

# Principes de la modélisation d'une épidémie

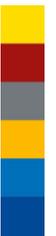


Pr. Jean-François VIEL

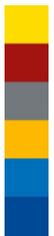
CHU, Faculté Médecine, INSERM-IRSET 1085



CENTRE  
HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE  
DE RENNES

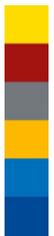
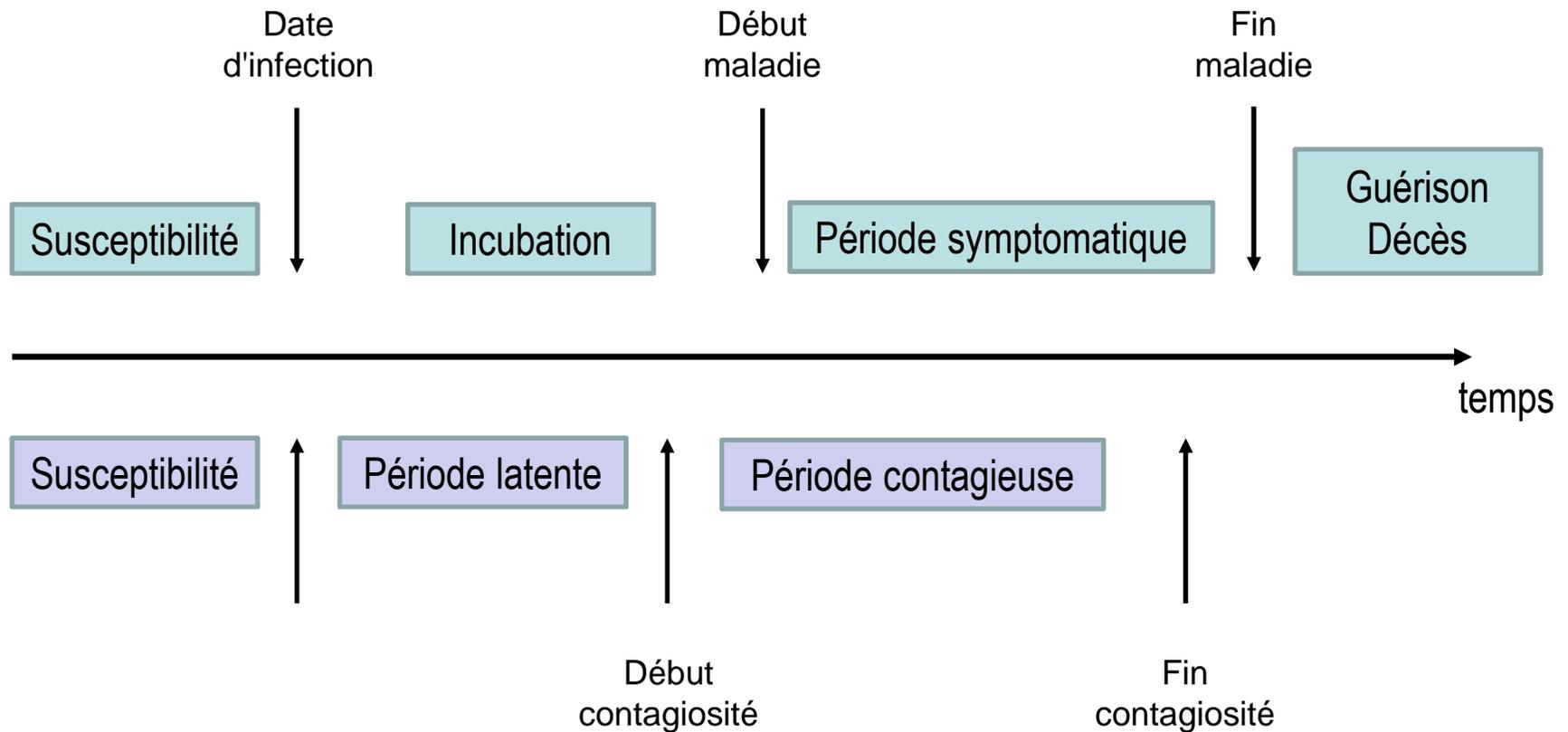


- ▶ **Introduction**
- ▶ **Construction des modèles**
  - modèle Susceptible-Infectieux-Immun (SIR)
  - modèle Susceptible-Exposé-Infectieux-Immun (SEIR)
- ▶ **Interprétation des modèles**
  - taux de reproduction de base  $R_0$
  - intervalle intergénérationnel
  - évolution précoce d'une épidémie
  - évolution naturelle d'une épidémie émergente
  - contrôle d'une épidémie
- ▶ **Conclusion**



# Introduction

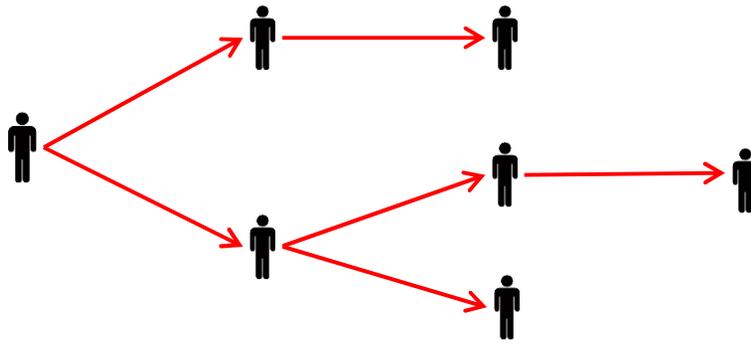
## ► Dynamique de la maladie et de la contagion (échelle individuelle)



