

La modélisation des épidémies de maladies émergentes : les exemples du chikungunya et de la pandémie grippale

Aujourd'hui, pour la première fois dans l'histoire, émerge la possibilité de pouvoir maîtriser des épidémies à leur source, si les moyens nécessaires sont mis en place. Le contrôle de l'épidémie de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) montre que cette possibilité est réelle, mais qu'elle ne doit pas être interprétée comme une garantie de succès. En effet, cette maladie s'est avérée facile à contrôler au moyen de l'isolement des patients atteints, ce qui ne sera certainement pas le cas avec la grippe pandémique.

par Pierre-Yves BOËLLE*

La condition nécessaire de ces interventions est l'existence d'une épidémiologie d'observation toujours plus performante.

Quand une maladie transmissible émergente apparaît, immédiatement, une question se pose : quel est son potentiel épidémique ? En d'autres termes, doit-on s'attendre à seulement quelques cas ou, au contraire, à une épidémie de grande ampleur ? De quel laps de temps disposerait-on, dans un tel cas, pour intervenir ? Avec quelle intensité devra-t-on le faire ?

Ces questions se posent avec acuité lors de l'émergence d'une maladie encore inconnue, comme ce serait déjà le cas en présence d'une grippe pandémique, mais également lors de la résurgence d'une maladie habituellement absente dans un écosystème particulier, comme ce fut le cas, avec le chikungunya, dans l'île de La Réunion, en 2005.

Avant de décrire les moyens qui permettent de caractériser les « épidémies émergentes », il faut noter qu'il n'existe pas de définition objective de ce concept. Une épidémie est une « augmentation rapide et inattendue, dans un lieu donné et à un temps donné, du nombre de cas » d'une maladie, et le qualificatif « émergente » signifie, quant à lui, qu'il s'agit de la première manifestation de la maladie (dans ce même lieu). Ces différents aspects restent assez subjectifs : ils dépendent de l'échelle de temps considérée, des moyens de caractériser la nouveauté de la maladie, ainsi, bien évidemment, que de la facilité avec laquelle on peut réellement quantifier les cas.

Les concepts de base permettant de décrire une épidémie

L'outil de base de suivi d'une épidémie est la courbe épidémique (voir Figure 1). Celle-ci est construite en reportant sur un graphique l'incidence des cas, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas détectés, en fonction du temps, mesuré avec l'unité la plus appropriée (heure, jour, semaine...). Cette courbe fournit une description simple, visuelle, du déroulement de l'épidémie. Elle permet, par exemple, de connaître le « temps de doublement » de l'épidémie (c'est-à-dire le temps nécessaire pour que le nombre des cas soit multiplié par deux) et de constater (mais *a posteriori*...) que le pic épidémique a été atteint, que l'épidémie a été de plus ou moins grande ampleur, etc. Il n'existe toutefois pas de règle simple permettant de quantifier précocement le potentiel épidémique de la maladie à partir de cette courbe. Bien que non dénuée d'intérêt descriptif, la courbe épidémique n'est pas un outil d'anticipation. Pour franchir ce pas qualitatif, il faut au préalable pouvoir décrire la progression de l'épidémie en dynamique. Les outils qui vont permettre de le faire sont basés sur une description mécanistique (spécifique à chaque affection) de la survenue de nouveaux cas : la transmission interindividuelle directe (dans le cas de la grippe) ; la transmission par le biais d'un vecteur (un moustique, dans le cas du chikungunya) ; la transmission « environnementale », par consommation d'un produit d'origine bovine, dans le cas du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (la maladie de la vache folle, transmise à l'Homme). Ces outils sont notamment basés sur une modélisation sous la forme d'équations mathématiques. Nous devons les premiers modèles modernes de ce type (datant du début du 20^e siècle) aux épidémiologistes En'ko, Hamer et Ross [1]. Ces auteurs ont proposé

