

## **Rapport d'analyse de l'épidémie COVID-19**

### **Analyse prédictive de l'épidémie COVID-19 en Belgique en date du 10 avril 2020**

#### *Démarche méthodologique et projections*

**Jean Vanderpas, Michèle Dramaix, Yves Coppieters**

Ce rapport d'analyse est destiné à présenter une démarche méthodologique, sur base du suivi épidémiologique quotidien de l'épidémie en Belgique. Il offre tant un cadre pédagogique pour expliquer la manière de calculer les modèles de prédiction qu'une bonne vision de l'épidémie (au 10 avril 2020) et pour les jours qui suivront.

Ce document peut être référencé de la manière suivante :

Vanderpas J, Dramaix M, Coppieters Y. Analyse prédictive de l'épidémie COVID-19 en Belgique en date du 10 avril 2020. Démarche méthodologique et projections. Rapport n° I d'analyse COVID-19. Ecole de santé publique, Université libre de Bruxelles (ULB), Bruxelles, avril 2020.



Ecole de Santé Publique

Université libre de Bruxelles (ULB)

Route de Lennik, 808

CP 591

1070 Bruxelles

Tél : 02.555.40.67 - Fax : 02.555.40.49

Email : [yves.coppieters@ulb.be](mailto:yves.coppieters@ulb.be)

<https://esp.ulb.be/>

## Table des matières

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introduction .....                                                           | 4  |
| 2. Analyse prédictive .....                                                     | 5  |
| 2.1. Avant la mise en place du confinement (20-02-2020 – 18-03-2020).....       | 6  |
| 2.2. A partir de la mise en place du confinement (18 mars 2020 au 9 avril 2020) | 11 |
| 3. Conclusion .....                                                             | 14 |
| 3.1. A propos du déconfinement .....                                            | 15 |
| 4. Références.....                                                              | 16 |

## 1. Introduction

Pour suivre l'évolution d'une épidémie, on utilise les données journalières (de cas, d'hospitalisation, etc.) pour analyser les tendances et proposer des modèles d'analyses prédictives [1, 2, 3]. Plusieurs facteurs sont à prendre en compte afin d'arriver à l'élaboration de modèle de propagation ou de prédiction comme par exemple le taux d'infection, le nombre de cas cumulés, etc. [4, 5]. Ces modèles sont de plus en plus difficiles à mettre en œuvre compte tenu du nombre de variables à prendre en compte comme la situation géographique, les moyens sanitaires, la fréquence de contact entre différentes personnes...etc.

Il existe différents modèles qui peuvent être utilisés, dont les modèles de Bernoulli, Reed-Frost et SEIR ou SIR [1].

Notre analyse s'appuie essentiellement sur le modèle SEIR :

- S : personnes susceptibles d'être infectées.
- E : Personnes exposées en phase de latence (période entre la contamination et la contagiosité).
- I : personnes infectées et contagieuses (après la période de latence).
- R : personnes retirées, c'est-à-dire immunisées ou décédées et retirées du groupe de la chaîne de transmission.

Le modèle SEIR permet de modéliser la propagation d'un virus au sein d'une population ainsi que de déterminer le taux d'immunisation permettant de stopper la propagation du virus. L'utilisation de ces modèles à des fins prédictives, ou en outil de support aux décideurs de santé publique, nécessite que les paramètres inclus dans les modèles soient estimés à partir de données réelles.

Les données sont éditées journalièrement par Sciensano, l'Institut belge de santé publique, et qui est responsable du suivi épidémiologique de l'épidémie de COVID-19. Les données recueillies peuvent aider les chercheurs à mesurer la dynamique de l'épidémie, aider à anticiper différents scénarios et à élaborer des mesures possibles pour freiner la propagation du virus.

Ces données sont disponibles sur : <https://epistat.wiv-isp.be/Covid/>

L'objectif de ce rapport est :

- Présenter une analyse prédictive de l'épidémie en cours basée sur l'analyse SEIR à l'aide d'un outil d'analyse d'équations différentielles Berkeley-Madonna [6] ;
- Décrire chaque étape d'analyse et la manière dont les différents facteurs sont calculés ;
- Utiliser ces données comme outil d'aide à la décision et proposer des recommandations en regard des évolutions prédictives calculées.

## 2. Analyse prédictive

La propagation d'un agent infectieux au sein d'une population est un processus dynamique : les effectifs d'individus sains et malades évoluent dans le temps, en fonction des contacts au cours desquels cet agent passe d'un individu infecté à un individu sain non immunisé, l'infectant à son tour [4, 5]. Un tel phénomène peut être étudié en le modélisant par des équations différentielles et en déterminant son comportement à travers la résolution numérique de ces équations [2, 7].

L'épidémie se propage par les contacts entre les individus infectés et les individus sains. Le nombre de ces contacts est proportionnel à  $S$  et à  $I$ , effectifs respectifs des populations d'individus sains et infectés. Les malades guérissent en moyenne au bout d'un temps qui dépend essentiellement de la virulence du pathogène et des facteurs de risque modifiables (obésité, cancer) ou non modifiables (âge, sexe) du patient : ils sont alors immunisés et ne peuvent plus, ni infecter d'autres personnes, ni être réinfectés.

À chaque compartiment est associée une variable d'état :  $S$ ,  $E$ ,  $I$  et  $R$ .

Il s'agit maintenant d'écrire un système d'équations différentielles qui relie la dérivée des fonctions,  $dS(t)/dt$ ,  $dE(t)/dt$ ,  $dI(t)/dt$  et  $dR(t)/dt$  aux fonctions elles-mêmes,  $S(t)$ ,  $E(t)$ ,  $I(t)$  et  $R(t)$ .

