

Intérêt et limites de la modélisation en matière de gestion des épidémies

Par Laura TEMIME

Professeure, Laboratoire MESuRS, Conservatoire national des Arts et Métiers

Les modèles mathématiques sont très utiles pour bien comprendre et gérer le risque épidémique, comme l'a illustré leur usage lors de la pandémie de Covid-19. Utilisés depuis plus d'un siècle, ils permettent, en proposant une simplification de la réalité informée par des données, d'explorer une large gamme de scénarios hypothétiques. Cependant, leur bonne utilisation pour aider à la décision en santé publique suppose un travail en interaction avec les acteurs de terrain, la prise en compte des incertitudes et un effort de communication.

Contexte

L'épidémie de Sras en 2003, la pandémie grippale A/H1N1 en 2009, le MERS-CoV en 2012, Ebola et Zika autour de 2015, et puis, bien sûr, la pandémie de Covid-19 : ce début de XXI^e siècle a vu l'émergence de nombreux virus pathogènes représentant des menaces sérieuses pour la santé humaine à l'échelle planétaire. En parallèle, les infections bactériennes, que l'on pensait contrôlées grâce aux antibiotiques, sont de plus en plus complexes à traiter du fait des résistances à ces traitements et pourraient représenter la principale cause de décès dans le monde en 2050.

Face à cette situation, il est essentiel d'être capable, d'une part, de caractériser rapidement les risques associés à un pathogène émergent et, d'autre part, d'identifier les stratégies susceptibles de contrôler ces risques le plus efficacement possible. Cela implique notamment d'estimer les paramètres épidémiologiques clés, tels que le nombre de reproduction de base R_0 (c'est-à-dire le nombre moyen de cas secondaires générés par un unique cas index dans une population susceptible d'être infectée, un nombre caractérisant la contagiosité) ou les taux d'hospitalisation et de décès générés par les infections.

Cependant, les épidémies sont des phénomènes complexes qui ne sont que partiellement observés. Une part importante du processus épidémique reste souvent cachée, et les indicateurs disponibles sont bien souvent imparfaits (par exemple, les tests faux négatifs ou faux positifs). Se baser uniquement sur l'observation pour espérer mesurer directement les paramètres épidémiologiques est donc délicat, voire impossible.

La modélisation épidémique

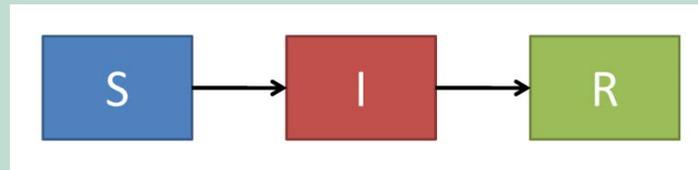
Un bref historique

Pour mieux comprendre les phénomènes non linéaires en jeu dans le déclenchement et la propagation des épidémies, les approches de modélisation mathématique sont des outils précieux, qui ont pris une importance croissante au cours des dernières décennies (Anderson et May, 1992).

Dès le XVIII^e siècle, Daniel Bernoulli, médecin, physicien et mathématicien, avait analysé la mortalité causée par la variole et évalué l'impact de la « variolisation ». Mais, c'est Hamer, qui, en 1906, a introduit l'idée, lors d'une épidémie de rougeole, que le nombre de nouveaux cas pouvait être estimé à partir de celui des personnes susceptibles d'être infectées dans une population, du nombre de personnes contagieuses et d'un coefficient – le « taux de contacts effectifs » – qui dépend de la contagiosité de la maladie et du nombre de contacts entre les individus (Hamer, 1906). Précédant les travaux de Ross, puis ceux de Kermack et McKendrick dans les années 1930 (Kermack et McKendrick, 1927), il fonda ainsi les bases de l'approche mathématique des maladies transmissibles, qui constituent encore aujourd'hui un domaine d'application privilégié de la modélisation en épidémiologie.