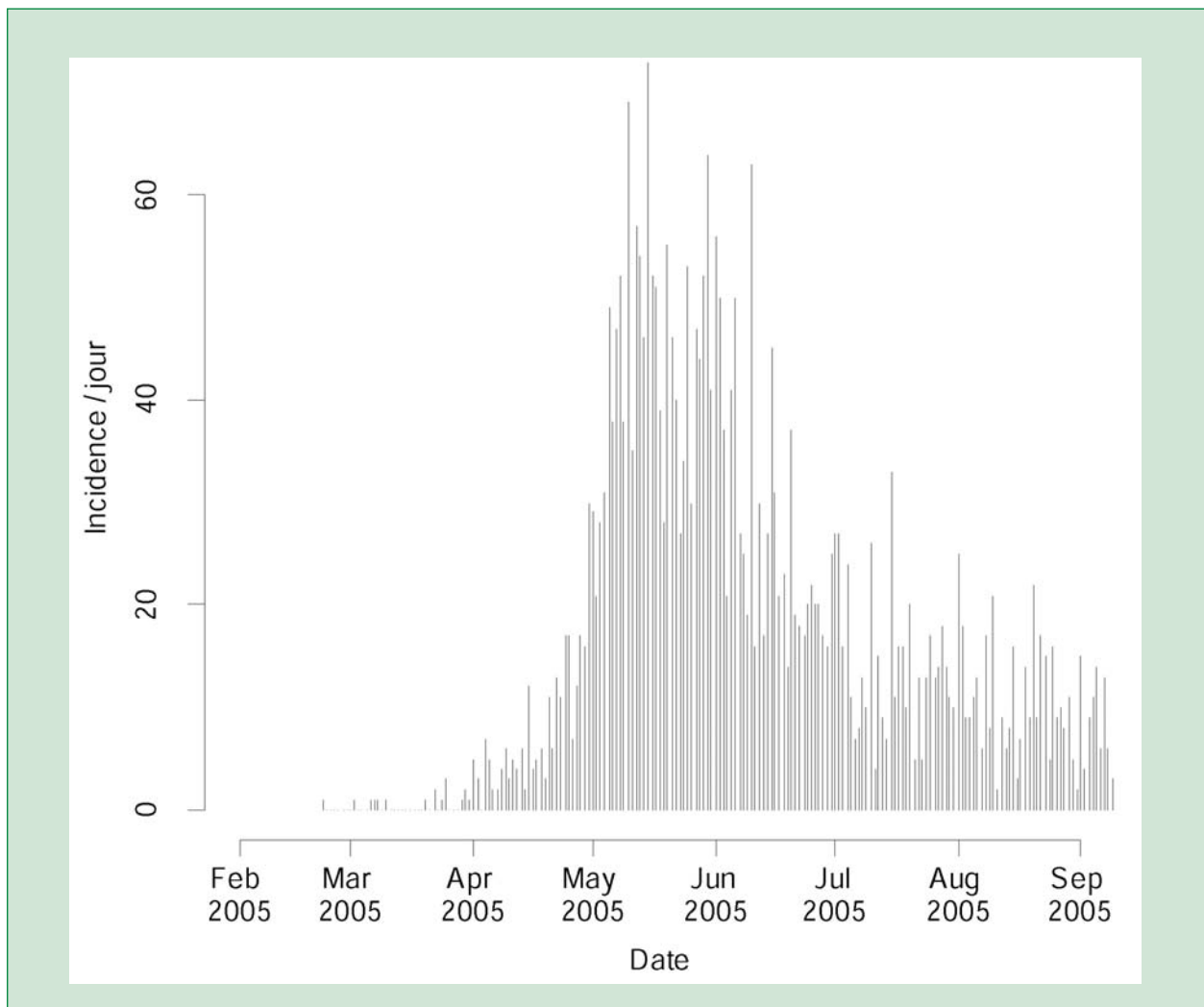


Figure 1. Courbe épidémique des cas de chikungunya à l'île de La Réunion, en 2005 (première vague de l'épidémie). On note la forme typique, en cloche, de la courbe d'évolution du nombre des cas, au cours de l'épidémie.