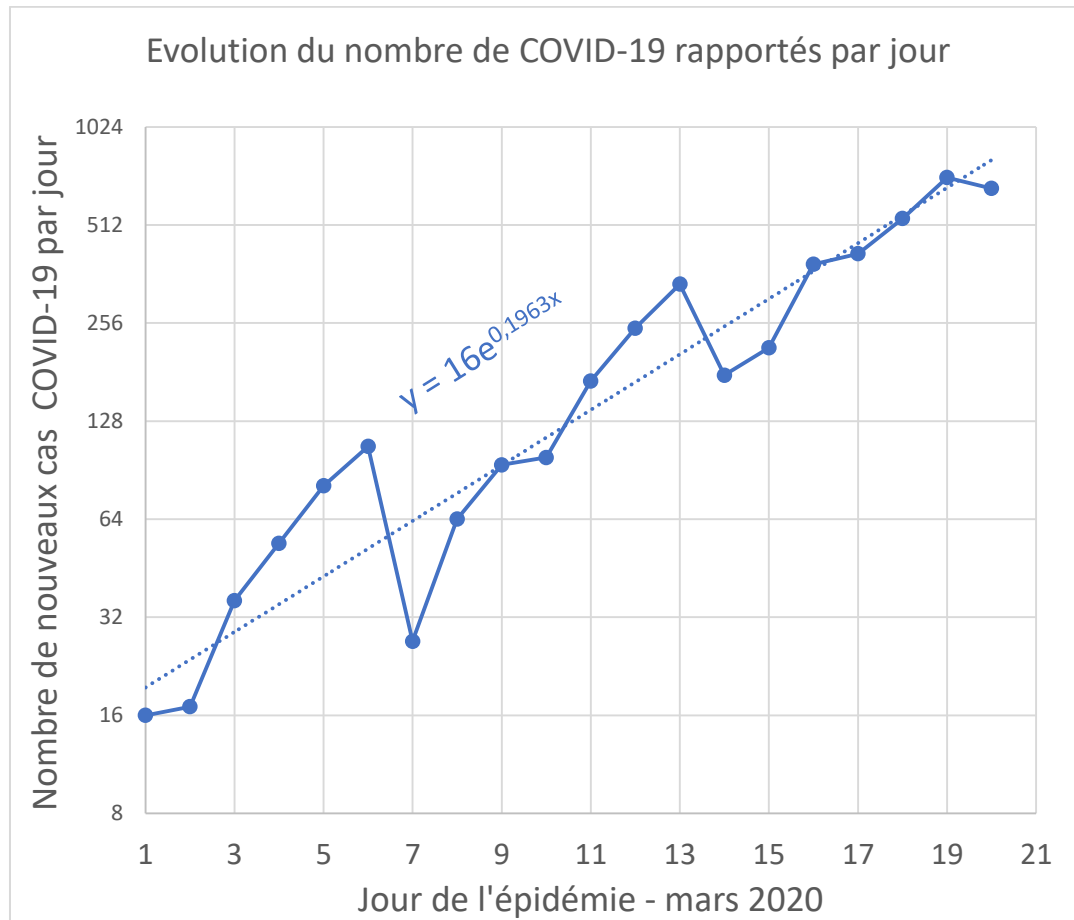
Les valeurs de  $S$ ,  $E$ ,  $I$  et  $R$  sont toujours positives et sans dimension (incidences cumulées) ; par contre, les valeurs  $S(t)$ ,  $E(t)$ ,  $I(t)$  et  $R(t)$  ont pour dimension l'inverse du temps ( $\text{jour}^{-1}$ ) (taux d'incidence).

Les résultats ci-dessous sont présentés :

- Avant la mise en place du confinement (soit du 01-03-2020 au 18-03-2020) ;
- A partir de la mise en place du confinement (du 18 mars 2020 au 9 avril 2020).

## 2.1. Avant la mise en place du confinement le 18 mars 2020<sup>1</sup>

Dans une première étape, le taux d'accroissement  $r$  de l'épidémie sur base du nombre quotidien de nouvelles infections renseignés par Sciensano est calculé.



**Figure 1.** Evolution du taux d'incidence quotidien des cas rapportés de COVID-19 en Belgique (échelle logarithmique) en fonction du jour de l'épidémie. Source : Sciensano.

La figure 1 montre une évolution exponentielle (échelle logarithmique) avec un taux d'accroissement  $r = 0,1963/\text{jour}$  du nombre de nouveaux cas COVID-19 entre le 1<sup>er</sup> mars 2020 (premier jour des COVID-19 enregistrés sur la base de données Sciensano en open access [8] ) et le 20 mars 2020. Le temps de doublement  $T_d$  vaut :

$$T_d = \ln(2)/r = 3,53 \text{ jours}$$

[Équation 1.]

Sur base des données cliniques, la phase d'incubation du COVID-19 est, en moyenne, de 4,2 jours et la phase d'infection / contagiosité est, en moyenne, de 10 jours ; le temps de génération  $T_g$  (aussi appelé serial time [9]) vaut :

<sup>1</sup> La base de données Sciensano est datée en fonction de la date de rapportage des informations (Jour + 1 par rapport à la date de l'évènement). Dans les figures, ce sont les dates de rapportage qui sont mentionnées.

$$T_g = (T_{\text{incubation}} + (T_{\text{contagiosité}}/2)) = 4,2 \text{ jours} + 5 \text{ jours} = 9,2 \text{ jours} \quad [\text{Équation 2.}]$$

La relation entre le taux d'accroissement  $r$  au début d'une phase exponentielle permet d'estimer le *basic reproductive number*  $R_0$  (nombre de cas secondaires à partir d'un cas index au début d'une épidémie sur la durée de contagiosité) :

$$r = (R_0 - 1)/T_g \rightarrow R_0 = (r * T_g) + 1 = (0.1963 * 9,2) + 1 = 2,81 \quad [\text{Équation 3.}]$$

Ce basic reproductive number  $R_0$  est dans l'ordre de grandeur de celui calculé lors de l'épidémie de Wuhan ( $R_0$  Wuhan = 2.74) [10].

