La modélisation mathématique appliquée à la lutte contre les pandémies: un aperçu

Amy Greer
Titulaire de la Chaire de recherche du Canada en modélisation des maladies touchant la population et professeure agrégée, département de médecine des populations, Université Guelph

UNIVERSITY of GUELPH

IMPROVE LIFE.

Qu'est-ce qui distingue les maladies infectieuses?

1. Transmissibilité : un cas est aussi un facteur de risque
   - certains cas ne seront pas détectés + transmission présymptomatique

2. Dans les modèles, se manifeste sous forme de « **rétroaction positive** »
   - plus on dénombre de cas, plus on en obtient.

3. Le contrôle dépend de la « population », et non pas seulement des individus.

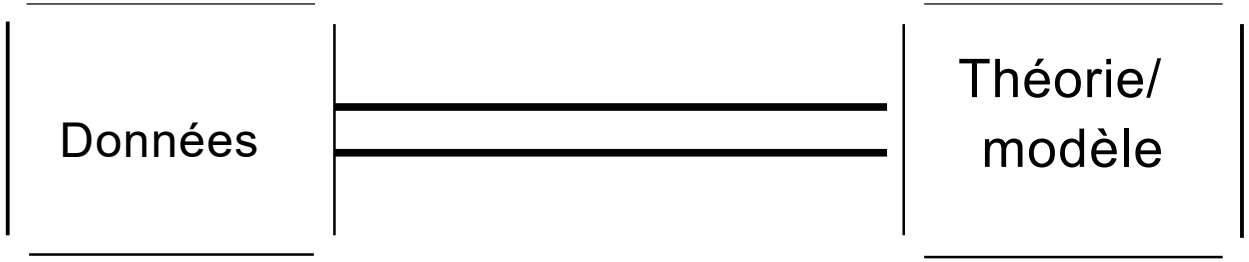
Une importante distinction

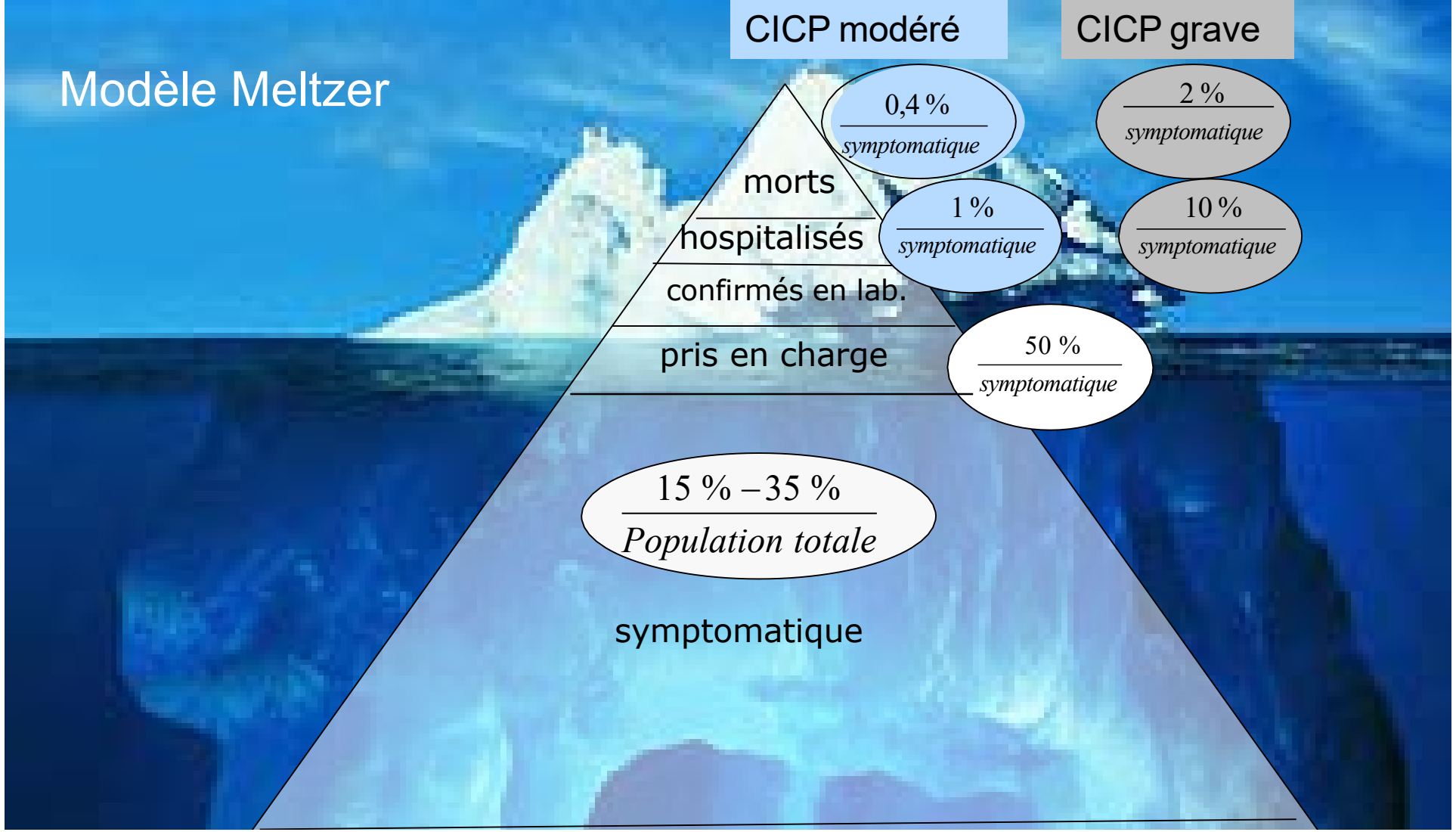
Modèle statistique

- décrit des associations entre les variables
- sert à estimer les paramètres à partir de données empiriques

Modèle mathématique

- fournit un cadre représentant les enchaînements de causalité proposés
- décrit les mécanismes qui relient l'exposition, les interventions, l'infection et/ou la maladie
- sert à faire des projections/prédictions





Intuitif, statique, linéaire : coefficients multiplicateurs implémentés dans un tableur

Inconvénients :

