

Préambule

Contexte

Cycle de vie de l'infection

Calcul du R_0

Gammes de paramètres

Immunité de groupe et taille d'épidémie

Simulations numériques

Vague épidémique sans politique de contrôle

Vague épidémique avec contrôle fort mais de durée limitée

Vague épidémique avec contrôle moyen mais persistant

Limites et futures études

Annexe technique

Modélisation de l'épidémie de COVID-19 : modèle SEAIR

Groupe de modélisation de l'équipe ETE (<https://www.mivegec.ird.fr/fr/contact/160-francais/equipes/1205-ete>) (Laboratoire MIVEGEC (<http://mivegec.ird.fr>), CNRS, IRD, Université de Montpellier)

24 mars 2020

Préambule

Ce rapport a été produit à des fins académiques et ne constitue pas un support de prise de décision. De plus, les calculs réalisés ici sont faits avec des hypothèses volontairement simplifiées.

En matière de santé publique et pour toute question, nous recommandons de consulter et suivre les instructions officielles disponibles sur <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus> (<https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus>)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dispose aussi d'un site très complet

<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>)

Contexte

Le 11 mars 2020, l'OMS (<https://www.who.int/fr/>) a annoncé que l'épidémie de COVID-19 avait franchi le stade pandémique, indiquant sa propagation autonome sur plusieurs continents. En France, le 12 mars, l'État a annoncé la fermeture des structures scolaires à compter du 16 mars. Le 14 mars, le premier ministre a annoncé le passage au stade 3 du plan de lutte contre l'épidémie et la fermeture de la plupart des infrastructures du pays.

Plusieurs équipes ont mis en ligne des versions plus ou moins détaillées de modèles mathématiques de propagation de l'épidémie. La structure du **modèle mathématique déterministe** décrit ci-dessous reprend des aspects de certains de ces modèles. Les sites existants (la plupart en anglais) sont référencés en fin de note.

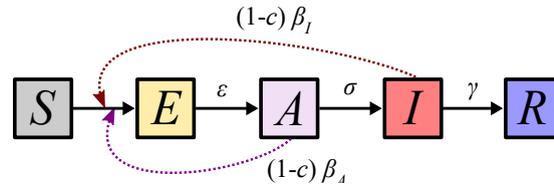
Ce modèle est plus détaillé que le modèle classique (SIR) mais il reste très simple quant à sa structure. En effet, tous les individus sont supposés réagir en moyenne de la même manière à l'infection (il n'y a pas de différences d'âge, de sexe, de contacts). De plus, il n'y a aucune structure spatiale dans le modèle où tout le monde est potentiellement en contact avec tout le monde. En résumé, au mieux ce modèle capture la dynamique de l'épidémie dans une ville de France avec peu d'écart entre les âges.

Dans cette note, nous présentons le modèle et ses hypothèses. Puis nous calculons l'expression du **nombre de reproduction de base** (R_0) en fonction des paramètres du modèle. Enfin, nous réalisons des simulations d'interventions à partir des valeurs de paramètres par défaut et comparons une stratégie de suppression de l'épidémie (contrôle intense mais court) à une stratégie d'atténuation (contrôle plus léger mais durable).

Cycle de vie de l'infection

Modèle simple

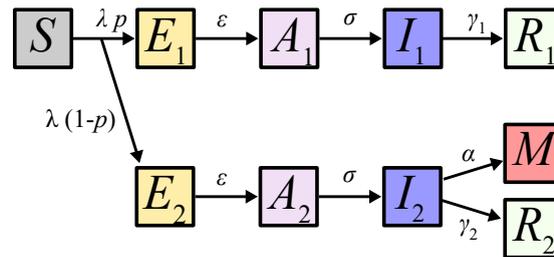
Le COVID-19 est une maladie respiratoire à transmission directe (d'une personne à une autre) et indirecte (par des virus présents dans l'environnement suite au passage d'autres personnes). Cette dernière voie de transmission est ici négligée. Les personnes sensibles (notées S) qui sont infectées passent par un stade où elles sont infectées mais non infectieuses et asymptomatiques (noté E pour *exposées*). Ensuite, elles deviennent infectieuses tout en demeurant asymptomatiques (noté A pour *asymptomatiques*). Ce stade semble particulièrement important dans la propagation du COVID-19. Puis les symptômes se développent, les personnes demeurant infectieuses (noté I pour *infectieuses*). Enfin, l'infection finit et les personnes sont alors immunisées ou mortes (noté R pour *retirées*). Ce cycle de vie peut être représenté à l'aide du diagramme de flux suivant.



Afin de simuler des épidémies, il faut connaître le taux auquel les personnes exposées deviennent infectieuses (ϵ), le taux auquel les symptômes apparaissent chez les personnes infectieuses (σ), le taux auquel les personnes symptomatiques cessent d'être infectieuses (γ), le taux de transmission des personnes asymptomatiques (β_A) et celui des personnes symptomatiques (β_I). Enfin, le paramètre c correspond à l'intensité de contrôle (pourcentage des infections qui sont bloquées). Sur ce diagramme, nous n'avons pas représenté l'arrivée de nouveaux hôtes E par migration (à un taux ν).

