

La modélisation des maladies infectieuses



Hélène Arduin et Delphine Grancher

14 octobre 2020



1. CoVprehension
2. Les données de la COVID-19
3. Modéliser une maladie infectieuse
4. Explorer un modèle

Genèse et objectifs du projet CoVprehension

(dès le 17 mars 2020)

- **C** - omprendre la propagation du virus et les actions mises en oeuvre
- **O** - bjectiver donner une forme plus concrète à cet événement qui nous dépasse
- **V** - isualiser donner à voir les mécanismes en jeu
- **I** - dentifier les principes essentiels et les actions à mettre en oeuvre
- **D** - épasser peurs et angoisses pour prendre part à la lutte contre l'épidémie

Rapide panorama



Collectif pluridisciplinaire - 31 membres

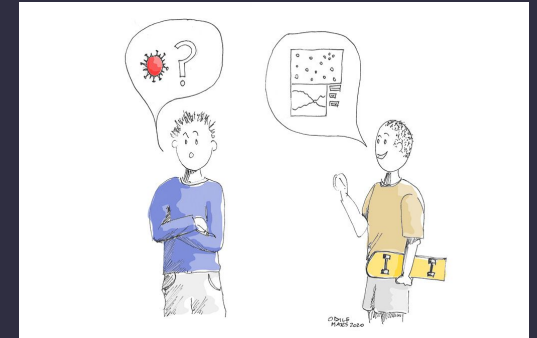
- Informatique, mathématiques, géographie, économie, médecine...
- En géographie : santé, risques , transports , réseaux...
- Doctorant · es, Enseignant · es-chercheur · ses, Chercheur · ses, Ingénieur · es, Internes en médecine

Principes clefs : bénévolat, travail en interaction avec le grand public, agilité et réactivité, virtualité...

Budget : 0 k€ (hors salaires et matériel informatique)

Les questions que tout le monde s'est posé/se pose

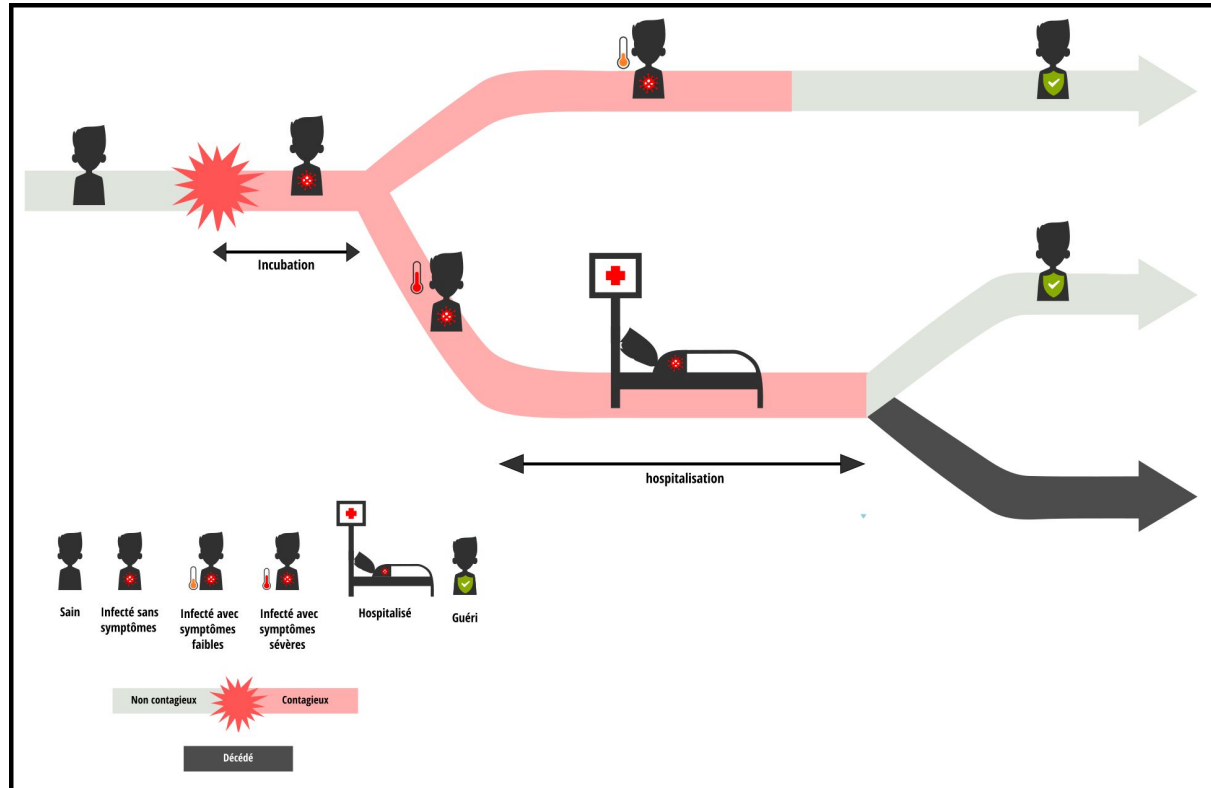
- “A quoi ça sert de confiner la population ?”
- “Pourquoi ne pas isoler que les gens fragiles ?”
- “Qu'est ce que ca veut dire « aplatir la courbe » ?”
- “On n'a qu'à atteindre l'immunité collective...”
- “Tous égaux face aux virus ?”
- “La politique de tests”
- “Quelles données a-t-on, que peut-on en dire ?”



⇒ une question = une page sur covprehension.org

1. CoVprehension
2. Les données de la COVID-19
3. Modéliser une maladie infectieuse
4. Explorer un modèle

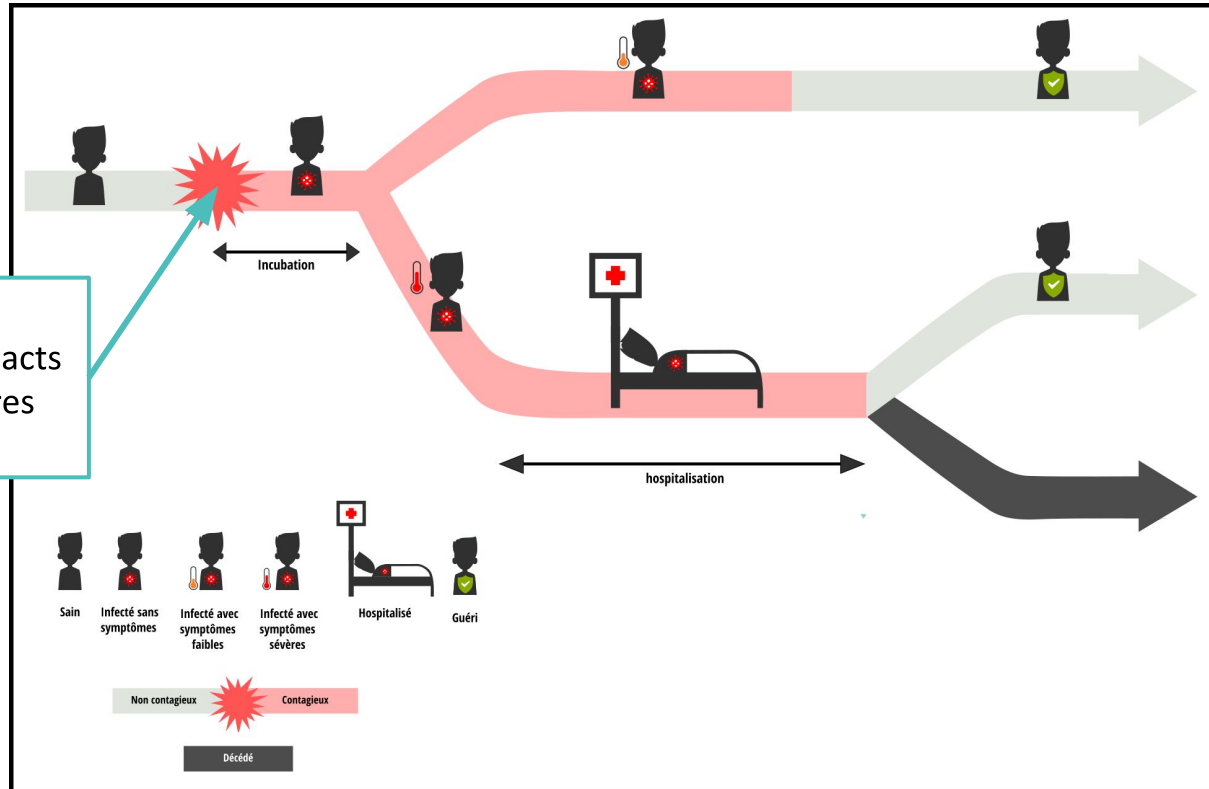
Le principe de l'évolution d'une maladie infectieuse



Le principe de l'évolution d'une maladie infectieuse

1 - Éviter la contagion

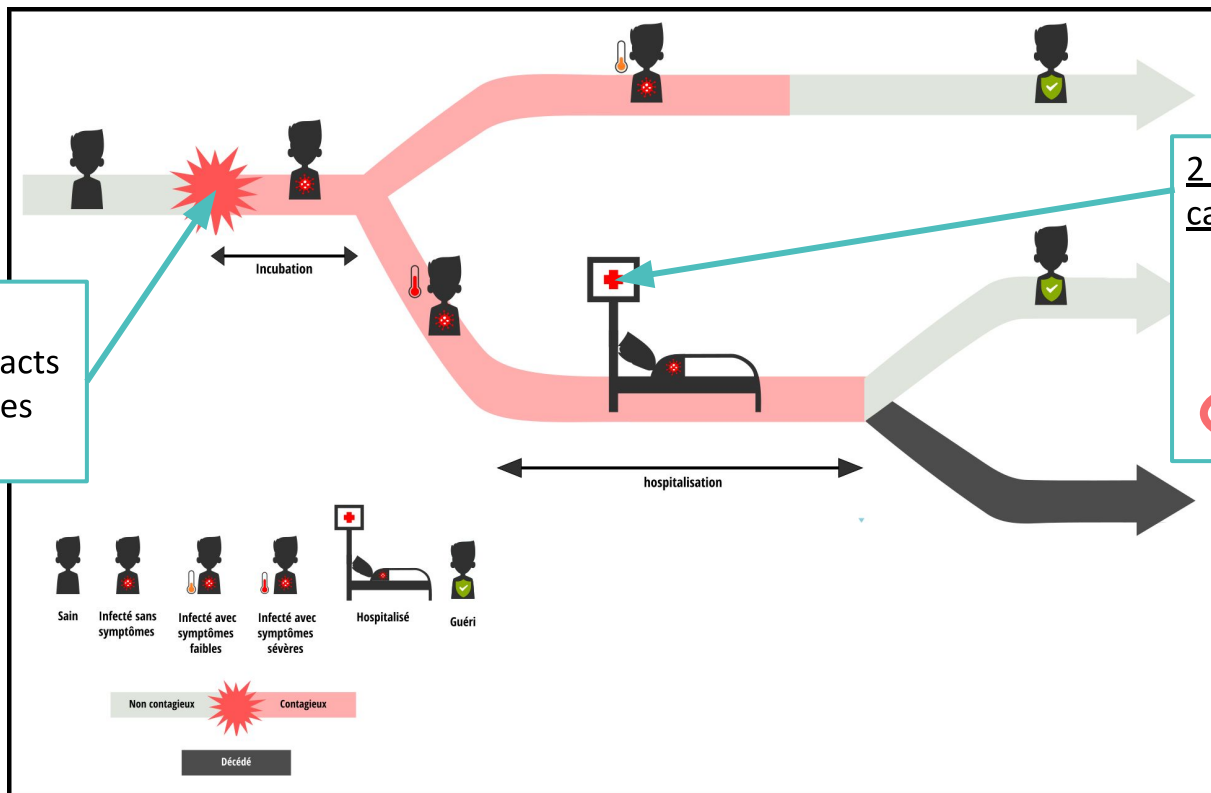
- Éviter les contacts
- Gestes barrières
- Tests