- ne tient pas compte de la transmission
- ne tient pas compte des interventions

Paramètres épidémiologiques pour les maladies infectieuses

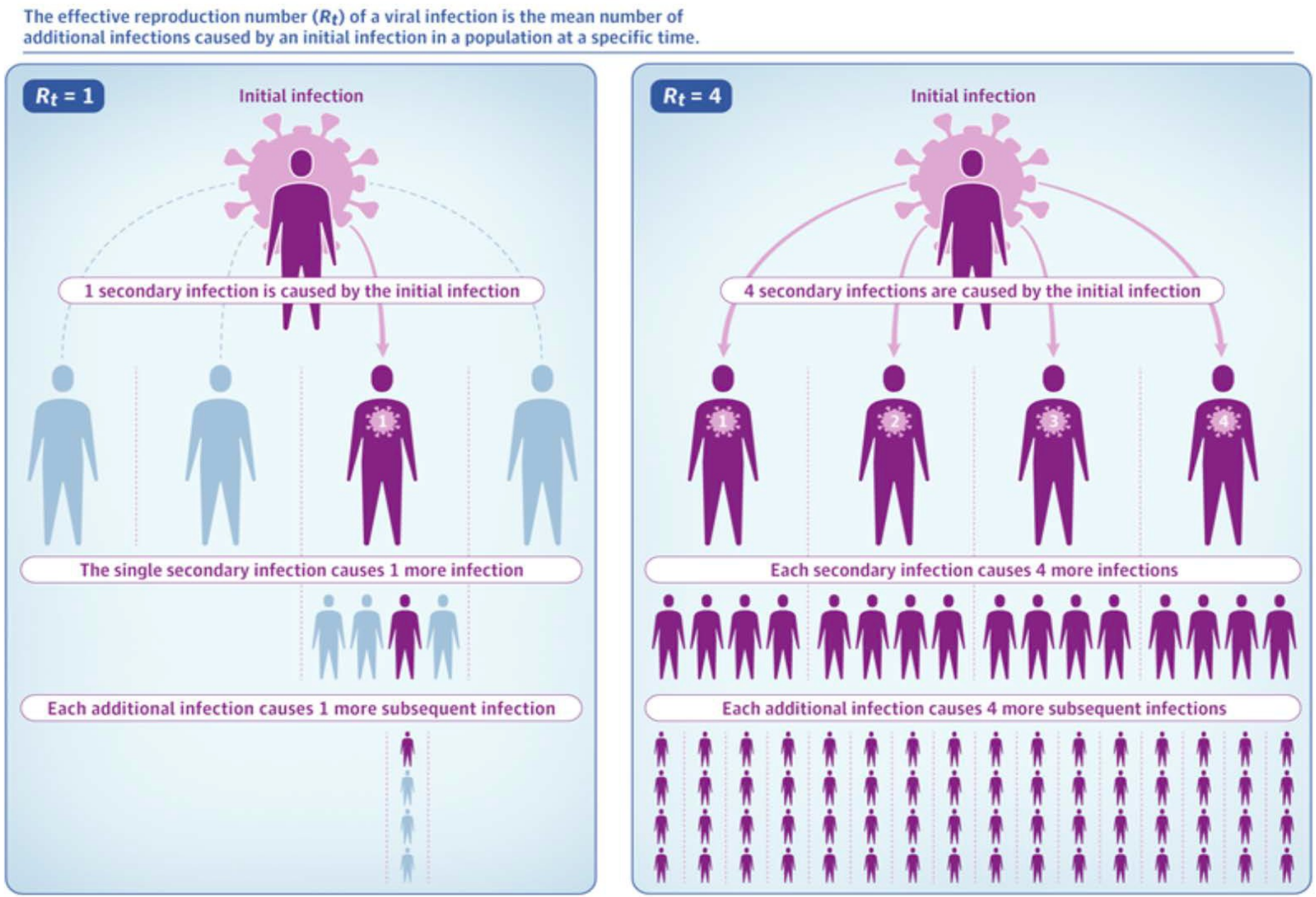
- Taux de reproduction de base (R_0) : nombre de cas secondaires produits par un seul cas introduit dans une population totalement susceptible.

- Taux de reproduction net ou effectif (R_e) : nombre de cas secondaires produits par chaque cas primaire.

Lorsque $R_0 > 1$, possibilité d'épidémie

Lorsque $R_0 = 1$, la maladie est endémique

Figure 1. Concepts of the Effective Reproduction Number



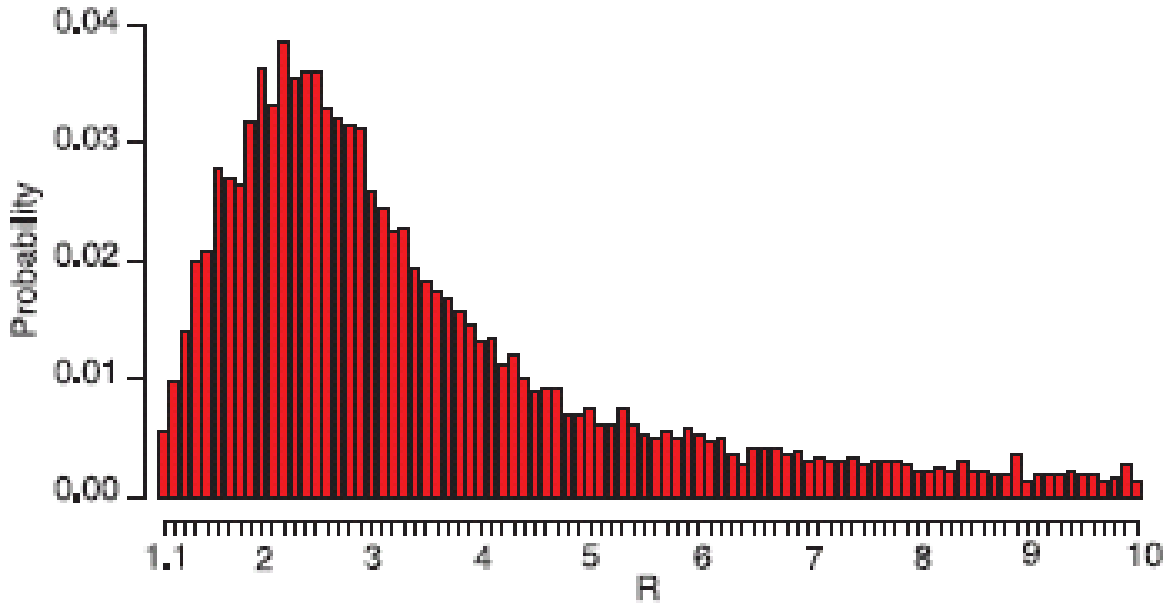
Inglesby. 2020

Quelques estimations de R_0

Pathogène	Estimation de R_0
SRAS-CoV-2 (D'Arienzo & Coniglio, 2020, Liu et al. 2020)	**2-3** (1,4-6,49)
SRAS (Lipsitch et al. 2003, Anderson et al. 2003)	2-4
virus varicelle-zona (Brisson & Edmunds, 2000)	10-12
tuberculose (Blower, 2000)	~10
rougeole (Edmunds et al. 2000)	10-20
variole (Gani & Leach, 2001)	3-5

R_0 comme moyenne de la distribution

- **Hétérogénéité** des comportements individuels et de l'infectiosité.
  - On peut décrire R_0 comme la moyenne de la **distribution**.