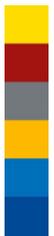
# Introduction

---

- ▶ Dynamique de la maladie et de la contagion (échelle communautaire) :



- Taux de reproduction (R) :
    - nombre de transmissions / nombre de sources
    - $R = 6 / 6 = 1$
- ⇒ endémie

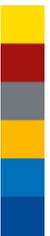




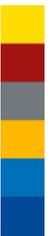
# Introduction

---

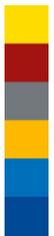
- ▶ La propagation d'un agent infectieux au sein d'une population est un phénomène dynamique :
  - les effectifs d'individus sains et malades évoluent dans le temps,
  - en fonction des contacts au cours desquels cet agent passe d'un individu infecté à un individu sain non immunisé,
  - l'infectant à son tour.
- ▶ Un tel phénomène peut être étudié en le modélisant par des équations différentielles et en déterminant son comportement à travers la résolution numérique de ces équations (modèle déterministe).



- ▶ Objectifs de la modélisation :
  - ~~Quand et comment une maladie émergente va-t-elle arriver chez l'homme?~~
  - Si un pathogène devient transmissible, pourrait-t-on contenir l'épidémie émergente à la source?
  - Quel sera l'impact, la diffusion d'une épidémie ?
  - Quelles sont les interventions qui auront la plus grande chance de succès?
- ▶ Tout en se rappelant que la modélisation se trompe souvent et ne peut souvent expliquer les faits qu'*a posteriori* !



- ▶ Introduction
- ▶ **Construction des modèles**
  - **modèle Susceptible-Infectieux-Immun (SIR)**
  - modèle Susceptible-Exposé-Infectieux-Immun (SEIR)
- ▶ **Interprétation des modèles**
  - taux de reproduction de base  $R_0$
  - intervalle intergénérationnel
  - évolution précoce d'une épidémie
  - évolution naturelle d'une épidémie émergente
  - contrôle d'une épidémie
- ▶ Conclusion



# Le modèle Susceptible-Infectieux-Immun (SIR)

---

- ▶ **SIR : Kermack et McKendrick 1927.**
- ▶ **Le modèle de base est appelé SIR :**
  - S désigne, au sein de la population concernée, les individus Sains (ou Susceptibles d'être infectés),
  - I désigne ceux qui sont Infectés,
  - R concerne ceux qui sont Rétablis ou Immuns ("Recovered") et ne peuvent plus être infectés.
- ▶ **L'effectif de chacune de ces populations est évidemment variable dans le temps, modélisable de ce fait par une fonction de la variable indépendante t, le temps : S(t), I(t) et R(t).**

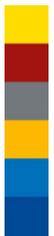


# Le modèle Susceptible-Infectieux-Immun (SIR)

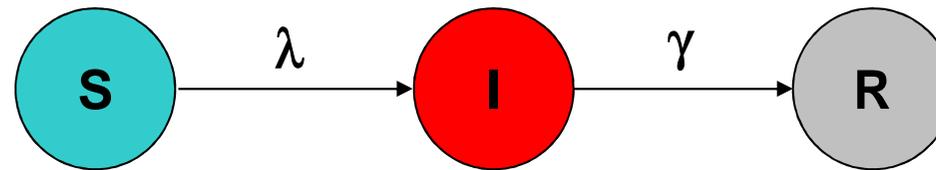
---

## ► Hypothèses :

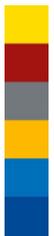
- population importante et finie :  $S(t) + I(t) + R(t) = P$   
⇒ pas de naissance, décès, immigration, émigration,
- brassage homogène de la population,
- la diffusion de la maladie se fait par contact avec un individu infecté,
- un individu guéri est définitivement immunisé,
- pas de période latente.



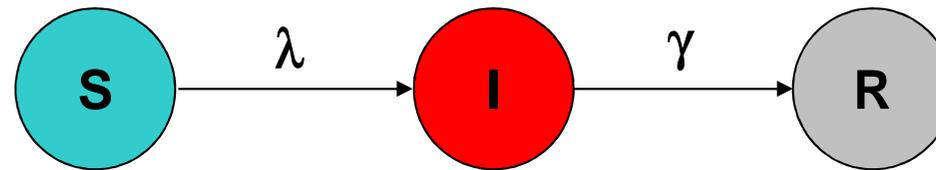
# Le modèle Susceptible-Infectieux-Immun (SIR)



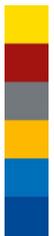
- ▶ **S** : nombre de susceptibles
- ▶  **$\lambda$**  : probabilité de transmission ou "force d'infection" (incidence)
  - $\lambda = \text{taux de contact} * \text{nombre de contacts}$
  - $\lambda = \beta * S * I = \beta * c$
- ▶ **I** : nombre d'infectés (prévalence)
- ▶  **$\gamma$**  : taux de guérison
  - $1/d$  (flux d'individus qui guérissent)
  - $d$  : durée de la période contagieuse



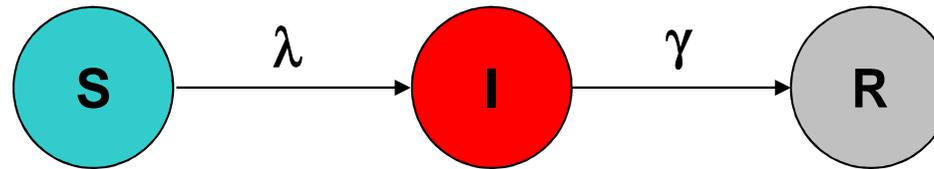
# Le modèle Susceptible-Infectieux-Immun (SIR)