Dans une deuxième étape, les coefficients de transition entre différentes phases de l'infection sont estimés sur base des données cliniques, et ensuite, ces valeurs estimées sont introduites dans un logiciel de résolution d'équations différentielles en vue d'optimiser la concordance entre les données observées du nombre d'infections COVID-19 et le modèle SEIR :

|              |          |                      |   |          |   |         |
|--------------|----------|----------------------|---|----------|---|---------|
| Susceptibles | →        | Expectants (latents) | → | Infectés | → | Retirés |
|              | $\sigma$ |                      |   | $\beta$  |   | $u$     |

$\sigma$  = coefficient de transition de Susceptible à Exposés (latent)  
(estimation sur base de la clinique : durée de latence pré-contagiosité  $\approx$  durée d'incubation pré-symptomatique = 4,2 jours en moyenne,  $\sigma \approx 1/4 = 0.23815$ )

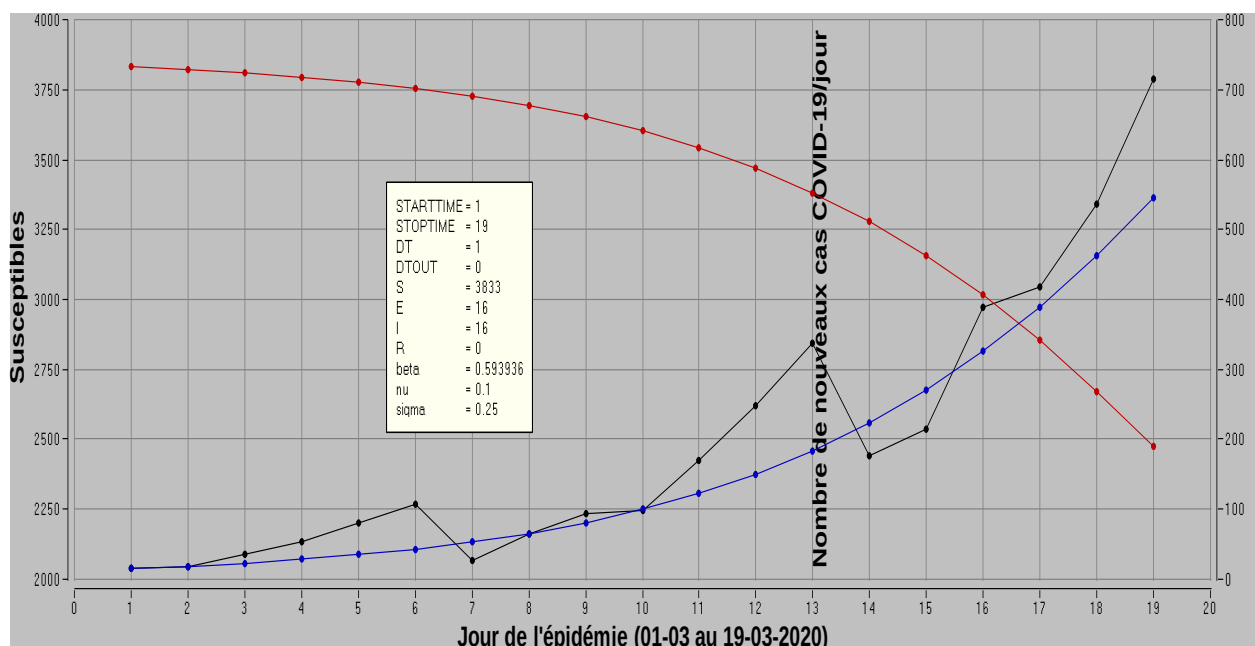
$\beta$  = force d'infection = coefficient de transition de Exposés (latent) à Infecté  
(voir infra équation [4] pour calcul à partir des données observées et estimation optimisée à partir de résolution d'équations différentielles à l'aide du programme Berkeley-Madonna)

$u$  = coefficient de transition de Infecté à Retrait de l'infection (immunisé ou décédé)  
(estimation sur base de la clinique : durée des symptômes vaut 10 jours en moyenne,  $u = 1/10 = 0.10$ )

$S_0$  = effectif de la population susceptible au temps 0  
(par définition, cette valeur est  $\geq$  à l'incidence cumulée de sujets infectés rapportés jusqu'à un temps déterminé, soit 3833 sujets rapportés comme ayant été infectés par le COVID-19 pendant la période de pré-confinement entre le Jour 0 et le Jour 19 de l'épidémie)

Dans ce modèle, le nombre total de sujets  $N = S + E + I + R$  reste constant et, en cas de nouvelle infection si l'on soustrait un sujet infecté qui est le cas index  $N = S_0 - 1$ .

La figure suivante permet d'obtenir à l'aide d'un logiciel une estimation de la valeur de la force d'infection  $\beta$  à partir des paramètres estimés de  $S_0$ ,  $\nu$  et  $\sigma$  en ajustant une courbe théorique du nombre d'infections COVID-19 attendues à l'évolution réelle du nombre d'infections COVID-19 rapportées.



**Figure 2.** Evolution du nombre de sujets susceptibles (courbe rouge) et du nombre quotidien de COVID-19 rapportés (en noir) avant la mise en place du confinement au 18-01-2020 (cas rapportés entre le 01-03-2019 et le 19-03-2020).  $S_0$  estimé = 3833. En bleu foncé : évolution modélisée du nombre quotidien de nouveau cas infectés (taux d'incidence quotidienne).

Les valeurs de  $S_0$ ,  $\sigma$ ,  $\nu$  ont été fixées a priori sur base des données cliniques. La valeur  $\beta$  a été obtenue par résolution itérative optimisée des équations différentielles par le logiciel Berkeley-Madonna à partir d'une valeur initiale de 0,34/jour afin d'ajuster au mieux la courbe modélisée à la courbe observée. Valeur  $\beta$  optimisée : 0.593936.