Le principe de l'évolution d'une maladie infectieuse

1 - Éviter la contagion

- Éviter les contacts
- Gestes barrières
- Tests



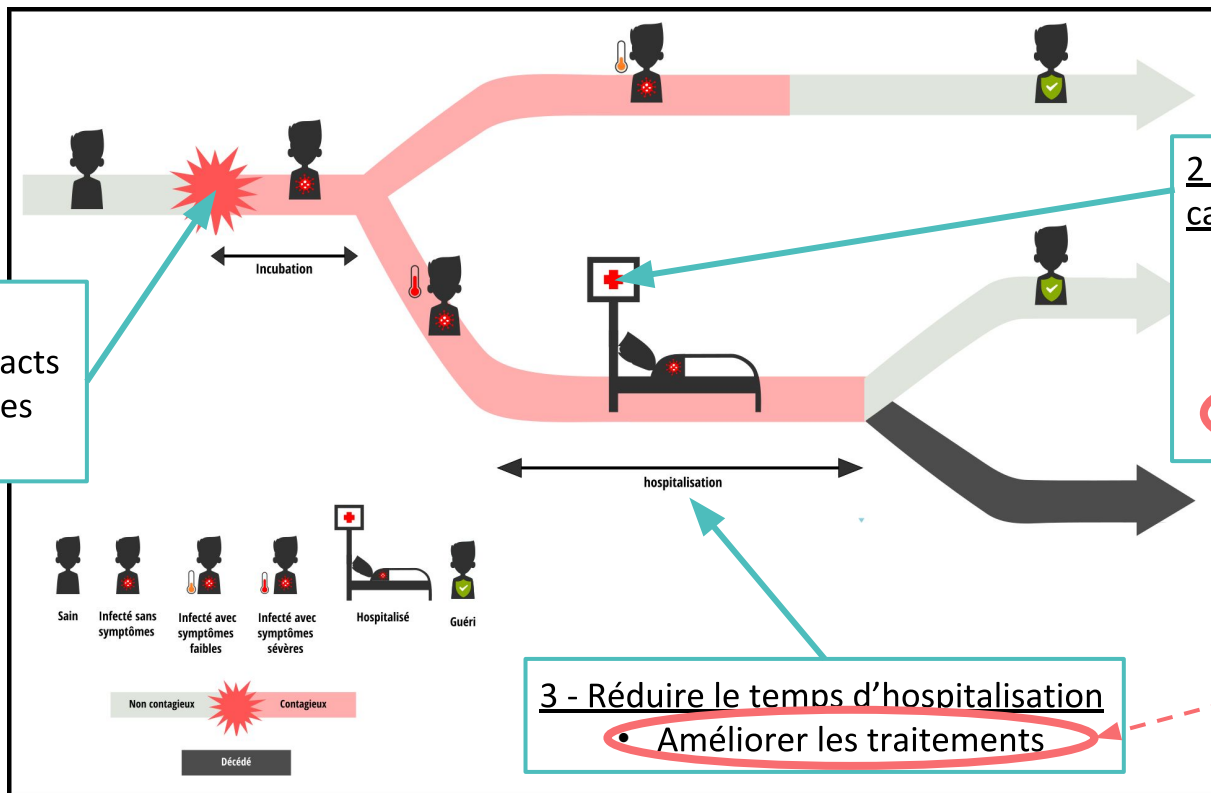
2 - Limiter le nombre de cas graves

- Protéger les personnes fragiles
- Améliorer les traitements

Le principe de l'évolution d'une maladie infectieuse

1 - Éviter la contagion

- Éviter les contacts
- Gestes barrières
- Tests



2 - Limiter le nombre de cas graves

- Protéger les personnes fragiles
- Améliorer les traitements

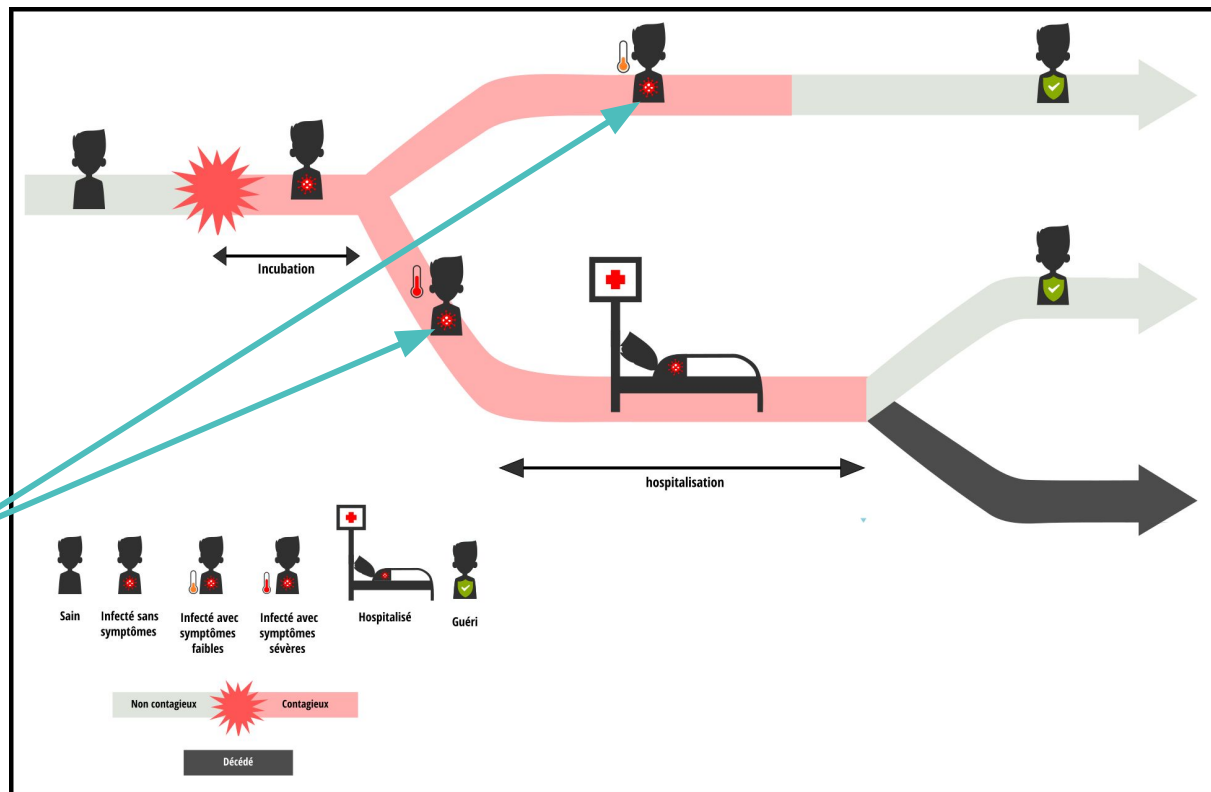
3 - Réduire le temps d'hospitalisation

- Améliorer les traitements

TRÈS LONG

Les nombres de la COVID-19 : une question d'échelle ? (cumul au 11 oct 2020)

734 974 tests positifs (1%)



66 524 000 habitants en France

32 683 décès

Autant de morts que...?

La question de la sur-mortalité

En France :

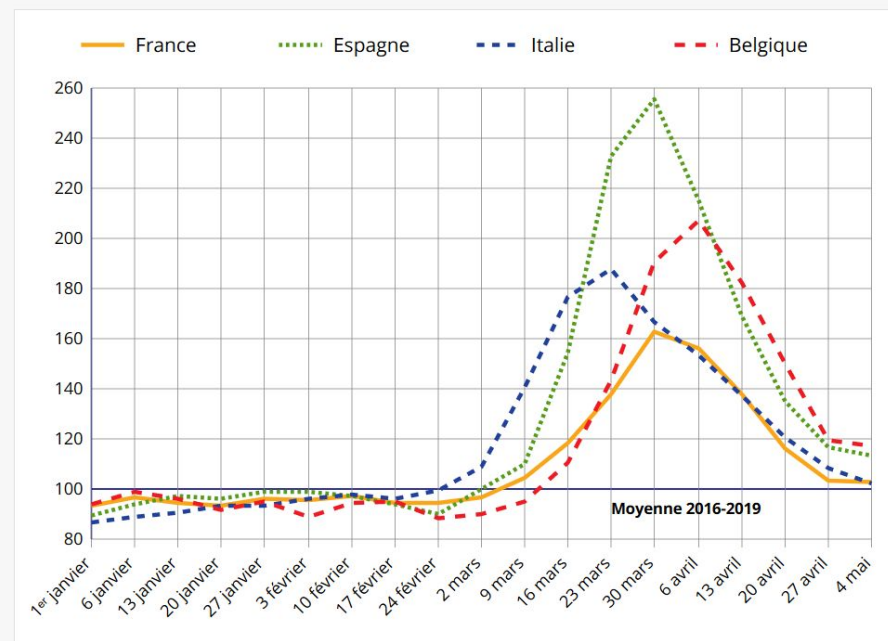
- Entre 1 500 et 2 000 morts par jour
- Le nom, la commune du décès sont publics
- La cause et le lieu (domicile, hôpital, rue...) sont enregistrés

⇒ nouvelle maladie = nouveau code !