Lipsitch et al., 2003

Hétérogénéité de la transmission

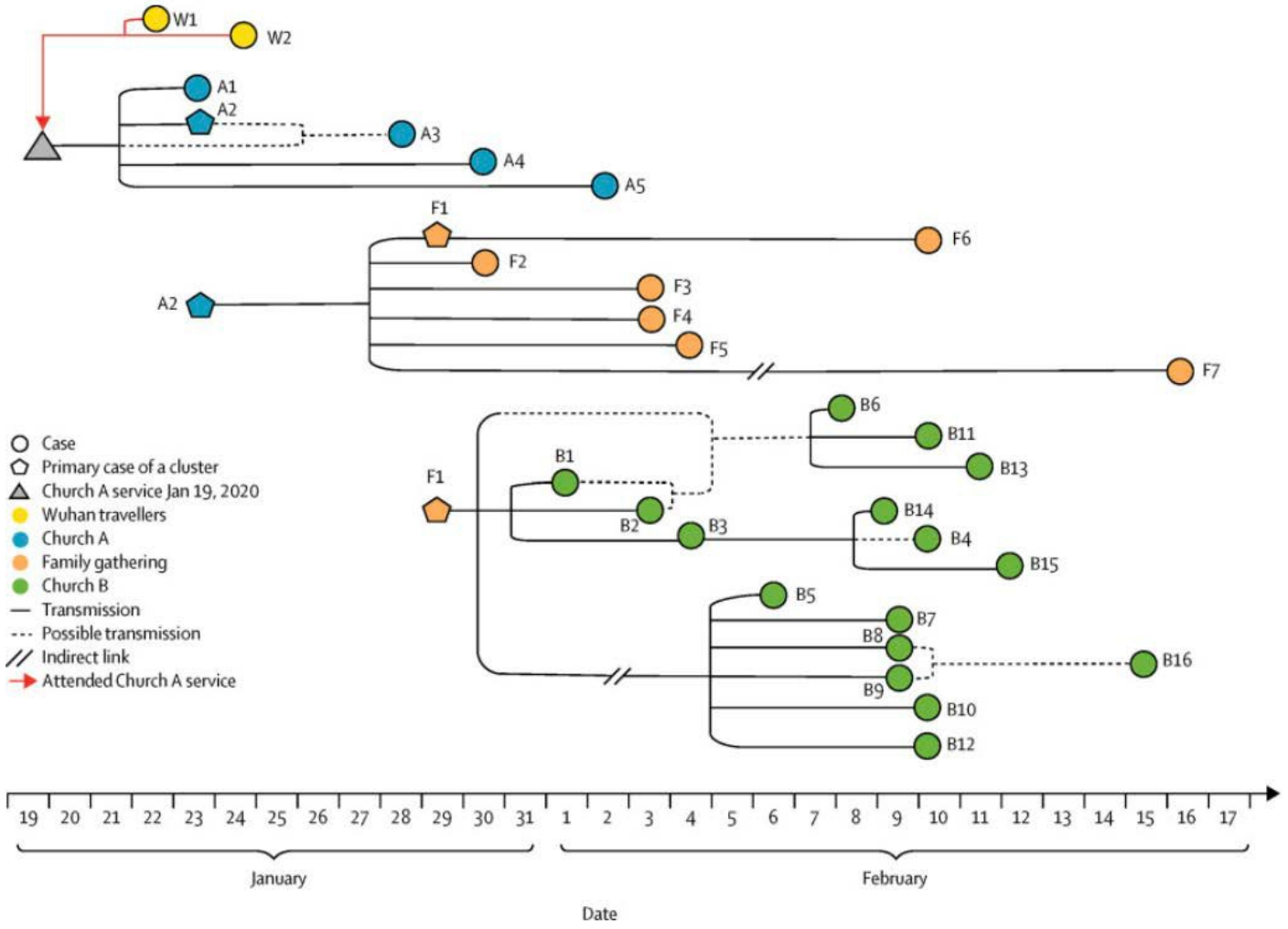


Figure 1 Transmission map of COVID-19

Yong et al. 2020

Dérivation de R_0

- Connaître la dynamique d'une maladie fournit une base scientifique en vue des interventions.
- Les mesures de contrôle opèrent en réduisant la transmission.

$R_0 = c*p*D$

R_0 = nombre de cas secondaires/cas primaire dans une population totalement susceptible

β

c = taux de contact

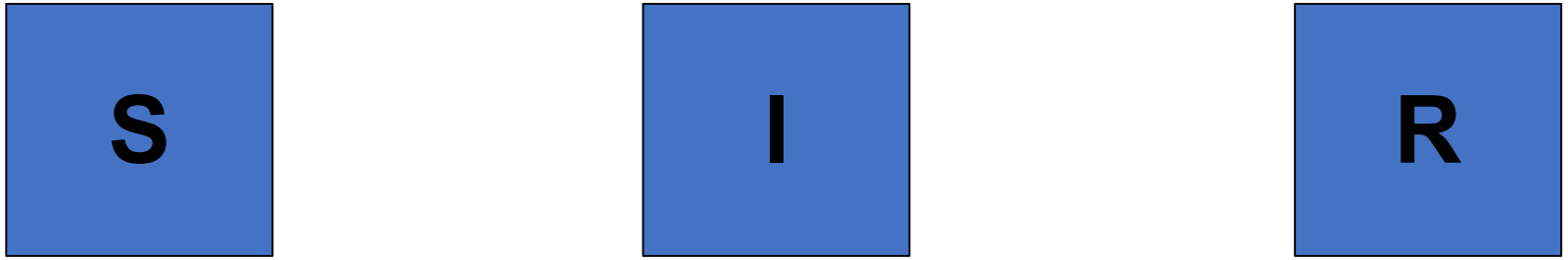
p = probabilité de transmission par contact avec une personne infectée D = durée de l'infectiosité

Qu'est-ce qu'un modèle mathématique?

- un outil conceptuel pour expliquer comment se comportera un objet ou un système d'objets.
- peut prendre différentes formes :
  - de très simple à très complexe
  - choix du modèle déterminé par :
    - degré de précision/généralisation exigé
    - données disponibles
    - délai dans lequel on veut obtenir des résultats
  - même les modèles les plus complexes recourent à des hypothèses simplificatrices.
- vise à représenter les caractéristiques essentielles.

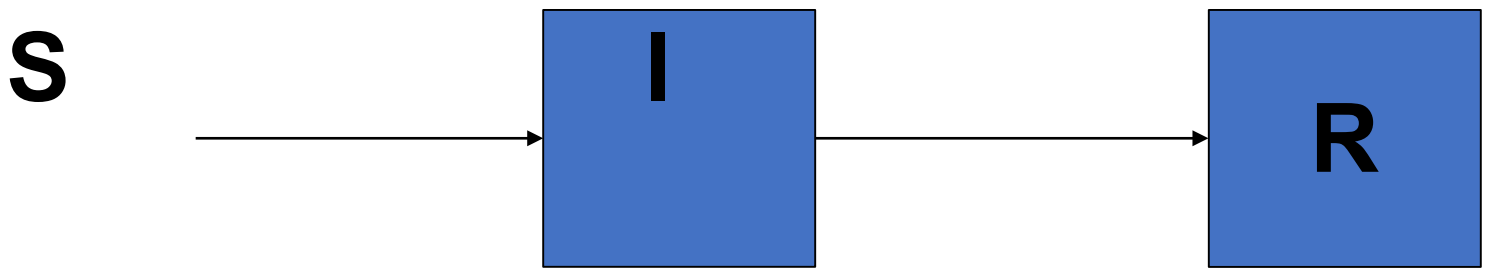
Traduire un processus sous forme de modèle

1. Définir la population hôte qui nous intéresse.
2. Définir la « catégorie » de personnes qu'on mettra dans chaque compartiment.