Avant même la survenue de la pandémie de Covid-19, l'aide à la décision dans la gestion du risque épidémique a grandement bénéficié de cette approche, comme en témoignent nombre de publications dans des revues majeures, telles que *Nature* ou *Science* : stratégies de contrôle d'une pandémie grippale (Ferguson, Fraser *et al.*, 2004) ou d'Ebola (Pandey, Atkins *et al.*, 2014), étude en temps réel de l'épidémie de SARS (Lipsitch, Cohen *et al.*, 2003), impact potentiel d'une attaque bioterroriste (Eubank, Guclu *et al.*, 2004), etc.

Le SIR, le modèle compartimental déterministe



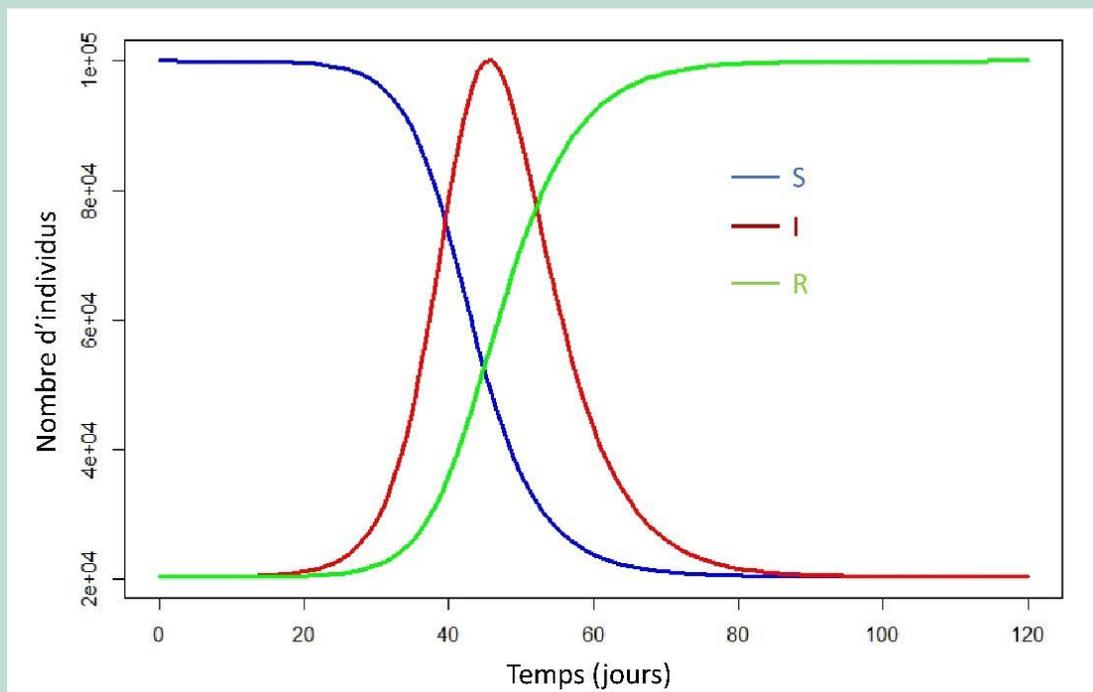
À l'instant t , $S(t)$ représente le nombre d'individus susceptibles d'être infectés, $I(t)$ le nombre d'individus infectés et contagieux et $R(t)$ le nombre d'individus guéris et donc immunisés. La phase infectieuse est supposée coïncider parfaitement avec la phase d'infection (pas de période d'incubation), et l'immunité est supposée être acquise à vie. Les naissances, les décès et les migrations de populations sont des éléments négligés, la population totale $N=S+I+R$ est donc supposée constante.