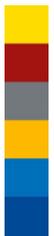
- ▶  $S_{t+1} = S_t - \beta S_t I_t$ 
    - $dS(t)/dt = -\beta S I$
  - ▶  $I_{t+1} = I_t + \beta S_t I_t - \gamma I_t$ 
    - $dI(t)/dt = \beta S I - \gamma I$
  - ▶  $R_{t+1} = R_t + \gamma I_t$ 
    - $dR(t)/dt = \gamma I$
  - ▶  $dS(t)/dt + dI(t)/dt + dR(t)/dt = -\beta S I + \beta S I - \gamma I + \gamma I = 0$
- ⇒ L'effectif de la population est constant car de dérivée nulle.



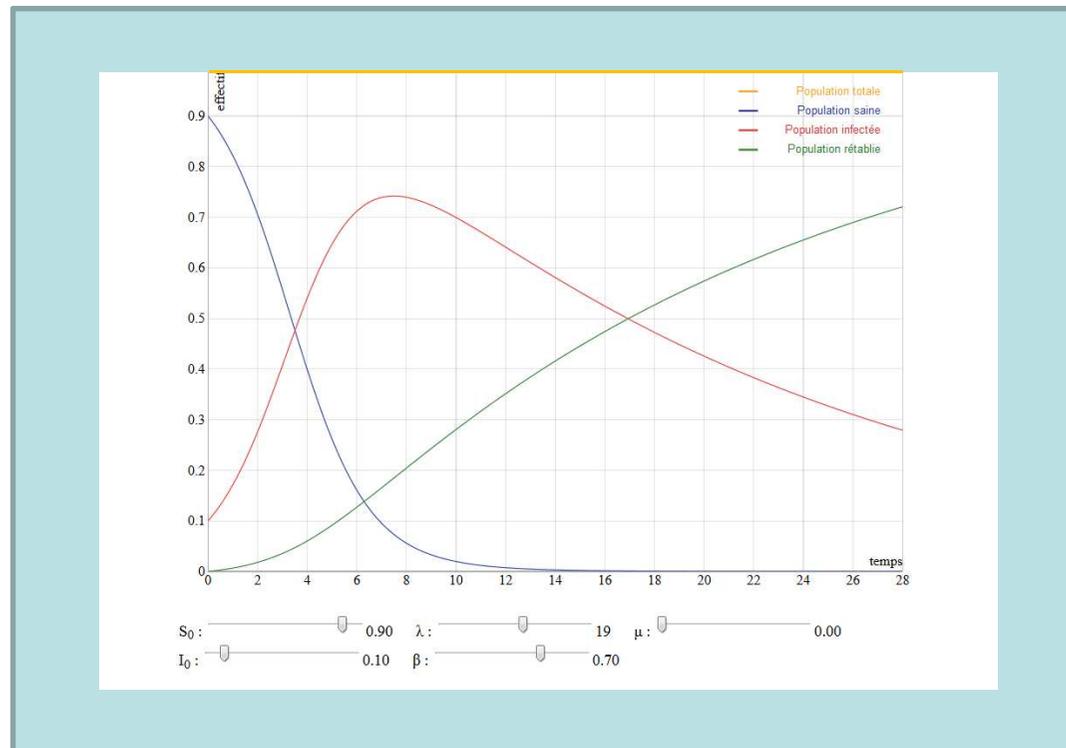
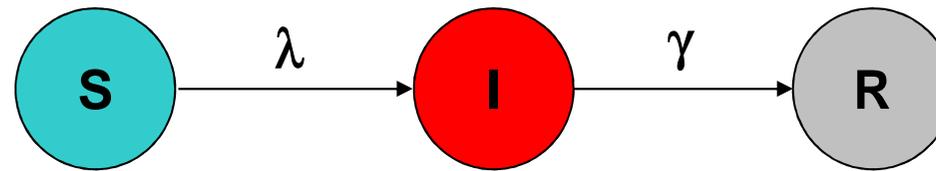
# Le modèle Susceptible-Infectieux-Immun (SIR)



- ▶ Le comportement des variables  $I(t)$ ,  $S(t)$  et  $R(t)$  de ce modèle peut être obtenu par simulation.
- ▶ La résolution des équations différentielles associées nécessite de fixer :
  - la valeur des conditions initiales, c'est-à-dire les valeurs de  $I$ ,  $S$  et  $R$  au temps  $t = 0$ 
    - en cas de nouvel agent pathogène, aucun individu n'est immunisé au début de la période épidémique :  $R(0) = 0$ .
    - et puisqu'à tout instant  $I + S + R = P$ , il suffit de fixer  $S(0)$ , effectif initial de la population d'individus infectés.
  - les valeurs des paramètres  $\beta$  et  $\gamma$ .



