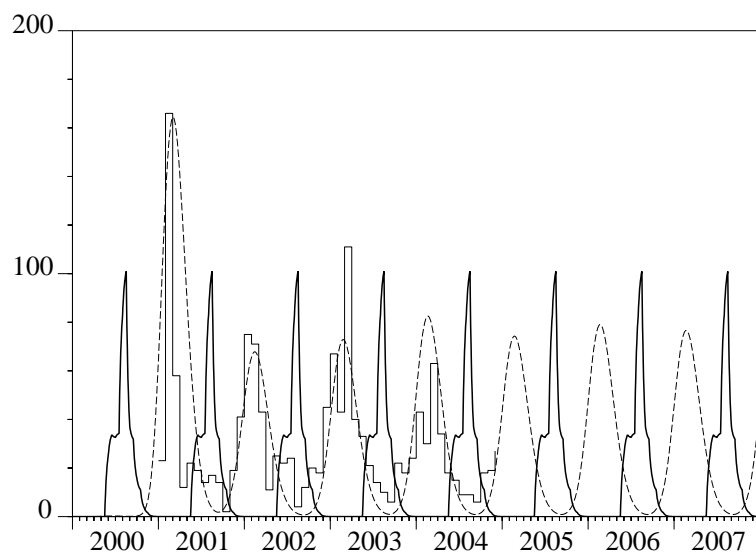


FIGURE 3 – Nombre mensuel de nouveaux cas de leishmaniose cutanée calculé avec le modèle (en pointillé) et nombre de cas rapportés (fonction en escalier). On montre aussi la population de phlébotomes (en gras, échelle arbitraire).

TABLE 1 – Estimation de R_0 . N est le nombre de points discrétisant l'intervalle $(0, T)$, qui représente une année.

| N | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| R_0 | 1,901 | 1,926 | 1,938 | 1,940 | 1,940 |

Puisque $w_1(t)$ est T -périodique, on voit que

$$\begin{aligned} \int_0^\infty h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau &= \int_{-\infty}^t h(t - \theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t h(t - \theta) w_1(t - \theta) d\theta + \sum_{n=0}^\infty \int_0^T h(t + (n+1)T - \theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta, \end{aligned}$$

où l'on a posé

$$H(\tau) = \sum_{n=0}^\infty h(\tau + nT). \quad (23)$$

Donc le problème de valeur propre (21) est équivalent à

$$p(t) \left\{ \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta \right\} = r_0 w_1(t), \quad (24)$$

qui peut être facilement approché puisque cela ne fait intervenir que les valeurs de $w_1(t)$ sur l'intervalle $(0, T)$. En effet, soit N un entier grand. Posons $t_i = (i-1)T/N$ pour $i = 1 \dots N$, et soit $\bar{\rho}_0$ le rayon spectral du problème de valeur propre matriciel

$$\bar{\rho}(t_i) \frac{T}{N} \left\{ \sum_{j=1}^{i-1} H(t_i - t_j) W_j + \sum_{j=i}^N H(t_i - t_j + T) W_j \right\} = \bar{\rho}_0 W_i, \quad (25)$$

qui est de la forme $\mathcal{A}W = \bar{\rho}_0 W$, où \mathcal{A} est une matrice de taille $N \times N$ à coefficients positifs ou nuls et $W = (W_1, \dots, W_N)$. Considérons la relation (14) entre R_0 et r_0 . On en conclut que

$$\sqrt{(\beta \hat{\pi}) \times (\beta \pi p_{\max}) \times \bar{\rho}_0 / P} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} R_0.$$

Les résultats sont présentés dans la table 1. En pratique, on calcule les termes de (25) de la manière suivante :

- Pour la population normalisée de vecteurs $\bar{p}(t_i)$, l'équation $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ et l'hypothèse disant que $\bar{\Lambda}(t)$ est une fonction en escalier donnée par la formule (15) impliquent que $\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k / \mu] + \bar{\Lambda}_k / \mu$ si $\theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}$. Rappelons que $\bar{p}(t)$ est représenté dans la figure 2(b).
- Pour la fonction $H(\tau)$, on tronque la somme (23), en ne gardant que les deux premiers termes. Le fait de prendre plus que deux termes dans la somme ne change aucun des chiffres du tableau 1. Pour la fonction $h(\tau)$, qui sert à calculer $H(\tau)$, on utilise les équations (6) et (22) et une intégration par parties pour obtenir la forme plus pratique $h(\tau) = [e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma] / \mu$.