L'évolution temporelle des trois populations est alors régie par les équations différentielles suivantes :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\frac{\beta \cdot S \cdot I}{N} \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta \cdot S \cdot I}{N} - \gamma \cdot I \\ R = N - S - I \end{cases}$$

Le paramètre β représente le taux de contacts effectifs, lequel reflète à la fois l'intensité des contacts entre les individus dans la population et la contagiosité de l'agent pathogène ; le paramètre γ représente, quant à lui, le taux de guérison, qui est égal à l'inverse de la durée moyenne de la phase infectieuse.

Une sortie du modèle pour une population totale de 100 000 personnes peut se traduire ainsi :



Les grands principes mathématiques

Les modèles mathématiques utilisés pour la gestion des épidémies reposent historiquement sur un cadre dit « compartimental », dans lequel la population est donc répartie en différents compartiments, en fonction du statut de chaque individu. Ainsi, dans le modèle

classique « SIR », les individus peuvent être classifiés comme susceptibles (S), infectieux (I) ou rétablis (R) (Anderson et May, 1992). Le modèle va alors décrire, de manière dynamique, les flux d'individus entre ces différents compartiments, afin de prédire l'évolution temporelle des effectifs S, I et R (voir l'Encadré ci-dessus).

Ces modèles peuvent évidemment être complexifiés pour tenir compte des caractéristiques de l'agent infectieux étudié (existence d'une phase d'incubation, immunité temporaire, possibilité d'être vacciné, etc.). Cela revient à ajouter des compartiments. Il est également possible de tenir compte dans ces modèles de l'aléatoire (modèles stochastiques).

Enfin, avec les progrès de la puissance de calcul informatique, se développent de plus en plus des variantes individu-centrées de ces modèles, dans lesquelles le devenir de chaque individu de la population est explicitement modélisé.

Intérêt de la modélisation : un exemple s'inscrivant dans le cadre de la gestion de la pandémie de Covid-19

Les établissements de soins ont été très lourdement impactés par la pandémie de Covid-19. Au-delà des hôpitaux de soins aigus dont l'organisation a été bouleversée par la lourde charge liée à l'hospitalisation massive de patients Covid, les établissements de soins de suite et de longue durée (EHPADs, hôpitaux psychiatriques, centres de rééducation...) se sont également avérés très vulnérables. En effet, les patients et les résidents de ces établissements ont besoin de soins continus impliquant un contact rapproché avec le personnel. Ils vivent en outre en communauté et sont généralement âgés et multi-morbides, ce qui les expose à un risque élevé de contracter le virus et de présenter des formes graves de la Covid-19. Les personnels, de leur côté, peuvent être infectés par le virus et le transmettre lors de leurs interactions quotidiennes avec les résidents et leurs collègues, du fait de mesures d'hygiène et de prévention des infections souvent mal respectées.

Cela s'est traduit par de nombreux *clusters* de cas nosocomiaux. Une étude récente réalisée dans les hôpitaux britanniques a estimé que 95 000 à 167 000 patients y auraient été contaminés (Cooper, Evans *et al.*, 2021). Quant aux établissements de soins de longue durée, ils auraient été le site de la majorité des décès : jusqu'à 66 % dans certains pays européens, et plus de 50 % aux États-Unis (Lau-Ng, Caruso *et al.*, 2020 ; Team, Danis *et al.*, 2020).

Dans ce contexte, la modélisation s'est avérée un outil très utile pour aider à gérer le risque de Covid-19 nosocomial. À l'échelle internationale, plusieurs groupes ont proposé des modèles restituant la propagation du Sras-CoV-2 dans les établissements de soins. Les principales questions abordées par le biais de ces modèles étaient celles relatives à l'optimisation des stratégies de dépistage et de l'organisation des établissements. Toutefois, au fil du temps, les modèles ont pu être adaptés pour tenir compte de l'évolution de la situation épidémique internationale et de celle des outils thérapeutiques (par exemple, les vaccins) ou non thérapeutiques (par exemple, les tests antigéniques) disponibles.