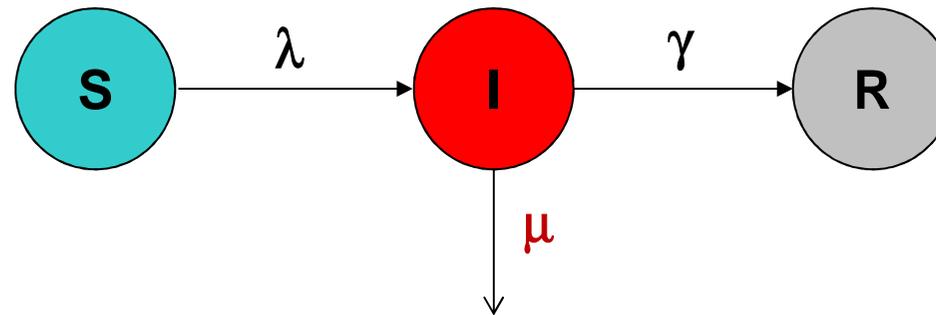
# Le modèle Susceptible-Infectieux-Immun (SIR)



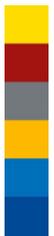
La population totale est supposée constante



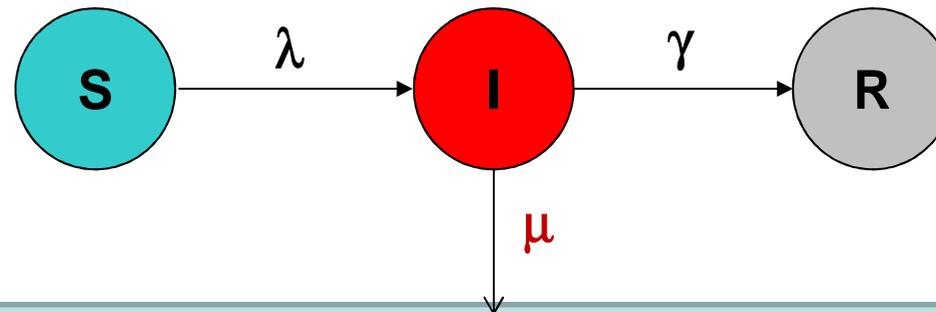
# Le modèle Susceptible-Infectieux-Immun (SIR)



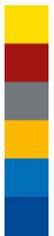
- ▶ On peut prendre en compte la mortalité liée à la maladie, notée  $\mu$ .
- ▶  $I_{t+1} = I_t + \beta S_t I_t - \gamma I_t - \mu I_t$ 
  - $dl(t)/dt = \beta S I - \gamma I - \mu I$
- ▶ On peut aussi ajouter un nombre de naissances (taux naissance \* P)...



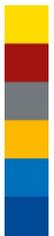
# Le modèle Susceptible-Infectieux-Immun (SIR)



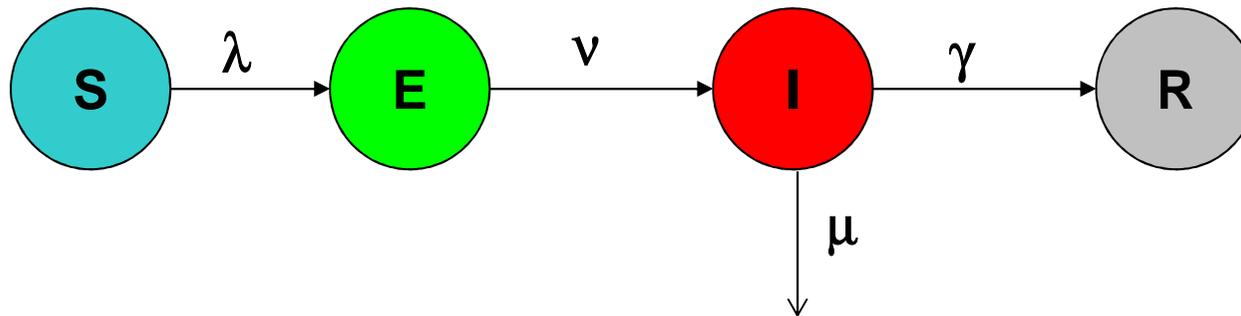
La population totale diminue à cause de la mortalité



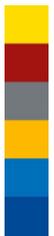
- ▶ Introduction
- ▶ Construction des modèles
  - modèle Susceptible-Infectieux-Immun (SIR)
  - **modèle Susceptible-Exposé-Infectieux-Immun (SEIR)**
- ▶ Interprétation des modèles
  - taux de reproduction de base  $R_0$
  - intervalle intergénérationnel
  - évolution précoce d'une épidémie
  - évolution naturelle d'une épidémie émergente
  - contrôle d'une épidémie
- ▶ Conclusion



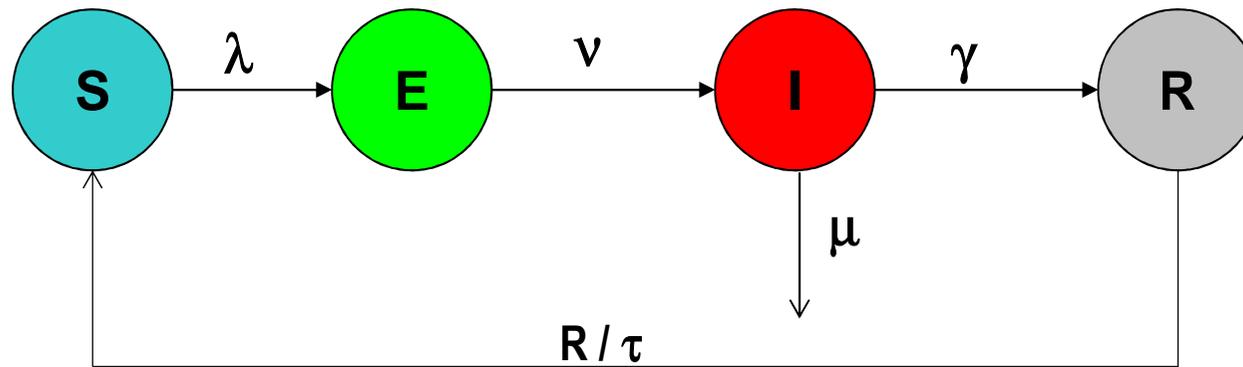
# Le modèle Susceptible-**Exposé**-Infectieux-Immun (SEIR)