Modèle avec sévérité différentielle

À partir des données existantes, on peut complexifier ce modèle sans rajouter trop de paramètres inconnus. En pratique, nous allons supposer qu'une fraction p des infections sont peu sévères et une fraction $1 - p$ sont sévères et nécessitent une hospitalisation. Cela se traduit par le cycle de vie ci-dessous où les cas légers sont indiqués par un "1" et les cas sévères avec un "2".



Ce modèle nécessite quelques paramètres supplémentaires : α est le taux de mortalité des cas sévères, γ_2 est le taux de guérison des cas sévères (qui peut différer des cas légers γ_1) et potentiellement des taux de transmission différents pour les cas asymptomatiques ou peu sévères (β_1) et sévères (β_2), sachant qu'ici nous supposons que les cas asymptomatiques et symptomatiques ont des taux de transmission identiques. Enfin, sur le diagramme, λ est la force d'infection, qui correspond au taux auquel les individus sensibles deviennent infectés. Elle est définie par la formule

$$\lambda = [\beta_1 (A_1 + I_1 + A_2) + \beta_2 I_2] (1 - c).$$

Pour plus de clarté nous n'avons pas représenté sur le diagramme les événements de transmission et les événements de migration.

Point (assez) technique : certains modèles incorporent la bifurcation entre les cas légers et sévères après le stade E ou le stade A (voire le stade I). Ceci est problématique car, pour de valeurs très élevées de p (la proportion des cas légers), on se retrouve avec des taux de transition vers les cas sévères très faibles. Le problème est que cela signifie que ces événements se produisent en moyenne plus tard que les événements avec des taux élevés. Or le fait qu'un événement soit rare (par exemple mourir du COVID-19), ne signifie pas qu'il se produise très tard au cours de l'infection. Afin de résoudre ce problème, nous avons fait en sorte que le temps d'attente porte sur un événement d'infection (passer de S à E). En effet, il est possible que "par hasard" une personne sensible soit infectée très vite (le lendemain) ou très tard (dans deux mois) alors que pour une durée d'infection c'est biologiquement irréaliste (on ne guérit pas en 1 jour ou en 2 mois). Fin de la parenthèse technique.

Calcul du R_0

Une des forces du concept de R_0 est qu'il peut être calculé à partir du moment où l'on connaît le cycle de vie de l'agent infectieux. Pour notre modèle avec sévérité différentielle des infections, on peut ainsi montrer à l'aide du théorème de *Next Generation* (Diekmann *et alii* 1990 *J. Math. Biol.*, Hurford *et alii* 2010 *J R Soc Interface*) que, si la mortalité naturelle est négligée, alors

$$R_0 = \frac{\beta_1 S_0}{\sigma} + p \frac{\beta_1 S_0}{\gamma_1} + (1-p) \frac{\beta_2 S_0}{\alpha + \gamma_2}.$$

Les trois termes de cette expression ont une interprétation intuitive car ils correspondent à une fraction des infections secondaires engendrées par une personne infectée au cours de son infection (qui est, on le rappelle, la définition du R_0). Le premier terme correspond aux infections engendrées par les asymptomatiques A_1 et A_2 (en effet, $1/\sigma$ est le temps moyen passé dans l'état asymptomatique). Le second terme correspond aux infections causées par une infection symptomatique peu sévère I_1 (on retrouve la durée de cette phase au travers de $1/\gamma_1$ ainsi que la proportion des cas peu sévères p). Enfin, le dernier terme correspond aux infections secondaires engendrées par les cas sévères et symptomatiques I_2 .

Avec cette expression, on voit qu'il y a plusieurs moyen de baisser le R_0 (et donc de contrôler) l'épidémie. On peut par exemple diminuer le nombre de personnes sensibles et le taux de transmission (en confinant la population, diminuant les contacts et en portant des masques). On peut aussi augmenter le taux de guérison du modèle en isolant les personnes symptomatiques (du point de vue du virus, une personne qui n'a plus de contacts équivaut à une guérison, puisqu'elle ne transmet plus le virus).

Gammes de paramètres

Le tableau suivant recense les paramètres du modèle, les valeurs par défaut choisies et les gammes biologiques répertoriées. Ces gammes sont souvent larges du fait de grandes variations d'une infection à une autre. Pour plus de détails, on peut se référer aux compilations du consortium MIDAS (<https://github.com/midas-network/COVID-19>).