- Le rayon spectral $\bar{\rho}_0$ se calcule en utilisant un logiciel de mathématiques numériques tel que Scilab (www.scilab.org).

Finalement, il semble que $R_0 \simeq 1,94$. On pourrait arrêter l'épidémie si la population de vecteurs était réduite d'un facteur $(R_0)^2 \simeq 3,76$. On a vérifié numériquement qu'une simulation du système (17)–(20) d'équations aux dérivées partielles avec le produit $\beta \pi p_{\max}$ divisé par 3,7 donne encore une épidémie, tandis qu'il n'y a pas d'épidémie si ce produit est divisé par 3,9. Si au lieu d'utiliser la méthode un peu compliquée de cette section, on avait utilisé comme formule approchée (12) avec le symbole p remplacé par la moyenne du $p(t)$ fluctuant, on aurait obtenu $R_0 \simeq 2,76$, ce qui surestime l'effort nécessaire pour arrêter l'épidémie.

Il n'y a actuellement pas de médicament prophylactique ou de vaccin utilisables pour prévenir la leishmaniose. Les sites d'éclosion des phlébotomes sont en général inconnus. Les efforts de contrôle qui ne se concentrent que sur les stades immatures ne sont en général pas faisables [9]. Le contrôle de la leishmaniose repose donc sur les mesures prises pour réduire la densité de phlébotomes. On peut atteindre une réduction de ce genre en utilisant des insecticides. Mais la province de Chichaoua est une région rurale pauvre et cette solution nécessite probablement trop d'argent et d'effort comparé aux ressources locales. Néanmoins sa position géographique, à mi-chemin entre deux zones touristiques importantes du Maroc, Marrakech et Agadir, justifierait certainement une intervention de ce type même d'un point de vue purement économique au niveau national.

5 Généralisation et autres applications possibles

La définition de la reproductivité nette R_0 présentée dans ce travail se généralise de la manière suivante. Soit $A(t, \tau)$ une fonction matricielle de taille $n \times n$ à coefficients positifs ou nuls et continue, où $A_{i,j}(t, \tau)$ représente l'espérance du nombre d'individus de type i infectés par unité de temps au temps t par un individu de type j infecté au temps $t - \tau$. Supposons que $A(t, \tau)$ soit T -périodique par rapport à t pour tout τ et que $\int_0^\infty A(t, \tau) d\tau$ soit fini pour tout t . Avec des hypothèses convenables de positivité pour la fonction matricielle $A(t, \tau)$, il existe un unique nombre réel R_0 tel qu'il existe une fonction vectorielle positive, non identiquement nulle, continue et T -périodique $w(t)$ vérifiant

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t).$$

De plus, si $\bar{u}(t)$ est une fonction vectorielle donnée et $u(t)$ vérifie

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (26)$$

alors $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$ quand $t \rightarrow +\infty$, où $v(t)$ est une fonction vectorielle positive et T -périodique telle que

$$\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau = v(t). \quad (27)$$

Enfin, $\lambda^* > 0$ si $R_0 > 1$ et $\lambda^* < 0$ si $R_0 < 1$. Cette définition de R_0 peut aussi être utilisée dans d'autres champs de la dynamique des populations, par exemple la démographie où le verbe « donner naissance » remplace le verbe « infecter ».

Si $A(t, \tau)$ ne dépend pas de t , c'est-à-dire si $A(t, \tau) = A(\tau)$, alors on voit en prenant pour $w(t)$ un vecteur propre de la matrice $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$ que R_0 est le rayon spectral de cette matrice. Par ailleurs, λ^* est l'unique nombre réel tel que le rayon spectral de la matrice $\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau$ soit égal à 1. N'importe quel vecteur propre de cette matrice associé à la valeur propre 1 peut être choisi pour $v(t)$, de sorte que celui-ci vérifie (27).