Sur base du modèle, l'évolution de l'épidémie COVID-19 attendue peut être modélisée s'il n'y avait pas eu de confinement. L'hypothèse est que les paramètres établis avant la date de confinement sont maintenus au-delà du 18 mars 2020. Comme l'effectif de population initiale susceptible est inconnue, nous partons des hypothèses suivantes :

- $S_0$  Hypothèse minimaliste : tous les cas de COVID-19 sont rapportés par Sciensano : sur base des 20 milliers de cas enregistrés au 6 avril 2020, sur l'entièreté de la période d'épidémie, le nombre de cas attendus sur toute la période de l'épidémie correspond à au moins 30 000 personnes, toutes susceptibles au temps 0
- $S_0$  Hypothèse maximaliste : les cas rapportés par Sciensano représentent un cinquième des cas réels. Il y aurait donc 150 000 cas susceptibles au temps 0 dans la population belge (soit environ 1,3 % de la population générale de 11,3 millions d'habitants).

Une estimation hypothétique intermédiaire comprenant un effectif  $S_0 = 90\,000$  a été ajoutée.

Le tableau 1 montre, à politique inchangée, en absence de politique de confinement, le jour du pic et son taux d'incidence quotidienne de patients infectés rapportés.



Tableau 1. Points remarquables sous l'hypothèse d'absence de confinement après le 18 mars 2020 en supposant que l'épidémie ait maintenu sa force d'infection  $\beta$  identique dans 3 scénarios modélisés.

| Population susceptible présumée $S_0$ | Taux d'incidence quotidienne maximale de COVID-19 rapportés lors du pic de l'épidémie | Temps du pic attendu À partir du 1 <sup>er</sup> mars 2020 |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 30 000 patients                       | 1 086 cas/jour                                                                        | Jour 52 (21 avril 2020)                                    |
| 90 000 patients                       | 3 257 cas/jour                                                                        | Jour 57 (26 avril 2020)                                    |
| 150 000 patients                      | 5 422 cas/jour                                                                        | Jour 59 (28 avril 2020)                                    |

Le seuil de saturation des hôpitaux (estimé à 2 100 lits COVID-19) n'aurait pas été atteint dans le scénario le plus optimiste (pic de 1 086 cas/jour attendu au 21 avril 2020 si 30 000 personnes susceptibles au départ). Dans les deux autres scénarios, si la population susceptible est de 90 000 patients ou de 150 000 patients, le seuil de saturation des hôpitaux aurait été largement dépassé.

Dans les 3 scénarios, on constate aussi sur la figure 3 qu'au jour 90, l'épidémie est en train de s'achever, avec néanmoins au jour 90 un taux d'incidence quotidienne de COVID-19 n'étant pas nul, et témoignant la persistance d'une queue d'épidémie de cas d'infections au-delà de 90 jours (au-delà du 29 mai 2020), d'autant plus élevée que  $S_0$  est élevé au départ.

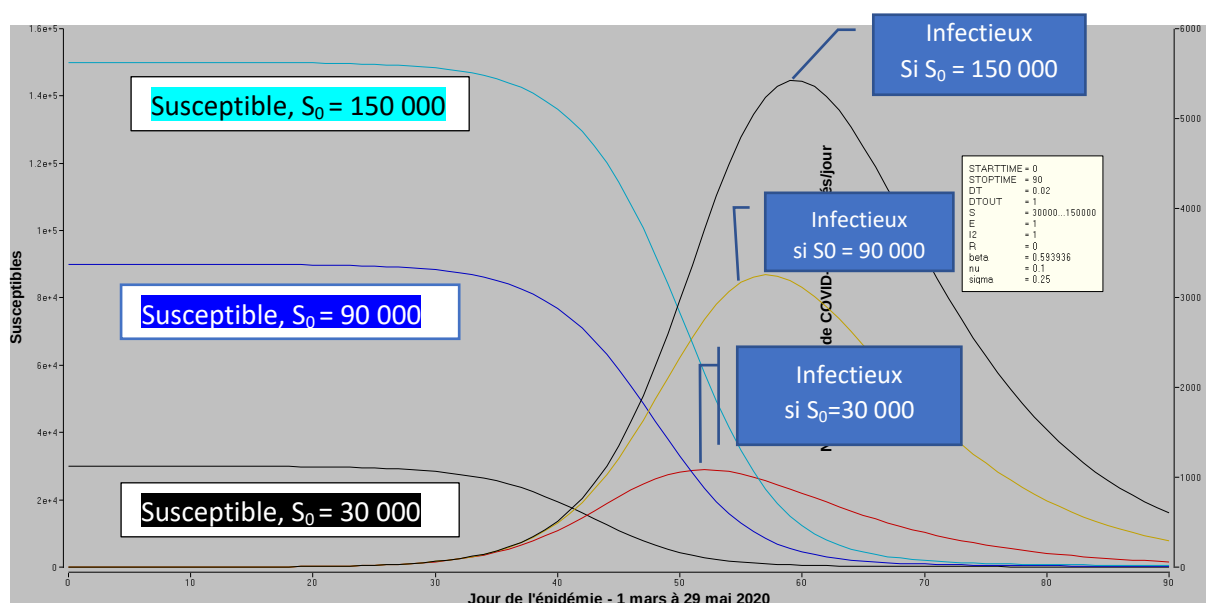


Figure 3. Evolution du nombre de cas COVID-19 en l'absence de confinement du Jour 0 = 1<sup>er</sup> mars 2020 au Jour 90 = 29 mai (sans confinement).

L'évolution **simulée** de l'épidémie COVID-19 est décrite suivant les mêmes paramètres que ceux de la figure 2, présents AVANT le confinement, sous l'hypothèse qu'il n'y ait pas eu de modification de ces paramètres (confinement) à partir du 18 mars 2020.

Trois scénarios sont envisagés, en partant d'une population initiale de sujets susceptibles  $S_0$  de 30 000 patients, 90 000 patients ou 150 000 patients. L'insert rectangulaire à droite de la figure mentionne les paramètres des coefficients de transition  $\beta$ ,  $\sigma$  et  $\nu$  ainsi que les valeurs initiales  $I_0$ ,  $E_0$ ,  $I_0$  et  $R_0$ . Seul  $S_0$  varie dans les 3 simulations.