Notation	Description	Défaut	Gamme	Référence
ϵ	taux de fin de latence	$1/4.2 \text{ jours}^{-1}$	[0.21 ; 0.27]	Li <i>et alii</i> (2020, NEJM (https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316))
σ	taux d'apparition des symptômes	1 jour^{-1}	[0.9 ; 1.1]	Ferguson <i>et alii</i> (2020, Rapport 8 (https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/news-wuhan-coronavirus/))
γ_1	taux de guérison des infections légères	$1/17 \text{ jours}^{-1}$	[0.025 ; 0.1]	Zhou <i>et alii</i> (2020, Lancet (https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3))
γ_2	taux de guérison des infections sévères	$1/20 \text{ jours}^{-1}$	[0.039 ; 0.13]	Zhou <i>et alii</i> (2020, Lancet (https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3))
R_0	taux de reproduction de base	2.5	[2 ; 3]	notre Rapport #1 (http://alizon.ouvaton.org/Rapport1_R0_France.html)
p	proportion des infections qui ne nécessitent pas l'hospitalisation	0.9	[0.85 ; 0.95]	Santé Publique France
θ	taux de létalité des infections hospitalisées	0.15	[0.135 ; 0.165]	Santé Publique France
α	taux de mortalité des cas sévère	<i>calculé</i>	—	formule du taux de létalité
ν	taux de migration	$10^{-6} \text{ jour}^{-1}$	—	<i>ad hoc</i>
b	diminution de la transmission via l'hospitalisation	0.2	—	<i>ad hoc</i>
c	fraction du R_0 diminuée par des politiques de santé publique	—	—	variable

Notons que le taux de mortalité α peut être exprimé en fonction du taux de létalité des cas sévères par la formule

$$\alpha = \gamma_2 \frac{\theta}{1 - \theta}.$$

De plus, le taux de transmission β est paramétré indirectement en utilisant les valeurs de R_0 (compris entre 2 et 3 selon les pays, avec des valeurs proches de 2,5 pour la France). En remaniant l'équation précédente on trouve que

$$\beta = \frac{R_0}{S_0} \gamma_1 \sigma \frac{\alpha + \gamma_2}{(\gamma_1 + p\sigma)(\alpha + \gamma_2) + b\gamma_1\sigma(1-p)}.$$

Immunité de groupe et taille d'épidémie

Pour rappel, comme nous l'indiquons dans notre précédent Rapport #2 (http://alizon.ouvaton.org/Rapport2_Immunisation.html), le pourcentage P^* de la population qui doit être immunisé (donc dans le compartiment R) dans notre modèle afin de prévenir une **future** épidémie est:

$$P^* = 1 - \frac{1}{R_0}.$$

De plus, en l'absence de toute mesure de contrôle, la fraction totale de la population Q^* qui sera touchée par l'épidémie est trouvée en résolvant l'équation

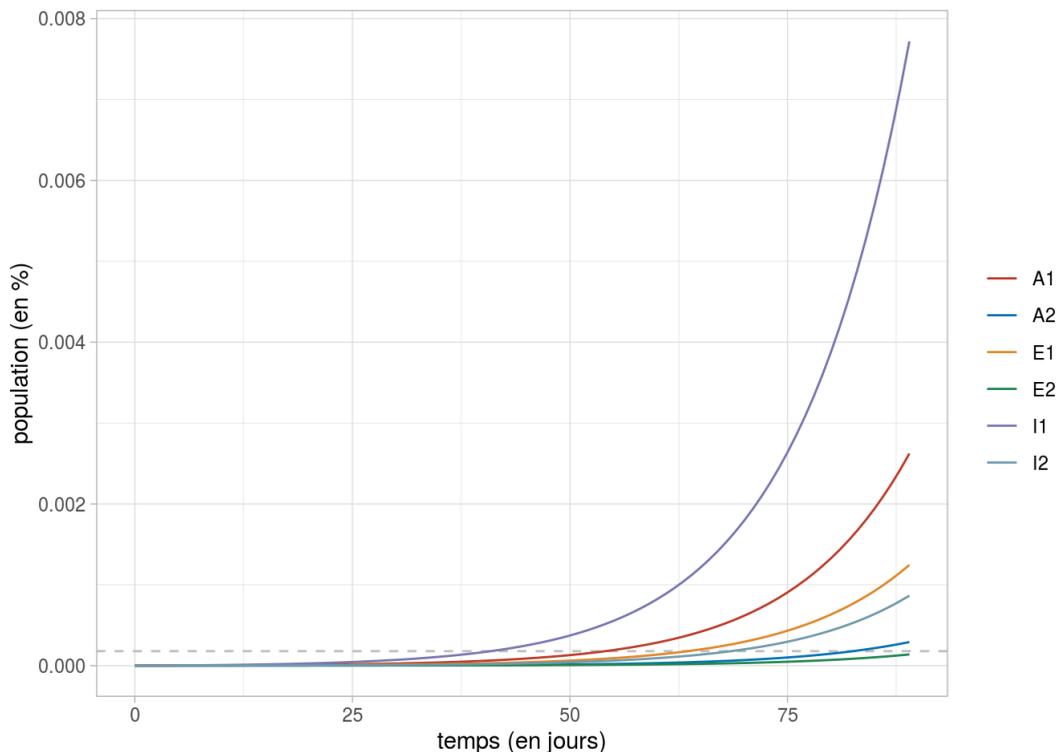
$$Q^* R_0 + \log(1 - Q^*) = 0.$$

Simulations numériques

Dans ces simulations, nous avons normalisé la taille totale de la population et représentons le pourcentage de la population infectée. Ceci est volontaire car, comme indiqué ci-dessus, ce modèle n'a pas de structure et s'applique donc peu à un pays tout entier mais plus à une petite ville ou un village.