Traduire un processus sous forme de modèle

3. Quels sont les passages d'un état à l'autre?



Traduire un processus sous forme de modèle

4. Définir l'incidence d'une infection en fonction de l'exposition à des personnes infectées

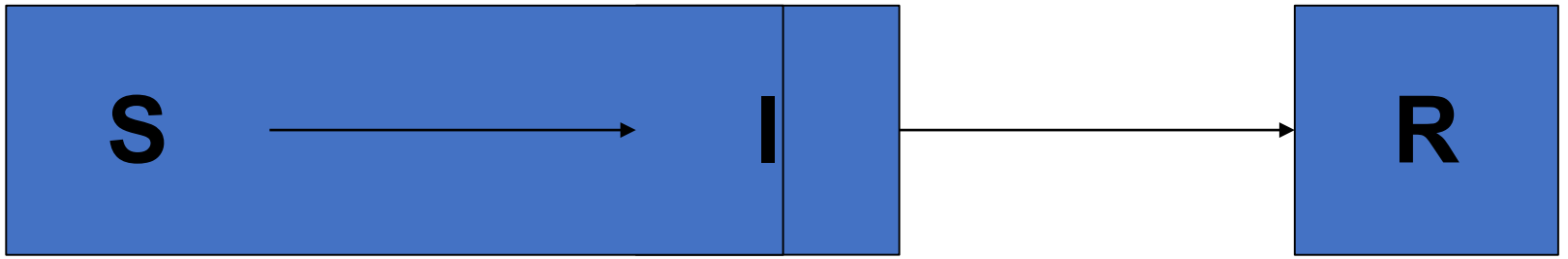
c = nombre de contacts / temps

p = probabilité qu'une exposition cause une infection

$\beta = c * p$

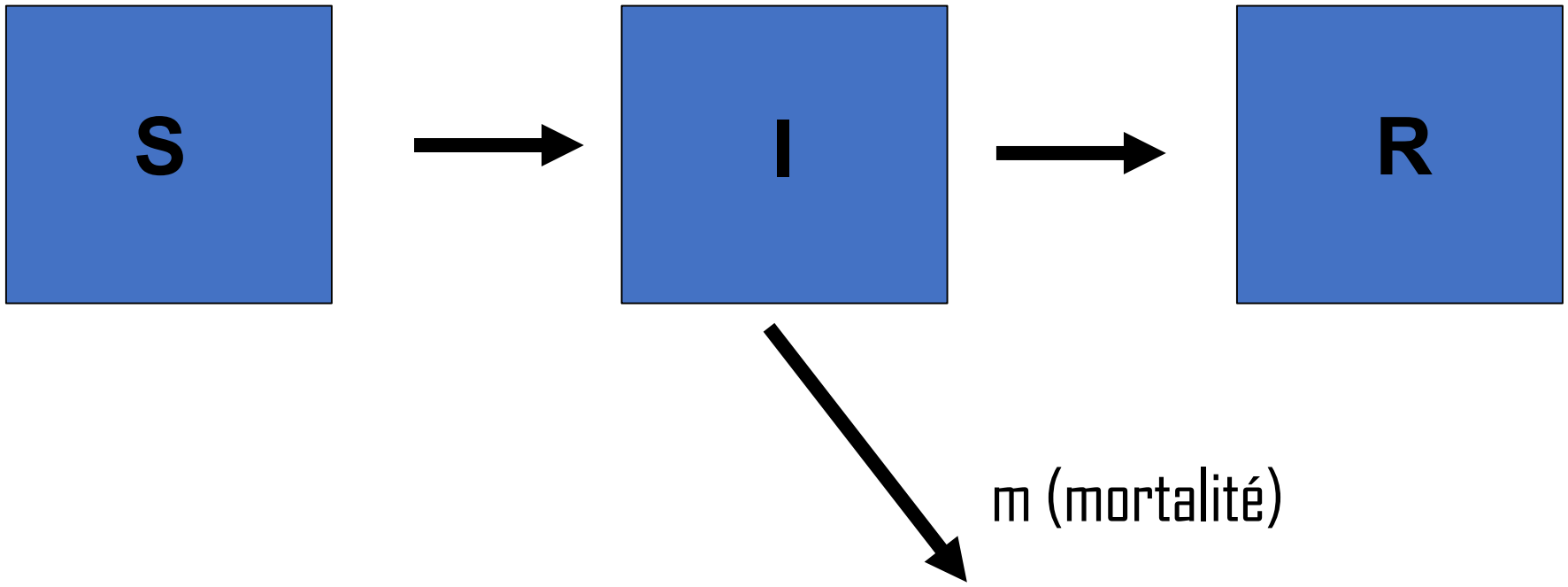
λ = force de l'infection = β I / N (risque de nouvelle infection / temps)

R_0 = nombre d'infections secondaires causées par une seule personne infectée dans une population où tous les sujets sont susceptibles