une description dite « compartimentale » de la maladie transmissible, en trois phases, chez son hôte : une personne est, successivement, « susceptible » (avant d'être infectée), puis « infectieuse » (lorsqu'elle est infectée et devient contagieuse) et, enfin, « retirée » de la chaîne de transmission de l'épidémie (lors de sa guérison, de sa mise en isolement ou son décès). Le nom donné aux trois 'compartiments' successifs a consacré l'appellation « S-I-R » désignant ce genre de modélisation. Deux auteurs britanniques, Kermack et McKendrik, ont fourni (dès les années 1930) un cadre mathématique précis au traitement de ces modèles par la formulation d'équations différentielles ordinaires [2, 3, 4]. En résumé, l'incidence de la maladie (fonction dérivée du nombre des 'susceptibles') est décrite par une loi d'action de masse, où les « espèces » en inter-réaction sont, d'un côté les 'susceptibles' et, de l'autre, les 'infectieux'. En effet, c'est au cours de leurs contacts, supposés proportionnels à leurs effectifs, que la maladie sera transmise et que de nouveaux cas apparaîtront. La maladie est supposée guérir à un taux constant dans

le déroulement du temps, ce qui permet de compléter le modèle : on s'intéresse dans la suite de l'évo-

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta c S(t) I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta c S(t) I(t) - \frac{1}{D} I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \frac{1}{D} I(t)\end{aligned}$$

lution de l'épidémie plutôt à des cas aigus qu'à des malades qui resteraient 'infectieux' pendant toute leur vie.

Si l'on note $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$ les effectifs de la population correspondant aux divers stades de l'infection, c le taux de contact par unité de temps entre personnes, β la probabilité que la maladie soit transmise au cours d'un contact et enfin D la durée moyenne de la phase infectieuse, les équations proposées sont les suivantes :

Ces trois équations ont eu un retentissement très important, car elles ont permis de progresser dans la compréhension de la dynamique d'une épidémie. En premier lieu, elles permettent, à partir d'hypothèses et de paramètres très peu nombreux, de produire des courbes épidémiques (la valeur de $I(t)$, en fonction du temps), qui présente une forme « en cloche », caractéristique des épidémies observées. Mais ce qui a assuré leur succès, c'est le fait qu'elles fournissent un outil très simple permettant de mesurer le potentiel épidémique : le ratio de reproduction.

Le ratio de reproduction

Dans la dynamique précoce d'une maladie transmissible, un paramètre essentiel est le ratio de reproduction, noté « R_0 » [5]. La valeur de ce paramètre permet de classer les maladies par potentiel épidémique. De plus, il est d'une interprétation fort simple. R_0 correspond, en effet, au « nombre de cas secondaires directement infectés par une unique personne infectieuse, placée dans une population totalement susceptible à la maladie ». L'intérêt du paramètre R_0 est immédiat (comme l'illustre la Figure 2) : si R_0 est supérieur à 1 ($R_0 > 1$) chaque individu infecté va être capable de « se reproduire » en infectant plus qu'un seul autre individu, ce qui permettra à la maladie de se répandre dans la population, causant une épidémie. En revanche, si R_0 est inférieur à 1 ($R_0 < 1$), un individu infecté aura (en moyenne) moins d'un descendant : il n'y aura donc pas d'épidémie. Un parallèle peut être fait entre ce paramètre, R_0 , et le taux de fécondité qui préside à l'évolution naturelle de la taille d'une population, ou encore avec certains paramètres régissant les réactions en chaîne, dans la fission nucléaire. Ainsi, en démographie, il existe un seuil (un peu supérieur à 2, par femme en âge de se reproduire, dans les populations développées) au-dessus duquel la population croît, et au-dessous duquel elle décroît, jusqu'à l'extinction.