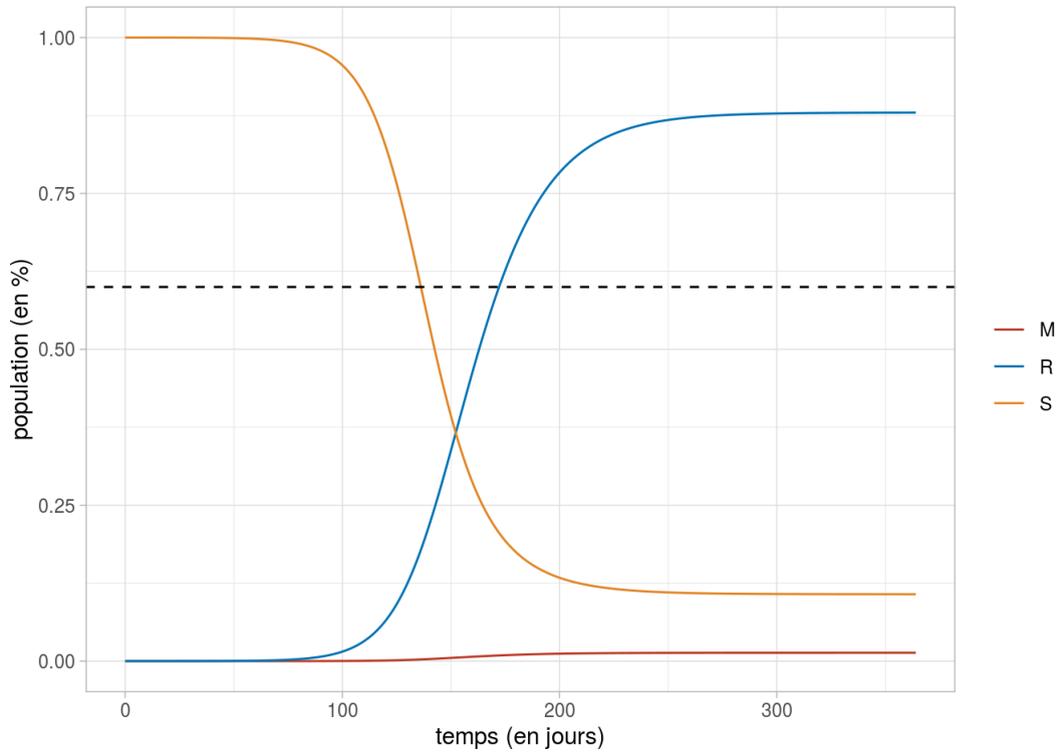
Vague épidémique sans politique de contrôle

En l'absence de tout contrôle, on voit l'épidémie croître exponentiellement en fonction du temps. Sur le graphique suivant, chaque couleur correspond à une des catégories du cycle de vie représenté ci-dessus. La ligne tiretée grise correspond à la fraction de la population qui peut être accueillie en réanimation ou en soins intensifs (12.000 lits en tout environ, soit $1.79E - 4$ par habitant-e).



Sur la figure, on voit que la majorité des hôtes sont dans un état I_1 . Ceci est logique car la majorité des personnes infectées n'ont pas une infection sévère nécessitant d'aller à l'hôpital et car c'est aussi dans ce compartiment qu'on reste le plus longtemps. Enfin, on constate aussi que la proportion des personnes infectées nécessitant une hospitalisation (I_2 , en bleu turquoise) dépasse rapidement la proportion seuil de lits (ligne tiretée).

