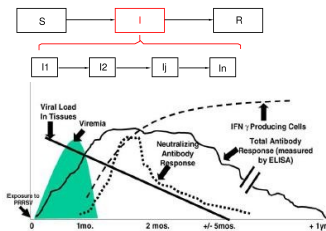


# MODELES IMMUNO-EPIDEMIOLOGIQUES : COUPLAGE DES DYNAMIQUE D' INFECTION INTRA ET INTER HÔTES



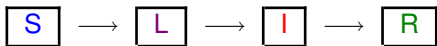
8 novembre 2012

Natacha Go – Doctorante ([natacha.go@jouy.inra.fr](mailto:natacha.go@jouy.inra.fr))

# INTRODUCTION

## Modèles épidémiologiques

- Représentation de la dynamique de l'infection inter-hôtes.
- Développés pour de nombreux pathogènes.
- Structuration de la population selon le statut immunitaire des individus.

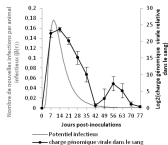
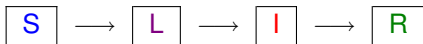


- **MAIS** : Pas de prise en compte des variabilités **inter-individuelle** et **temporelle** de charge virale du pathogène ni de la dynamique détaillée de la réponse immunitaire.

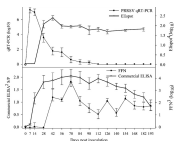
# INTRODUCTION

## Modèles épidémiologiques

Corrélation de l'Inféctiosité – charge virale – réponse immunitaire :



b

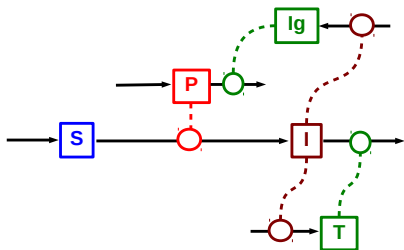


⇒ Chaque individu présente une variabilité temporelle et tous les individus ne sont pas forcément dans le même état en même temps...

# INTRODUCTION

## Modèles immunologiques

- Représentation de la dynamique de l'infection intra-hôtes.
- Développés pour l'hépatite, le HIV, la malaria, ...
- Structuration de la population selon les interactions cellules immunitaires et pathogène

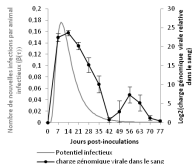
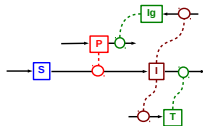
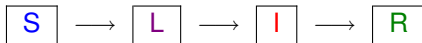


- **MAIS** : Pas de prise en compte de la quantité de pathogène transmise ni du statut immunitaire.

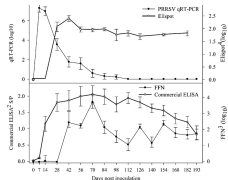
# INTRODUCTION

## Modèles immuno-épidémiologiques

- Couplage des dynamiques intra- et inter-hôtes.
- Développés en premier pour les infections micro-parasitaires (helminthes) et la malaria (*Plasmodium*).
- Intégration de la dynamique de la réponse immunitaire dans un modèle épidémiologique.



b



## BILAN

- Etudier l'influence des statuts immunologiques individuels sur les statuts épidémiologiques.
- Translater des caractéristiques individuelles telles que le statut immunitaires et la charge en pathogène à un niveau populationnel et suivre leur signification épidémiologiques.
- Combiner les approches individuelle et populationnelles et les lier selon leurs interdépendances.

B. Hellriegel, *Immunoepidemiology – Bridging the Gap between Immunology and Epidemiology*. TRENDS in Paras. 17, 2001, p. 101-106.

## MÉTHODES

### Modèles des maladies micro-parasitiques

Les études immuno-épidémiologiques correspondent au suivi de l'infection dans les communautés et de la mise en place de l'immunité protectrice. R.J. Quinnell *et al.*, *The immunoepidemiology of human hookworm* Par.Imm. 26, 2004.

– Modèles épidémiologique et immuno :

- ★ Modèle simple à ODE de la dynamique **intra-hôte** : charge parasitaire, cellules cibles, cellules de la réponse immunitaire
- ★ Modèle simple à ODP de la dynamique **inter-hôte**, typiquement **SR** ou **SIR**.

– Lien entre les mécanismes :

- ★ A travers les **variables de structure** : âge depuis l'infection, charge en cellules mémoires.
- ★ A travers les **paramètres** : **Transmission** proportionnelle à la charge parasitaire, **Virulence** dépendante de la charge parasitaire et de la ressource immunitaire utilisée, **Guérison** dépendante de la charge parasitaire.