L'intervalle intergénérationnel

L'analogie démographique peut aller encore plus loin : en effet, le second paramètre à prendre en compte dans la dynamique d'une maladie transmissible est l'intervalle intergénérationnel, qui mesure la durée typique s'écoulant entre la survenue de la maladie chez un cas (dénommé, par convention, le « parent ») et la survenue de la maladie chez les personnes qu'il va infecter (dénommées, par convention, les « enfants »...). Cet intervalle sera fonction de la durée infectieuse, et il devra prendre en compte une éventuelle latence de l'infection, c'est-à-dire un laps de temps pendant lequel une personne, bien que déjà infectée, ne serait pas encore infectieuse. Dans le cas d'une maladie à transmission vectorielle, le temps de séjour du pathogène chez son vecteur, avant sa réin-

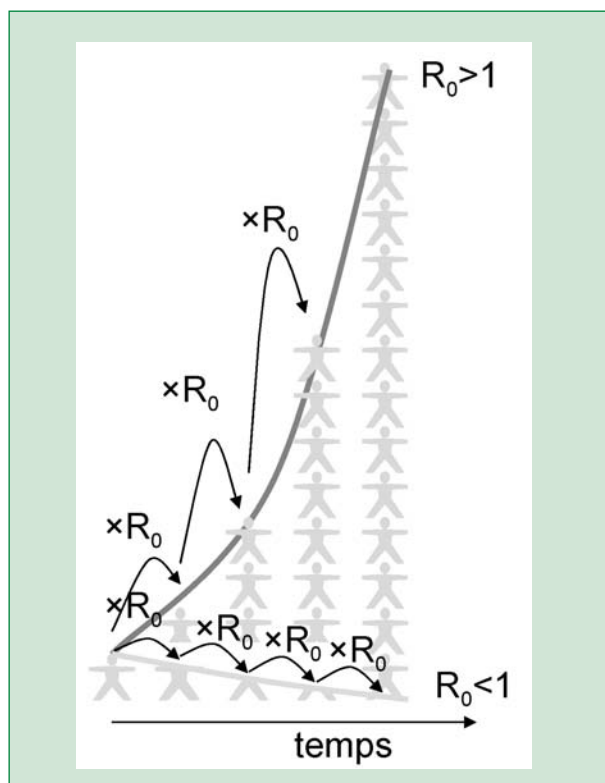


Figure 2. La valeur du ratio de reproduction R_0 détermine l'évolution précoce d'une épidémie. Selon que R_0 est supérieur ou inférieur à 1, une maladie émergente va se répandre ou au contraire s'éteindre.

roduction chez l'homme, s'additionnera à ces deux quantités.

L'évolution précoce d'une épidémie

Les deux quantités définies plus haut ont un rôle complémentaire dans le potentiel épidémique. Plus R_0 est grand, plus l'amplification de chaque nouvelle génération infectée sera grande. D'autre part, plus l'intervalle de génération sera court, plus cette amplification surviendra rapidement. A partir de ces deux paramètres, on peut formuler une approximation à l'évolution précoce de l'incidence de la maladie :

Maladie	R_0	Intervalle intergénérationnel (jours)
Grippe	1,5-2,5	2-4
SRAS	2-3	10
Variole	4-5	20
Chikungunya	3-5	10-15
Ebola	3-4	8-10

Tableau 1. Ordres de grandeur du ratio de reproduction R_0 et de l'intervalle intergénérationnel pour quelques maladies transmissibles.

celle-ci sera de l'ordre de $I(t) = R_0^{t/D}$, où D représente la valeur de l'intervalle intergénérationnel. Il apparaît donc que l'évolution précoce d'une épidémie est stéréotypée : il s'agit d'une croissance exponentielle, régie par un ratio d'amplification R_0 et par une durée typique D .

Le Tableau 1 présente quelques valeurs typiques associées à des maladies courantes, dont la grippe et le chikungunya.

Devant ces valeurs, on doit rappeler les points suivants :

- ✓ Toute valeur de R_0 supérieure à 1 laisse prévoir une épidémie, en absence d'intervention : le ratio d'amplification peut être plus ou moins fort, mais l'augmentation du nombre des cas est inéluctable.
- ✓ C'est la conjonction entre les valeurs de R_0 et de l'intervalle intergénérationnel qui détermine, dans la pratique, le risque et les conséquences potentielles. Ainsi, une maladie présentant un R_0 élevé, mais un long intervalle intergénérationnel (par exemple, la rougeole) peut être plus facile à contrôler qu'une maladie comme la grippe (dont le R_0 est plus faible, mais dont l'intervalle intergénérationnel est très court).