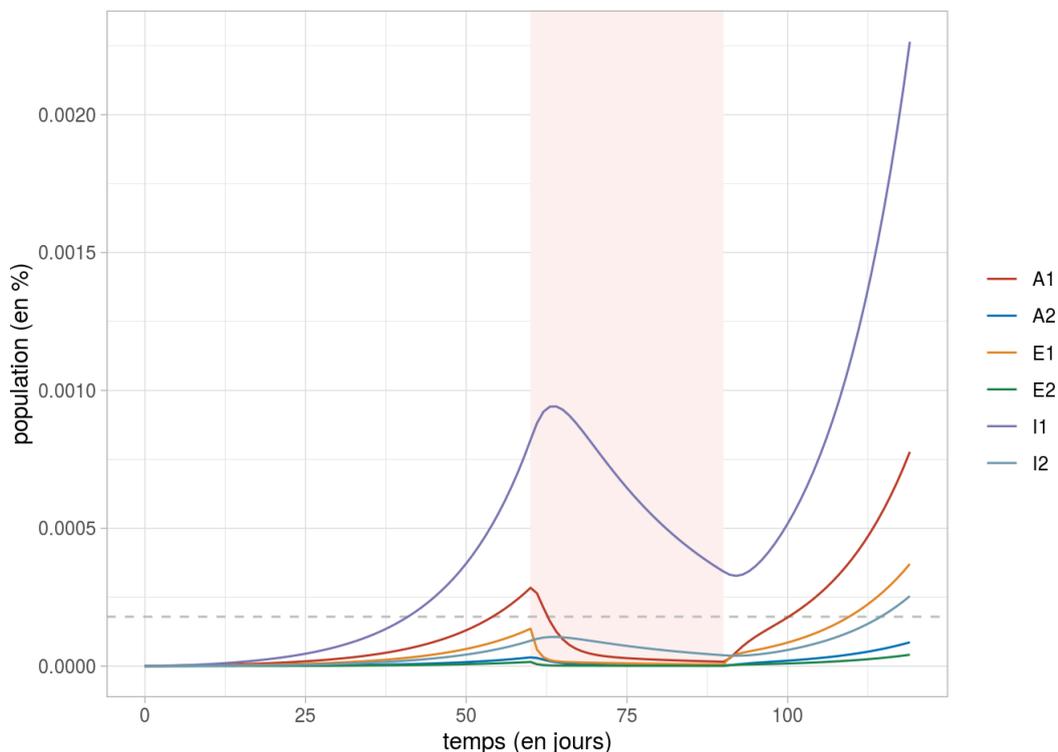
Si on se projette plus loin dans le temps (figure ci-dessous), on voit qu'en l'absence de toute intervention l'épidémie atteint son pic 150 jours après le début. Cela correspond environ à l'endroit où les courbes des personnes encore sensibles (S en jaune) et celles immunisées suite à leur guérison (R en bleu) se croisent. Enfin, on voit, comme indiqué dans notre note précédente, que l'épidémie ne s'arrête pas une fois le seuil pour l'immunité de groupe (matérialisé par la ligne tiretée noire) atteint.



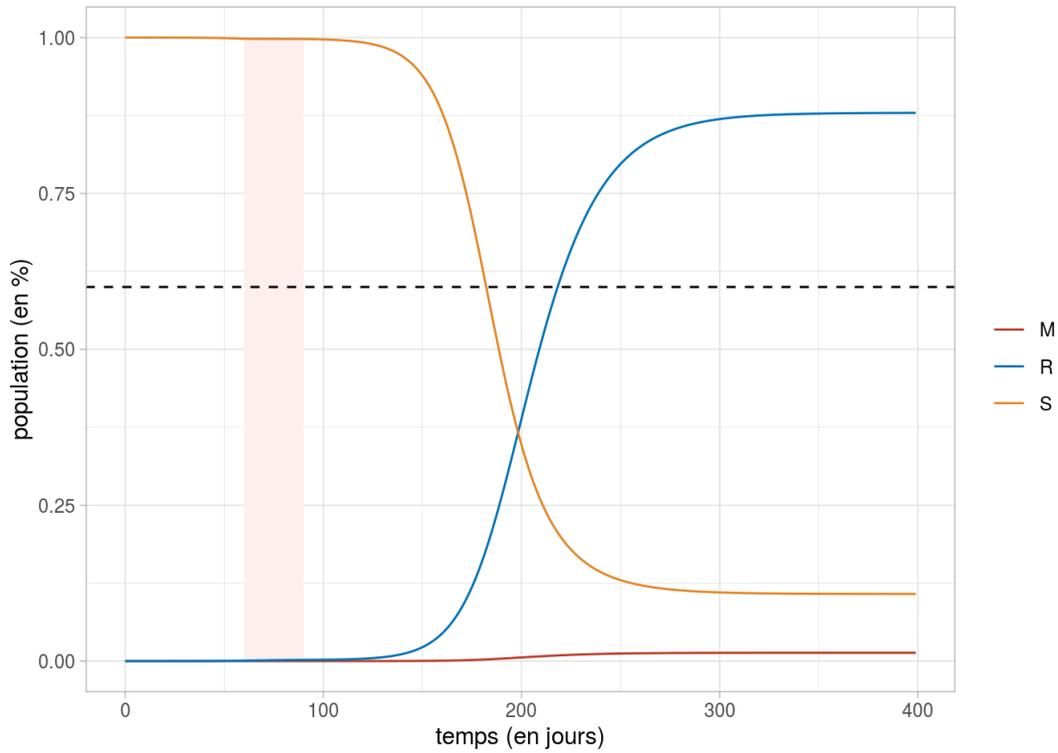
Du fait de la simplicité des hypothèses faites dans le modèle, nous préférons ne pas discuter la mortalité associée au scénario. Mais le fait qu'elle soit visible sur ce graphique (en rouge) alors que nous représentons la population française montre qu'elle serait non négligeable (en plus nous avons négligé ici la mortalité additionnelle due à la saturation du système de santé).