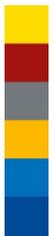
- ▶ On introduit une quatrième variable d'état, E pour exposé (ou contaminé)
  - $\nu = 1 / \text{période d'incubation}$
- ▶ Le système devient :
  - $dS(t)/dt = -\beta S I$
  - $dE(t)/dt = \beta S I - \nu E$
  - $dI(t)/dt = \nu E - \gamma I - \mu I$
  - $dR(t)/dt = \gamma I$



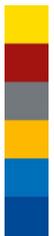
# Susceptible-Exposé-Infectieux-Immun-**Susceptible** (SEIRS)



- ▶ Les individus guéris ne sont pas définitivement immunisés. Au bout d'un temps moyen  $\tau$ , ils redeviennent susceptibles d'être contaminés, puis infectés.
- ▶ Le système devient :
  - $dS(t)/dt = -\beta S I + R/\tau$
  - $dE(t)/dt = \beta S I - \nu E$
  - $dI(t)/dt = \nu E - \gamma I - \mu I$
  - $dR(t)/dt = \gamma I - R/\tau$



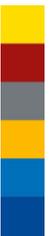
- ▶ Introduction
- ▶ Construction des modèles
  - modèle Susceptible-Infectieux-Immune (SIR)
  - modèle Susceptible-Exposé-Infectieux-Immune (SEIR)
- ▶ **Interprétation des modèles**
  - taux de reproduction de base  $R_0$
  - intervalle intergénérationnel
  - évolution précoce d'une épidémie
  - évolution naturelle d'une épidémie émergente
  - contrôle d'une épidémie
- ▶ Conclusion



# Taux de reproduction de base : R0

---

- ▶ **R0 est le nombre de cas secondaires directement infectés par une unique personne infectieuse, placée dans une population totalement susceptible à la maladie.**
- ▶ On l'exprime sous la forme du rapport probabilité de transmission / taux de guérison :
- ▶  $R0 = \lambda / \gamma = \beta * c * d$ 
  - $\beta$ , taux de contact "efficace" ; c, nombre de contacts par unité de t ; d, durée de la période contagieuse,
- ▶ Taux de doublement =
  - $T_d = d * \text{Ln} ( 2 ) / R0 - 1$
  - ⇒  $R0 = [(d * \text{Ln}(2)) + T_d] / T_d$
  - exemple grippe : d = 4 j, Td = 3 j, ⇒ R0 ≈ 2



# Taux de reproduction de base : R0

## ▶ Théorie du seuil :

- si  $R_0 < 1$ , alors un individu en infecte en moyenne moins d'un, la maladie disparaîtra de la population à terme.
- si  $R_0 > 1$ , alors la maladie peut se propager dans la population et devenir épidémique.

## ▶ R0, une échelle de Richter pour les maladies transmissibles ?

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

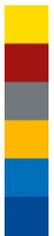
## ▶ SARS-Cov-2 : $R_0 = 2,25 - 3$ ?