Il y a un autre cas particulier où la reproductivité nette R_0 se calcule facilement, à savoir le cas où $n = 1$ et

$$A(t, \tau) = p(t) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} \quad (28)$$

avec des fonctions $p(t)$ et $\phi(t)$ qui sont T -périodiques. En effet, le problème de valeur propre s'écrit

$$p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t-\tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (29)$$

En dérivant cette équation et en intégrant par parties, on obtient

$$\begin{aligned} R_0 w'(t) &= p'(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t-\tau) d\tau + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w'(t-\tau) d\tau \\ &\quad + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t-\tau) - \phi(t)] w(t-\tau) d\tau \\ &= p'(t) \frac{R_0 w(t)}{p(t)} - p(t) \int_0^\infty \phi(t-\tau) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t-\tau) d\tau \\ &\quad - p(t) \left[e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t-\tau) \right]_0^\infty \\ &\quad + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t-\tau) - \phi(t)] w(t-\tau) d\tau \\ &= \frac{p'(t)}{p(t)} R_0 w(t) - \phi(t) R_0 w(t) + p(t) w(t) \end{aligned}$$

Cette équation s'écrit aussi

$$\frac{w'(t)}{w(t)} = \frac{p'(t)}{p(t)} - \phi(t) + \frac{p(t)}{R_0},$$

ce qui s'intègre en

$$w(t) = K p(t) e^{-\int_0^t \phi(\tau) d\tau + \frac{1}{R_0} \int_0^t p(\tau) d\tau}, \quad (30)$$

où K est une constante positive. La fonction $w(t)$ ainsi obtenue est T -périodique si $w(t+T) = w(t)$ pour tout t . En utilisant la périodicité de $p(t)$ et de $\phi(t)$, on voit que cette condition est vérifiée si et seulement si

$$R_0 = \frac{\int_0^T p(\tau) d\tau}{\int_0^T \phi(\tau) d\tau}. \quad (31)$$

Inversement, la fonction $w(t)$ donnée par (30) avec R_0 donné par (31) vérifie l'équation (29). La formule (31) apparaît dans [18, §3.1] pour un modèle épidémique SIR avec un

taux de contact et une mortalité périodiques ; l'analyse de sa stabilité linéaire se met sous la forme (26) avec $A(t, \tau)$ de la forme (28). Mais les auteurs hésitent à appeler R_0 le côté droit de (31) — ils l'appellent \mathcal{R} — parce qu'ils n'ont pas de définition générale de R_0 . Cette expression n'apparaît qu'à la fin de leur analyse.

Le même calcul — dérivation, intégration par parties, etc — en partant de (27) montre que

$$v(t) = K p(t) e^{-\lambda^* t - \int_0^t \phi(\tau) d\tau + \int_0^t p(\tau) d\tau}.$$

Cette fonction est T -périodique si et seulement si

$$\lambda^* = \frac{1}{T} \int_0^T p(\tau) d\tau - \frac{1}{T} \int_0^T \phi(\tau) d\tau. \quad (32)$$

Le seuil épidémique ($R_0 > 1$ ou $\lambda^* > 0$) dépend dans ce cas seulement des valeurs moyennes de $p(t)$ et de $\phi(t)$. Dans le cas encore plus particulier où $\phi(t)$ est constant, la formule (32) est le résultat « démontré » dans [23] en utilisant des séries de Fourier et des séries divergentes !

Mentionnons aussi que la stabilité linéaire du modèle épidémique SEIR avec un taux de contact périodique [18, §2] peut se mettre sous la forme (26) avec une matrice $A(t, \tau)$ de taille 2×2 semblable à celle de la section 3. Comme dans le présent article, on ne peut espérer de formule explicite pour R_0 mais des estimations numériques sont possibles.

Du point de vue des applications, la définition de R_0 que nous proposons pourrait être utilisée pour estimer le risque que des maladies à vecteurs apparaissent dans des régions non infectées jusqu'à présent, pourvu qu'on ait suffisamment d'information sur la population de vecteurs et sur la maladie. C'est devenu un sujet très populaire en épidémiologie car de nombreuses personnes pensent que le climat se réchauffe et que les maladies tropicales du « Sud » pourraient apparaître ou réapparaître dans le « Nord ». On mentionne en particulier le projet EDEN, « *Emerging Diseases in a changing European eNvironment* » (www.eden-fp6project.net).