Ainsi, des travaux de modélisation ont permis d'estimer le risque d'infection pour les patients, mais aussi pour les soignants, lequel est potentiellement plus élevé qu'en communauté (Temime, Gustin *et al.*, 2021 ;

Shirreff, Zahar *et al.*, 2022). La modélisation a aussi permis de mettre en évidence les avantages :

- d'un dépistage périodique des personnels et des patients ou des résidents des établissements de soins (Smith, Duval *et al.*, 2020 ; Smith, Duval *et al.*, 2022) ;
- d'une limitation des partages de personnels entre les services, de l'intervention des soignants auprès de plusieurs patients et de la rotation des personnels au niveau des plannings de gardes (Kluger, Aizenbud *et al.*, 2020 ; Oodally, Hammami *et al.*, 2021) ;
- ou encore de la vaccination des patients et des personnels (Lasser, Zuber *et al.*, 2021).

Limites et enjeux des modèles épidémiques

La pertinence des modèles pour l'action

Comme indiqué précédemment, l'un des principaux objectifs des modèles épidémiques est d'aider à la prise de décision dans la gestion des épidémies. Cependant, pour que les modèles proposés soient pertinents pour l'action, il faut, d'une part, une bonne adéquation entre les questions qu'ils abordent et celles qui préoccupent réellement les acteurs de terrain et, d'autre part, une véritable reconnaissance de leur utilité par ces mêmes acteurs.

Sur le premier point, l'exemple du Covid nosocomial évoqué dans la partie précédente permet d'illustrer un certain déséquilibre entre les questions étudiées et les préoccupations réelles des soignants. En particulier, l'efficacité des équipements de protection, notamment celle des masques, a rarement été explorée sous l'angle de la modélisation. Du point de vue des modélisateurs, simuler l'impact d'un masque ne nécessitait pas forcément le développement d'un modèle complexe ; celui-ci était par ailleurs rendu très incertain en raison de la faible quantité de données disponibles pour informer correctement sur l'incidence réelle des masques sur la réduction du taux de transmission. Cependant, sur le terrain, décider si des masques doivent être utilisés en fonction des différents types d'interactions, savoir quels types de masques doivent être utilisés et comment et à qui il faut les attribuer en priorité quand les ressources sont limitées, sont autant de questions qui peuvent être de la plus haute importance en période de crise sanitaire.

Sur le second point, on observe que malgré leur vocation à être une aide à la décision, la grande majorité des modèles sont peu ou pas utilisés en pratique. Ce lien limité entre les résultats de la modélisation et leur traduction sur le terrain peut avoir plusieurs origines. Tout d'abord, la technicité trop élevée des articles sur la modélisation publiés dans des revues spécialisées peut les rendre inaccessibles aux acteurs de terrain. Par ailleurs, en dépit d'une attention accrue portée à la modélisation au cours des dernières années, une partie de la communauté médicale s'intéresse encore peu à celle-ci, considérant ses résultats comme trop théoriques et déconnectés du terrain.

Intégration des données

La question des données et de leur intégration dans les modèles est fondamentale. Pour être crédibles et utilisables, les modèles doivent s'appuyer sur des données observées. Mais cela se heurte à plusieurs problématiques.

Tout d'abord, bien souvent, les phénomènes épidémiologiques ne sont observés que partiellement, les données disponibles sont donc parcellaires et parfois biaisées. C'est, par exemple, le cas des données sur la dynamique épidémique de la Covid-19 en population française issues des résultats de tests, dès lors que ces tests peuvent se traduire par des faux positifs ou des faux négatifs, et que beaucoup de personnes ne se testent pas... Les modèles se doivent de tenir compte de ces limites lorsqu'ils utilisent les données. Pour cela, le recours systématique aux analyses de sensibilité et d'incertitude est fondamental.