# MÉTHODES

## Modèles de Malaria (1/2)

Intégrer l'immunité dans les modèles de Malaria est important pour deux raisons : négliger l'immunité tend à des prédictions irréalistes et modéliser l'immunité peut nous permettre de prédire le devenir de programmes de vaccination (Koella, 1991). Mandal *et al.*, *Mathematical models of Malaria - a review* Malaria Journal 10. 2011.

### – Variables de structure :

★ Aron, 1983 :  $\boxed{S} - h \rightarrow \boxed{I} - \tau \rightarrow \boxed{R} - \gamma(h, \tau) \rightarrow \boxed{S}$

★ Yang, 2000 :

$$\boxed{S} \leftrightarrow \boxed{L} \rightarrow \boxed{I} \rightarrow \boxed{R_I} \leftrightarrow \boxed{R_{pl}} \rightarrow \boxed{R_M} \rightarrow \boxed{S}$$

Ces modèles n'intègrent pas les processus qui sont responsables de l'acquisition de l'immunité et leurs rôles dans la progression de la maladie.

### – Paramètres.



## MÉTHODES

### Modèles de Malaria (2/2)

Mandal *et al.*, *Mathematical models of Malaria - a review* Malaria Journal 10. 2011.

- **Variables de structure.**
- **Paramètres** : Les paramètres dépendent de la force de transmission

Filipe *et al.* 2007 :  $\boxed{S} \rightarrow \boxed{E} \rightarrow \boxed{I}$

Où **I** se décompose en Infectés sévères **DH**, Infectés asymptomatiques **AH**, et infectés à niveau parasitaire indétectable **UH**.

- ★  $\varphi$  La susceptibilité à la maladie clinique décroît linéairement avec l'augmentation du niveau d'immunité clinique.
- ★  $r_A$  le taux de guérison naturelle augmente de façon non-linéaire avec le taux d'immunité parasitaire et sature à de haut niveau d'immunité.
- ★  $r_U$  le taux de résolution naturelle lors d'une infection indétectable décroît avec l'âge.

# MÉTHODES

## Nested Approach

M.A. Gilchrist & A. Sasaki, *Modeling host-parasite coevolution: a nested approach based on mechanistic models* JTB 218, 2002

### – Dynamique intra-hôte

- ★  $\tau$  le temps depuis le début de l'infection
- ★  $P(\tau)$  l'effectif de la population parasitaire intra-hôte
- ★  $B(\tau)$  l'effectif des cellules de la réponse immunitaire (T & B)

$$\frac{dP}{d\tau} = (r - \epsilon B(\tau))P(\tau)$$

$$\frac{dB}{d\tau} = aB(\tau)P(\tau)$$

- ★  $r$  le taux de réplication par parasite
- ★  $a$  le taux d'activation de la réponse immunitaire
- ★  $\epsilon$  la mortalité du parasite due à la réponse immunitaire

## MÉTHODES

### Nested Approach

M.A. Gilchrist & A. Sasaki, *Modeling host-parasite coevolution: a nested approach based on mechanistic models* JTB 218, 2002

#### – Dynamique inter-hôte

- ★  $S(t)$  le nombre d'individus susceptibles au temps  $t$ .
- ★  $I(t, \tau)$  la densité d'individus infectés avec un âge d'infection  $\tau$  au temps  $t$ .
- ★  $R(t)$  le nombre d'individus immunisés au temps  $t$ .

$$\frac{dS}{dt} = bN - S \int_0^T \beta(\tau) I(\tau, t) d\tau - \mu S$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial \tau} = -(\alpha(\tau) + \gamma(\tau) + \mu) I(\tau, t)$$

$$I(0, t) = S \int_0^T \beta(\tau) I(\tau, t) d\tau$$

$$\frac{dR}{dt} = I(T, t) - \mu R$$

## Nested Approach

M.A. Gilchrist & A. Sasaki, *Modeling host-parasite coevolution: a nested approach based on mechanistic models* JTB 218, 2002

### – Dynamique inter-hôte

- ★  $\beta(\tau)$  le coefficient de transmission de l'infection.

$$\beta(\tau) = cP(\tau) \quad c - \text{l'efficacité de transmission de l'infection}$$

- ★  $\alpha(\tau)$  la mortalité additionnelle due à la croissance parasitaire.

$$\alpha(\tau) = \delta rP(\tau) \quad \delta - \text{le coût du parasite}$$

- ★  $\gamma(\tau)$  mortalité additionnelle due à la réponse immunitaire.

$$\gamma(\tau) = \kappa \frac{dB}{d\tau} = \kappa \alpha B(\tau) P(\tau) \quad \kappa - \text{le coût de la réponse immunitaire}$$