Remerciements. On remercie le Dr A. Laamrani Elidrissi (Département des maladies parasitaires, Ministère de la santé publique, Rabat, Maroc) pour les données concernant les cas rapportés de leishmaniose cutanée. Une partie de ce travail a été effectué pendant que le premier auteur visitait le Laboratoire des processus stochastiques et des systèmes dynamiques de l'Université Cadi Ayyad de Marrakech au Maroc. On remercie aussi un rapporteur anonyme pour avoir signalé les références [23, 18], qui nous ont aidés pour la section 5.

Références

- [1] Anderson R. M., May R. M. : *Infectious Diseases of Humans – Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford (1991)
- [2] Anita S., Iannelli M., Kim M. Y., Park E. J. : Optimal harvesting for periodic age-dependent population dynamics. *SIAM J. Appl. Math.* **58**, 1648–1666 (1998)

- [3] Ben Salah A., Smaoui H., Mbarki L., Anderson R. M., Ben Ismaïl R. : Développement d'un modèle mathématique de la dynamique de transmission de la leishmaniose canine. *Archs. Inst. Pasteur Tunis* **71**, 431–438 (1994)
- [4] Burattini M. N., Coutinho F. A. B., Lopez L. F., Massad E. : Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations. *J. Biol. Syst.* **6**, 337–356 (1998)
- [5] Chaves L. F., Hernandez M. J. : Mathematical modelling of American Cutaneous Leishmaniasis : incidental hosts and threshold conditions for infection persistence. *Acta Tropica* **92**, 245–252 (2004)
- [6] Coale A. J. : *The Growth and Structure of Human Populations – a Mathematical Investigation*. Princeton University Press, Princeton NJ (1972)
- [7] Desjeux P. : Leishmaniasis : current situation and new perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* **27**, 305–318 (2004)
- [8] Diekmann O., Heesterbeek J. A. P. : *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation*. Wiley, Chichester (2000)
- [9] Feliciangeli M. D. : Natural breeding places of phlebotomine sandflies. *Med. Vet. Entomol.* **18**, 71–80 (2004)
- [10] Guernaoui S., Boumezzough A., Pesson B., Pichon G. : Entomological investigations in Chichaoua : an emerging epidemic focus of cutaneous leishmaniasis in Morocco. *J. Med. Entomol.* **42**, 697–701 (2005)
- [11] Hasibeder G., Dye C., Carpenter J. : Mathematical modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis. *Parasitology* **105**, 43–53 (1992)
- [12] Heesterbeek J. A. P., Roberts M. G. : Threshold quantities for helminth infections. *J. Math. Biol.* **33**, 415–434 (1995)
- [13] Heesterbeek J. A. P., Roberts M. G. : Threshold quantities for infectious diseases in periodic environments. *J. Biol. Syst.* **3**, 779–787 (1995)
- [14] Jagers P., Nerman O. : Branching processes in periodically varying environment. *Ann. Prob.* **13**, 254–268 (1985)
- [15] Kerr S. F., Grant W. E., Dronen Jr N. O. : A simulation model of the infection cycle of *Leishmania mexicana* in *Neotoma micropus*. *Ecol. Modell.* **98**, 187–197 (1997)
- [16] Lotka A. J. : Contribution to the analysis of malaria epidemiology. *Am. J. Hygiene* **3**, 1–121 (1923)
- [17] Kermack W. O., McKendrick A. G. : A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. London – series A* **115**, 700–721 (1927)
- [18] Ma J., Ma Z. : Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. *Math. Biosci. Eng.* **3**, 161–172 (2006)
- [19] Ministère de la Santé Publique du Maroc : Etat d'avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Rabat (2001)

- [20] Rabinovich J. E., Feliciangeli M. D. : Parameters of *Leishmania Braziliensis* transmission by indoor *Lutzomyia Ovallesi* in Venezuela. Am. J. Trop. Med. Hyg. **70**, 373–382 (2004)
- [21] Ross R. : The Prevention of Malaria. John Murray, London (1911)
- [22] Thieme H. R. : Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. J. Integral Equations **7**, 253–277 (1984)
- [23] Williams B. G., Dye C. : Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. Math. Biosci. **145**, 77–88 (1997)