Vague épidémique avec contrôle fort mais de durée limitée

Nous avons ensuite modélisé l'implémentation d'une politique de santé publique visant à couper fortement la transmission du virus (ici $c = 90\%$). Ce type de politique est appelé "suppression" ou "endiguement". Nous avons ici fait débuter cette politique au 60e jour de l'épidémie et pour une durée de 30 jours. Ceci est matérialisé par le rectangle clair sur la figure ci-dessous.



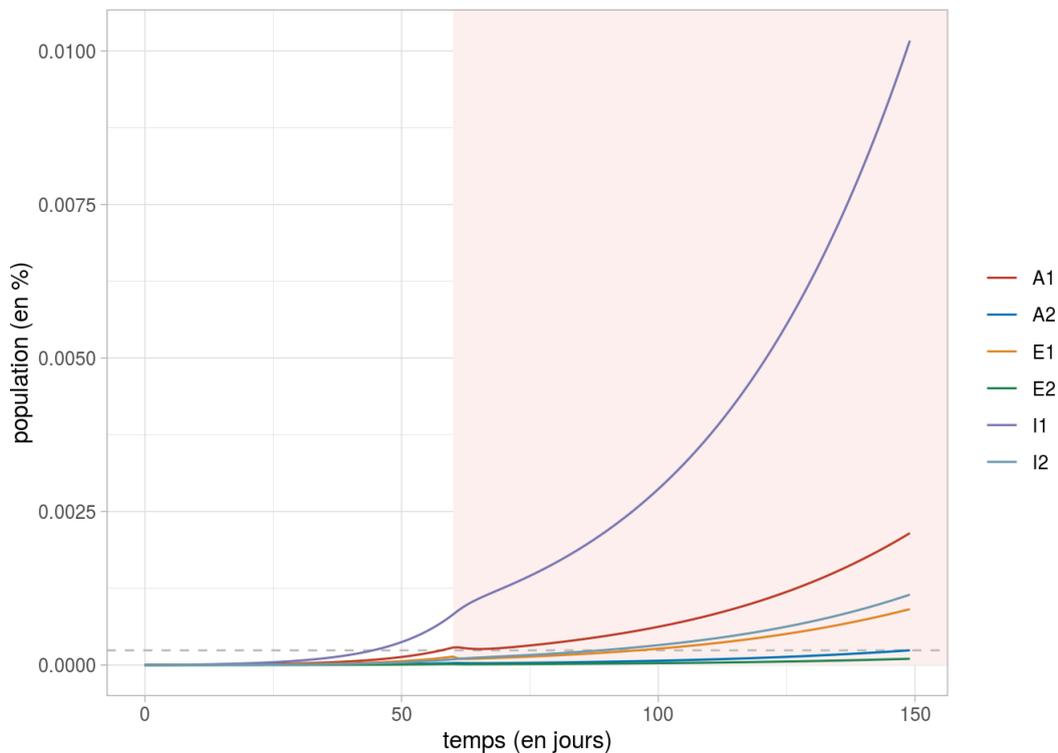
Comme attendu, l'épidémie est bien supprimée pendant la période d'implémentation de la politique de suppression. On voit que la courbe des personnes nécessitant des soins intensifs (I_2 en turquoise) reste bien sous la valeur seuil du nombre de lits disponibles (en tiretés gris). Malheureusement, une fois les mesures de confinement levées, l'épidémie repart très fortement et on passe rapidement au dessus de ce seuil.