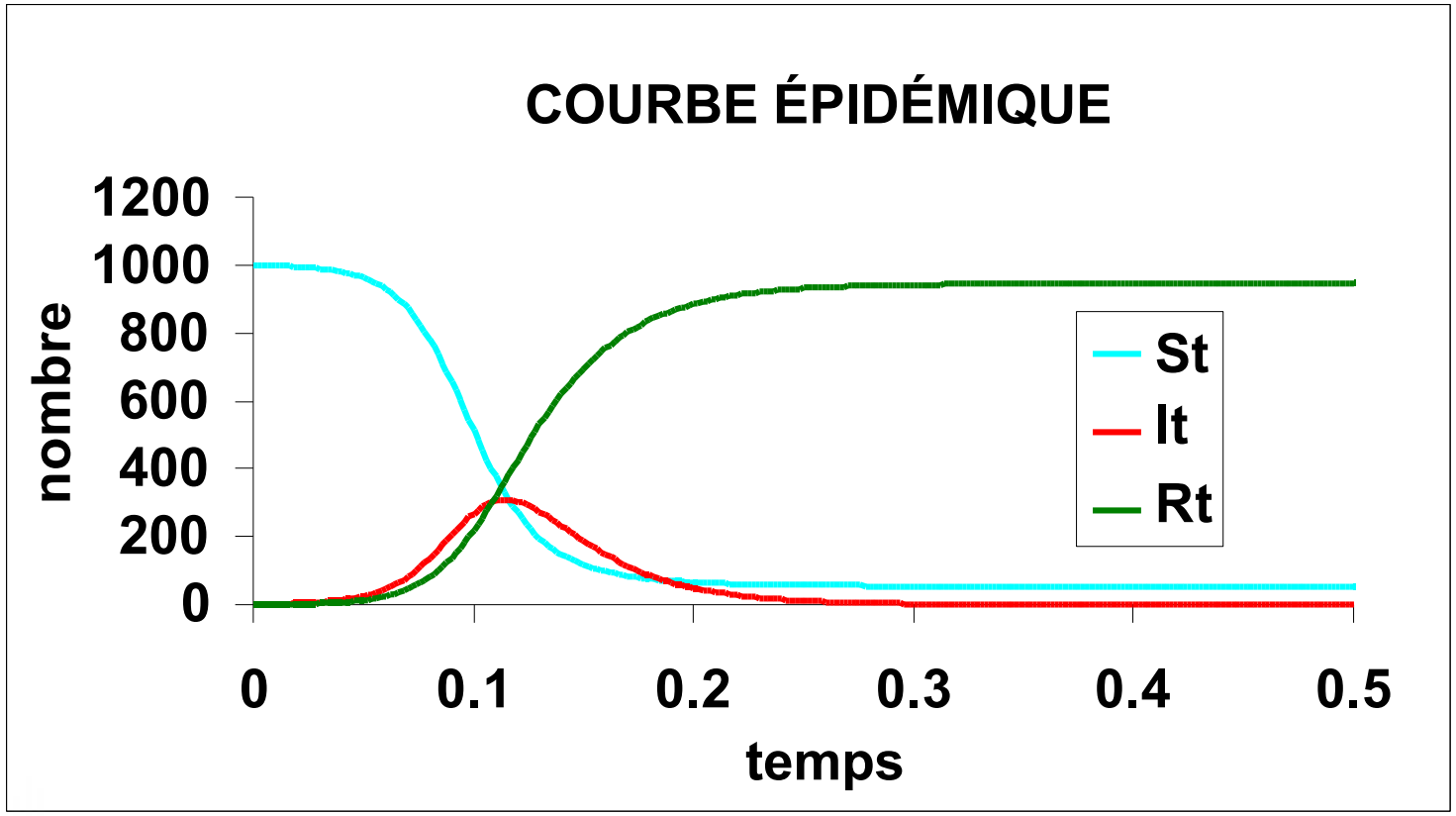


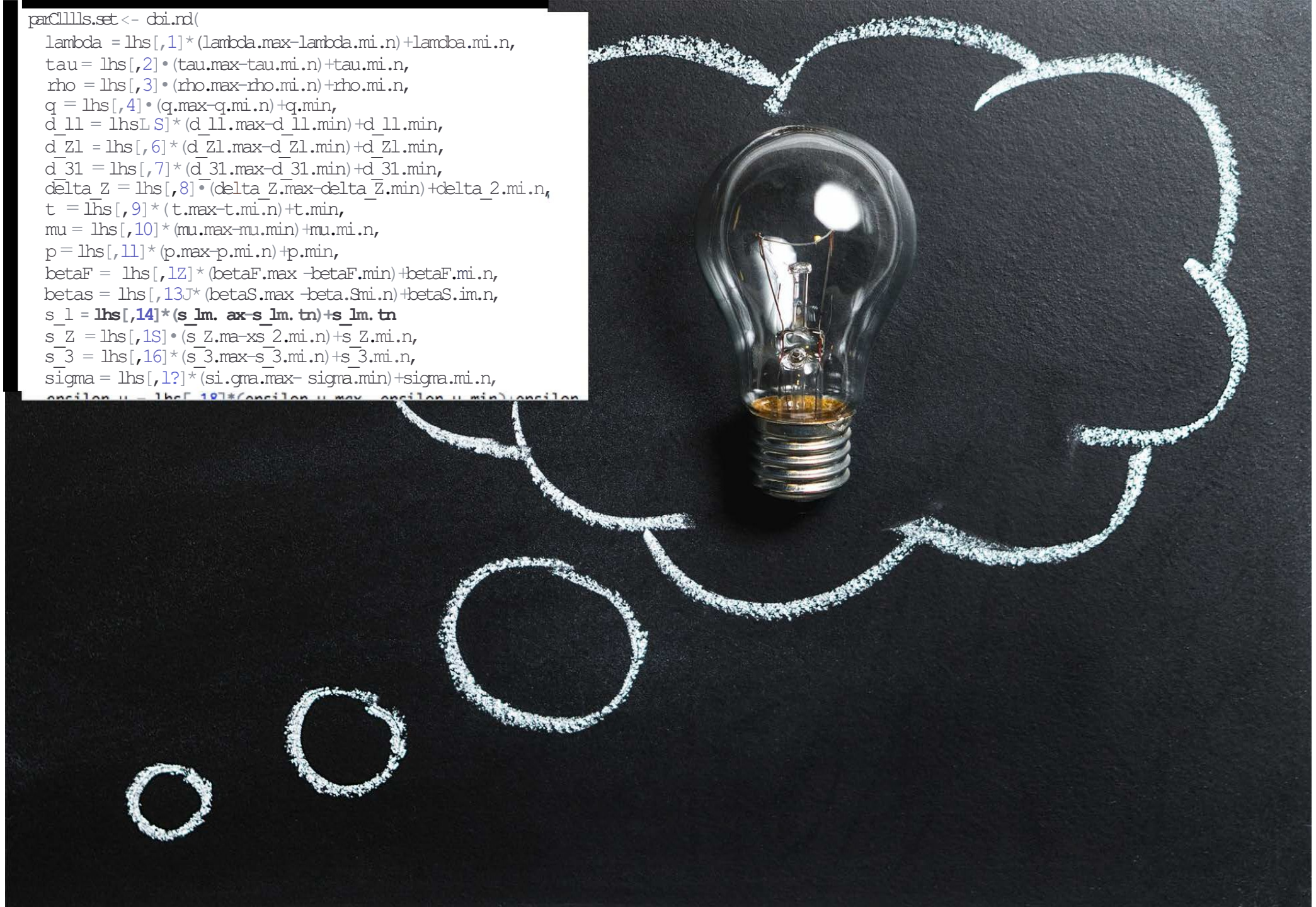
Traduire un processus sous forme de modèle

$dS/dt = -\beta SI$ $dI/dt = +\beta SI - I/D - \mu I$ $dR/dt = +I/D$



Un modèle simple, $R_0 = 3$




parCllls.set <- cbi.nd(
lambda = lhs[,1]*(lamcba.max-lamcba.mi.n)+lamdba.mi.n,
tau = lhs[,2]•(tau.max-tau.mi.n)+tau.mi.n,
rho = lhs[,3]•(rho.max-rho.mi.n)+rho.mi.n,
q = lhs[,4]•(q.max-q.mi.n)+q.min,
d_ll = lhsL S]*(d_ll.max-d_ll.min)+d_ll.min,
d_Zl = lhs[,6]*(d_Zl.max-d_Zl.min)+d_Zl.min,
d_31 = lhs[,7]*(d_31.max-d_31.min)+d_31.min,
delta_Z = lhs[,8]•(delta_Z.max-delta_Z.min)+delta_2.mi.n,
t = lhs[,9]*(t.max-t.mi.n)+t.min,
mu = lhs[,10]*(mu.max-mu.min)+mu.mi.n,
p = lhs[,ll]*(p.max-p.mi.n)+p.min,
betaF = lhs[,lZ]*(betaF.max -betaF.min)+betaF.mi.n,
betas = lhs[,13J*(betaS.max -beta.Smi.n)+betaS.im.n,
s_l = lhs[,14]*(s_lm. ax-s_lm. tn)+s_lm. tn
s_Z = lhs[,1S]•(s_Z.ma-xs_2.mi.n)+s_Z.mi.n,
s_3 = lhs[,16]*(s_3.max-s_3.mi.n)+s_3.mi.n,
sigma = lhs[,l?]*(si.gma.max- sigma.min)+sigma.mi.n,

description verbale

formulation mathématique

1. **Avantages?**
2. **Coût-efficacité?**

dissémination verbale

CMAJ RESEARCH

Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza

Ashleigh R. Tuite MSc MHSc, Amy L. Greer MSc PhD, Michael Whelan MSc,
Anne-Luise Winter BScN MHSc, Brenda Lee MHSc, Ping Yan PhD, Jianhong Wu PhD,
Seyed Moghadas PhD, David Buckeridge MD PhD, Babak Pourbohloul PhD, David N. Fisman MD MPH