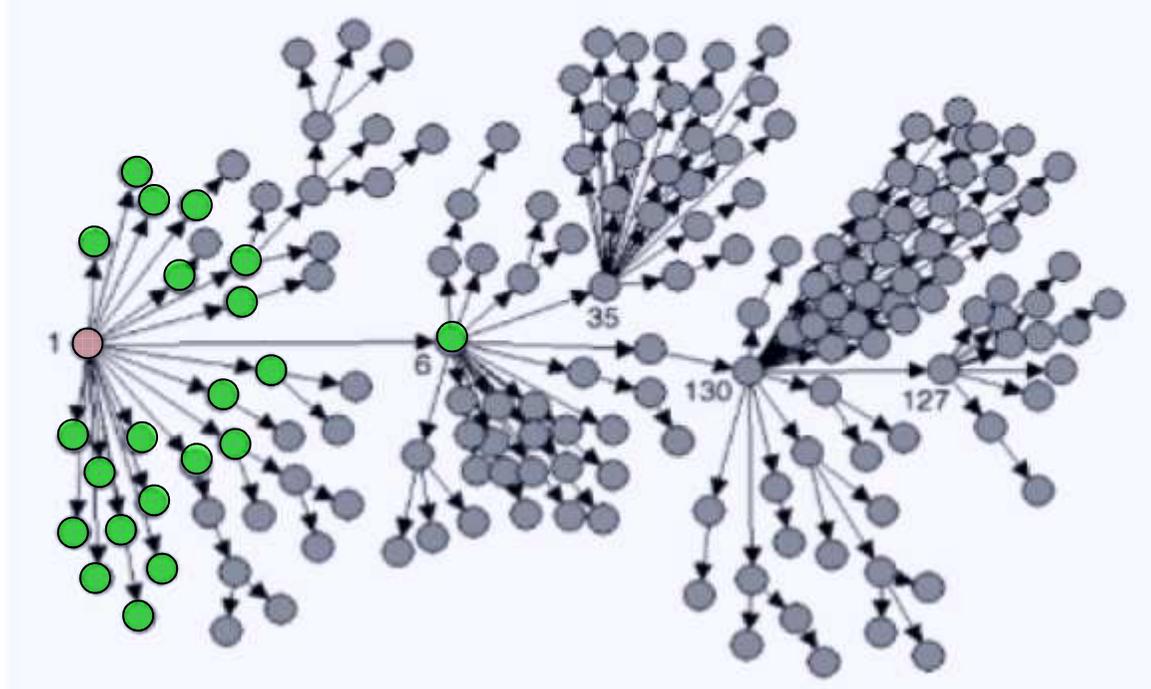
# Intervalle intergénérationnel

- ▶ L'intervalle intergénérationnel (D) mesure le temps s'écoulant entre la survenue de la maladie chez un cas (dénomme, par convention, le "parent") et la survenue de la maladie chez les personnes qu'il va infecter (dénommees, par convention, les "enfants").
- ▶ Cet intervalle est fonction de la durée infectieuse, et il doit prendre en compte une éventuelle latence de l'infection.

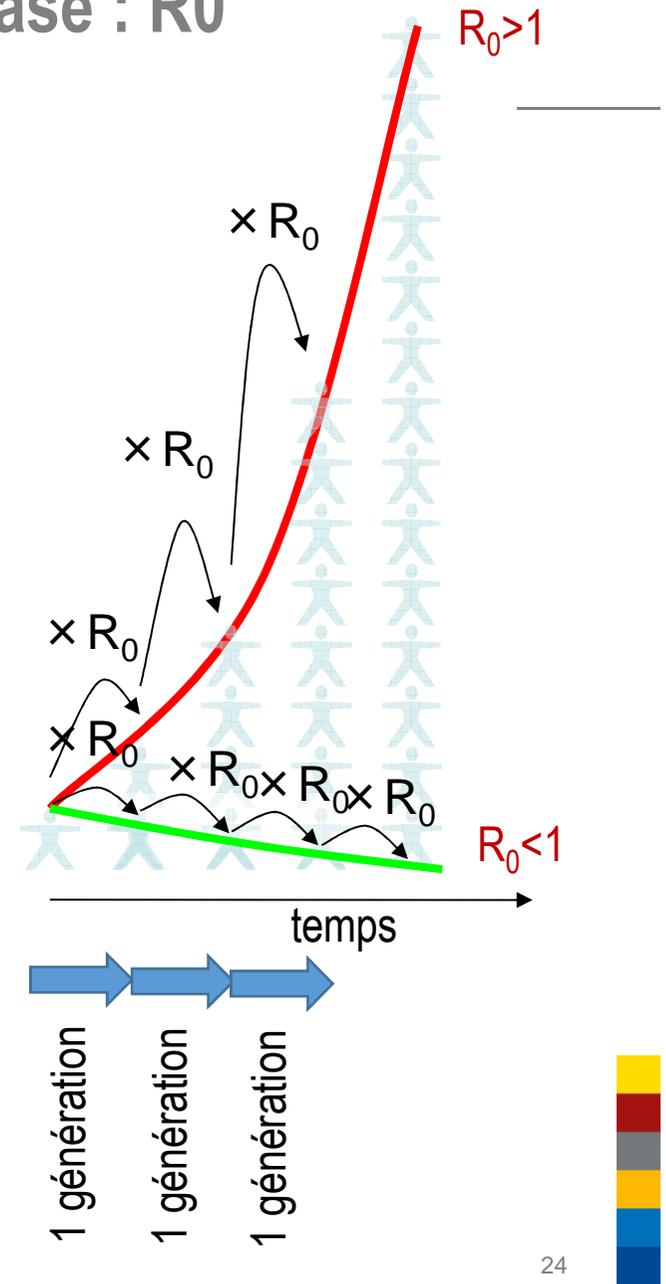
Maladie	$R_0$	Intervalle intergénérationnel (jours)
Grippe	1,5-2,5	2-4
SRAS	2-3	10
Variolle	4-5	20
Chikungunya	3-5	10-15
Ebola	3-4	8-10



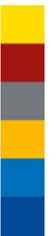
# Taux de reproduction de base : $R_0$



- Chaîne (reconstituée) de contamination du SRAS à Hong Kong



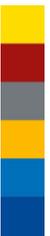
Remerciements : Pierre-Yves Boelle



# Evolution précoce d'une épidémie

---

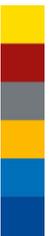
- ▶ Plus  $R_0$  est grand, plus l'amplification de chaque nouvelle génération infectée sera grande.
- ▶ D'autre part, plus l'intervalle intergénérationnel est court, plus cette amplification surviendra rapidement.
- ▶ A partir de ces deux paramètres, on peut formuler une approximation de l'évolution précoce de l'incidence de la maladie :
- ▶  $I(t) = R_0^{t/D}$
- ▶ L'évolution précoce d'une épidémie est donc stéréotypée : croissance exponentielle.



