

# Les épidémies de grippe peuvent-elles être modélisées ?

Communication présentée par : B.Guenebaud ancien mathématicien; D.Tarte médecin du travail – Colloque SfSp - Lille 2-4 novembre 2011

## Introduction

Des prévisions trop éloignées de la réalité discréditent les modélisations, les experts et les décideurs. Les auditions parlementaires sur la pandémie attribuent l'échec des modélisations à des paramètres trop élevés. Cependant, un taux de reproduction  $R_0$  **très modéré** (estimé entre 1,2 et 1,7 selon l'OMS) s'opposant à un virus affirmé **très contagieux** atteste d'une **importante surestimation** par les modèles.

Nous en présentons ici certaines causes possibles.

## Systèmes différentiels pour modèles SIR : inutiles et dangereux !

Les modèles de type SIR {Susceptibles; Infectés (contagieux); Résistants} sont d'abord présentés par des systèmes différentiels où l'unité de temps est la durée de l'incubation (au sens devenir contagieux), N la taille du groupe, d la durée de la contagion, C le nombre de vrais contacts contaminés par un contagieux pendant une unité de temps ( $R_0=Cd$ ). L'incidence au temps n+1 est alors évaluée par  $CSI/N$  (Hamer) avec les valeurs de S et I au temps n. Il serait alors facile de traiter le problème par un système de suites. Pour d=2 par exemple le nombre de nouveaux guéris en n+1 sera très naturellement l'incidence au temps n-1 (les contagieux les plus anciens).

Les modèles par systèmes différentiels ne devraient être utilisés que sous 3 conditions :

- 1- Égalité des durées d'incubation et de contagion.
- 2- Propagation aléatoire au sein du groupe.
- 3- Nombre de contagieux faible par rapport à la taille N du groupe

La formule de Hamer  $CSI/N$  demande en fait les conditions 2) et 3) (voir fig.1)

Le traitement en discontinu par systèmes de suites et non en continu par systèmes différentiels permet de s'affranchir de la condition 1). En pratique, la condition 2) ne sera réalisée que sur des petits groupes pour lesquels il faudrait remplacer N par N-1 pour exclure chaque contagieux des C personnes qu'il contamine. Le modèle Reed et Frost permet de s'affranchir de la condition 3).

Tout se gâte en effet en passant au continu : pour d=2 on est contraint de définir les nouveaux guéris par I/2 ce qui détériore les résultats en allongeant considérablement la durée prévue de la contagion pendant la phase décroissante (fig.1). La modélisation devient alors un scénario digne des Shadocks :

Elle débute très bien par un système de suites construisant pas à pas la solution. Mais le passage (inutile) au continu demande un forcing avec détérioration importante des résultats et restriction de la validité pour obtenir des équations qu'on ne peut résoudre que par des méthodes numériques qui ... construiront pas à pas la solution ... par un système de suites construit sans liens avec la modélisation initiale ...

On peut facilement réduire la discontinuité en fragmentant la durée d'incubation (modèle SEIR). On a alors intérêt à le faire de façon utile en fonction de N et du nombre de contagieux.

## Modèle SIR avec Reed et Frost : adaptable et souple

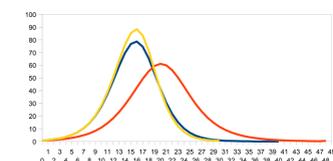
Ayant traité le modèle précédent par un système de suites il suffit d'y remplacer la formule de Hamer  $CSI/N$  par  $[1-(1-C/(N-1))^I]S$  pour évaluer l'incidence au temps n+1.

On rend alors compte du fait que des contagieux différents peuvent contaminer la même personne.

Pour d=1 on n'observe plus les décalages constatés avec d=3 (fig.2). Cependant, les 2 modèles ne sont équivalents qu'au début de l'épidémie quand le nombre de contagieux est faible. Il n'y aurait que des avantages à renoncer aux modèles par systèmes différentiels au profit de Reed et Frost, qui de plus est remarquablement adaptable et souple à l'inverse des systèmes différentiels.

### Modèles SIR : comparaisons des incidences (1 cas index)

Figure 1



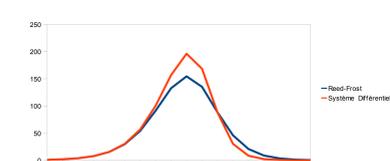
$N=1000, d=3, C=2/3, R_0=2$

{cas; durée; moment (pic); incidence (pic); prévalence (pic)}  
**Reed et Frost** : {797; 35; 17; 79; 225};

**Hamer avec système de suites** : {827; 33; 17; 88; 250}

{816; 49; 21; 61; 158} pour le système différentiel avec lequel l'épidémie s'éternise en allongeant la durée de la contagion.

Figure 2



Propagation d'une épidémie avec  $N=1000, R_0=C=2 (d=1)$ .  
Nombre total de cas : 797 avec **Reed et Frost** contre 868 avec un **système différentiel**.  
immunisés et en pratique N petit.

### Théorème du Seuil

Il fixe à  $1-1/R_0$  le niveau d'immunisation devant éviter une épidémie. La disparition de l'épidémie est définie avec 0 contagieux. Les valeurs étant continues on a une meilleure définition avec un nombre de contagieux inférieur à 1 qui donne une valeur plus faible  $1-1/R_0-1/N$  liée à la taille du groupe.

Si l'écart paraît négligeable pour N un peu grand, on oublie trop souvent qu'il ne s'applique que sous l'hypothèse d'une propagation aléatoire qui implique une bonne répartition des

Avec 100 classes de 20 élèves il faudrait que chacune atteigne le seuil. Aussi la formule s'applique seulement à  $N=20$  (propagation non aléatoire sur l'ensemble des 2000 élèves). Avec  $R_0=2$  qui donne 50% quel que soit N contre 45% pour  $N=20$  et donc aussi pour  $N=2000$  quand ces 2000 personnes regroupent 100 classes de 20 élèves. Il suffit alors d'immuniser 900 élèves au lieu de 1000 mais avec 9 dans chaque classe.

En remplaçant N par N-1 on trouve  $(1-1/R_0)(1-1/N)$ .

### Le choix d'un $R_0$ moyen favorise les stratégies uniformes plutôt que ciblées

Sans doute par souci de simplification les auteurs utilisent quasi systématiquement un  $R_0$  moyen. Pourtant le modèle Reed et Frost permet de modéliser aisément la situation où  $R_0=11$  pour 10% de la population et

$R_0=1$  pour 90% (d=1 ici pour simplifier) :

Il suffit d'utiliser  $[1-11/(N-1)]^{(0,1xI)} \times [1-1/(N-1)]^{(0,9xI)}$ . Le  $R_0$  moyen est 2 et donne la même évolution. Mais cette simplification masque l'intérêt de caractériser et de rechercher les individus ayant un  $R_0$  très élevé au profit d'une stratégie uniforme peu efficace et inutile sur ceux ayant  $R_0=1$ .

### Un $R_0$ constant peut surestimer les cas

Il est reconnu et aisé à vérifier que les modèles échouent sur les petits effectifs comme les classes et les familles alors que le sort de l'épidémie se joue tout particulièrement dans ces groupes et, paradoxe, alors que

c'est justement dans de tels petits groupes que ces modèles sont vraiment applicables (propagation pratiquement aléatoire). Il paraît donc essentiel de comprendre pourquoi.

Dans le cas d'une durée d'incubation très courte (grippe), des contaminés peuvent devenir contagieux et malades pendant le week end, la nuit ou le mercredi pour les enfants, évitant ainsi qu'ils puissent contaminer sur leurs lieux d'activités, comme le mettent en évidence les épidémies survenues dans des colonies de vacances en août 2009 en comparaison de celles apparues dans des classes (InVS).

Une telle alternance ne peut être modélisée par un  $R_0$  moyen et constant qui surestimerait largement les cas. Il faut utiliser un  $R_0$  variable ou, mieux encore, affecter les contagieux d'un coefficient variable K : prendre  $[1-C/(N-1)]^{KI}$  qui peut permettre de retrouver les 9 cas observés dans une classe de Créteil en juin 2009 :

$N=30, R_0=4, K=1$  les jours de classe, 0,25 le mercredi et 0 le week end. Un cas initial le lundi contamine 4 élèves. Seul l'un d'entre eux sera en classe le jeudi, les autres étant malades à la maison. N est alors remplacé par  $30-1-3=26$  présents le jeudi, soit  $[1-(1-4/25)^{0,25x4}]x25=4$  nouveaux malades qui le deviendront pendant le week end et ne seront pas en classe le lundi. L'épidémie s'éteint dans la classe et pour le modèle avec  $K=0$ .

## Propagation non symétrique ou non homogène

Avec une propagation non symétrique entre adultes et enfants, soignants et soignés... l'épidémie n'évoluera pas selon le modèle initial même avec  $R_0$  égal pour tous :

Soit un groupe de 1000 hommes et 1000 femmes avec un taux de contagion  $C=2$  constant ( $C=R_0$  car  $d=1$  ici). Le nombre total de cas sera  $797x2=1594$  si l'épidémie s'y propage de façon aléatoire.

Supposons maintenant qu'un homme contagieux contamine  $C_1$  hommes et  $C_2$  femmes alors qu'une femme contagieuse contamine  $C'_1$  hommes et  $C'_2$  femmes. Le modèle de base s'adapte facilement :  $I_n$  et  $I'_n$  étant les incidences (égales aux prévalences ici) au temps n chez les hommes et les femmes, la probabilité pour un homme d'être contaminé sera

$$1-(1-C_1/999)^{I_n} (1-C'_1/999)^{I'_n} \quad (* \text{ multiplication; } ^ \text{ puissance})$$

Cette probabilité sera à multiplier par le nombre d'hommes susceptibles. De même pour les femmes.

**Remarque** : une formule analogue permet de gérer le cas où le contagieux contamine différemment au début de sa maladie qu'ensuite. La période de contagion étant partagée en deux avec des taux de contagion  $C_1$  et  $C'_1$  et où  $I_n$  représentera alors l'incidence au temps n-1 (adaptabilité de Reed et Frost).

### Cas 1

Prenons  $C_1=1,5, C_2=0,5, C'_1=0,5$  et  $C'_2=1,5$ . Autrement dit les contaminations sont symétriques entre les hommes et les femmes. On obtient 797 hommes et autant de femmes contaminées soit 1594 au total avec au départ un homme et une femme contagieux mais ce n'est pas essentiel. On notera que  $C_1+C_2=C'_1+C'_2=2$  : chaque homme et chaque femme contaminent 2 personnes.

### Cas 2

$C_1$  et  $C_2$  sont inchangés alors que  $C'_1=C'_2=1$  d'où  $C_1+C_2=2$ , avec toujours au départ un homme et une femme contagieux. On obtient au total une moyenne de 858 hommes contaminés et 666 femmes contre les 797 attendus chez les hommes et chez les femmes soit 1524 cas contre 1594.

### Des groupes de tailles différentes

Soit 10 hommes pour 100 femmes, situation qui pourrait se rencontrer chez les soignants d'un hôpital ou, à l'inverse, dans une école militaire. Avec  $C=2$  pour 110 personnes on obtient en moyenne 88 cas.

### Cas 3

Même répartition qu'au cas 1. On aura 10 hommes et 64 femmes atteints soit 74 en tout au lieu de 88.

### Cas 4

Règle de contagion du cas 2 avec  $C'_1=C'_2=1$ . On aura 10 hommes atteints et 29 femmes soit 39 au total. Avec 100 hommes et 10 femmes et la même loi de contagion : 37 hommes et 9 femmes soit 46 au total.

### Cas 5 : facteur d'isolement variable

Ajoutons à la situation du cas 4 un facteur d'isolement K variable :  $K=1$  puis 0,5 un temps sur 2. On trouve alors 9 hommes et seulement 11 femmes soit 20 au total au lieu de 88 avec le modèle initial.

Ce résultat peut surprendre mais il s'explique ainsi : très rapidement presque tous les hommes sont atteints, aussi seules les femmes vont se contaminer entre-elles mais le taux de contagion chez les femmes vaut alternativement 1 et 0,5 ou, plus précisément, une fois sur deux alternativement, seule une femme contagieuse sur deux contaminera effectivement.

## Discussion

Par leur construction les modèles mathématiques favorisent les stratégies uniformes et immunisantes : uniformes par le choix d'un  $R_0$  moyen; immunisantes par le choix d'un  $R_0$  constant négligeant les facteurs naturels d'isolement relatif et transitoire que sont les nuits, le week end et les pauses pour les enfants. Ils négligent aussi les transmissions inter-groupes non symétriques ou de tailles très différentes comme le groupe des éducateurs et celui des enfants qu'ils encadrent.

**De fait les modèles auront une tendance "génétique" à surestimer très largement les épidémies.**

Par l'introduction du facteur K affectant directement les contagieux potentiels l'équilibre se rétablit entre les 2 moyens fondamentaux d'endiguement d'une épidémie : isolement et immunisation.

Imaginons une population structurée en classes au sein desquelles la propagation est aléatoire avec  $R_0=2$  et où la propagation interclasses suivra la même loi : une classe contaminée contaminera 2 classes. L'épidémie s'arrêtera quand 80% des classes auront été atteintes et que 80% des membres de ces classes l'auront été, soit 64% au total. On voit ainsi que la couverture vaccinale nécessaire sera très variable selon la structure de la population et les lois de propagation au sein de cette structure.

**Mais peut-on vraiment maîtriser une structure et des lois de propagation aussi complexes que mouvantes ?**

[1] Compléments sur : <http://questionvaccins.canalblog.com>