Sur cette figure 3, la proportion de sujets susceptibles en fin d'épidémie ne tombe pas à zéro : celle-ci est définie par le symbole  $S_{\infty}$  : ce sont les sujets qui échappent à une première vague épidémique, et qui constituent un réservoir d'une seconde vague épidémique éventuelle en fonction de la réintroduction d'un nouveau sujet infecté (immigrants, voyageurs, aliment contaminé par le même virus comme à Wuhan). Tous paramètres restant constants au cours d'une épidémie, la proportion de sujets susceptibles  $S_{\infty} / S_0$  ayant échappé à l'infection est très faible (2,7 ‰, 2,8 ‰ et 3,0 ‰ pour chacun de 3 scénarios de  $S_0 = 90\,000$ ,  $S_0 = 60\,000$  et  $S_0 = 30\,000$ ).

Tableau 2. Point remarquable sous l'hypothèse d'absence de confinement au-delà du 18 mars 2020.

| Population susceptible présumée $S_0$ | Population susceptible $S_{\infty}$ attendue.<br>Définition $S_{\infty} : (S_{t+1} - S_t) < 1/\text{jour}$<br>( $S_{\infty}$ n'atteint jamais la valeur nulle) |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 150 000 susceptibles au temps 0       | 409 susceptibles au Jour 116 (24 juin 2020)                                                                                                                    |
| 90 000 susceptibles au temps 0        | 251 susceptibles au Jour 107 (15 juin 2020)                                                                                                                    |
| 30 000 susceptibles au temps 0        | 91 susceptibles au Jour 90 (29 mai 2020)                                                                                                                       |

Les données ci-dessus montrent que la proportion de sujets susceptibles en fin d'épidémie est dépendante de  $S_0$ . Cette proportion est étroitement dépendante, aussi, de la force d'infection  $\beta$  – le principal paramètre sur lequel on agit en mettant les gens en confinement. Comme le montre la figure 4, le pic d'infection (axe vertical) est étroitement dépendant de  $\beta$  : cette relation est intuitivement logique :  $\beta$  est la force d'infection, et plus la force d'infection est élevée, plus grand est le nombre d'infectés.

Ce graphique présente une autre donnée importante en relation avec le confinement : si on réduit la force d'infection  $\beta$ , on réduit le nombre d'infectés (axe vertical). Mais conjointement, on augmente nombre de  $S_{\infty}$ , c'est-à-dire le nombre de sujets susceptibles qui ont traversé la première vague épidémique sans être infecté. Ces sujets indemnes restent à la merci d'une seconde vague épidémique éventuelle. Il y a donc un effet paradoxal du confinement : a) on réduit le nombre d'infections ; on allonge la période de risque pour une proportion des sujets susceptibles.

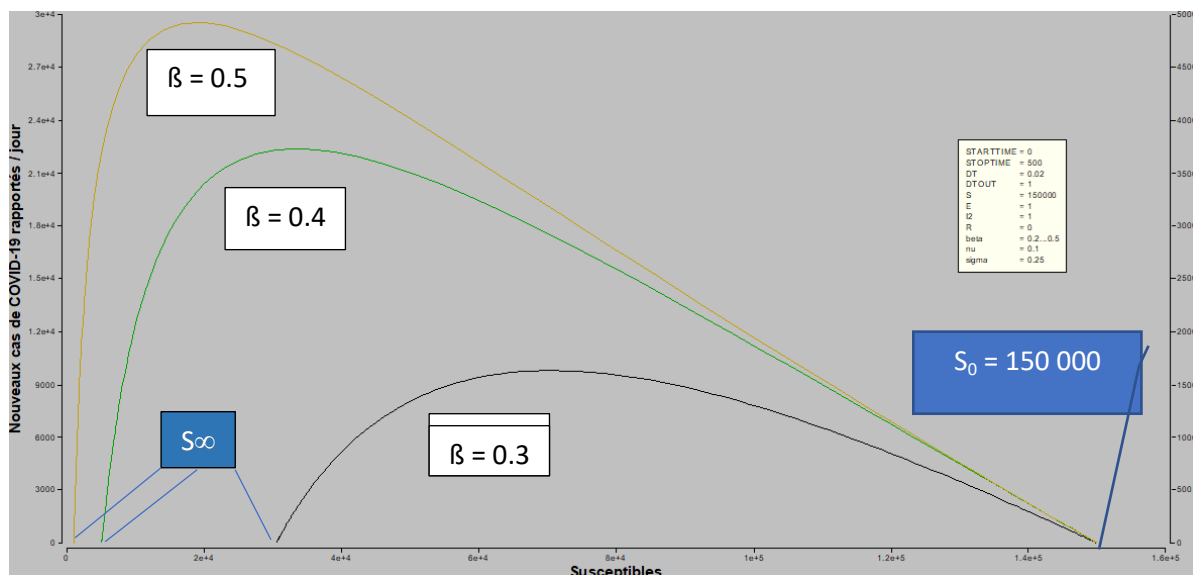
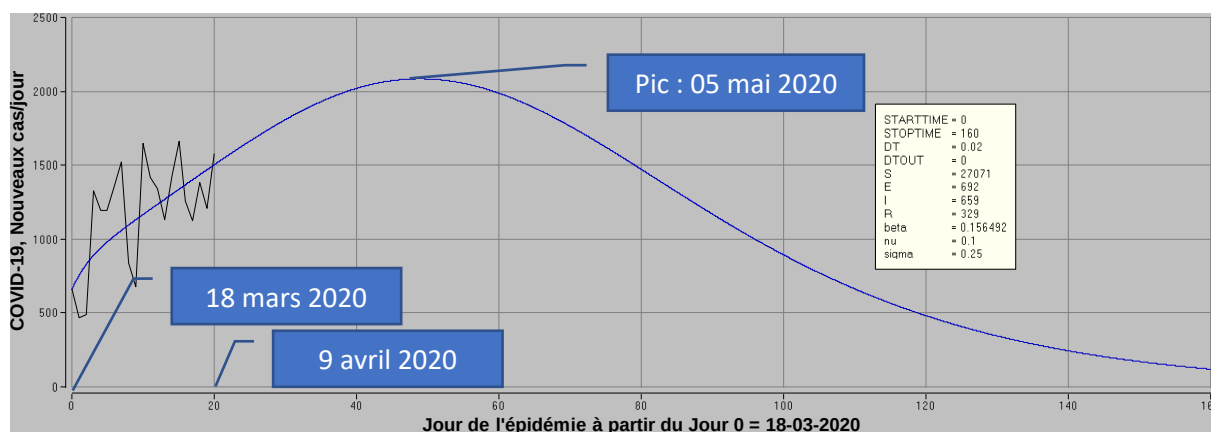