# Evolution précoce d'une épidémie

---

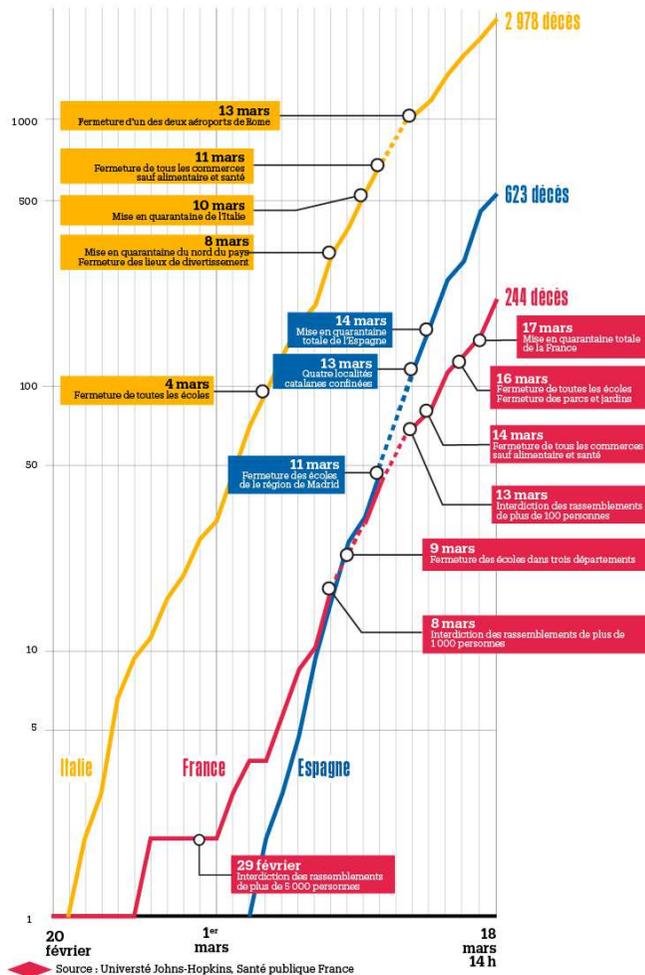
- ▶ **R0 et D sont non observables en pratique :**
  - on ne sait généralement pas qui a transmis une maladie, et on le sait encore moins dans les cas où sa transmission n'implique pas un contact très rapproché avec la personne infectieuse.
  - une partie des personnes infectées peuvent être contagieuses avant même de développer les symptômes de la maladie, voire même transmettre la maladie sans jamais en avoir les manifestations cliniques.
  - dans le cas d'une transmission par aérosol, l'exposition au virus est difficile à dater.
- ▶ **Il faut donc avoir recours à la modélisation, éventuellement simple (ajustement d'une courbe exponentielle).**



# Evolution précoce d'une épidémie

## Calendrier comparatif des mesures prises

En ■ Italie, ■ Espagne et ■ France, en regard du nombre de décès confirmés



## ▶ Covid-19 :

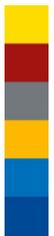
- $d = 8$  j (hypothèse),
- $T_d = 3$  j (cf. ci-contre),
- ⇒  $R_0 = [(d * \ln(2)) = T_d] / T_d = 2,85$



# Evolution précoce d'une épidémie

---

- ▶ Toute valeur de  $R_0$  supérieure à 1 laisse prévoir une épidémie, en absence d'intervention :  $R_0$  peut être plus ou moins élevé, 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.**
- ▶ Une maladie présentant un  $R_0$  élevé, mais un long intervalle intergénérationnel (par exemple, la rougeole) peut être plus facile à contrôler.
- ▶ Une maladie comme la grippe, dont le  $R_0$  est plus faible, mais dont l'intervalle intergénérationnel est très court, peut être plus compliquée à maîtriser.



# Evolution naturelle d'une épidémie émergente

---

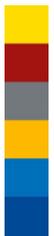
- ▶ Au fur et à mesure que la transmission avance, il devient de plus en plus difficile de trouver des personnes susceptibles à qui transmettre la maladie.
- ▶ Bien que le "potentiel épidémique" (mesuré par  $R_0$  et  $D$ ) ne change pas, la transmission effective de la maladie n'est plus aussi efficace.
- ▶ D'où la notion de "taux de reproduction effectif" :
  - $R = R_0 S(t)$
  - $S(t)$  est la proportion de population "susceptible"
  - de tous les contacts en puissance, seule cette proportion pourra effectivement être infectée.



# Evolution naturelle d'une épidémie émergente

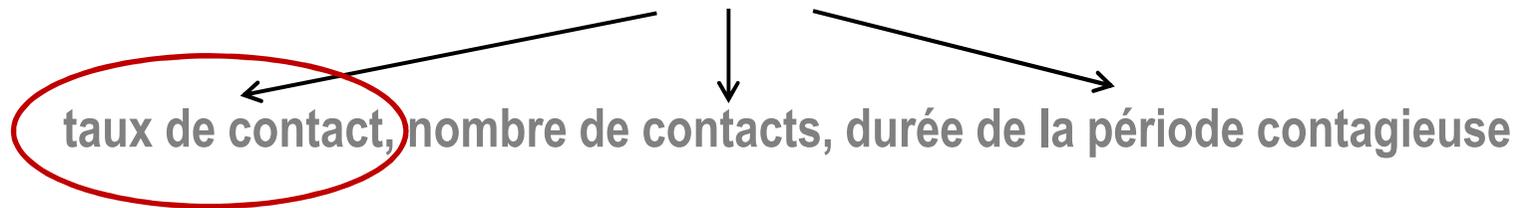
---

- ▶ L'évolution de l'incidence est à chaque instant dictée par  $R^{t/D}$ .
- ▶ Mais la valeur de R change avec le temps : elle décroît avec la proportion de susceptibles.
- ▶ A un moment, R devient inférieur à 1, 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  $1 - 1/R_0$ .
- ▶ **L'épidémie cesse non pas faute de susceptibles mais faute d'infectés !**