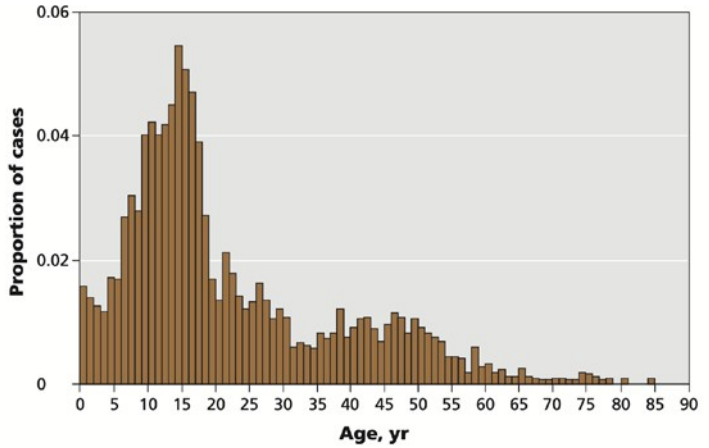
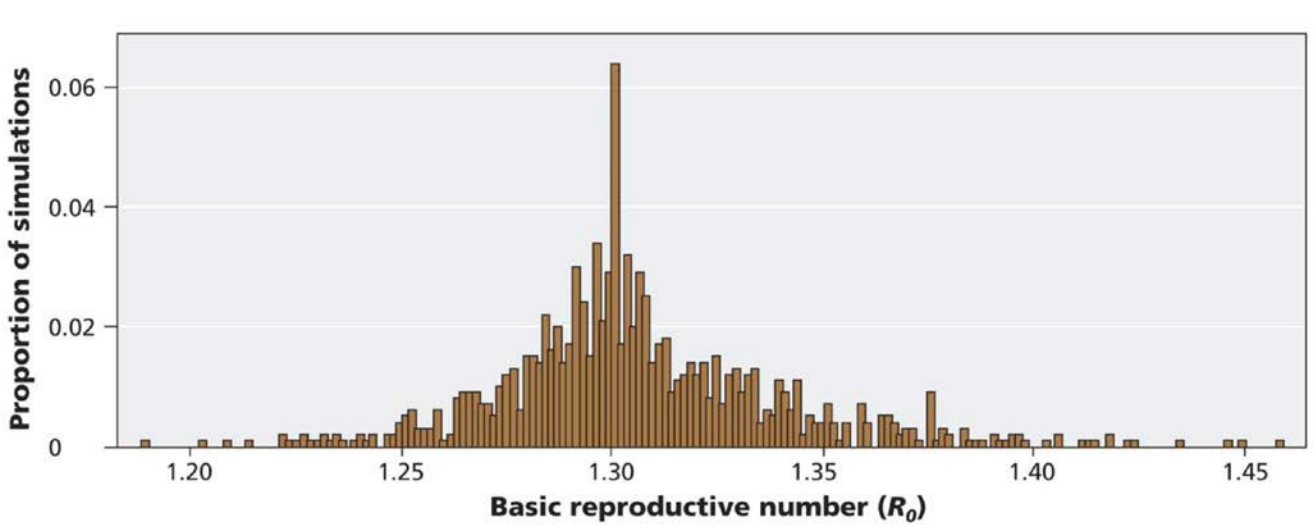


Figure 1: Age distribution of 3152 laboratory-confirmed cases of pandemic H1N1 influenza in the province of Ontario with onset of symptoms between Apr. 13 and June 20, 2009.



Tuite et al. 2010

Apparition et propagation du SRAS-CoV-2

Dec. 31, 2019
China alerts World Health Organization (WHO) to several cases of pneumonia with no known cause in Wuhan. The disease goes on to be named COVID-19.

Jan. 7
WHO officials announce they have identified a new virus named SARS-CoV-2 that causes COVID-19. It belongs to the coronavirus family, which includes viruses that cause SARS, MERS and the common cold.

Jan. 11
China announces the first death linked to COVID-19.

Jan. 13
WHO reports the first case outside of China in Thailand.

Feb. 26
National Institutes of Health (NIH) begin the first clinical trial in the U.S. for a potential COVID-19 treatment, remdesivir, an antiviral drug originally developed to treat Ebola.

Feb. 29
The FDA took steps to expand novel coronavirus testing to hospital clinical microbiology laboratories.

Mar. 11
WHO declares COVID-19 a pandemic, with more than 100,000 cases and 4,000 deaths in 114 countries.

Apr. 2
Confirmed cases of COVID-19 top 1 million worldwide.

Apr. 10
Global deaths due to COVID-19 top 100,000.

www.asm.org

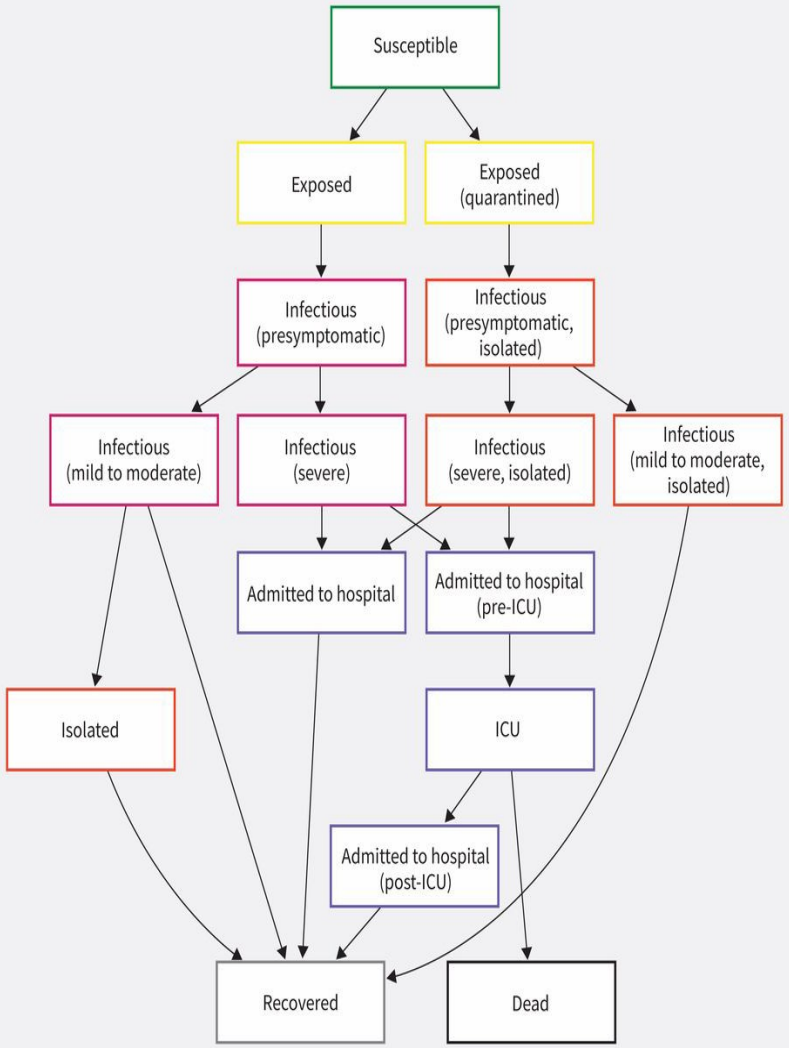
	SARS-CoV-2	SARS-CoV	Pandemic influenza 1918	Pandemic influenza 2009	Interpretation
Transmissibility, R_0	2·5	2·4	2·0	1·7	SARS-CoV-2 has the highest average R_0
Incubation period, days	4–12	2–7	Unknown	2	Longer incubation period; SARS-CoV epidemics form slower
Interval between symptom onset and maximum infectivity, days	0	5–7	2	2	SARS-CoV-2 is harder to contain than SARS-CoV
Proportion with mild illness	High	Low	High	High	Facilitates undetected transmission
Proportion of patients requiring hospitalisation	Few (20%)	Most (>70%)	Few	Few	Concern about capacity in the health sector
Proportion of patients requiring intensive care	1/16 000	Most (40%)	Unknown	1/104 000	Concern about capacity in the health sector
Proportion of deaths in people younger than 65 years out of all deaths	0·6–2·8%	Unknown	95%	80%	SARS-CoV-2 might cause as many deaths as the 1918 influenza pandemic, but fewer years of life lost and disability-adjusted life-years, as deaths are in the older population with underlying health conditions
Risk factors for severe illness	Age, comorbidity	Age, comorbidity	Age (<60 years)	Age (<60 years)	..

Data from the following references.[2,3,5-36] MERS-CoV=Middle East respiratory syndrome coronavirus. SARS-CoV=severe acute respiratory syndrome coronavirus. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Table 1: **Characteristics of SARS-CoV-2, SARS-CoV, and pandemic influenza**

Petersen et al. 2020

À quoi pourrait ressembler un modèle du SRAS-CoV-2?