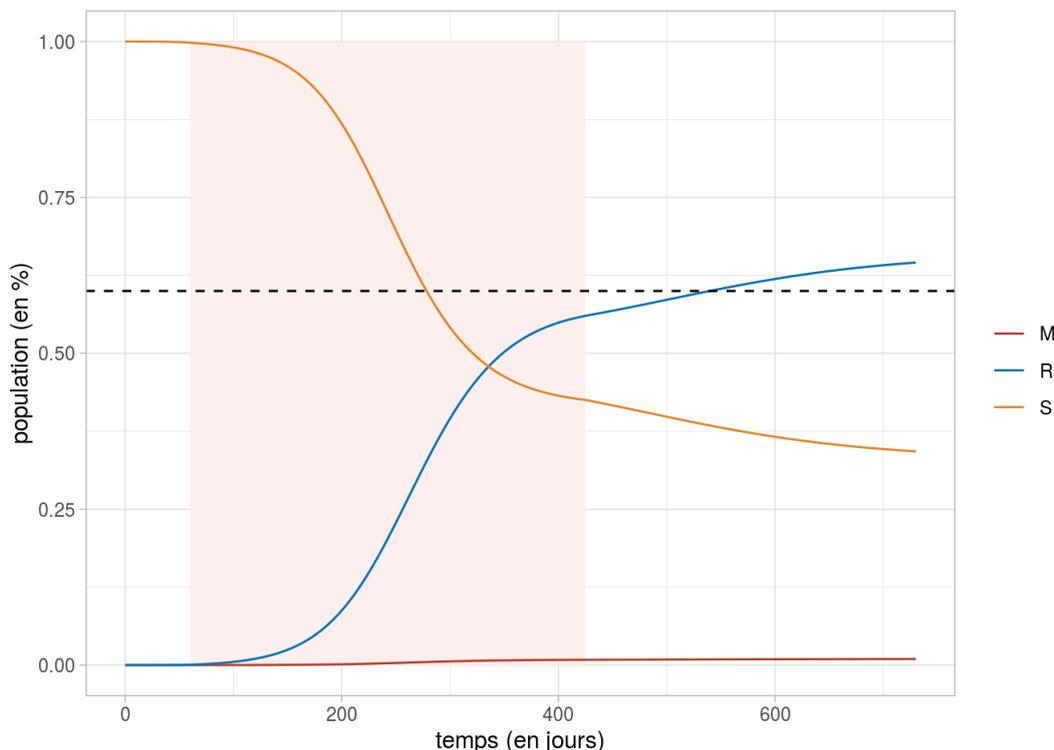
Au final, la politique a abouti à décaler le pic épidémique (les courbes se croisent à 200 jours au lieu de 150). Toutefois, le nombre total de personnes touchées reste identique (la courbe bleue des guéris atteint une valeur similaire).

Vague épidémique avec contrôle moyen mais persistant

Une autre approche, revendiquée par certains pays, consiste à freiner la croissance de l'épidémie, sans toutefois la stopper. Ceci a pour nom mitigation ou atténuation. Cela peut être modélisé en ne limitant que $c = 40\%$ de la transmission du virus pendant 365 jours. Comme on le voit sur la figure ci-dessous, cette stratégie n'empêche pas la propagation de l'épidémie. On voit aussi que le nombre de cas sévères I_2 passe rapidement au dessus de la proportion seuil de lits disponibles en soins intensifs et en réanimation.



Au final, le déroulement de l'épidémie ressemble beaucoup à celui sans contrôle mais on voit que le pic épidémique se produit beaucoup plus tard (après 300 jours). De plus, la proportion totale de la population infectée est bien plus faible qu'en l'absence de contrôle. On voit aussi qu'on est proche du seuil d'immunité de groupe (ligne tiretée noire). Toutefois, on est en dessous du seuil au moment où les mesures sont levées et on observe une nouvelle petite épidémie (le nombre de personnes susceptibles rediminue).



Limites et futures études

Le but de cette note est d'illustrer la structure d'un modèle épidémiologique compartimenté. Nous avons aussi souhaité illustrer les différentes politiques plutôt que de chercher à identifier une politique optimale (qui a priori combinerait suppression et atténuation). Enfin, nous avons fait plusieurs hypothèses simplistes qui seront relâchées dans des modèles en préparation. Notamment :

- nous avons choisi une valeur pour chacun des paramètres de notre modèle mais ceux-ci varient a priori dans des gammes qu'il faudrait explorer,
- ce modèle n'a pas été calibré aux vraies données (notamment les dates des premiers cas et les relevés des nombre de morts) donc les aspects temporels tels que la date du pic épidémique sont très relatifs,
- nous avons négligé la transmission indirecte par les fomites (poignées de porte, tissus, monnaie,...), qui pourrait avoir un rôle important,
- notre population n'est pas structurée en âge et on sait que la mortalité de l'infection COVID-19 augmente avec l'âge,
- nous avons supposé que seules les personnes contractant une infection sévère (I_2) meurent et ce à taux constant alors que dans la réalité la saturation du système hospitalier risque d'augmenter la mortalité de ces personnes et aussi d'augmenter le taux de mortalité de personnes non infectées (S et R),
- les stratégies de contrôle sont ici appliquées de manière uniforme alors qu'a priori elles varient dans le temps,
- les délais dans des modèles avec équations différentielles en temps continu sont moyens et cela peut grandement affecter la temporalité de la dynamique.

Annexe technique

Équations du modèle avec sévérité différentielle

Nous représentons ici un modèle sans démographie (donc les naissances et les morts naturelles sont négligées) :

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= -\lambda S \\
\frac{dE_1}{dt} &= p \lambda S - \epsilon E_1 + p \nu \\
\frac{dA_1}{dt} &= \epsilon E_1 - \sigma A_1 \\
\frac{dI_1}{dt} &= \sigma A_1 - \gamma_1 I_1 \\
\frac{dR_1}{dt} &= \gamma_1 I_1 \\
\frac{dE_2}{dt} &= (1-p) \lambda S - \epsilon E_2 + (1-p) \nu \\
\frac{dA_2}{dt} &= \epsilon E_2 - \sigma A_2 \\
\frac{dI_2}{dt} &= \sigma A_2 - (\gamma_2 + \alpha) I_2 \\
\frac{dR_2}{dt} &= \gamma_2 I_2 \\
\frac{dM}{dt} &= \alpha I_2 \\
\text{avec } N &= S + \sum_j (E_j + A_j + I_j + R_j) \\
\text{et } \lambda &= (1-c) (\beta_A A + \beta_I I)
\end{aligned}$$

Calcul du R_0

Notre but est de perturber un système initialement sans infections, donc où les variables $(E_1, A_1, I_1, E_2, A_2, I_2)$ sont nulles.