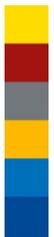


# Contrôle d'une épidémie

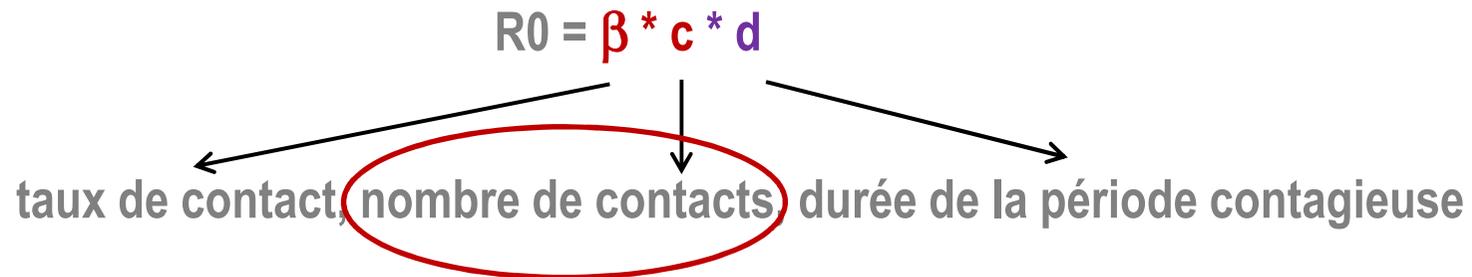
$$R_0 = \beta * c * d$$



- ▶ Masques de protection,
- ▶ Lavage des mains,
- ▶ Antiviraux préventifs (ex : grippe).

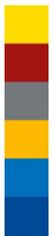


# Contrôle d'une épidémie



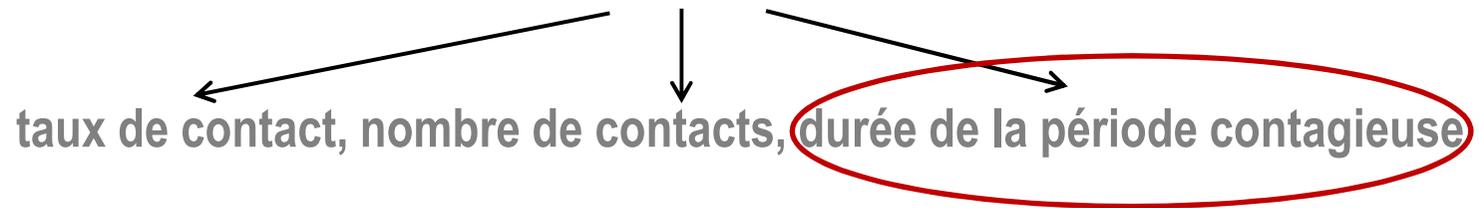
## ▶ "Distanciation sociale" :

- isolement des malades,
- fermeture des crèches, écoles, universités,
- réduction des mouvements de population.



# Contrôle d'une épidémie

$$R_0 = \beta * c * d$$



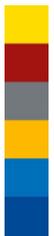
- ▶ Traitement : antiviraux,...



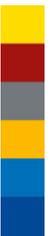
# Contrôle d'une épidémie

---

- ▶ Réduction de la proportion de susceptibles :  $S(t)$
- ▶ Immunité collective ("herd immunity") ou immunité grégaire.
- ▶ Si une vaccination existe :
  - proportion d'individus à vacciner pour contrôler l'épidémie :
  - $P > (1 - 1 / R_0)$ 
    - pour la rougeole ( $R_0 = 15 - 20$ ) :  $p = 93-95 \%$
    - pour la grippe ( $R_0 = 1,5 - 2,5$ ) :  $p = 33-60 \%$



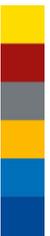
- ▶ Introduction
- ▶ Construction des modèles
  - modèle Susceptible-Infectieux-Immun (SIR)
  - modèle Susceptible-Exposé-Infectieux-Immun (SEIR)
- ▶ Interprétation des modèles
  - taux de reproduction de base  $R_0$
  - intervalle intergénérationnel
  - évolution précoce d'une épidémie
  - évolution naturelle d'une épidémie émergente
  - contrôle d'une épidémie
- ▶ **Conclusion**



# Conclusion

---

- ▶ **La modélisation des maladies transmissibles est un outil qui permet :**
  - d'expliquer la dynamique d'une épidémie,
  - d'estimer son ampleur,
  - d'anticiper l'efficacité des interventions sanitaires.
- ▶ **Deux défis restent à relever en priorité pour appuyer les décisions en matière de santé publique sur la meilleure analyse possible des faits :**
  - développement d'outils statistiques performants, permettant d'extraire de l'information à partir de données, même partielles.
  - développement d'outils d'analyse et d'aide à la décision en temps réel intégratifs.



## Pour aller plus loin

---

- ▶ <https://interstices.info/modeliser-la-propagation-dune-epidemie/>
  - modélisez vos propres courbes épidémiques !
- ▶ Pierre-Yves Boëlle. La modélisation des épidémies de maladies émergentes : les exemples du chikungunya et de la pandémie grippale. Responsabilité & environnement n° 51, juillet 2008
- ▶ Antoine Flahault. SRAS : 2. La modélisation de l'épidémie SARS-Cov. Med Sci (Paris) 2003;19: 1161–1164.