Des quantités non observables en pratique

La détermination du ratio de reproduction pourrait être simple, si l'on pouvait observer les événements de transmission : il suffirait de compter le nombre de cas secondaires produits par les quelques premiers infectés, afin de déterminer R_0 . Cette méthode, qui serait simple et directe, est inapplicable dans la pratique. En effet, on ne sait généralement pas qui nous a transmis une maladie, et on le sait d'autant moins dans les cas où sa transmission n'implique pas un contact très rapproché avec la personne infectieuse. Une partie des personnes infectées peuvent, par exemple, être contagieuses avant même de développer les symptômes de la maladie, voire même transmettre la maladie sans jamais en avoir les manifestations cliniques. Dans le cas de la grippe, le virus est transmis par aérosol (gouttelettes microscopiques en suspension dans l'air). L'exposition au virus de la grippe est donc difficile à dater. Dans le cas du chikungunya, il est rare qu'une piqûre de moustique soit facile à dater, car l'on est souvent piqué, durant les saisons propices au développement de ces insectes. Il y a, bien sûr, de rares exceptions, pour lesquelles un tel traçage serait plus simple : les infections sexuellement transmissibles, ainsi que d'autres infections, rares et facilement reconnaissables.

Le recours à des modèles est, dès lors, nécessaire, pour passer des quantités observées (courbe épidémique, par exemple) à l'estimation des paramètres décisifs : le R_0 et la durée de l'intervalle intergénérationnel. Par exemple, on peut, si l'on connaît la durée de l'intervalle intergénérationnel, ajuster une croissan-

ce exponentielle aux premières semaines de l'épidémie, afin de déterminer R_0 . Des techniques statistiques plus avancées peuvent être décrites, dans le cadre de la théorie des processus ponctuels.

L'apport de la modélisation

Malgré son interprétation très naturelle dans la dynamique épidémique, la quantité R_0 est un produit de l'analyse mathématique des modèles épidémiques : ce concept n'est apparu que par le biais de la modélisation et ce, relativement tardivement [5]. Plus précisément, une propriété commune des systèmes d'équations différentielles est le fait qu'elles exhibent des comportements qualitativement très différents lorsque l'on fait varier la valeur des coefficients entrant en jeu dans leur écriture. Ainsi, le modèle vu plus haut montre une évolution épidémique typique (c'est-à-dire avec une augmentation, puis une diminution des cas) lorsque la condition $\beta c D > 1$ est vérifiée. Mais dans le cas contraire, il n'y a jamais d'augmentation du nombre de cas. C'est en fait ce produit de paramètres qui définit $R_0 (= \beta c D)$, et qui permet une interprétation de cette construction : $c D$ est le nombre de contacts qu'a une personne infectée au cours de sa durée infectieuse D , et $\beta c D$ est en définitive le nombre de ces contacts qui mènent à une transmission de la maladie puisque β mesure la probabilité de transmission lors d'un contact. Ceci correspond donc *in fine* au nombre de cas secondaires produits par un infecté, lorsque toutes les personnes qu'il rencontre sont susceptibles de contracter la maladie.

L'évolution naturelle d'une épidémie émergente

Une des traductions opérationnelles de l'émergence est le fait que la population touchée est totalement susceptible, lors de l'irruption de la maladie. C'est la caractéristique essentielle qui fait de la maladie émergente un problème de santé publique tellement pré-occupant. En effet, les maladies qui sont présentes de manière endémique (c'est-à-dire permanente) dans une population, même si elles ne confèrent pas une protection totale contre une réinfection, vont avoir une population-cible de plus en plus réduite, à chacun de leurs « passages » successifs. En revanche, devant une maladie émergente, la voie est totalement libre : une personne infectée ne va avoir aucune 'difficulté' à trouver, en moyenne, R_0 personnes 'susceptibles', à contaminer au cours de sa vie infectieuse, étant donné qu'initialement, tout le monde est 'susceptible'.