Parameter	Age group, yr	Health status	Value	Details	Source
Latent period, d	All	All	2.5	Time from exposure to onset of infectiousness	References 18–20
Presymptomatic infectious period, d	All	All	1	Duration of infectiousness before symptom onset	References 18–20
Infectious period (mild to moderate), d	All	All	6	Symptomatic infectious period for mild-to-moderate cases (in absence of isolation)	References 18–20
Infectious period (severe), d	All	All	6	Symptomatic infectious period for infectiousness for severe cases; assumed equal to time to hospital admission	References 18–20
Basic reproduction number	All	All	2.3	Average number of secondary infections derived from a primary infection in a susceptible population	Reference 6
Time in quarantine, d	All	All	14	Duration of quarantine for exposed cases	Current policy
Relative risk of transmission for cases in isolation	All	All	0.1	Isolated cases are assumed to have reduced transmission relative to unrecognized cases	Assumption
Average length of stay in hospital for cases not requiring ICU care, d	All	All	10		Reference 21
Average length of stay in hospital before ICU admission, d	All	All	3	For severe cases requiring ICU care	Reference 21
Average length of stay in ICU, d	All	All	21	For severe cases requiring ICU care	Reference 22
Average length of stay in hospital after ICU, d	All	All	21	For severe cases requiring ICU care	Reference 22
Probability of severe infection				Severe infections requiring hospital admission	Reference 21
	< 15	No comorbidities	0.01		
	15–49	No comorbidities	0.03		
	50–69	No comorbidities	0.12		
	≥ 70	No comorbidities	0.35		
	< 15	Comorbidities	0.02		
	15–49	Comorbidities	0.06		
	50–69	Comorbidities	0.25		
	≥ 70	Comorbidities	0.76		
Probability severe case requires admission to ICU	All	All	0.26		Reference 21
Probability of death in cases admitted to ICU					Reference 22
	< 15	No comorbidities	0		
	15–49	No comorbidities	0.2		
	50–69	No comorbidities	0.36		
	≥ 70	No comorbidities	0.58		
	< 15	Comorbidities	0		
	15–49	Comorbidities	0.53		
	50–69	Comorbidities	0.9		
	≥ 70	Comorbidities	1		

Note: ICU = intensive care unit.
*A full model description is provided in Appendix 1 (available at www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200476/-/DC1). Age group and health status refer to the population groups to which the parameter value was applied.

Tuite, Fisman, & Greer, 2020

Travailler avec les utilisateurs de connaissances et les intervenants

- Formuler la question de recherche.
- Élaborer un plan relatif à la méthodologie et au type de modèle qui conviennent le mieux.

STRATEGIC MODELS

- make many assumptions to draw general conclusions
- appear "over-simplified"
- results tend to be more qualitative
- may not be readily applied to specific questions

TACTIC MODELS

- specific research question
- look more "realistic"
- results tend to be more quantitative
- limited relevance beyond the question of interest

Ping Yan, PHAC

Travailler avec les utilisateurs de connaissances et les intervenants

Valeurs des paramètres

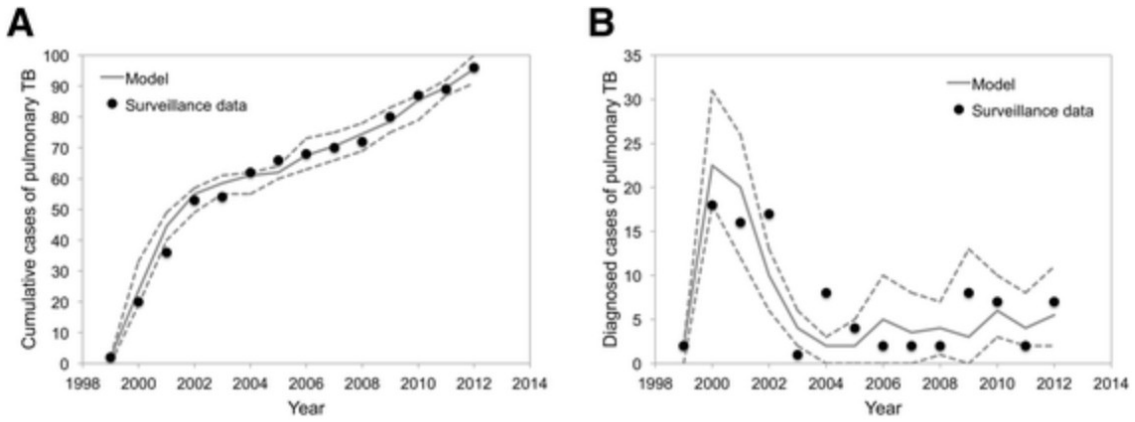
- Définitions, valeurs, étendues, et provenance des valeurs (observations, extraites d'études précédentes ou estimées par une fonction d'ajustement des données?)
- Quelles sont les valeurs utilisées pour l'ajustement du modèle (données non indépendantes)?

Hypothèses

- Quelles sont les hypothèses et quel est leur degré de réalisme?

Évaluation des prédictions du modèle au moyen de données

- Le modèle est-il capable de reproduire les données observées?
- Si les données sont limitées, différents groupes de paramètres pourrait convenir tout aussi bien.
- Quantifier l'incertitude est essentiel : l'incertitude dans la paramétrisation peut conduire à de l'incertitude sur l'efficacité de l'intervention.



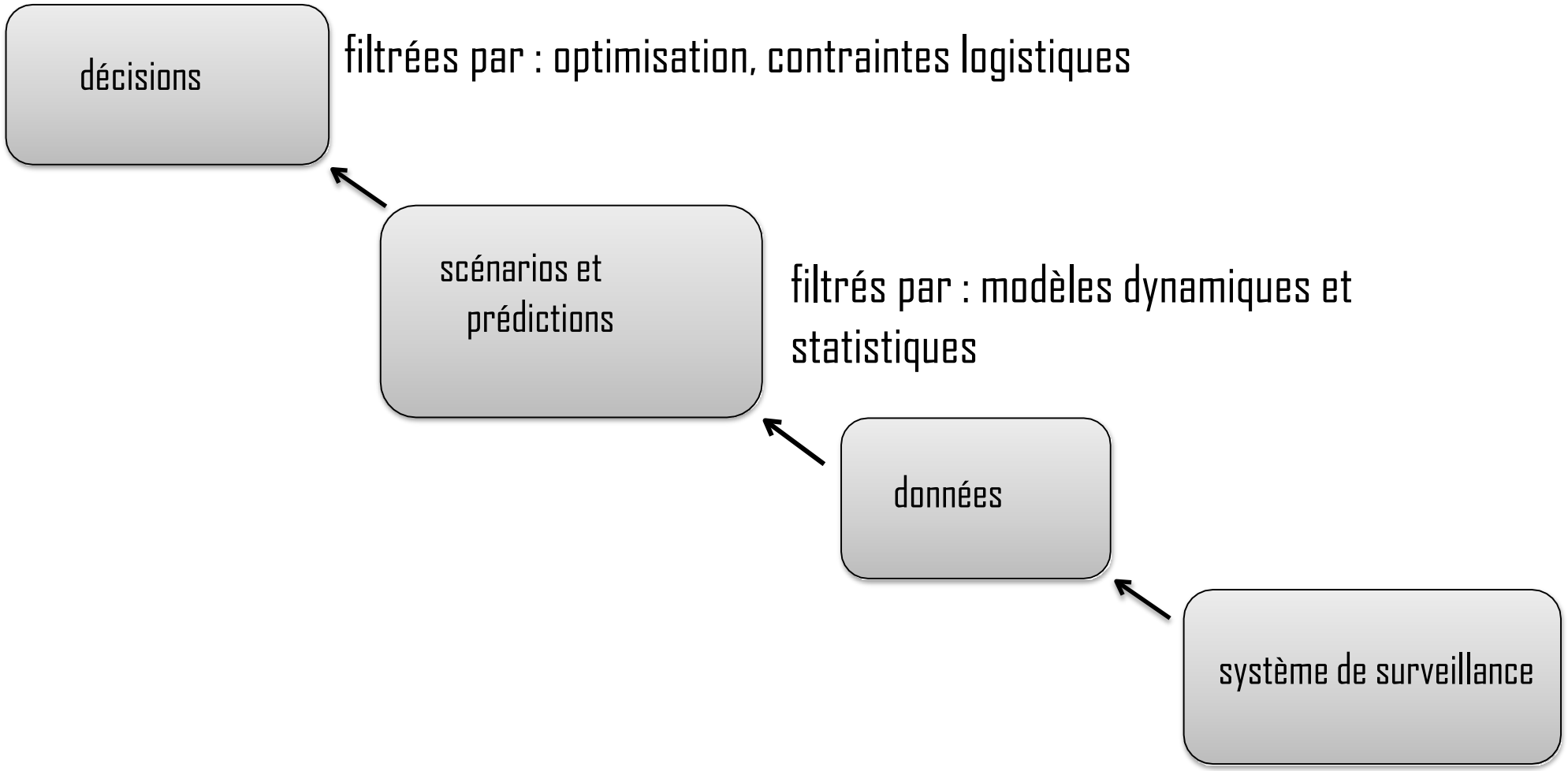
Model calibration. Model-projected (**a**) cumulative and (**b**) annual cases of pulmonary TB (median: solid line; minimum/maximum: dashed lines) compared to surveillance data for the Kivalliq region of Nunavut. Results represent the 10 best-fit model realizations, assuming that 5% of respiratory contacts sufficient for transmitting TB occur within the community. Results are similar for 1% and 15% of respiratory contacts in the community