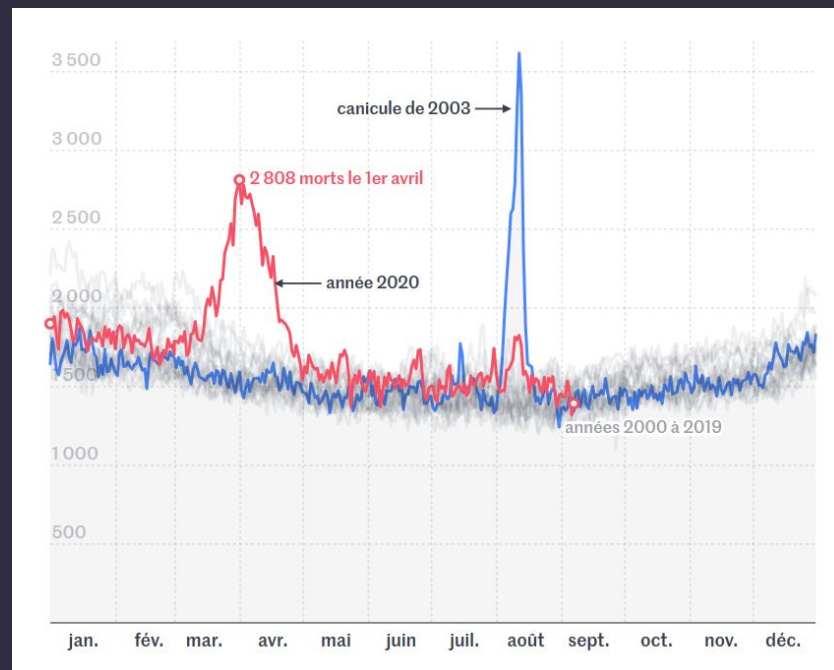
Sur-mortalité liée à la COVID-19

Sur-mortalité COVID-19 en Europe

Figure 1b - Nombre de décès hebdomadaires en France, en Belgique, en Italie et en Espagne du 1^{er} janvier au 10 mai 2020 rapporté à la même semaine de 2016-2019

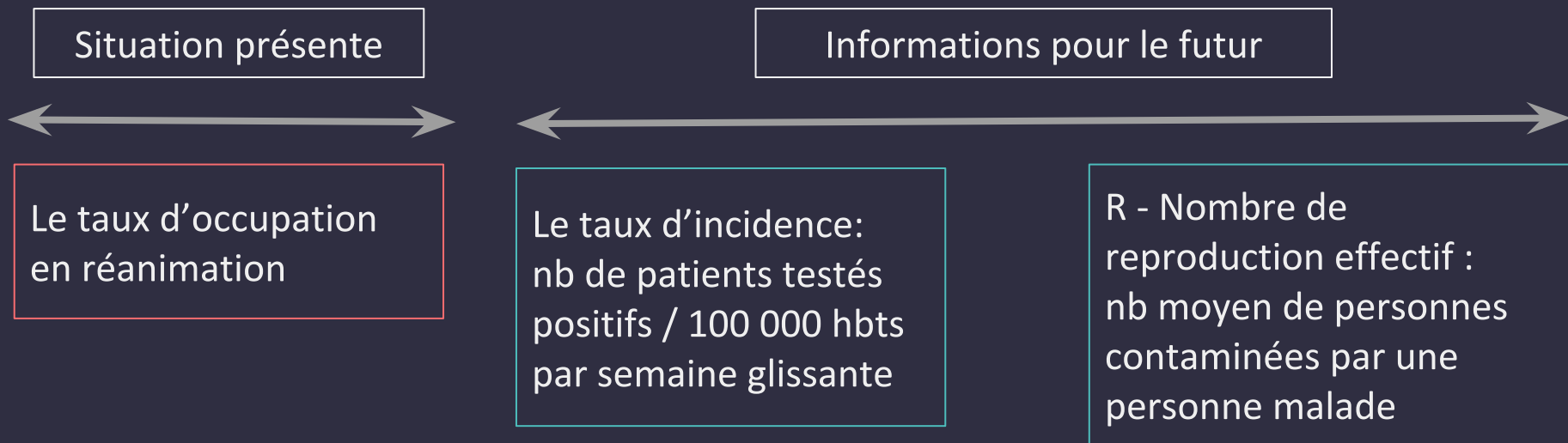


Canicule et COVID-19



Pour décider il faut choisir des indicateurs

Décision objective : **stabilité dans le temps** + **homogénéité spatiale** des indicateurs



⇒ DÉFINIR DES SEUILS

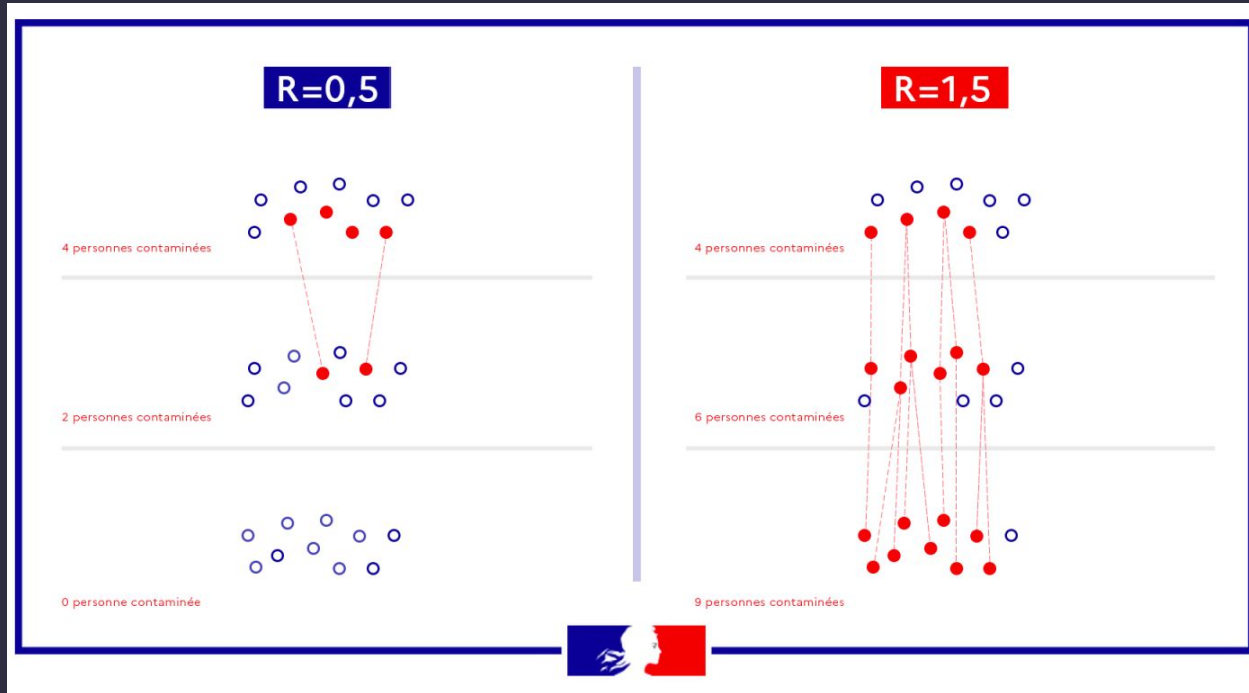
Le principe du R effectif

“Estimation (sur les 7 derniers jours) du nombre moyen de personnes contaminées par un porteur du virus.”

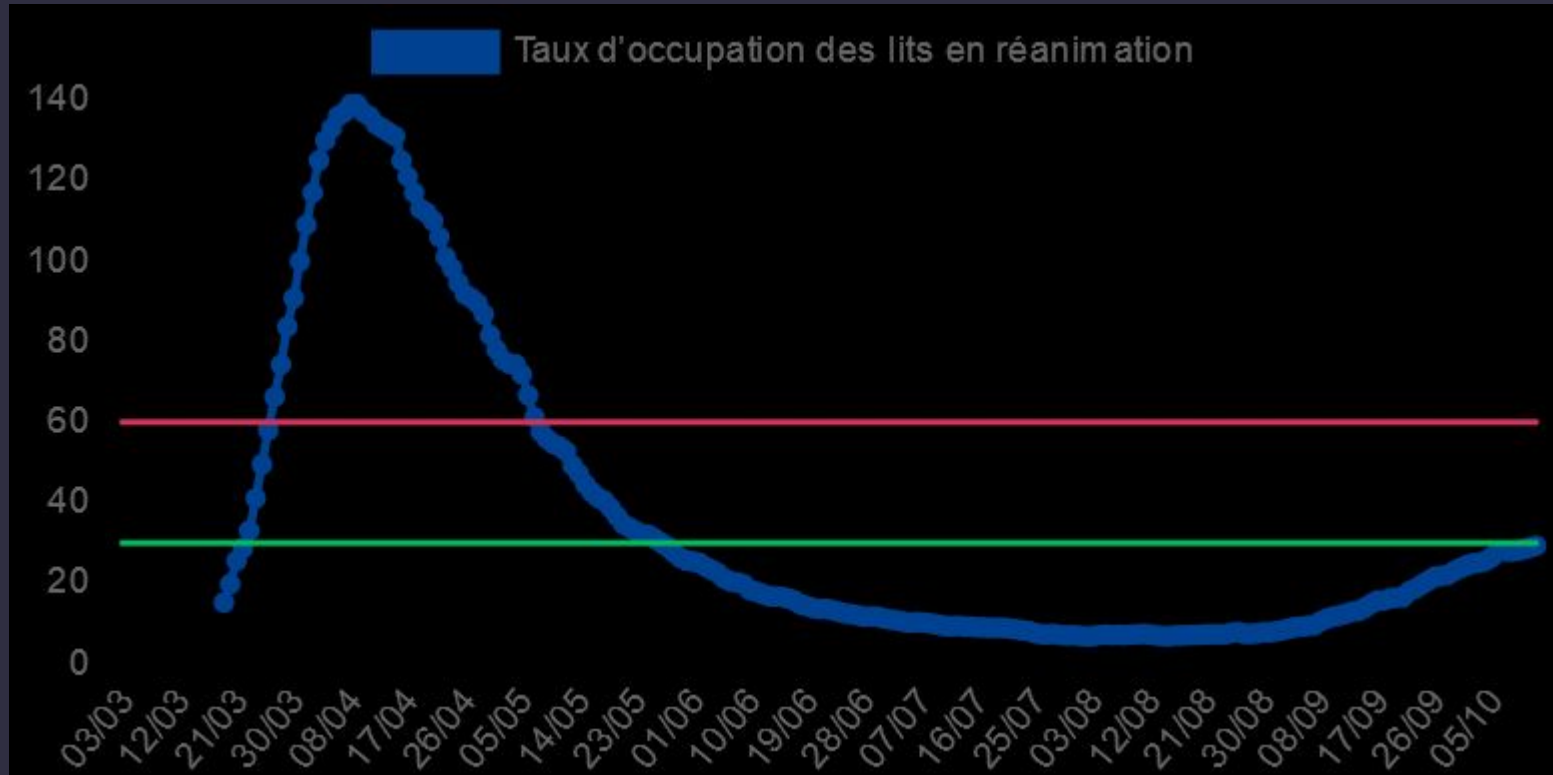
- Depuis le 16 juin 2020 : nombre quotidien de tests PCR positifs.
- Avant cela : à partir des passages aux urgences.

Plusieurs paramètres, dont le délai moyen d'apparition d'un nouveau cas contaminé par une personne porteuse du virus (appelé intervalle de génération).