Cependant, au fur et à mesure que la transmission avance, il devient de plus en plus difficile de trouver des personnes susceptibles à qui transmettre la maladie. Bien que le « potentiel épidémique » (mesuré par R_0 et D) ne change pas, la transmission effective de la maladie n'est plus aussi efficace. En fait, le ratio de reproduction effectif, R , s'exprime (lors d'une épidé-

mie en cours) par $R = R_0 s(t)$, où $s(t)$ est la proportion de population 'susceptible', puisque, de tous les contacts en puissance, seule cette proportion pourra effectivement être infectée.

Cette formulation du ratio de reproduction effectif montre également pourquoi une épidémie s'arrêtera un jour. En effet, l'évolution de l'incidence est à chaque instant dictée par R^{nd} (avec le même raisonnement que plus haut). Mais la valeur de R change avec le temps : elle décroît avec la proportion de susceptibles. Il arrive donc un moment où R est inférieur à 1 : ceci implique que la maladie va régresser, faisant plonger la courbe épidémique dans sa phase décroissante. L'arrêt final de l'épidémie survient avant que toute la population soit infectée : l'analyse mathématique montre que la proportion de la population atteinte en définitive par la maladie sera de l'ordre de $1 - 1/R_0$.

Le contrôle d'une épidémie

La décomposition du R_0 permet également d'orienter les efforts de contrôle. En effet, si l'on arrive à modifier le ratio de reproduction pour qu'il soit inférieur à 1, la maladie ne pourra pas persister. C'est ce qui arrive, naturellement, si on laisse la maladie se propager, mais il existe d'autres manières de modifier ce ratio, notamment au moyen de certaines mesures de précaution. Ainsi, le fait de porter un masque et de se laver les mains va réduire la valeur de β , exprimant la probabilité de contamination lors d'un contact, et donc réduire aussi la valeur de $\beta c D$. Isoler les cas, mettre en place une quarantaine (afin d'isoler les contacts d'un cas infectieux), imposer un couvre-feu, voire, simplement, réduire les sorties d'un malade infectieux sont des mesures qui auront pour effet de réduire le taux de contact, c . Enfin, il sera parfois également possible de réduire la durée, D , de la période infectieuse, par exemple grâce à un traitement adapté (antiviral, antibiotique...) ou encore, en isolant les cas.

Une dernière possibilité (mais non la moindre) est la réduction de la densité (par rapport à la population générale) des personnes susceptibles à l'infection, au moyen d'une immunisation préventive. La vaccination d'une proportion $1-1/R_0$ de la population suffit à empêcher toute évolution épidémique d'une maladie contagieuse, car le ratio de reproduction efficace ne peut jamais être supérieur à 1, dans ce cas.

Bien que la théorie indique qu'une réduction de la contagion est toujours possible, on doit prendre en compte les difficultés pratiques des interventions nécessaires :

- ✓ sait-on reconnaître les cas, afin de pouvoir les isoler, le cas échéant ?
- ✓ la transmission de la maladie peut-elle survenir avant que des cas soient dépistables, par exemple avant les manifestations cliniques de la maladie ?

✓ comment les mesures sanitaires, y compris d'exception (quarantaine, couvre-feu) seront-elles reçues par la population, et pendant combien de temps seront-elles supportables ?

✓ un traitement, un vaccin, sera-t-il disponible ? Comment celui-ci devra-t-il être administré de la manière la plus efficace dans la population ?

C'est dans ce contexte que la modélisation des maladies transmissibles devient un outil qui permet d'anticiper le développement futur de la maladie, en présence de ces interventions sanitaires, afin de mesurer quelles sont les combinaisons d'interventions qui permettront de la contrôler.

Anticiper, prévoir : applications

Le chikungunya

Le chikungunya est une maladie transmise par un moustique. C'est une arbovirose, c'est-à-dire une maladie virale transmise par un arthropode. Cette maladie, présente par bouffées épidémiques limitées, en Afrique et en Asie, a causé une épidémie de très grande ampleur depuis 2004, touchant d'abord l'Afrique de l'Est, puis les îles de l'Océan Indien, le sous-continent indien, et même une épidémie limitée en Italie durant l'été 2007 (150 cas). A l'île de La Réunion, fin 2006, presque 40 % de la population ont été touchés par la maladie, après environ un an de circulation du virus.