La matrice jacobienne du système d'équations différentielles listé ci-dessus et évalué à l'état initial est :

$$\mathcal{J} = \begin{bmatrix} -\epsilon & p\beta_1 S_0 & p\beta_1 S_0 & 0 & p\beta_1 S_0 & p\beta_2 S_0 \\ \epsilon & -\sigma & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma & -\gamma_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & (1-p)\beta_1 S_0 & (1-p)\beta_1 S_0 & -\epsilon & (1-p)\beta_1 S_0 & (1-p)\beta_2 S_0 \\ 0 & 0 & 0 & \epsilon & -\sigma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma & -\gamma_2 - \alpha \end{bmatrix}$$

Si la partie réelle de la valeur propre dominante de \mathcal{J} est strictement supérieure à 0, l'état initial (donc sans épidémie) est instable, ce qui signifie que l'épidémie peut se propager. Toutefois, les expressions associées sont peu élégantes.

Le théorème de Next Generation permet de pallier à cela (Diekmann *et alii* 1990, Hurford *et alii* 2010). Pour l'appliquer, on divise la matrice Jacobienne en une matrice dite des naissances \mathcal{F} et une matrice des morts \mathcal{V} , telles que $\mathcal{J} = \mathcal{F} - \mathcal{V}$ avec $\mathcal{F} \geq 0$, $\mathcal{V}^{-1} \geq 0$ et le module de la valeur propre dominante de \mathcal{V} strictement positives.

Ici, nous définissons :

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} 0 & p\beta_1 S_0 & p\beta_1 S_0 & 0 & p\beta_1 S_0 & p\beta_2 S_0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & (1-p)\beta_1 S_0 & (1-p)\beta_1 S_0 & 0 & (1-p)\beta_1 S_0 & (1-p)\beta_2 S_0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

et

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} \epsilon & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\epsilon & \sigma & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\sigma & \gamma_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \epsilon & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\epsilon & \sigma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\sigma & \gamma_2 + \alpha \end{bmatrix}$$

Si le module de la valeur propre dominante de $\mathcal{F} \cdot \mathcal{V}^{-1}$ est plus grande que 1, alors l'état initial est instable. Cette valeur propre dominante correspond à R_0 . La résolution (calcul de \mathcal{V}^{-1} , puis de $\mathcal{F} \cdot \mathcal{V}^{-1}$, puis de ses valeurs propres) conduit à l'expression indiquée dans le texte principal.

Autres sites de modélisation

- <https://bdi-pathogens.shinyapps.io/covid-19-transmission-routes/> (<https://bdi-pathogens.shinyapps.io/covid-19-transmission-routes/>) : modèle avec possibilité de transmission environnementale
- <https://alhill.shinyapps.io/COVID19seir/> (<https://alhill.shinyapps.io/COVID19seir/>) : modèle avec une structure entre notre modèle simple et le plus détaillé.
- <https://gabgoh.github.io/COVID/> (<https://gabgoh.github.io/COVID/>) : modèle SEIR très bien référencé avec interface élégante.
- <https://exchange.iseesystems.com/public/isee/covid-19-simulator/> (<https://exchange.iseesystems.com/public/isee/covid-19-simulator/>) : modèle avec dépistage et plusieurs sortes d'interventions.

Sources et remerciements

- L'équipe de modélisation de l'équipe ETE est composée de Samuel Alizon, Thomas Bénéteau, Marc Choisy, Gonché Danesh, Ramsès Djidjou-Demasse, Baptiste Elie, Yannich Michalakis, Bastien Reyné, Quentin Richard, Christian Selinger, Mircea T. Sofonea.
- Le calcul de R_0 est facilité par l'utilisation du théorème de Next Generation. Pour plus de détails on pourra se référer à :
 - Diekmann O, Heesterbeek JA, Metz JA. 1990. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J. Math. Biol.* 28:365–82 <https://doi.org/10.1007/BF00178324> (<https://doi.org/10.1007/BF00178324>)
 - Hurford A, Cownden D, Day T. 2010. Next-generation tools for evolutionary invasion analyses. *J. R. Soc. Interface* 7:561–71 <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0448> (<https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0448>)
- Contribution à ce travail :
 - conception du travail : toute l'équipe
 - réalisation des analyses : BR, CS et SA
 - rédaction du premier jet du rapport : SA
 - contact : samuel.alizon@cnr.fr (<mailto:samuel.alizon@cnr.fr>)
 - approbation : toute l'équipe
-  (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)
Ce(tte) œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).