Le principe du R effectif



Un problème de place en réanimation



Les problèmes des indicateurs

Stabilité dans le temps

On suppose :

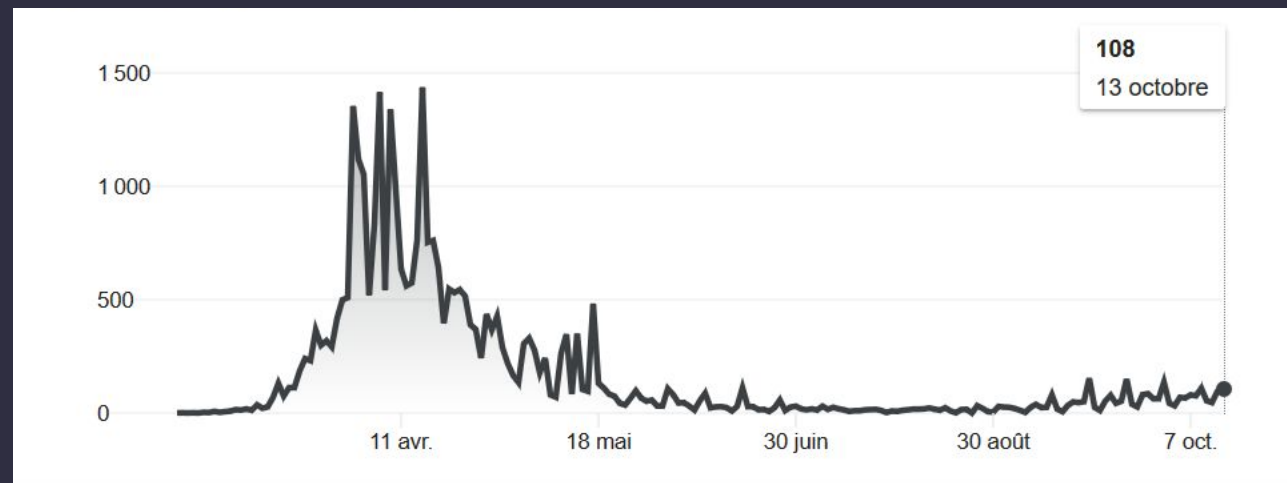
- Une stabilité de la maladie elle-même et de son traitement : mutation, nouveau traitement, pénurie, temporalité de la prise en charge...
- Une stabilité de la méthode de dénombrement :
 - Qui est déclaré comme “malade”, “positif”, “décédé de”
 - Comment, qui, quand, où, pourquoi on teste...

ATTENTION : Indicateurs valables sur une population considérée comme homogène

Nouveaux cas en France

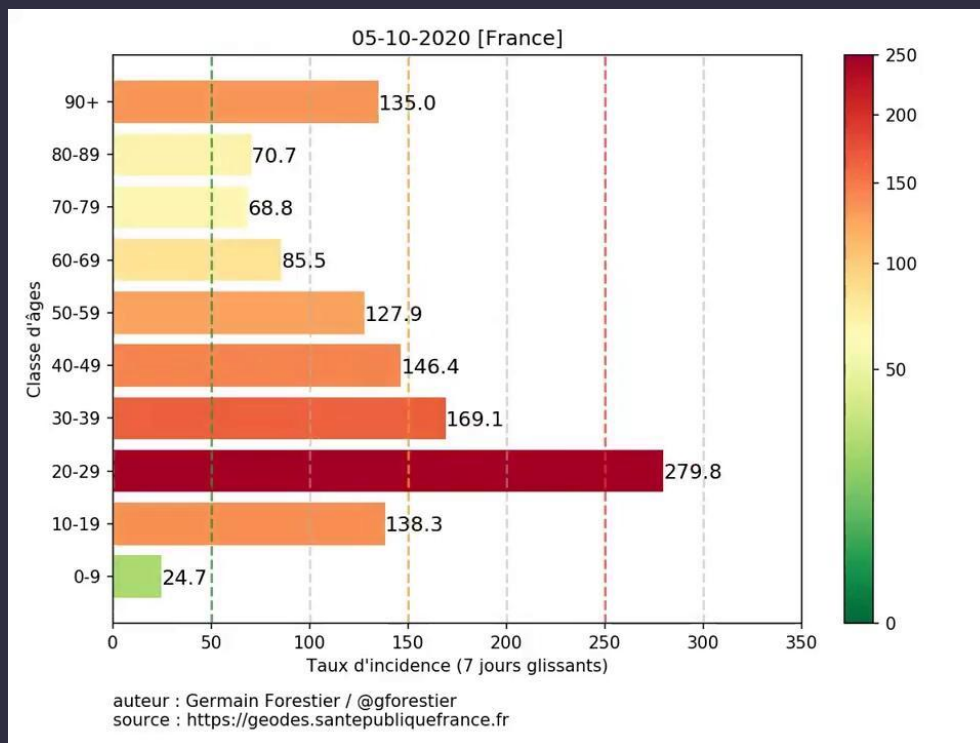


Décès en France



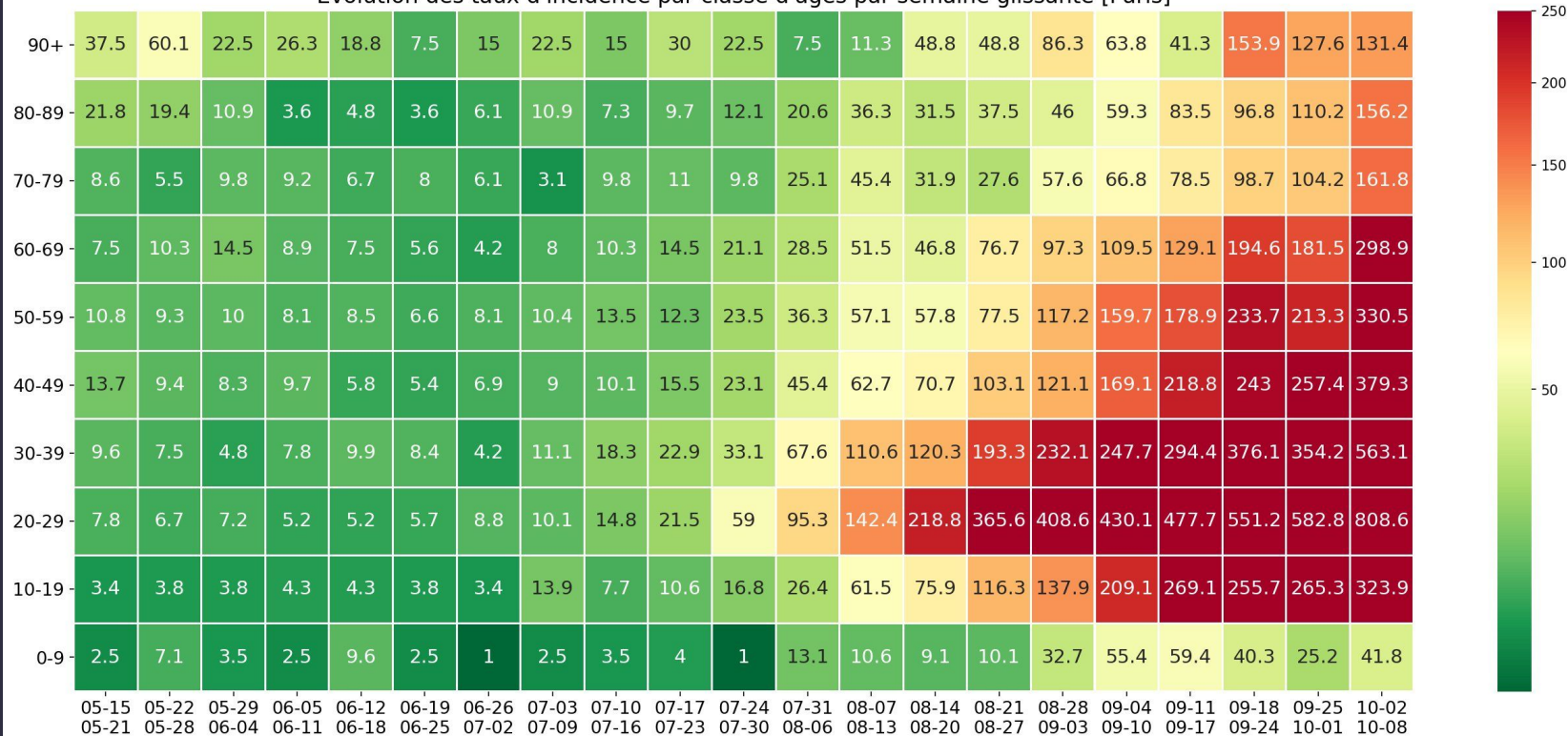
Qui sont les malades vs qui sont les personnes testées?

« Jour par jour » de début Août à Octobre



Qui sont les malades vs qui sont les personnes testées?

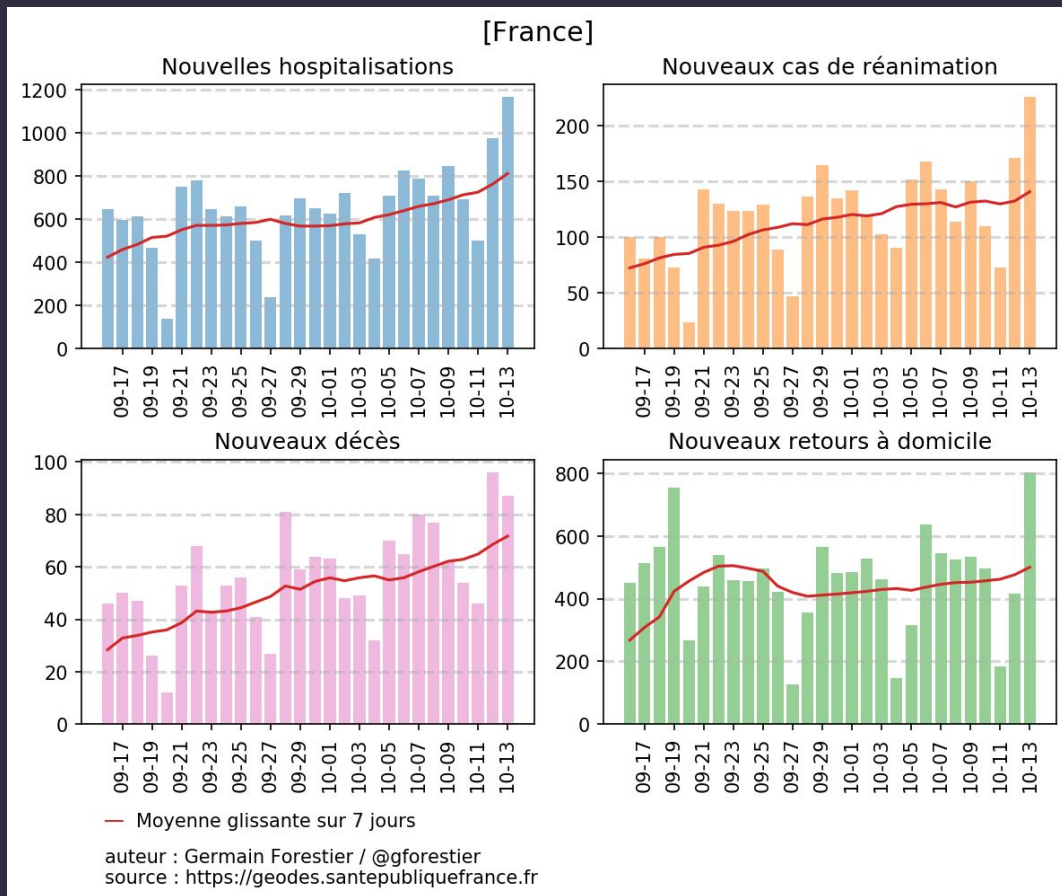
Évolution des taux d'incidence par classe d'âges par semaine glissante [Paris]



auteur : Germain Forestier / @gforestier
 source : <https://geodes.santepubliquefrance.fr>

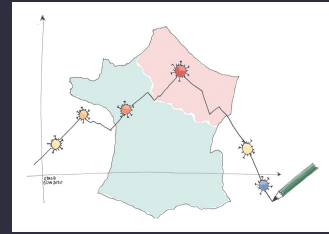
Taux d'incidence = Nombre de cas positifs pour 100 000 personnes par semaine

Pourquoi la “semaine glissante” ?