Tuite et al. 2017

Considérations importantes

1. On ne peut pas représenter parfaitement le monde réel au moyen d'une série d'équations.
   - valeurs des paramètres et hypothèses simplificatrices, hétérogénéité spatiale, stratégies d'atténuation concurrentes
2. Les modèles n'ont pas la capacité de déterminer si un scénario donné va se produire ou non.
3. Les modèles ont pour but de compléter l'expérience, l'expertise et le bon sens des intervenants de la santé publique
   - paysage en constante évolution (par. ex. tests de laboratoire, données de surveillance et biais de déclaration)

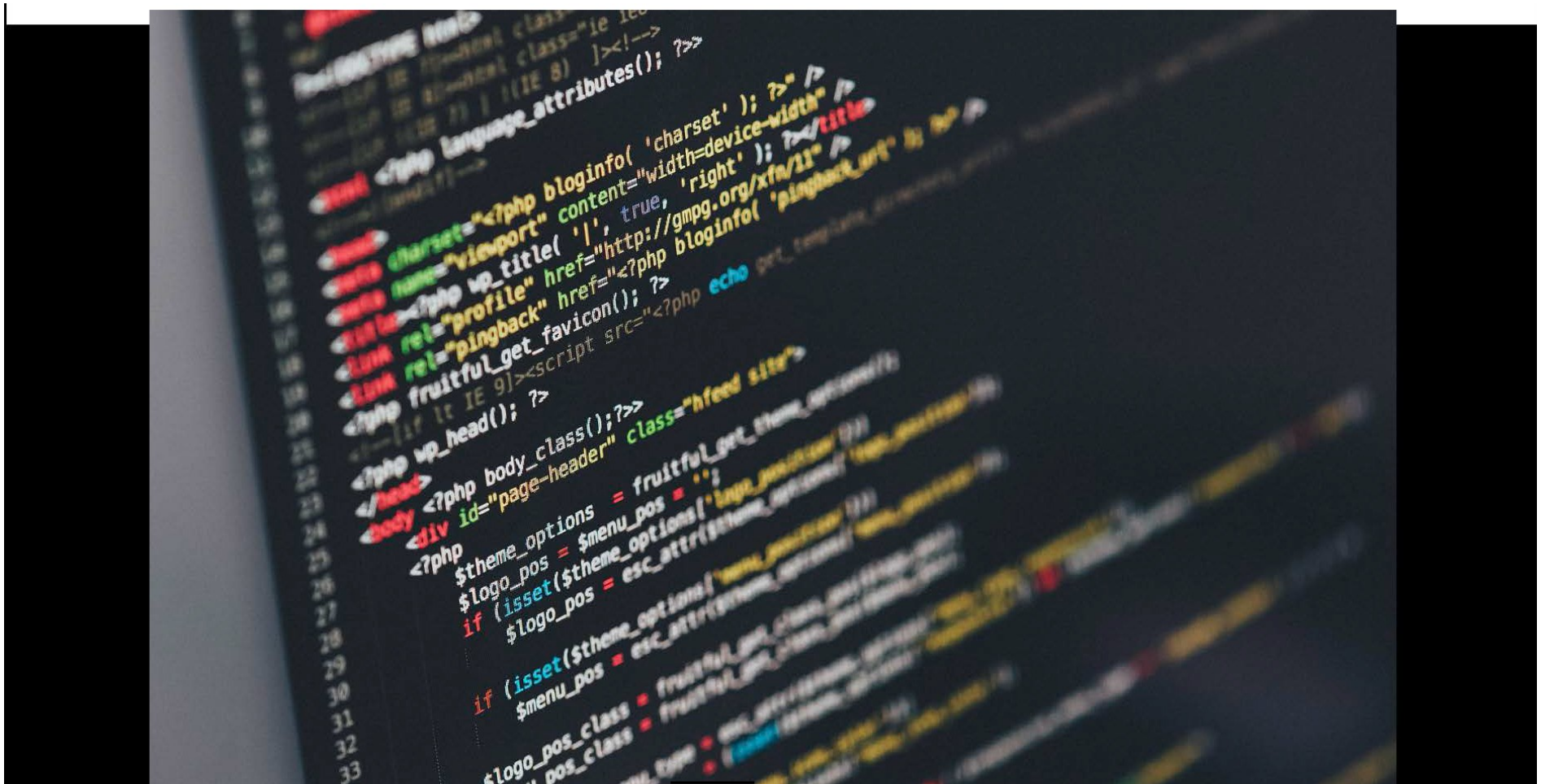
Un cadre décisionnel idéalisé



Adapté d'une diapositive de M. Lipsitch pendant la pandémie de SRAS (H1N1) de 2009

La prise de décision en temps de crise de santé publique

- Dans la plupart des cas, on ne dispose pas de données parfaites et il faut quand même prendre des décisions.



Définir nos rôles

Garnett et al. 2011

Modélisateurs

- Expliquer clairement les modèles.
- Démontrer de la rigueur dans l'assurance de la qualité.
- Fournir toute la documentation.
- Aspirer à l'excellence en matière de compétences communicationnelles et techniques.
- Fournir des analyses transparentes pouvant être reproduites par d'autres.

« Non-modélisateurs »

- Formuler les questions de manière systématique.
- Participer à l'exercice de modélisation.
- Bien tenir compte des difficultés techniques.
- Être conscient des exigences en matière de temps et de ressources.

UNIVERSITY of GUELPH

IMPROVE LIFE.

Contact : Amy Greer

agreer@uoguelph.ca
www.mathepilab.org
@amygreerkalisz