Par ailleurs, les modélisateurs font face aujourd'hui à un véritable déluge de données issues de différentes sources : données épidémiologiques, bien sûr, mais aussi données sur les comportements et les déplacements des individus, données génomiques, etc. L'intégration de toutes ces données dans les modèles nécessite parfois de développer des cadres d'analyse différents de ceux utilisés classiquement. Elle peut aussi poser des problèmes éthiques.

Communication sur les résultats issus des modèles

Bien communiquer sur les résultats des travaux de modélisation est fondamental si l'on veut qu'ils soient utiles. Néanmoins, cela est compliqué pour diverses raisons.

Les modèles sont bien souvent considérés comme trop simplificateurs, ce qui les rendrait peu réalistes. Néanmoins, si leur simplicité ne permet pas de produire des prédictions réelles, cette caractéristique des modèles épidémiques est précisément ce qui fait leur utilité, car elle permet d'explorer plus facilement différents scénarios hypothétiques et d'en évaluer scientifiquement les bénéfices relatifs.

De plus, il peut arriver que les projections effectuées à un moment donné par des modèles s'avèrent, *a posteriori*, divergentes par rapport à la réalité. Cela ne remet pas forcément en cause la validité du modèle, dans la mesure où les projections qui avaient été fournies résultaient de scénarios simplifiés qui peuvent ne plus correspondre aux évolutions réelles de la situation : changement de comportement de la population, évolution du climat, etc.

Les modélisateurs doivent veiller à soigner leur communication sur ces éléments lorsqu'ils interagissent avec le public, les médias, les professionnels de la santé et les décideurs, non seulement pour des raisons d'exactitude scientifique mais aussi pour renforcer la culture scientifique.

Conclusion

Comme l'ont bien illustré les commentaires sur la modélisation entendus pendant la pandémie de Covid-19, la perception des modèles épidémiques est très variable. Certains évoquent une grande défiance vis-à-vis des « prédictions » effectuées, tandis que d'autres voient les modèles comme une réponse possible à tous les problèmes. Ces deux points de vue opposés sont bien entendu tout aussi faux l'un que l'autre. Les modèles ne visent qu'à nous aider à appréhender l'éventail des options qui s'offre à nous, en nous informant sur les conséquences potentielles associées à certains choix qui pourraient être faits. Le choix lui-même reste une décision politique.

Afin de maximiser l'utilité de la modélisation, des interactions étroites entre les acteurs de terrain (cliniciens, décideurs...) et les modélisateurs sont nécessaires. Elles doivent permettre de traiter les questions les plus pertinentes qui se posent sur le terrain et générer des résultats accessibles qui puissent être considérés comme réalistes et facilement applicables.

Références bibliographiques

- ANDERSON R. M. & MAY R. M. (1992), *Infectious diseases of humans: dynamics and control*, Oxford university press.
- COOPER B., EVANS S., JAFARI Y., PHAM T. M., LIM C., PRITCHARD M., POPE D., HALL V., STIMSON J. & EYRE D. (2021), "The burden and dynamics of hospital-acquired Sars-CoV-2 in England".
- EUBANK S., GUCLU H., KUMAR V. S., MARATHE M. V., SRINIVASAN A., TOROCZKAI Z. & WANG N. (2004), "Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks", *Nature* 429(6988), pp. 180-184.
- FERGUSON N. M., FRASER C., DONNELLY C. A., GHANI A. C. & ANDERSON R. M. (2004), "Public health. Public health risk from the avian H5N1 influenza epidemic", *Science* 304(5673), pp. 968-969.
- HAMER W. (1906), "Epidemic disease in England. The milroy lectures", *Lancet* 1, pp. 733-739.
- KERMACK W. O. & MCKENDRICK A. G. (1927), "A contribution to the mathematical theory of epidemics", *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character* 115(772), pp. 700-721.
- KLUGER D. M., AIZENBUD Y., JAFFE A., PARISI F., AIZENBUD L., MINSKY-FENICK E., KLUGER J. M., FARHADIAN S., KLUGER H. M. & KLUGER Y. (2020), "Impact of healthcare worker shift scheduling on workforce preservation during the Covid-19 pandemic", *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 41(12), pp. 1443-1445.
- LASSER J., ZUBER J., SORGER J., DERVIC E., LEDEBUR K., LINDNER S. D., KLAGER E., KLETECKA-PULKER M., WILLSCHKE H., STANGL K., STADTMANN S., HASLINGER C., KLIMEK P. & WOCHLE-THOMA T. (2021), "Agent-based simulations for protecting nursing homes with prevention and vaccination strategies", *J. R. Soc. Interface* 18(185): 20210608.
- LAUNG R., CARUSO L. B. & PERLS T. T. (2020), "Covid-19 Deaths in Long-Term Care Facilities: A Critical Piece of the Pandemic Puzzle", *J. Am. Geriatr. Soc.* 68(9), pp. 1895-1898.
- LIPSITCH M., COHEN T., COOPER B., ROBINS J. M., MA S., JAMES L., GOPALAKRISHNA G., CHEW S. K., TAN C. C., SAMORE M. H., FISMAN D. & MURRAY M.

(2003), "Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome", *Science* 300(5627), pp. 1966-1970.

OODALLY A., HAMMAMI P., REILHAC A., GUÉRINEAU DE LAMÉRIE G., OPATOWSKI L. & TEMIME L. (2021), "Hospital-level work organization drives the spread of Sars-CoV-2 within hospitals: insights from a multi-ward model", *medRxiv*. 2021.2009.2009.21262609.

PANDEY A., ATKINS K. E., MEDLOCK J., WENZEL N., TOWNSEND J. P., CHILDS J. E., NYENSWAH T. G., NDEFFO-MBAH M. L. & GALVANI A. P. (2014), "Strategies for containing Ebola in West Africa", *Science* 346(6212), pp. 991-995.

SHIRREFF G., ZAHAR J. R., CAUCHEMEZ S., TEMIME L. & OPATOWSKI L. (2022), "Measuring Basic Reproduction Number to Assess Effects of Nonpharmaceutical Interventions on Nosocomial SARS-CoV-2 Transmission", *Emerg. Infect. Dis.* 28(7).

SMITH D. R. M., DUVAL A., POUWELS K. B., GUILLEMOT D., FERNANDES J., HUYNH B. T., TEMIME L. & OPATOWSKI L. (2020), "Optimizing Covid-19 surveillance in long-term care facilities: a modelling study", *BMC Med.* 18(1): 386.

SMITH D. R. M., DUVAL A., ZAHAR J. R., OPATOWSKI L. & TEMIME L. (2022), "Rapid antigen testing as a reactive response to surges in nosocomial Sars-CoV-2 outbreak risk", *Nat. Commun* 13(1): 236.

ECDC PUBLIC HEALTH EMERGENCY TEAM – DANIS K., FONTENEAU L., GEORGES S., DANIAU C., BERNARD-STOECKLIN S., DOMEGAN L., O'DONNELL J., HAUGE S. H., DEQUEKER S., VANDAELE E., VAN DER HEYDEN J., RENARD F., SIERRA N. B., RICCHIZZI E., SCHWEICKERT B., SCHMIDT N., ABU SIN M., ECKMANNS T., PAIVA J. A. & SCHNEIDER E. (2020), "High impact of Covid-19 in long-term care facilities, suggestion for monitoring in the EU/EEA, May 2020", *Euro Surveill.* 25(22).

TEMIME L., GUSTIN M. P., DUVAL A., BUETTI N., CREPEY P., GUILLEMOT D., THIEBAUT R., VANHEMS P., ZAHAR J. R., SMITH D. R. M. & OPATOWSKI L. (2021), "A Conceptual Discussion About the Basic Reproduction Number of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Healthcare Settings", *Clin. Infect. Dis.* 72(1), pp. 141-143.