Figure 4. Plan SI : en ordonnée, nombre de nouveaux cas infectés  $S_i$ ; en abscisse, nombre de sujets susceptibles avec  $S_{\infty}$  en fin d'épidémie coupant l'axe horizontal (ayant échappé à la première vague épidémique). Sur base d'un  $S_0 = 150\,000$  dans les 3 scénarios. (Les courbes sont à lire de droite à gauche).

Cette relation entre  $S_0$ ,  $S_\infty$ , force d'infection  $\beta$  est essentielle dans l'analyse des effets du confinement qui suivent.

## 2.2. A partir de la mise en place du confinement (18 mars 2020 au 9 avril 2020)



**Figure 5.** Evolution du COVID-19 à partir du confinement strict mis en application le 18-03-2020. Le 9 avril 2020 correspond au dernier jour des données COVID-19 rapportées par Sciensano ayant servi à cette analyse. Courbe noire : évolution du nombre quotidien de COVID-19 rapportés par Sciensano. Courbe bleue : courbe modélisée sur base du modèle SEIR (paramètres inclus dans l'encadré).

La figure 5 montre l'évolution du nombre de cas quotidiens de COVID-19 rapportés par Sciensano à partir du jour de la mise en application des mesures de confinement strict (18-03-2020, jour de rapportage 19/03/2020) jusqu'au jour de rapportage 10-04-2020 (Jour 20 sur la figure 5).

Les valeurs initiales indiquées dans l'insert de la figure 5 (Susceptibles (27 071)<sup>2</sup>, Exposés (latents) = 692), Infectés et contagieux = 659 et Retirés = 329) correspondent aux valeurs calculées sur base du modèle de la première partie de l'épidémie au dernier jour 18 qui précède le confinement (18-03-2020, rapport Sciensano 19-03-2020) (voir Figure 2, précédant la prise de mesures de confinement strict).

Les valeurs des paramètres transition  $\sigma$  et  $\nu$  (respectivement,  $E \rightarrow I$  et  $I \rightarrow R$ ) sont identiques à ceux calculés pour la Figure 2, sur base des connaissances cliniques. Seul le paramètre coefficient  $\beta$  a été modifié sur base du calcul par optimisation avec le logiciel Berkeley-Madonna : la valeur  $\beta$  d'ajustement optimal de la courbe modélisée avec les points observés est 0.156492.

<sup>2</sup> Incidence cumulée des COVID-19 du 1-03-2020 au 09-04-2020 (rapport Sciensano 10-04-2020) : 28 541 desquels sont soustraits ceux qui ont développé une infection pendant la période de confinement d'après les données modélisées = 27 071 sujets

La taille de  $S_0$  (27071) correspond à l'incidence cumulée de COVID-19 au 10-04-2020. Les points importants que nous renseigne ce modèle sont les suivants :

1. Le confinement résulte en une chute spectaculaire de la force d'infection du paramètre  $\beta$  de 0,594 avant le confinement à 0,156 après confinement ; la force d'infection correspond au nombre de sujets infectés par jour à partir d'un cas primaire ; cela correspond à une chute du basic reproductive number (voir Equation 3 pour valeur et formule):

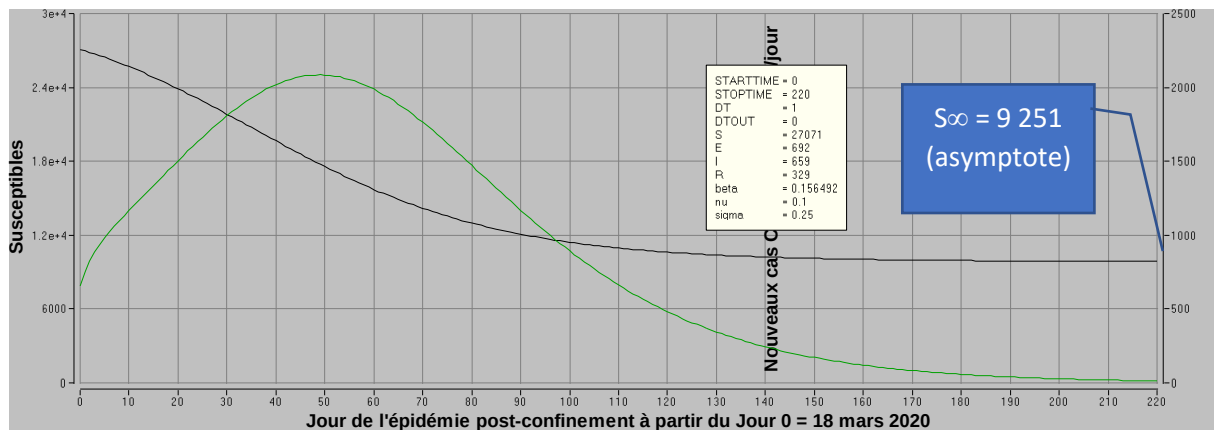
$$R_0 \text{ pré-confinement} = 2,81$$

$$R_0 \text{ post-confinement} = (0.0356 \cdot 9.2) + 1 = 1,3275^3 \quad [\text{Équation 4.}]$$

2. Au 09-04-2020, on s'approche visuellement du temps du pic de l'infection, si on définit le temps du pic de l'infection comme étant le jour où le taux d'incidence quotidienne COVID-19 (nombre quotidien de nouveaux cas infectés et contagieux) est le plus élevé. D'après le modèle, ce temps de pic correspond au Jour 46 de cette période de confinement, auquel il convient d'ajouter les 18 jours de période pré-confinement : on se trouve, donc, au jour 66 de l'épidémie COVID-19 (5 mai 2020).
3. **Peut-on arriver à un nombre nul de nouveaux cas d'infection COVID-19 en poursuivant le confinement ?**  
Au jour 160 de cette phase 2 de l'épidémie (Figure 5), il y a encore une centaine de nouveaux cas d'infection COVID-19 par jour. Cela contraste avec l'extinction de l'épidémie plus rapide en l'absence de confinement : la figure 2 avait montré qu'au jour 90, il y a moins de 90 nouveaux cas COVID-19 attendus dans le scénario sans confinement.
4. **Une proportion élevée de susceptibles traverse indemne cette vague épidémique**  
Sur base des données du modèle de la figure 5, partant d'un  $S_0 = 27\,071$ , 9 251 personnes (soit un tiers de la cohorte initialement susceptible) traverse la vague épidémique sans être infectée : le  $S_\infty = 9\,251$ .

<sup>3</sup>

Le taux d'accroissement  $r$  post-confinement a été calculé à partir du Jour 18 jusqu'au Jour 37 par la même approche que celle du calcul du taux d'accroissement  $r$  pré-confinement (Figure 1). Valeur du taux d'accroissement  $r$  post-confinement : 0,0356



**Figure 6.** Scénario de l'évolution de l'épidémie post-confinement à partir du 18 mars 2020 avec les mêmes conditions de départ que pour la figure 4. L'échelle des abscisses a été allongée à 200 jours afin de mieux mettre en évidence la persistance élevée d'une population susceptible qui échappe à cette première vague épidémique. En vert, évolution du nombre de cas COVID-19 par jour. En noir : évolution du nombre de sujets susceptibles. Définition de  $S_{\infty}$  : nombre de sujets susceptibles tels que  $S(t+1) - S_t < 1$ . Au jour 217,  $S_{\infty} = 9251.0$

Sous l'hypothèse d'un  $S_0 \geq 27\,771$ , cette proportion est encore plus conséquente (voir figure 3 pour visualiser relation  $S_{\infty} / S_0$ ).

Cette cohorte de sujets initialement susceptibles qui échappe à l'infection lors de cette première vague épidémique constitue un groupe à risque d'être contaminé lors de la réintroduction du virus dans la population qui démarrerait une seconde vague épidémique (virus introduit par un voyageur infecté ; ou source environnementale infectée (transmission similaire à celle au départ du marché ouvert de Wuhan à l'origine de la présente épidémie COVID-19)).

##### 5. Peut-on définir la dimension de la population susceptible en Belgique par la mesure de présence d'anticorps SARS-CoV-2 ?

Définition de la population susceptible : sujets au départ indemnes de l'infection COVID-19 susceptibles de la développer ( $S_0$ ).

Quatre coronavirus bénins endémiques ont été identifiés jusqu'ici (bien avant l'épidémie COVID-19), entraînant des rhumes. On peut raisonnablement considérer qu'une fraction encore indéterminée de la cohorte infectée par coronavirus bénins est moins à risque de développer une infection à SARS-CoV-2, grâce à son immunité croisée.

Une diminution d'immunité croisée aux coronavirus endémiques bénins avec l'âge permettrait d'expliquer en partie la virulence croissante du COVID-19 avec l'âge (immunosénescence).

Suivre l'immunité contre les coronavirus endémiques bénins en plus de l'immunité contre le nouveau coronavirus épidémique dans un échantillon représentatif (quelques centaines de personnes) en-dessous de 60 ans permettrait de vérifier si cette immunité croisée a protégé ou non un large segment de la population.

Des données épidémiologiques sur l'impact ou non de cette immunité croisée collective contre les coronavirus bénins dans la population générale sont nécessaires pour répondre à cette question fondamentale.

### 3. Conclusion

La modélisation permet de visualiser l'ampleur prévisible de l'épidémie, si le confinement n'avait pas eu lieu, et les effets de celui-ci.

En l'absence de confinement, et sur base des données disponibles minimalistes (30 000 personnes infectées au total sur toute la période épidémique), le nombre quotidien de sujets infectés et hospitalisés (étant donné que les tests PCR SARS-CoV-19 recueillis jusqu'au 18-03-2020 ne concernait que des patients hospitalisés) aurait été de 1086 cas/jour, c'est-à-dire que sous cette hypothèse, la charge de travail maximal dans les hôpitaux n'aurait pas été dépassée.

Cependant, si l'on considère que l'épidémie était encore dans sa phase quasi-exponentielle de croissance, et que le nombre de sujets susceptibles devenant infectés et hospitalisés sur toute la durée de l'épidémie représente 90 000 personnes, un pic de 3 257 cas d'hospitalisation/jour aurait été attendu, avec un dépassement large du seuil de prise en charge hospitalière.

Le confinement a eu pour effet de réduire drastiquement la force d'infection  $\beta$  du COVID-19, en jouant principalement sur deux facteurs : a)  $p$  diminue : le nombre de contacts à risque diminue grâce au confinement des personnes saines et à l'isolement des personnes infectées ; c diminue : en isolant les personnes COVID-19, et en utilisant des barrières efficaces (masque, désinfection des mains), on réduit le risque de transmission des personnes infectées vers des personnes saines.

$$\beta = p * c$$

[Équation 5.]

( $p$  = probabilité de contact avec personne infectée et  $c$  = probabilité de contamination lors d'un contact)

Effet collatéral du confinement, s'il est maintenu et appliqué sur une longue période avec une efficience constante :

1. La période épidémique est allongée : en l'absence de confinement, le pic attendu de l'épidémie aurait eu lieu vers le 10 avril 2020 (si  $S_0 = 30\ 000$ ) ; le scénario à partir du confinement prévoit un pic de l'épidémie vers le 5 mai 2020
2. La période épidémique s'allonge sensiblement avec le confinement, et au bout de plus de 5 mois, donc au-delà de juillet 2020, on s'attend encore à avoir plus d'une centaine de nouvelles infections par jour
3. La proportion de sujets susceptibles qui passe à travers la première vague épidémique est nettement plus importante en cas de confinement (1/3 population initialement susceptible) qu'en cas d'évolution prévisible s'il n'y avait pas eu de confinement (2,7 à 3,0 pour mille si  $S_0$  entre 30 000 et 150 000)

Le modèle utilisé est très simplifié par rapport à la réalité :

1. Il est **déterministe** : on ne tient pas compte de l'évolution imprévisible d'une épidémie. Chaque cas est supposé avoir un même risque moyen de passer de susceptible à infecté et

d'infecté à retiré. Or, dans la réalité, il y a une grande hétérogénéité des durées d'incubation (2-14 jours) et des durées d'infection/contagiosité (5 à > 20 jours) dont le modèle ne tient pas compte.

2. Il est **homogène** : certaines cohortes sont nettement plus « contagieuses » que d'autres : vu la difficulté de distanciation physique, le risque de transmission COVID-19 est certainement beaucoup plus élevé dans les homes et institutions de soins que dans la population générale ; le modèle ne tient pas compte de l'hétérogénéité des cohortes au sein d'une même population.
3. Les scénarios sont basés sur des données **incomplètes** ou **partielles** ou **biaisées** : le nombre d'infections COVID-19 représente essentiellement l'évolution du nombre d'infections dans la population hospitalière, en y ajoutant depuis début avril les infections dans les homes. Il n'est pas du tout certain que la proportion des infections dans la population générale qui se rend à l'hôpital se maintient constante (par exemple, difficultés progressives de transférer des patients de homes vers l'hôpital au fur et à mesure qu'un hôpital se rapproche de son seuil de saturation d'occupation des lits).

Donc, l'analyse ne peut pas être considérée comme à visée exacte : elle vise à se représenter ce qui se passe sous différentes hypothèses de travail.

### 3.1. A propos du déconfinement

En termes de santé publique, les choix stratégiques restent à définir en fonction des effets suivants :

1. Maintenir un niveau de confinement qui assure une non-saturation des hôpitaux et des unités de soins intensifs ;
2. Le fait de lever le confinement pour des personnes peu à risque (âge < 50 ans et absence de comorbidité) peut favoriser l'immunité collective (non seulement via une immunisation contre le SARS-CoV-2, mais peut-être aussi via une immunisation croisée contre les coronavirus endémiques bénins [12], ce qui réduit la durée de l'épidémie, et réduit la proportion de susceptibles qui risque de constituer un réservoir d'une seconde phase épidémique ;
3. Se baser sur la sérologie SARS-CoV-2 pour définir le niveau réel / exact d'infection passée dans la population est prioritaire.

## 4. Références

- [1] R. Anderson et R. May. Infectious diseases of humans. Oxford: Oxford Science Publications, 1991.
- [2] F. Brauer et C. Castillo-Chavez. Mathematical models in population biology and epidemiology. New York: Springer-Verlag, 2000.
- [3] M. Denis, V. Vandeweerdt, R. Verbeke et D. Van der Vliet. Overview of information available to support the development of medical countermeasures and interventions against COVID-19, 06-04-2020. [En ligne]. Available: [https://rega.kuleuven.be/if/pdf\\_corona](https://rega.kuleuven.be/if/pdf_corona).
- [4] E. M. Halloran. Chapter 4. Concepts of transmission and dynamics. In: *Epidemiologic methods for the study of infectious diseases.*, J. C. Thomas et D. J. Weber, Éds. Oxford, Oxford University Press, 2001, pp. 56-85.
- [5] C. R. Horsburgh et B. E. Mahon. Infectious disease epidemiology. In: *Modern epidemiology.*, 3rd éd. K. J. Rothman, S. Greenland et T. L. Lash, Éds. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott/William & Wilkins, 2008, pp. 549-63.
- [6] R. Macey, O. George et T. Zahnley. Berkeley Madonna User's Guide. Archived 2015-02-26 at the Wayback Machine University of California, Berkeley, 2009.
- [7] C. Fraser. *Short course. An introduction to epidemic modelling R0 and simple epidemic models.* London, 2005.
- [8] SPF Santé publique, sécurité chaîne alimentaire et environnement. «info-corona.be,» 2020. [En ligne]. Available: <https://www.info-coronavirus.be/fr/>. [Accès le 10 04 2020].
- [9] Z. Du et al. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases.,» *Emerging Infectious Disease*, vol. 26, n° 12, (sous presse 2020).
- [10] N. Ferguson. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. 16-03-2020. [En ligne]. Available: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling>.
- [11] J. Wallinga et M. Lipsitch. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proc R Soc B*, pp. 599-604, 2007.
- [12] R. Dijkman, M. Jebbink, G. E et al. The dominance of human coronavirus OC43 and NL63 infections in infants. *J Clin Virol*, vol. 53, n° 12, pp. 135-139, 2012.
- [13] J. H. Jones. Notes on R0. 01-05-2017. [En ligne]. Available: <https://web.stanford.edu/teachingdocs/Jones-on-R0.pdf>. [Accès le 2020-04-14].
- [14] J. S. R. Heffernan, R. J. Smith, L. M. Wahl. Perspectives on the basic reproduction ratio. *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 2, pp. 281-3, 2005.