Graphiques
Germain Forestier

Les problèmes des indicateurs

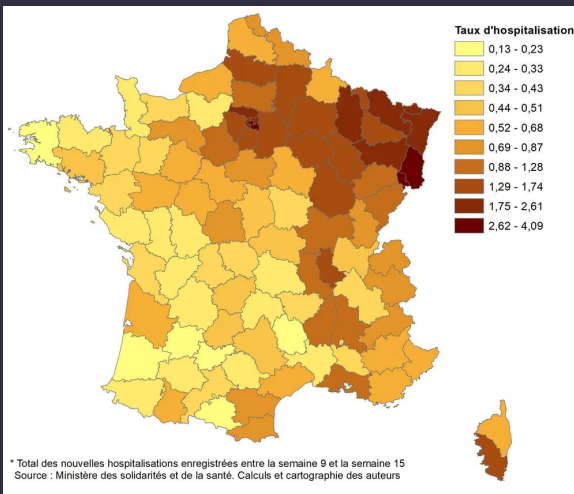


Hétérogénéité spatiale

- Lieu du test vs lieu résidence du testé
- Lieu de décès vs lieu de résidence

Département de résidence et département d'hospitalisation

- Des estimations faussées pour certains départements.
- Des inégalités départementales minimisées.
- Des conclusions biaisées sur les facteurs socio-économiques locaux susceptibles d'expliquer la dynamique épidémiologique.



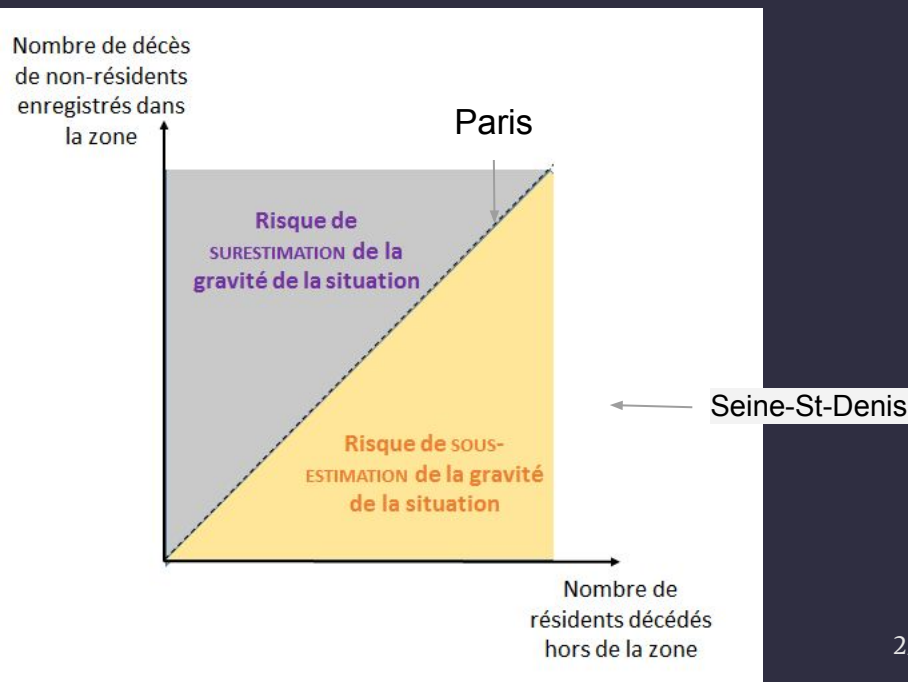
Variable	Taux de décès	Taux d'hospitalisation	Taux de surmortalité
Densité de population	+	+	+
Part d'ouvriers	+	+	+
Part d'inactifs			
Ecart de niveau de vie	+	+	+
Nombre de services d'urgence	-	-	
Part des résidences secondaires			
Département rural			
Profondeur de l'effet de diffusion*	++	++	+

* Indique dans quelle mesure les effets de débordements interviennent d'un département à l'autre



Covid-19 : que disent les chiffres de la mortalité en Seine-Saint-Denis ?

Ignorer la différence entre lieux de décès et lieux de résidence conduit ainsi à confondre taux d'équipement hospitalier et taux de mortalité



Toutes les données sont disponibles

Données brutes

- <https://www.data.gouv.fr/fr/organizations/sante-publique-france/>

Visualisation

- <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees>
- <https://www.linternaute.com/>

1. CoVprehension
2. Les données de la COVID-19
3. Modéliser une maladie infectieuse
4. Explorer un modèle

La modélisation mathématique

- représentation d'un objet/système/phénomène/théorie en langage mathématique
- simplification de la réalité basée sur un ensemble d'hypothèses

Représenter un aspect de la réalité de manière correcte le plus simplement possible, selon le principe de parcimonie.

La modélisation en épidémiologie

- Premier modèle : infection par la variole, de Bernoulli en 1766
 - But : évaluer le rapport coût-bénéfice de la variolisation

- Objectifs des modèles actuels :
 - description théorique de dynamiques épidémiques
 - étude de phénomènes épidémiologiques émergents (immunité de groupe, résistance aux antibiotiques, etc.)
 - étude de paramètres cachés à l'observation directe
 - planification, test et optimisation de plans d'expérience

Différents types de modèles

Deux options classiques

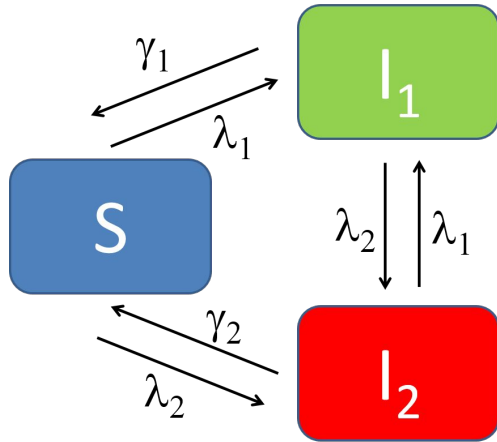
Modèles compartimentaux

- équations différentielles
- mécanismes génériques
- échelle de la population
- peu gourmands en temps de calcul

Modèles agents

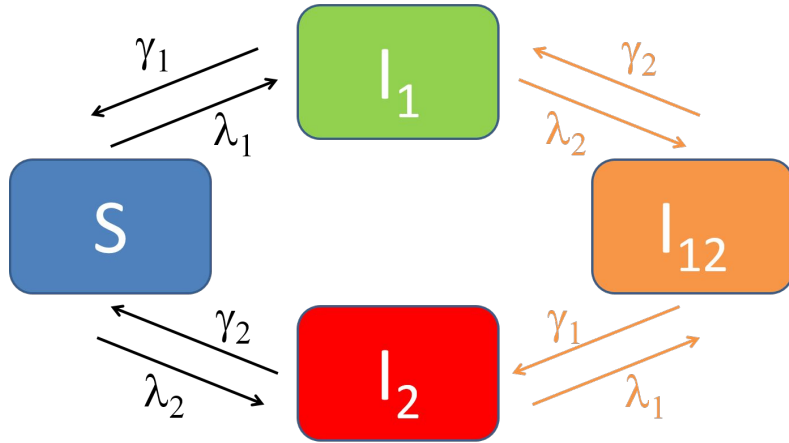
- individus-centrés
- mécanismes précis
- échelle individuelle
- plutôt gourmands en temps de calcul

Modèles compartimentaux



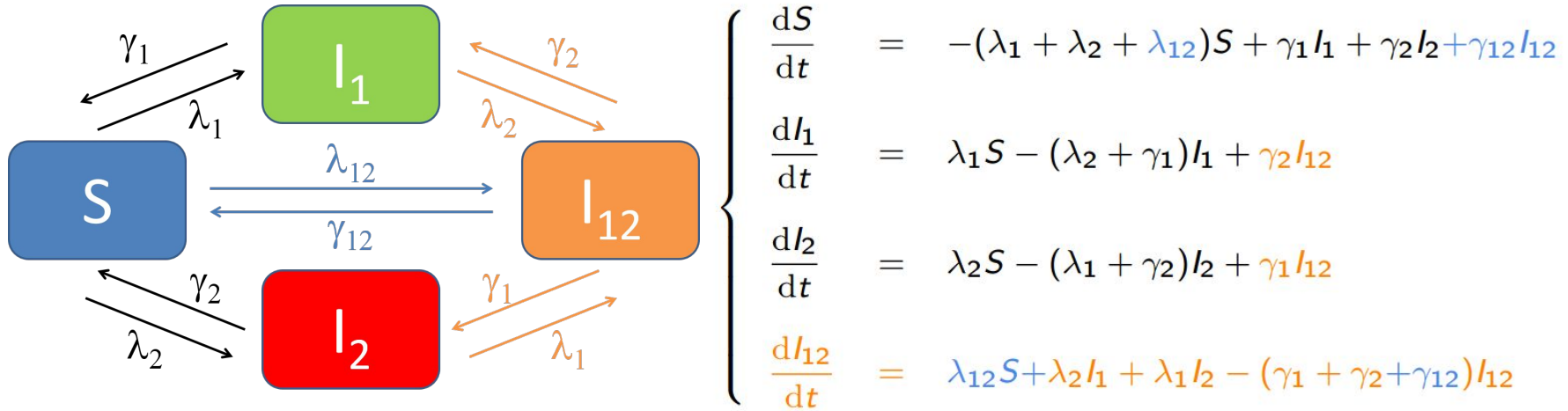
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -(\lambda_1 + \lambda_2)S + \gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2 \\ \frac{dI_1}{dt} = \lambda_1 S - (\lambda_2 + \gamma_1)I_1 + \lambda_1 I_2 \\ \frac{dI_2}{dt} = \lambda_2 S - (\lambda_1 + \gamma_2)I_2 + \lambda_2 I_1 \end{array} \right.$$

Modèles compartimentaux

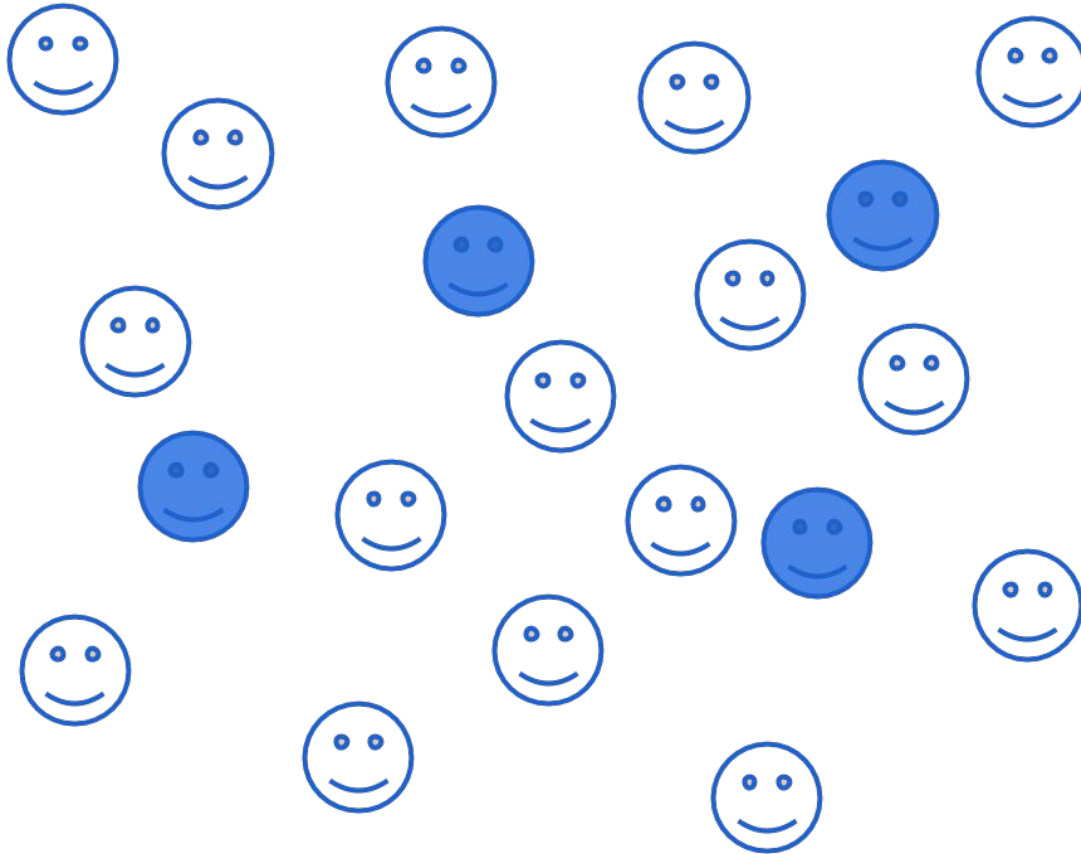


$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -(\lambda_1 + \lambda_2)S + \gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2 \\ \frac{dI_1}{dt} = \lambda_1 S - (\lambda_2 + \gamma_1)I_1 + \gamma_2 I_{12} \\ \frac{dI_2}{dt} = \lambda_2 S - (\lambda_1 + \gamma_2)I_2 + \gamma_1 I_{12} \\ \frac{dI_{12}}{dt} = \lambda_2 I_1 + \lambda_1 I_2 - (\gamma_1 + \gamma_2)I_{12} \end{array} \right.$$