Pouvait-on anticiper une telle flambée ? L'analyse du développement initial de l'épidémie montre qu'une très grande épidémie était possible (Figure 1) : nous avons estimé que le R_0 était de l'ordre de 3 à 4, pour cette maladie [7], ce qui pouvait entraîner l'infection de 66 à 75 % de la population ($1-1/R_0$). Une explication possible de ce différentiel entre taux d'attaque potentiel (66 à 75 %) et réellement observé (40 %) est l'effet des interventions et des modifications de comportements individuels. La sélection des meilleures stratégies d'intervention est encore un sujet de recherche. Faut-il désinsectiser, et à quelle fréquence, faut-il privilégier les interventions individuelles (comme la suppression des lieux de ponte des moustiques (un simple pot de fleur suffit...), ou l'emploi de crèmes répulsives) ? La documentation – exemplaire – de cette épidémie par les autorités de la santé et des équipes de recherche a, par exemple, montré qu'une partie de la population n'était pas convaincue, à l'issue de l'épidémie, du rôle indispensable joué par le moustique en cause dans sa transmission. La possibilité que des foyers infectieux aient été 'entretenus', dans de telles conditions, illustre les difficultés que l'on peut rencontrer dans la transposition des résultats de l'analyse prévisionnelle au terrain.

La grippe pandémique

La grippe est une maladie virale à transmission directe. Tous les trente ans, en moyenne, un nouveau virus de la grippe apparaît, auquel toute la population est susceptible. Ce problème mobilise actuellement, bien au-delà de la seule communauté des épidémiologistes : d'abord, parce que nous sommes entrés dans la fenêtre temporelle d'une possible épidémie (la dernière pandémie a eu lieu en 1968), ensuite parce que la grippe aviaire, qui sévit de façon incontrôlée, en Asie, constitue un réservoir possible pour l'apparition d'un nouveau virus. L'impact dévastateur de pandémies passées (une pandémie est une épidémie affectant toute la planète), notamment la grippe espagnole, en 1918, avec environ 50 millions de morts, justifie, à lui seul, l'intérêt des responsables de la santé publique.

Que disent les modèles ? Lors de pandémies passées, la grippe possédait un R_0 modeste (d'un ordre de 2), allié à un intervalle intergénérationnel court (de 2 à 4 jours). Cet intervalle court rend le contrôle de l'épidémie difficile. Étant donné la valeur de R_0 (pour cette maladie), il suffit d'éviter un peu plus de 50 % de la transmission pour que le potentiel épidémique soit stoppé. Le traitement antiviral disponible permettrait sans doute de réduire la durée de la phase infectieuse D à environ la moitié ($D/2$), ce qui permettrait cette diminution de la transmission. Cependant, ce traitement antiviral doit être administré dans les heures suivant l'infection, avant que les symptômes ne se manifestent. Étant donné la rapidité requise pour identifier le cas et délivrer le traitement (moins de 48 heures), il est probable que cette mesure ne saurait suffire à contrôler la pandémie, même si le traitement était disponible en quantités suffisantes. Le recours à des interventions non pharmaceutiques est alors nécessaire : il faut réduire les contacts, porter un masque, etc. Les recherches sont actives à cet égard, notamment pour quantifier le pourcentage de personnes qui porteraient un masque, ainsi que le meilleur type de masque. Sur un autre registre, nous avons montré que la fermeture des écoles, si elle pouvait allonger la durée de l'épidémie et donc réduire le stress sur le système de santé à un moment donné, ne suffirait pas à interrompre totalement la transmission (8). Ce résultat a été rendu possible par une spécificité française : l'existence du

réseau Sentinelles (<http://www.sentiweb.org>), créé par le Pr AJ Valleron, qui permet une surveillance de la grippe en médecine générale d'une part; et d'autre part l'existence de zones de vacances scolaires disjointes, en France, à des dates et dans des régions qui varient d'année en année.

Là encore, la modélisation permet de sérier les différentes interventions, et de montrer qu'une combinaison de plusieurs approches permettra, à défaut d'éviter la pandémie, d'en atténuer l'impact.