Modèles compartimentaux





Modèles agents





Individual state

-  Susceptible
-  Colonised with Sp
-  Infected with influenza
-  Co-infected

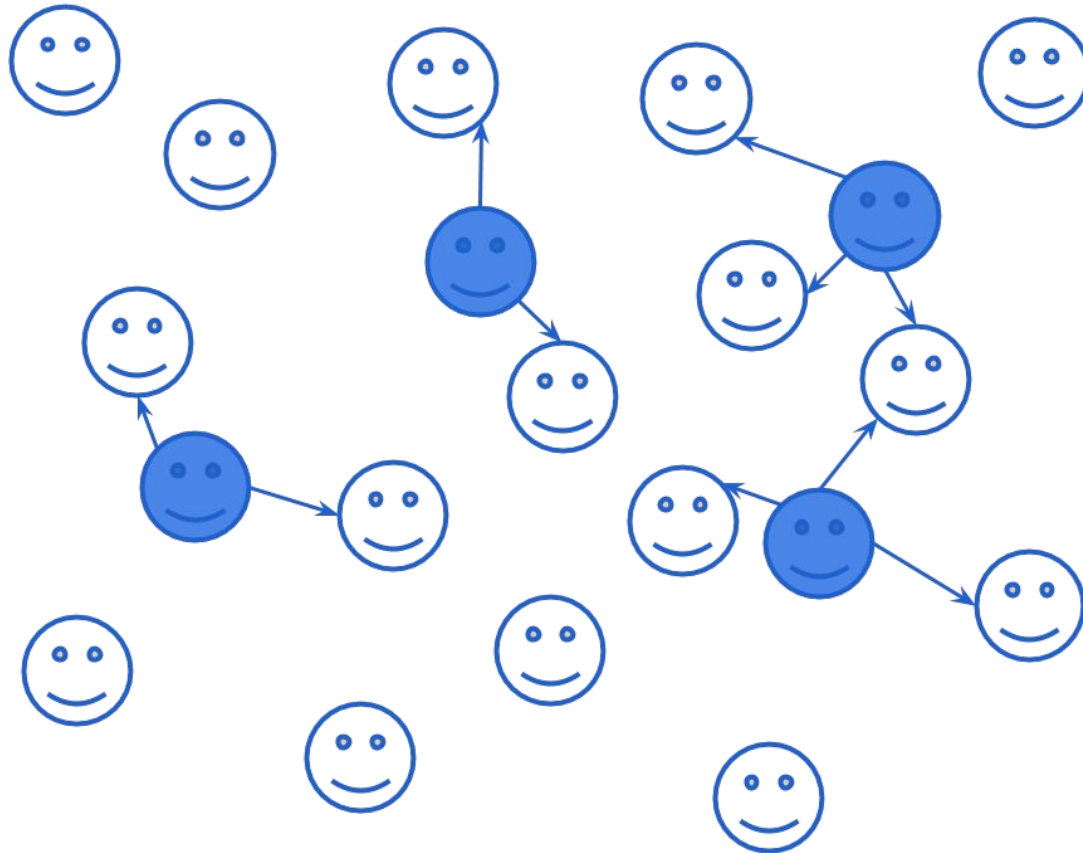
Sp infection

-  in Sp carrier
-  in Sp-flu carrier

Transmission of

-  Sp
-  Influenza

Modèles agents



Individual state

- Susceptible
- Colonised with Sp
- Infected with influenza
- Co-infected

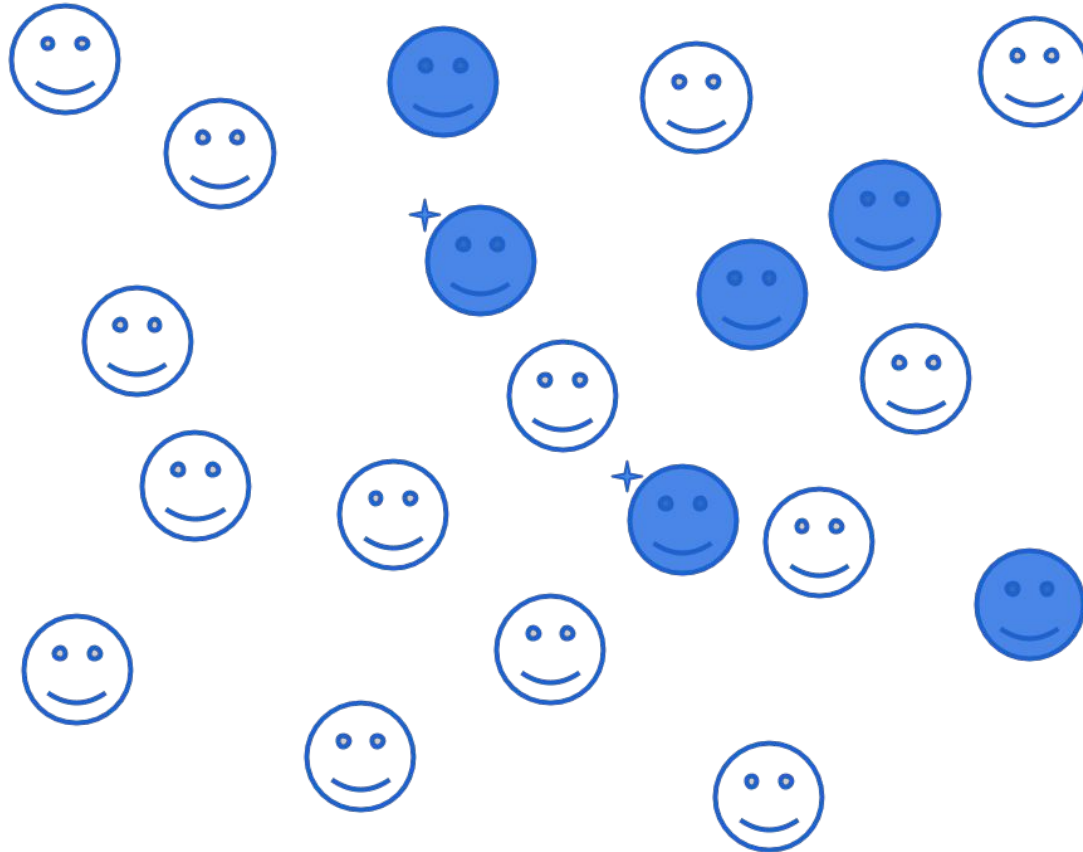
Sp infection

- in Sp carrier
- in Sp-flu carrier





Transmission of

- Sp
- Influenza



Modèles agents



Individual state

-  Susceptible
-  Colonised with Sp
-  Infected with influenza
-  Co-infected

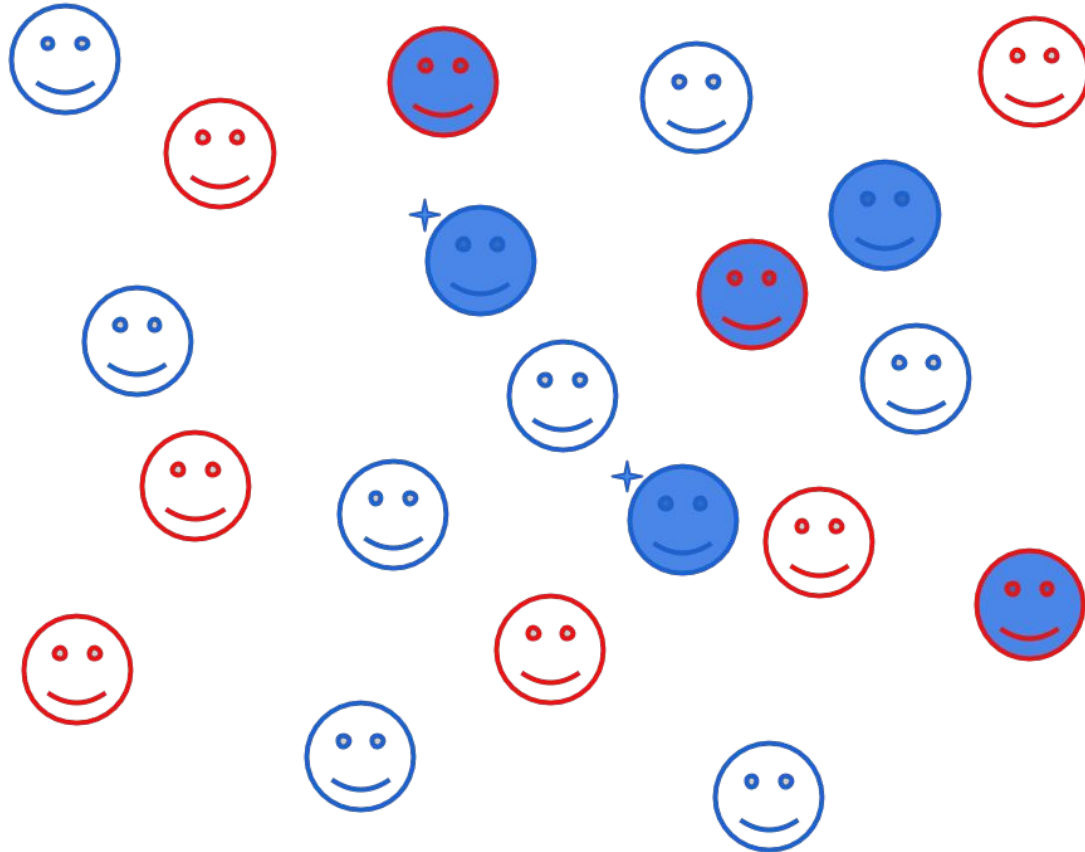
Sp infection

-  in Sp carrier
-  in Sp-flu carrier

Transmission of

-  Sp
-  Influenza

Modèles agents



Individual state

- Susceptible
- Colonised with Sp
- Infected with influenza
- Co-infected

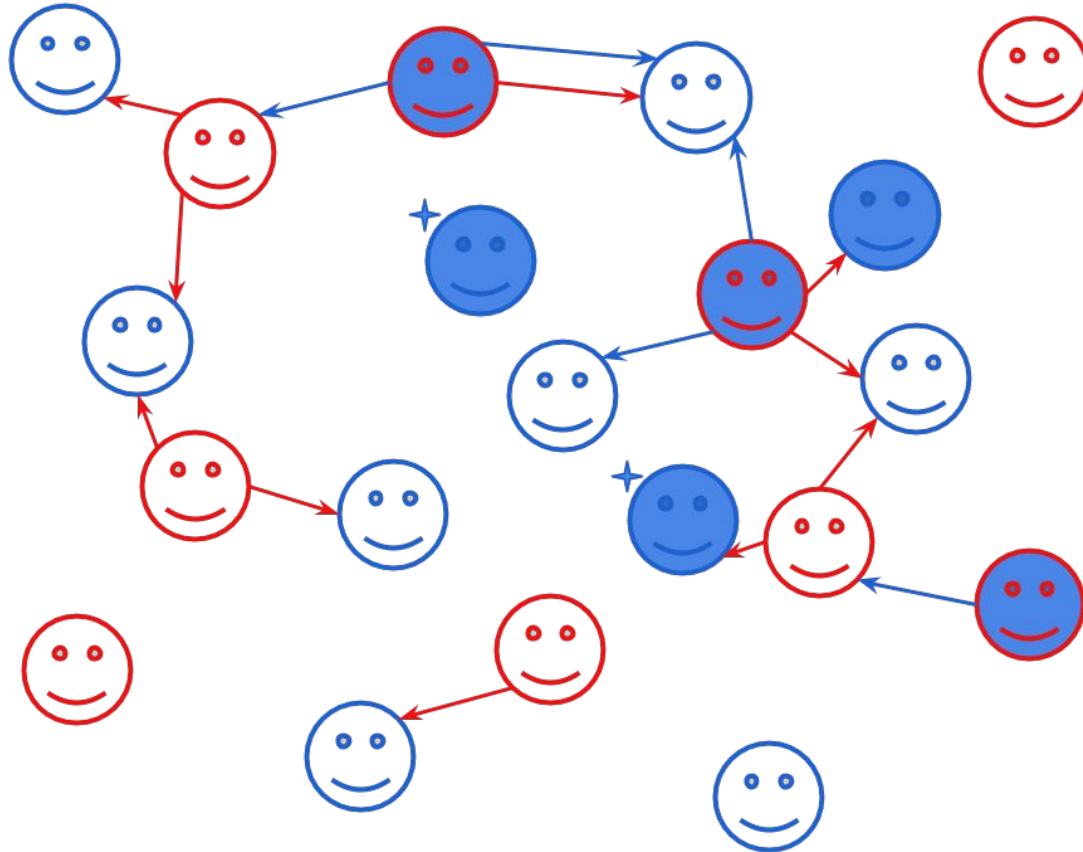
Sp infection

- in Sp carrier
- in Sp-flu carrier

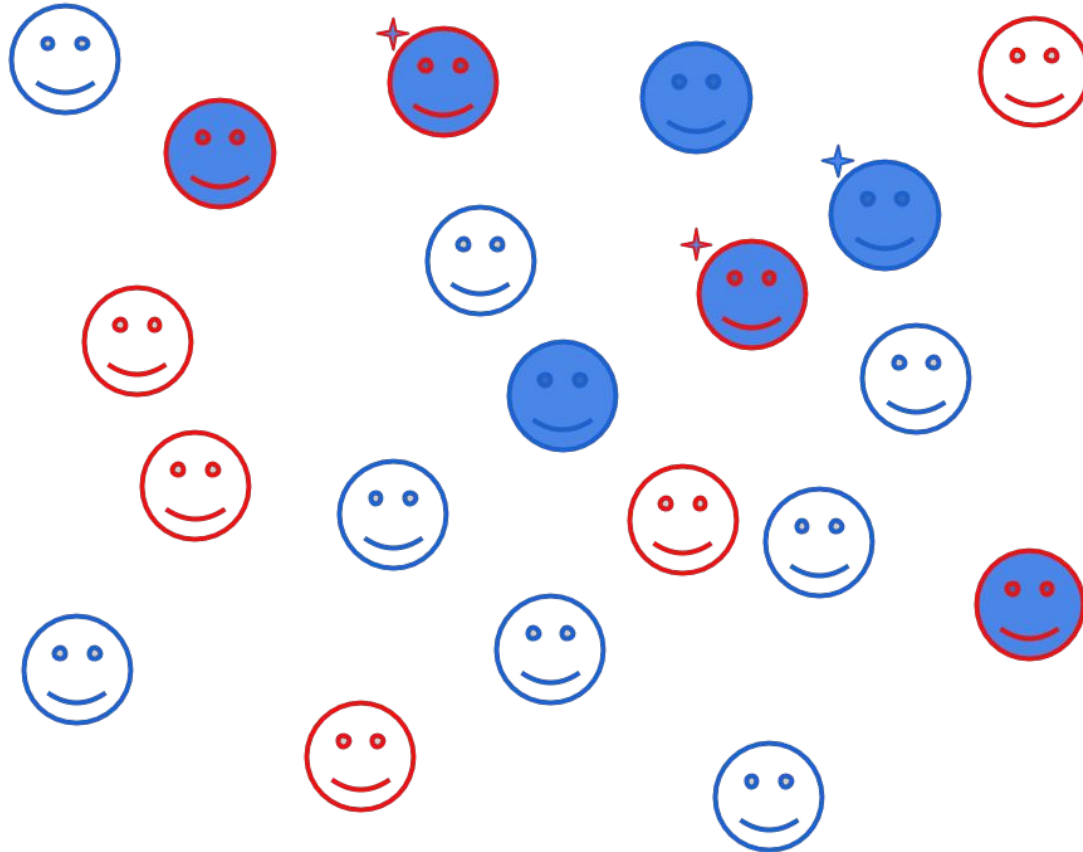
Transmission of

- Sp
- Influenza





Modèles agents





Modèles agents



Individual state

-  Susceptible
-  Colonised with Sp
-  Infected with influenza
-  Co-infected

Sp infection

-  in Sp carrier
-  in Sp-flu carrier

Transmission of

-  Sp
-  Influenza

CoVprehension - modéliser SARS-CoV2

Logiciel NetLogo



- interface graphique
- langage simple, haut niveau (*i.e.* compréhensible à la lecture)
- utilisation adaptée à l'enseignement
- gratuit et libre

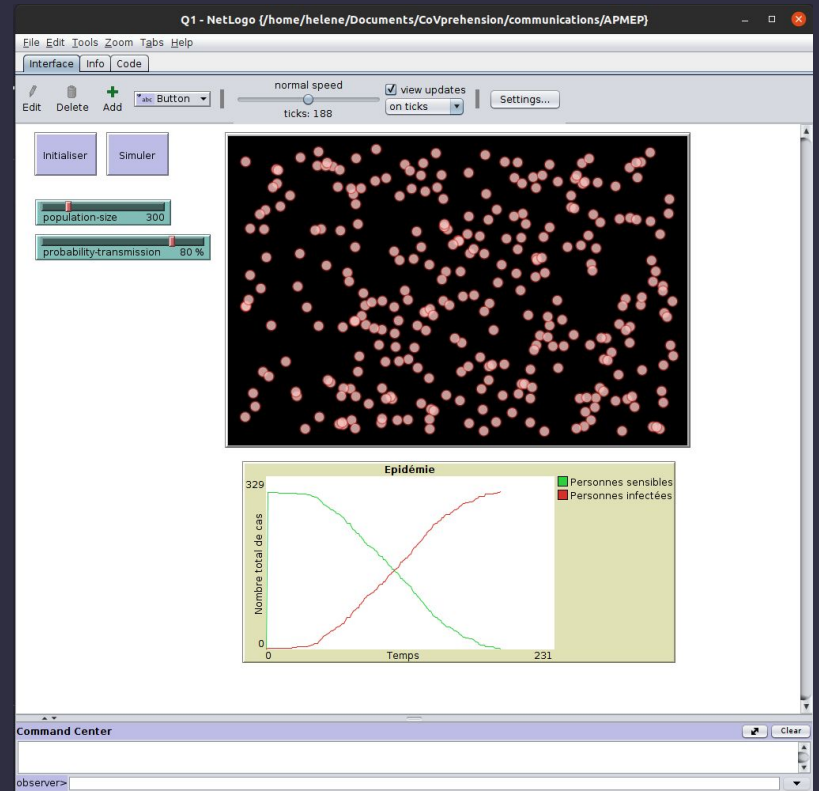
<https://ccl.northwestern.edu/netlogo/>

Des modèles simples

```
37 to setup-population
38 ;; create agents
39 create-citizens population-size [
40   setxy random-ycor random-ycor
41   set shape "circle white"
42   set size 1.5
43   set epidemic-state "Susceptible"
44   set color lput transparency extract-rgb green
45 ]
46
47 ;; infect some agents
48 ask up-to-n-of nb-infected-initialisation citizens [
49   set epidemic-state "Infected"
50   set color lput transparency extract-rgb red
51 ]
52 end
```

```
55 ;; time step
56 to go
57   while [any? citizens with [epidemic-state = "Susceptible"]] [
58     ;; movement
59     move-randomly-citizens
60     ;; transmission
61     ask citizens with [epidemic-state = "Infected"] [ transmit-virus ]
62
63     tick
64   ]
65 end
```

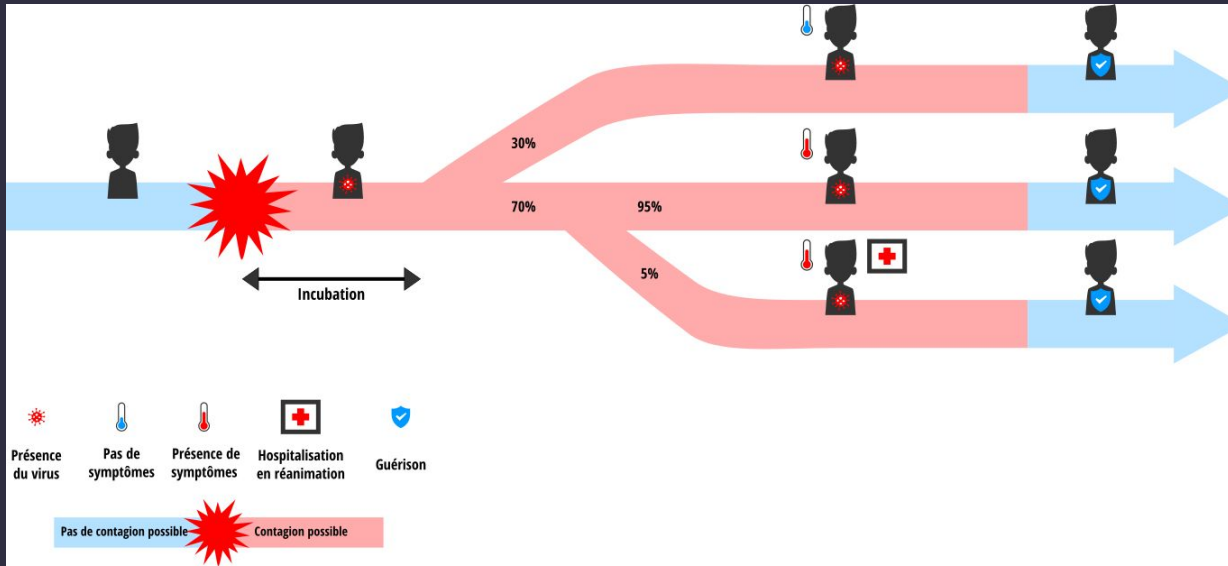
```
80 ;; virus transmission
81 to transmit-virus
82   let target one-of other citizens in-radius transmission-distance with [epidemic-state = "Susceptible"]
83   if (is-agent? target and random 100 < probability-transmission) [
84     ask target [
85       set epidemic-state "Infected"
86       set color lput transparency extract-rgb red
87     ]
88   ]
89 end
```



Des modèles plus complexes

Q16 immunité collective et stratégies de lutte contre la propagation du virus

- proportion de masques
- seuil de déclenchement confinement ciblé
- durée du confinement général



1. CoVprehension
2. Les données de la COVID-19
3. Modéliser une maladie infectieuse
4. Explorer un modèle

Connaître son modèle

- Est-il approprié pour répondre à la question posée ?
- Comment ce modèle peut-il apporter de nouvelles connaissances ?
- Quelles dynamiques produit-il ?
- Quel est l'impact de chaque mécanisme du modèle sur ces dynamiques ?
- Tous les mécanismes sont-ils vraiment nécessaires ?

Il est essentiel de caractériser un modèle avant de pouvoir prétendre tirer des conclusions de son utilisation.

Méthodes d'exploration

- Trouver toutes les entrées qui mènent à une sortie donnée
 - problème d'optimisation
- Comprendre les effets d'une variation des entrées sur les sorties du modèle
 - analyse de sensibilité
- Étudier l'utilité et les effets de chaque paramètre sur les sorties
 - profils de calibration
- Déterminer toutes les sorties possibles du modèle
 - algorithme génétique d'exploration PSE (Pattern Space Exploration)



OpenMOLE
the model exploration software

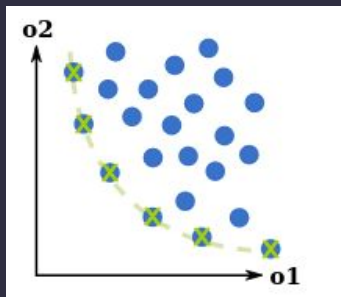
Recherche d'une stratégie optimale

Q16 immunité collective et stratégies de lutte contre la propagation du virus

Algorithme d'optimisation ("calibration") :

- 3 paramètres d'entrée
- 2 critères de sortie

⇒ **Front de Pareto**



Ici, une seule solution optimale est trouvée :

- 93% de la population porte un masque
- confinement ciblé déclenché à 1,4% de personnes symptomatiques

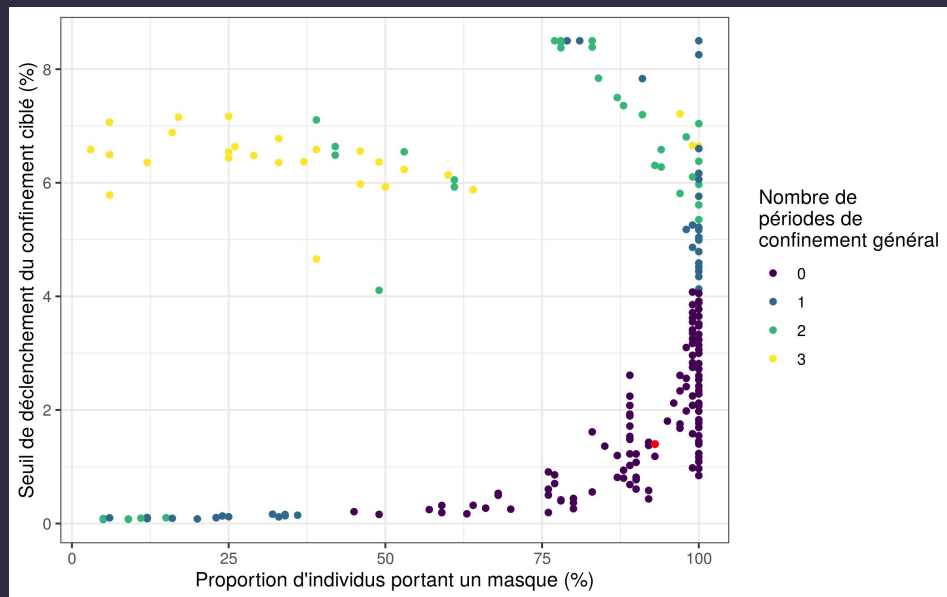
⇒ 60% de personnes immunisées sans avoir recours au confinement général en fin d'épidémie

Recherche de stratégies “suffisamment bonnes”

Q16 immunité collective et stratégies de lutte contre la propagation du virus

Algorithme OSE (“Origin Space Exploration”) :

- définir un espace de sortie acceptable
- trouver tous les jeux de paramètres d’entrée qui permettent d’atteindre cet espace de sortie

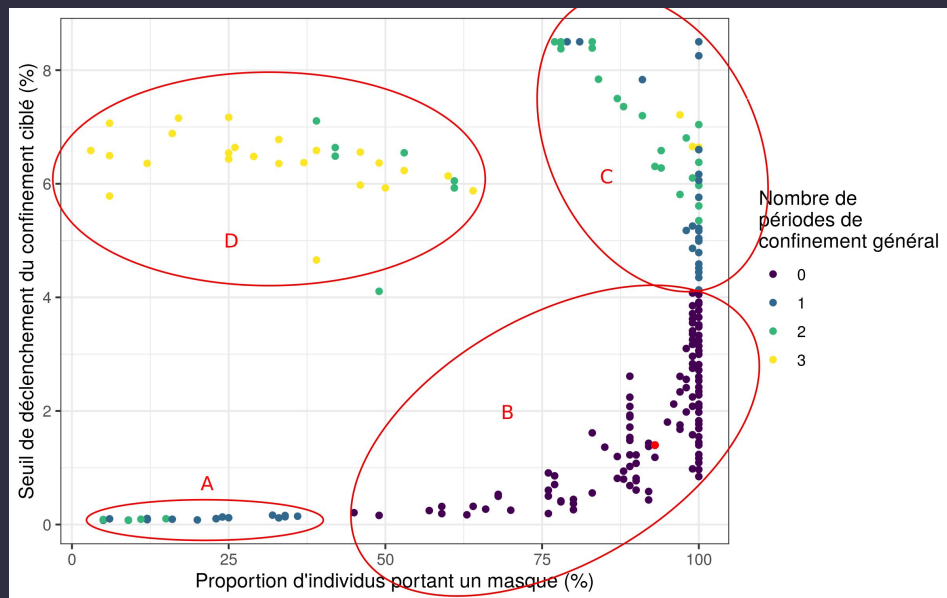


Recherche de stratégies “suffisamment bonnes”

Q16 immunité collective et stratégies de lutte contre la propagation du virus

Algorithme OSE (“Origin Space Exploration”) :

- définir un espace de sortie acceptable
- trouver tous les jeux de paramètres d’entrée qui permettent d’atteindre cet espace de sortie



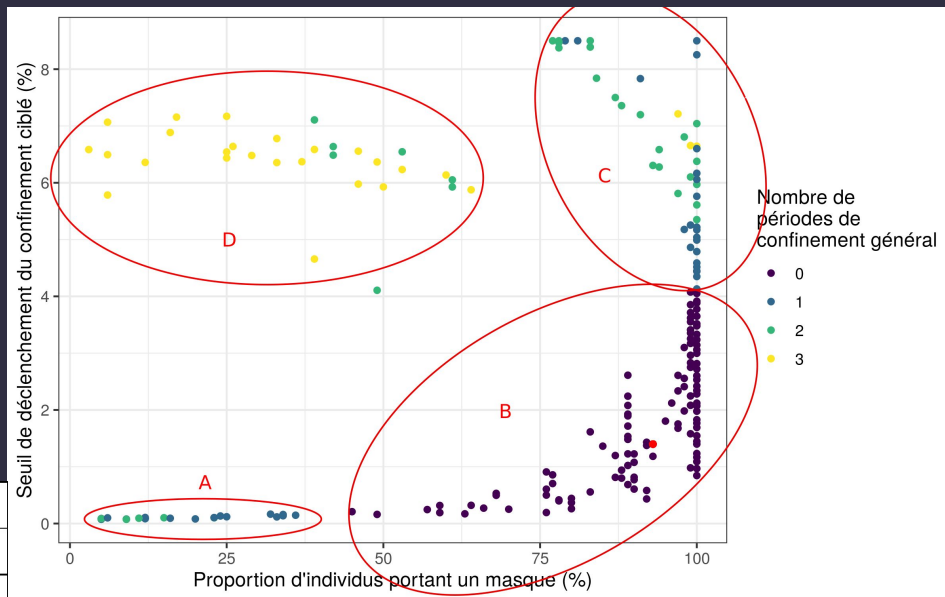
Recherche de stratégies “suffisamment bonnes”

Q16 immunité collective et stratégies de lutte contre la propagation du virus

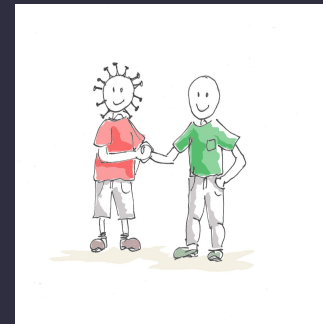
Algorithme OSE (“Origin Space Exploration”) :

- définir un espace de sortie acceptable
- trouver tous les jeux de paramètres d’entrée qui permettent d’atteindre cet espace de sortie

		Proportion d'individus portant un masque	
		Faible	Forte
Seuil du confinement ciblé	Tardif	D - 3 périodes de confinement général nécessaires	C - 1 ou 2 périodes de confinement général
	Immédiat	A - 1 ou 2 périodes de confinement général	B - aucune période de confinement général nécessaire



Merci pour votre attention !



Remerciements

Tout le collectif CoVprehension

APMEP- Haute Normandie

Plus d'info sur <https://covprehension.org>

ideas



Toutes les données sont disponibles

Données brutes

- <https://www.data.gouv.fr/fr/organizations/sante-publique-france/>

Visualisation

- <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees>
- <https://www.linternaute.com/>