Conclusion

Aujourd'hui, pour la première fois dans l'histoire, émerge la possibilité de pouvoir maîtriser des épidémies à leur source, si les moyens nécessaires pour cela sont mis en place. Le contrôle de l'épidémie de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) montre que cette possibilité est réelle, mais qu'elle ne doit pas être interprétée comme une garantie de succès. En effet, cette maladie s'est avérée facile à contrôler au moyen de l'isolement des patients atteints, ce qui ne sera certainement pas le cas avec la grippe pandémique.

La condition nécessaire de ces interventions est l'existence d'une épidémiologie d'observation toujours plus performante. Il est, à ce titre, essentiel que la surveillance des maladies transmissibles soit facilitée, comme c'est, par exemple, le cas avec des outils informatiques dédiés (voir le réseau Sentinelles par exemple, <http://www.sentiweb.org>). Cette surveillance doit être faite dans les conditions qui en autorisent l'exploitation, en temps réel, à des fins épidémiologiques, statistiques, de modélisation et de prise de décision. Ceci oblige donc à clarifier, dès avant l'émergence d'une épidémie, le circuit de l'information, ainsi que l'utilisation qui en sera faite.

Comme dans beaucoup d'autres domaines, la modélisation et l'utilisation de l'outil informatique rendent les possibilités de traitement de l'information très importantes. En effet, il existe des bases de données, notamment démographiques, mais également géographiques, environnementales, etc., qui offrent la possibilité d'incorporer une information *a priori* sur l'hétérogénéité des environnements, des contacts, qui

l'émergence d'une épidémie, le circuit de l'information, ainsi que l'utilisation qui en sera faite.

Comme dans beaucoup d'autres domaines, la modélisation et l'utilisation de l'outil informatique rendent les possibilités de traitement de l'information très importantes. En effet, il existe des bases de données, notamment démographiques, mais également géographiques, environnementales, etc., qui offrent la possibilité d'incorporer une information *a priori* sur l'hétérogénéité des environnements, des contacts, qui devraient être associés à une amélioration des prédictions réalisées grâce aux modèles que nous avons évoqués.

Dans ce domaine, deux pistes doivent manifestement être explorées en priorité : la première est le développement d'outils statistiques performants, permettant d'extraire de l'information à partir de données, même partielles. Le recours à des stratégies intensives, telles les chaînes de Markov de Monte Carlo, en est une illustration. La seconde piste est celle du développement d'outils d'analyse et d'aide à la décision en temps réel intégratifs, permettant d'appuyer les décisions en matière de santé publique sur la meilleure analyse possible des faits.

Références bibliographiques

En'ko PD. On the course of epidemics of some infectious diseases. *International journal of epidemiology*. 1989; 18 (4):749-55.

Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics--I. 1927. *Bulletin of mathematical biology*. 1991; 53(1-2):33-55.

Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics--II. The problem of endemicity. 1932. *Bulletin of mathematical biology*. 1991;53(1-2):57-87.

Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics--III. Further studies of the problem of endemicity. 1933. *Bulletin of mathematical biology*. 1991;53 (1-2):89-118.

Heesterbeek JAP. A brief history of R_0 and a recipe for its calculation. *Acta biotheoretica*. 2002;50 (3):189-204.

Cauchemez S, Boëlle PY, Thomas G, Valleron A. Estimating in real time the efficacy of measures to control emerging communicable diseases. *American journal of epidemiology*. 2006 Sep 15;164 (6):591-7.

Boëlle PY, Thomas G, Vergu E, Renault P, Valleron AJ, Flahault A. Investigating a two-wave Chikungunya epidemic, Réunion Island. *Vector Borne Zoo Dis* 2008.

Cauchemez S, Valleron AJ, Boëlle PY, Flahault A, Ferguson NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature*. 2008;452 (7188):750-4.

Note

* Ingénieur civil des Mines de Paris, INSERM U707 : Epidémiologie, Systèmes d'Information et Modélisation ; Université Pierre et Marie Curie, Faculté de Médecine ; Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine.