

Rapport d'analyse de l'épidémie COVID-19 (III)

Analyse prédictive de l'épidémie COVID-19 en Belgique en date du 3 mai 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 3 mai 2020. Démarche méthodologique et projections. Rapport n° III d'analyse COVID-19. Ecole de santé publique de l'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

E-mail : yves.coppieters@ulb.ac.be

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

Table des matières

1. Introduction	4
2. Analyse prédictive au 3 mai 2020	5
2.1. La discordance avec les données observées serait-elle due à des imprécisions dans la détermination des variables paramétriques incluses dans le modèle SEIR ?	6
2.2. Le Pic a été atteint au cours de la période – les implications en termes de dynamique de l'évolution	8
2.3. Estimer les paramètres sans connaître le nombre initial de susceptibles S_0	8
2.4. Biais dans les chiffres du modèle SEIR et dans les données rapportées : apport des autres indicateurs de l'épidémie	10
2.5. Comparaison d'indicateurs de la dynamique de l'épidémie.....	11
2.6. Modèle SEIR à partir du nombre quotidien de cas rapportés (CASES) sur toute la durée de l'épidémie jusqu'au 28 avril 2020	14
2.7. Modèle SEIR à partir du nombre quotidien de cas rapportés (CASES) sur toute la durée de l'épidémie jusqu'au 28 avril 2020	15
2.8. Le modèle SEIR est-il adéquat et complet ?	18
3. Références.....	21
Annexes.....	22
<i>Annexe 1. Langage des équations différentielles utilisées dans Berkeley-Madonna. Code des équations encodées pour la figure 2-1 (partie supérieure) et figure 2-5 (partie inférieure)</i>	22
<i>Annexe 2. Données brutes Sciensano (New_In) et modélisées à l'aide de B-M du nombre de susceptibles $S(t)$ et de nouveaux cas $I(t)$. Voir la Figure 2-5. Seuls les résultats pertinents ont été maintenus : a) ceux qui couvrent la période avec données brutes (Jour 0 à Jour 42) ; b) ceux où le nombre de susceptibles s'approche d'une asymptote, lorsque $H(t) < 1$ (Jour 77)</i>	23

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 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 d'analyser si le modèle de prédiction SEIR du 1^{er} mars au 10 avril 2020 a correspondu aux données observées.

2. Analyse prédictive au 3 mai 2020

La figure 2-1 montre le taux d'incidence quotidienne de CASES COVID-19 tel que rapporté par Sciensano (données observées, courbe noire) et la courbe modélisée sur base de deux périodes d'observation : la période précoce post-confinement du 18 mars au 9 avril (courbe rouge) et la période prolongée post-confinement du 18 mars au 6 mai (courbe bleue).

Il apparaît clairement (évidence visuelle, courbe rouge) que la modélisation sur base des données d'observation de la période précoce s'éloigne nettement de l'évolution des données observées au-delà du 9 avril.

Pour cette période précoce, la valeur β obtenue par logiciel Berkeley-Madonna = 0.156492.

Si l'on effectue une optimisation automatisée de la courbe à l'aide du même logiciel sur base des observations de la période du 18 mars au 6 mai, la valeur β obtenue = 0.11003.

Cette deuxième courbe suggère une très longue phase de propagation épidémique en plateau, alors que les données réelles observées et d'autres (voir infra) montrent un pic épidémique évident à partir du 10 avril et une réduction progressive, monotone (= de pente de même coefficient), et régulière de la courbe épidémique. Les creux marqués à intervalles réguliers de la courbe des données observées correspondent aux week-ends.

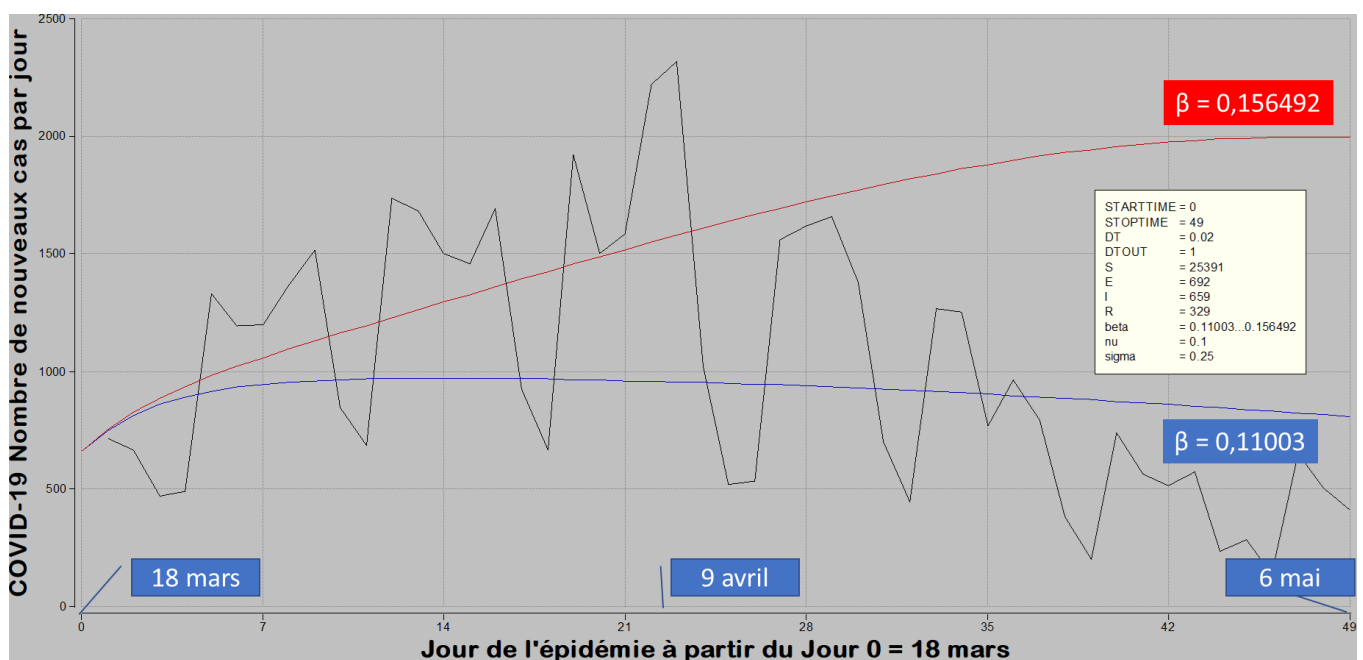


Figure 2-1. Modèle SEIR : taux d'incidence quotidienne de nouveaux cas COVID-19 entre le 18 mars et le 6 mai 2020. Courbe rouge : évolution modélisée sur base du β calculé par le logiciel Berkeley-Madonna sur la période du 18-03 au 09-04-2020 (voir rapport ESP-ULB 1 : $\beta = 0.156492$) et recalculée sur base du β calculé sur la période 18-03 au 6 mai ($\beta = 0.11003$). Les autres paramètres sont maintenus identiques pour les deux courbes. Voir **Erreur ! Source du r envoi introuvable.** pour écriture des équations différentielles.

2.1. La discordance avec les données observées serait-elle due à des imprécisions dans la détermination des variables paramétriques incluses dans le modèle SEIR ?

Deux paramètres ont été définis a priori sur base clinique :

1. le coefficient de transition σ de transition $E \rightarrow I$ à partir de la durée de l'inverse de la phase d'incubation $1/4,2$ jours ≈ 0.25
2. le coefficient ν de transition $I \rightarrow R$ à partir de l'inverse de la durée de contagiosité $1/10$ jours $= 0.1$.

Ces deux paramètres basés sur la clinique peuvent être considérés comme peu modifiables par le confinement (seuls des antiviraux à titre prophylactique / préventif ou curatif permettraient de modifier, respectivement, les durées d'incubation et de contagiosité, et donc, σ et ν).

Le paramètre β est modifiable par le confinement : les différentes mesures d'hygiène (solution hydro-alcoolique ; masques ; distanciation physique ; équipements de protection individuelle) agissent toutes sur β , en réduisant le nombre d'infections au moment du pic de l'épidémie et en augmentant la proportion de susceptibles qui traversent indemnes une première vague épidémique. Ces susceptibles échappant à une première vague épidémique représentent un réservoir pour une éventuelle vague épidémique ultérieure (voir ESP-ULB rapport 1 COVID-19).

La valeur de β , c'est-à-dire le nombre de sujets infectés par jour à partir d'un cas index infecté, a été calculée automatiquement à l'aide du logiciel Berkeley-Madonna (B-M).

β est le coefficient de transition $S \rightarrow E$ dans l'équation SEIR (voir Annexe 1), et $S \rightarrow I$ dans l'équation SIR. La définition de β est liée à la définition de R_0 :

R_0 = nombre de sujets infectés à partir d'un cas index infecté sur toute la période de contagiosité

Pour le modèle SEIR avec paramètre de mortalité μ et de surmortalité α chez les infectés :

$$R_0 = \frac{\sigma}{\sigma + \mu} * \frac{\beta}{\mu + \nu + \alpha}$$

En l'absence de prise en compte des données de mortalité ($\mu = 0$) et de surmortalité ($\alpha = 0$), comme c'est le cas dans ce rapport, cette équation se simplifie et est identique à celle du modèle SIR :

Si modèle SEIR avec $\mu = \alpha = 0$ ou si modèle SIR : $R_0 = \frac{\beta}{\nu}$ (calcul per capita) [Equation 2-1a]

$$R_0 = \frac{\beta'}{\nu} * S_0 \text{ si } S_0 \text{ connu} \quad \text{[Equation 2-1b]}$$

Dans les rapports 1 et 2, comme I/N est utilisé dans les équations et que $N \approx S_0$, la formule 2-1a avec β/ν est utilisée, et l'effectif estimé de S_0 ne modifie pas sensiblement la valeur β calculée par B-M (voir fig 2-2).

Si S_0 avait été connu dès le départ (exemple : pensionnat exposé à la grippe saisonnière avec 850 élèves et 150 membres du personnel, $S_0 = 1\ 000$), l'équation 2-1b aurait pu être utilisée.

$\beta' / S_0 = \beta = 0.10$: la signification est identique : un individu infecté transmet en moyenne l'infection à 0.10 autre individu par jour ou en moyenne à 1 autre individu par période de 10 jours d'infection.

Sur base des valeurs β obtenues en cours de confinement (figure 2-1) et de l'équation 2-1a, le R_0 post-confinement calculé varie comme suit entre la période de confinement précoce et période de confinement longue :

Période précoce de confinement 18-03 au 9-04-2020 :

R_0 calculé à partir de β obtenu sur la période précoce : $\frac{\beta}{v} = \frac{0.156192}{0.10} = 1,56$

Période plus longue de confinement 18-03 au 28-04-2020 :

R_0 calculé à partir de β obtenu sur la période plus longue : $\frac{\beta}{v} = \frac{0.11003}{0.10} = 1,10$

On constate :

- **Le basic reproductive number $R_0 = 1,56$ sur base des données précoces de confinement 18-03 au 9-04-2020 a été revu nettement à la baisse sur base des données observées du 18-03 au 06-05-2020 et chute de 1,56 à 1,10 ; cet indicateur témoigne de l'efficacité du confinement ;**
- **Même si le confinement a pu abaisser le R_0 de 2.81 (valeur pré-confinement, voir rapport 1) à 1.56 ou 1.10 suivant la période de calcul du modèle, on ne serait pas encore descendu sous la valeur critique de $R_0 = 1$, le seuil nécessaire pour empêcher à l'échelle d'une population la propagation d'un agent infectieux (condition d'extinction complète d'une épidémie)...**
- **... Tout en rappelant que le R_0 mesure la transmissibilité théorique initiale au temps 0 d'un agent pathogène dans la population.**

Ce troisième alinéa pour rappeler qu'au décours de l'épidémie, le R_t – reproductive number effectif :

- $R_{(t>0)} < R_0$ diminue progressivement tout au long d'une épidémie
- $R_{(t=peak)} = 1$ au moment du pic de l'épidémie
- $R_{(t>peak)}$ continue à décroître au-delà du pic jusqu'à atteindre une valeur nulle lorsque $dl/dt = 0$ et $S_{\infty} / S_0 = \text{constant}$ (fin d'épidémie).

2.2. Le Pic a été atteint au cours de la période – les implications en termes de dynamique de l'évolution

Les données observées du nombre quotidien de COVID-19 (Figure 2-1) rapportées par Sciensano montrent qu'un pic de l'épidémie est vraisemblablement atteint autour du 9 ou du 10 avril 2020.

Lors du pic, la valeur $R(t)$ vaut 1 et :

$S_{(t=peak)} / S_0$ est fonction de S_{∞}/S_0

Autrement dit, il y a une proportionnalité directe entre $S_{(t=peak)}$ et S_{∞}/S_0 , la proportion des sujets qui échappent à la première vague épidémique et qui constituent le réservoir d'une seconde vague éventuelle. La proportion S_{∞}/S_0 est inversement proportionnelle à R_0 (voir rapport 1 figure 3).

Le R_0 permet aussi de mesurer l'impact du confinement sur la proportion de la population à vacciner en vue d'atteindre un seuil critique de vaccinés qui empêche le maintien d'une épidémie au sein d'une population. L'équation bien connue s'écrit :

Population critique à vacciner ou à immuniser (immunité collective) = $1 - 1/R_0$ [Equation 2-3]

En partant des données recueillies jusqu'ici :

R_0 en absence de confinement = 2.81 (rapport 1) → P critique = $1 - (1/2,81) = 64\%$

R_0 en présence de confinement = 1.10 (voir ci-dessus) → P critique = $1 - (1/1,10) = 90,1\%$

Autrement dit, en présence de confinement, il convient d'atteindre une couverture vaccinale d'un tiers plus élevée (90,1%) que celle à atteindre dans une population sans confinement (64%) pour couper la chaîne de transmission épidémique dans la population.

On sait qu'en dehors des vaccinations infantiles, des taux de couverture vaccinale de plus de 50% dans la population générale ne sont généralement pas atteints. Une question fondamentale sur l'espoir placé dans un programme de vaccination à large échelle se pose, donc.

2.3. Estimer les paramètres sans connaître le nombre initial de susceptibles S_0

S_0 est une variable non encore définie à ce stade. Dans le rapport ESP-ULB 1 ou dans le présent rapport jusqu'ici, on a considéré comme S_0 le nombre cumulé de sujets COVID-19 rapportés par Sciensano au temps $t = \text{fin de la période étudiée}$. Cela sous-estime forcément la taille effective de la population susceptible dans la mesure où on n'a pas encore les données du nombre d'infections jusqu'à la fin de l'épidémie. Par exemple, au 18 mars, fin de la période sans confinement (Fig 2 du rapport 1), l'incidence cumulée des COVID-19 rapportés par Sciensano n'était encore que de 3849 sujets, et il était évident qu'on était encore dans la phase ascendante exponentielle de l'épidémie.

L'estimation minimaliste de $S_0 = 3849$ avait été utilisée pour construire le modèle initial pré-confinement. Cela sous-estime forcément la taille effective de la population susceptible dans la mesure où on n'a pas encore les données du nombre de sujets susceptibles jusqu'à la fin de l'épidémie. La question se pose de déterminer dans quelle mesure la taille de S_0 modifie le résultat du calcul optimisé par B-M de la force d'infection β et pourrait expliquer la discordance entre données observées et calculs du modèle SEIR.

Pour y répondre, une modélisation a été effectuée à partir des données de pré-confinement en partant des mêmes valeurs initiales que sur la Fig 1 du rapport 1 (reprise dans le graphe inséré de la

Figure 2-2 ci-dessous), et en changeant uniquement la valeur $S_0 = 3\,849$ par $S_0 = 50\,000$. Le paramètre β a été recalculé à l'aide du logiciel B-M.

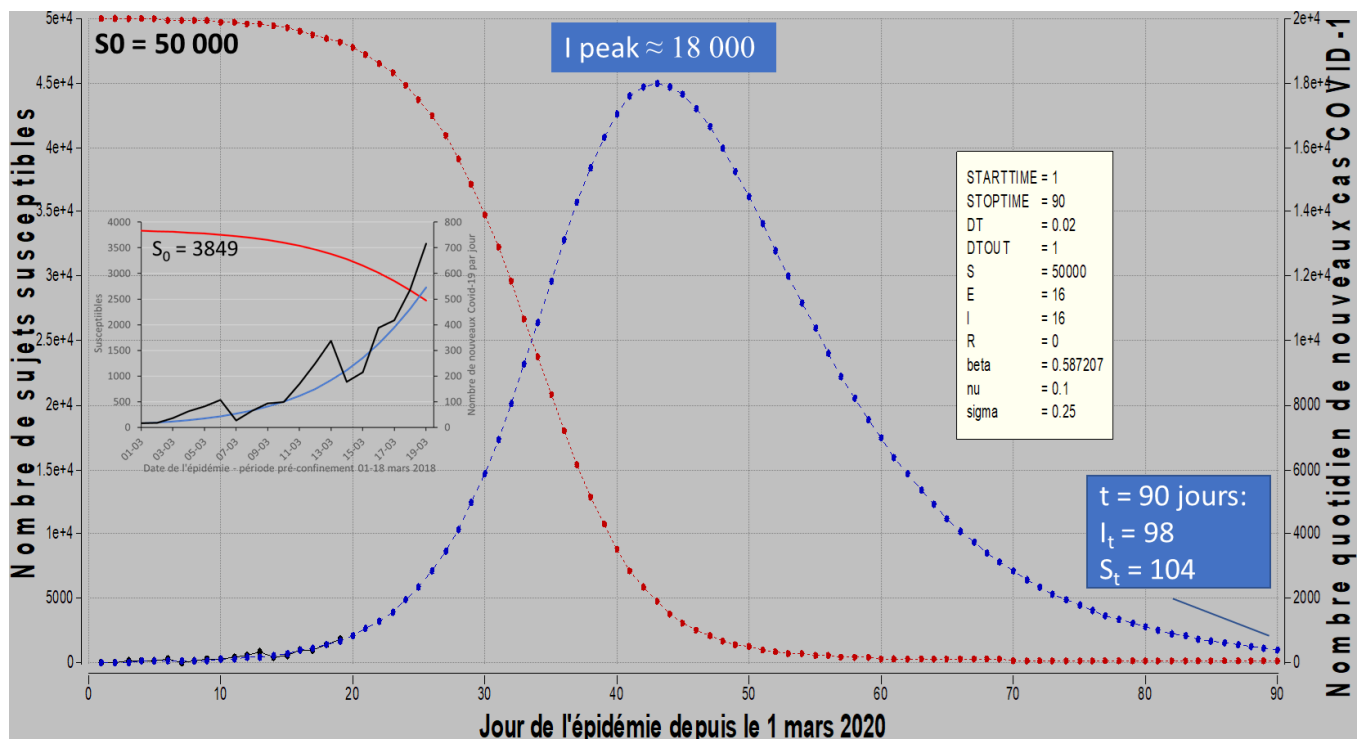


Figure 2-2. Impact de S_0 sur la modélisation de la force d'infection β .

Figure grand format : $S_0 = 50\,000$ et figure insérée : $S_0 = 3849$. Modèle SEIR : évolution du nombre de susceptibles (courbe rouge, axe gauche) et du nombre quotidien de nouveaux cas (courbe bleue, axe droit) avec calcul de la force d'infection β à l'aide du logiciel B-M dans les deux scénarios. Données observées : courbe noire entre Jour 0 et Jour 18 (vu l'échelle, difficilement visible sur la figure grand format). Echelle axe vertical droit : figure grand format : 0-20 000 ; figure insérée : 0-800.

Sur base du seul changement de $S_0 = 3849$ sujets (Figure 2-2 insérée) à $S_0 = 50\,000$ (Figure 2-2 grand format), la valeur β calculée à l'aide du logiciel B-M sur base des données d'observation est similaire : β pré-confinement = 0.56 et 0.59 pour, respectivement $S_0 = 3849$ et $S_0 = 50\,000$.

Si l'évolution spontanée (= sans confinement en îlots¹) de l'épidémie avait été laissée à elle-même (figure 2-2 grand format), et sur base de $S_0 = 50\,000$, le pic maximal de l'épidémie aurait compté 18 000 cas de COVID-19 rapportés. A comparer au chiffre réel observé de 1650 nouvelles infections par jour lors du pic de l'épidémie (voir Figure 2-3 ci-dessous).

On en conclut que, en absence de connaissance du S_0 réel dans une population, le fait de s'être basé sur le nombre cumulé de cas COVID enregistrés au temps t pour définir la variable S_0 ne biaise pas de manière sensible le calcul de β .

¹ « Confinement en îlots » et non « confinement en silos » comme moult fois exprimé aussi bien par des référents experts belges que par des autorités politiques... Le « confinement en îlots » fait référence à l'élimination de la rougeole dans les îles du Pacifique (WHO, 2018).

Cependant, il est évident que plus la population initiale susceptible est élevée, plus le pool des sujets infectés en cours d'épidémie augmente. Il convient donc d'obtenir une estimation de S_0 . On y revient au paragraphe intitulé « Estimation de la population susceptible ».

2.4. Biais dans les chiffres du modèle SEIR et dans les données rapportées : apport des autres indicateurs de l'épidémie

L'indicateur CASES = « Nombre quotidien de COVID-19 rapporté par SCIENSANO » utilisé dans le modèle SEIR jusqu'ici est supposé refléter l'évolution d'une épidémie dans la population générale. Il comporte des sources de biais :

1. Les cas COVID-19 rapportés par Sciensano basés sur tests positifs pour patients hospitalisés OU tests positifs et suspicion clinique pour résidents des maisons de repos et de soins ne séparent pas les tests effectués pour patients hospitalisés à l'admission et ceux effectués dans un autre contexte (maisons de repos ; en ambulatoire ; service des urgences).
Il y a un fossé entre le nombre cumulé de 14 639 nouvelles admissions hospitalières pour COVID-19 au 25-04-2020 et l'incidence cumulée de 48 456 tests COVID-19 positifs rapportés par Sciensano à la même date ;
2. Le nombre de tests réalisés a fortement progressé au cours des deux mois d'épidémie, pour des raisons logistiques (accès aux réactifs, organisation du transport des échantillons) et pour des raisons d'extension des critères de réalisations des tests à une population de plus en plus large incluant progressivement des patients non hospitalisés (membres du personnel ; dépistage dans les homes). Le nombre de tests augmentant, et n'étant plus exclusivement réservé aux patients admis en hospitalisation, le nombre de tests positifs augmente, tandis que la proportion de tests positifs sur l'ensemble des tests réalisés se réduit.

La base de données Sciensano contient d'autres indicateurs du COVID qui intéressent le présent travail d'analyse de la dynamique de l'épidémie :

1. Le nombre quotidien de nouveaux cas COVID-19 : c'est l'indicateur utilisé jusqu'ici, et fortement biaisé comme décrit ci-dessus
2. Le nombre quotidien de nouvelles hospitalisations COVID-19
3. Le nombre quotidien de décès dû au COVID-19
(Pour ce dernier indicateur, les données Sciensano accessibles en ligne ne permettent pas de faire une distinction complète entre décès en MR/MRS et décès en milieu hospitalier, ni entre décès en MR/MRS confirmés pour COVID et décès MR/MRS avec uniquement suspicion COVID sans confirmation par PCR Sars-CoV-2)

On s'attend à ce que ces indicateurs soient étroitement corrélés entre eux, avec un décalage dû aux étapes successives :

Patient COVID-19 symptomatique → Hospitalisation → Décès ou Guérison

2.5. Comparaison d'indicateurs de la dynamique de l'épidémie

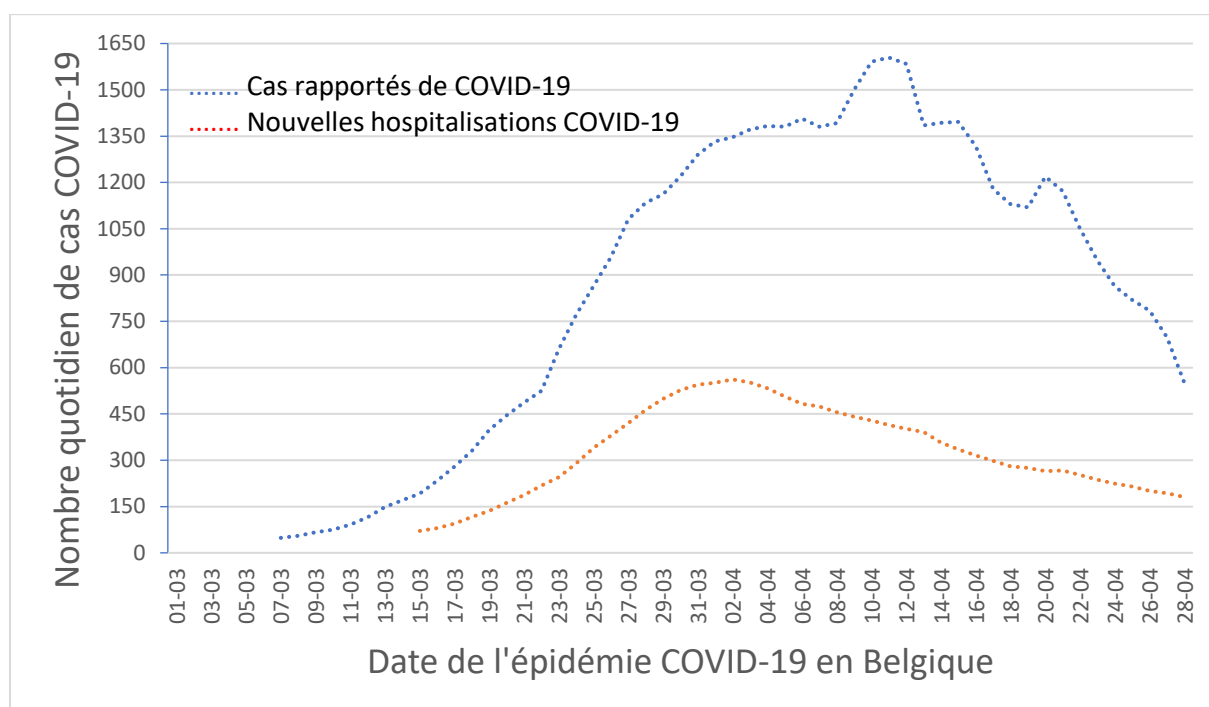


Figure 2-3. Comparaison de l'évolution de deux indicateurs de l'épidémie COVID-19 : nombre quotidien de cas rapportés (CASES) (courbe bleue) et de nouvelles hospitalisations (NEW_IN) (courbe rouge) à partir des données en accès libre de Sciensano en fonction de la date de l'épidémie. Accédé le 30-04-2020. Moyennes mobiles sur 7 jours pour améliorer la lisibilité du graphique.

La figure 2-3 montre :

- Entre le 07-03 et le 31-03 : nombre de nouvelles hospitalisations croissant de manière relativement parallèle à celui du nombre de cas rapportés, avec un décalage de l'ordre d'une semaine ; **on peut donc considérer que le taux d'accroissement du nombre d'hospitalisations est approximativement superposable au taux d'accroissement du nombre de cas rapportés à Jour -7 ;**
- Entre le 01-04 et le 13-04 : le pic du nombre d'hospitalisations est atteint vers le 03-04 ; celui du pic des cas rapportés est difficile à définir vu un plateau maximal de cas rapportés (> 1350 cas rapportés/jour) entre le 03-04 et le 18-04 ;
- Entre le pic et le 28-04 : la courbe épidémique est forcément décroissante (reproductive number effectif $R_t < 1$ par définition), et on constate que la courbe du nombre de cas rapportés diminue de manière nettement plus rapide que celle du nombre de cas d'hospitalisations (coefficient de pente courbe bleue >> courbe rouge).

Idéalement, on se serait attendu que, sur toute la période d'observation, ces deux courbes soient acceptablement parallèles, avec un ratio nombre de cas rapportés / nombre de cas hospitalisés relativement constant. Le décalage d'une semaine entre nombre de cas rapportés et nombre d'hospitalisations s'explique peut-être par le délai de transmission des données, de la part des laboratoires d'une part (en temps réel), et de la part des unités d'hospitalisation avec un délai d'une semaine en moyenne, d'autre part.

La présentation sous forme de moyennes mobiles (calculée à l'aide d'une fonction incluse dans le programme Excel de MS®) vise à lisser les très fortes variations de nombres renseignés dans la base de données lors des week-ends, rendant la lecture visuelle plus aisée.

En conclusion, la dynamique de ces deux courbes diffère sensiblement au-delà du mois de mars, et ne permet pas d'extrapoler les paramètres de transition SEIR d'une courbe à l'autre.

D'une manière pragmatique, quel indicateur est préférable dans la présente étude de dynamique de COVID-19 ? L'indicateur du nombre quotidien de nouvelles hospitalisations paraît moins sujet à biais que l'indicateur nombre quotidien de nouveaux COVID.

Un autre indicateur dans le suivi d'une épidémie est celui du nombre de décès. C'est, en théorie, l'indicateur le plus robuste dans la mesure où il est « complet » (aucun cas de décès n'échappe) si un diagnostic clinique de COVID-19 est confirmé par test diagnostique lors de chaque décès.

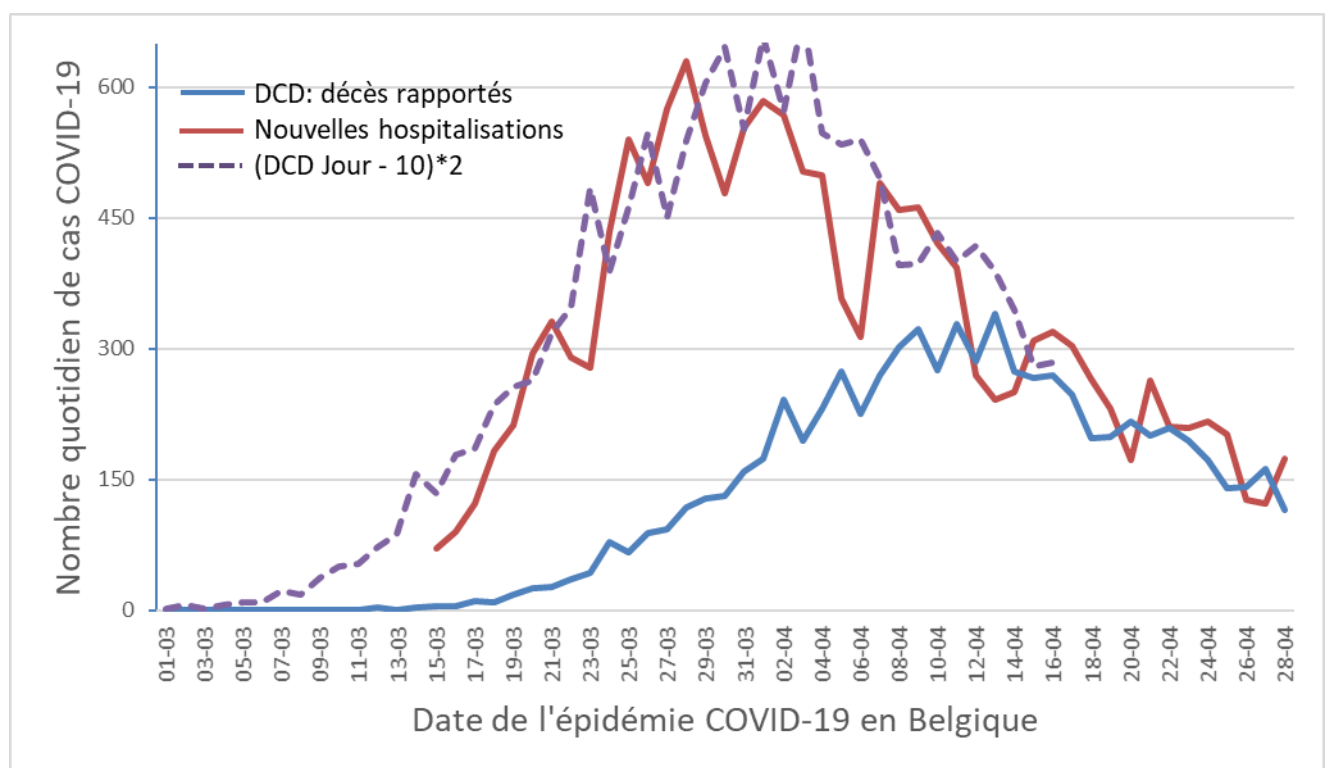


Figure 2-4. Evolution du nombre quotidien d'hospitalisations (courbe rouge continue) et du nombre quotidien de décès (courbe bleue continue). La courbe discontinue mauve est celle du nombre quotidien de décès au jour -10 d'hospitalisation multiplié par le facteur 2.

La figure 2-4 montre que l'évolution du nombre quotidien de décès (courbe bleue) suit celle du nombre quotidien de nouvelles hospitalisations, avec un décalage d'une dizaine de jours. Cette superposition des deux dynamiques est visuellement mieux mise en évidence en effectuant les transformations suivantes du nombre quotidien de décès (courbe mauve discontinue) :

- Variable de DCD Jour – 10 = nombre quotidien de décès 10 jours avant la date de décès
- Multiplier cette valeur DCD Jour – 10 pour la superposer au mieux à la courbe de nouvelles hospitalisations ; par quelques essais, un facteur de * 2 paraît satisfaisant

Cette figure 2-4 montre que la proportion de décès parmi la population hospitalisée pour COVID-19 atteint 50% sur la période d'hospitalisation.

Une telle proportion de décès était déjà connue chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs, et corrobore des données internationales (Bhatraju, et al., 2020).

Cette donnée renseigne une proportion de décès nettement plus élevée que celle déclarée, jusqu'ici, dans la population hospitalisée COVID totale : sur base des données de début d'épidémie, une proportion de mortalité de 14% était estimée dans la population la plus à risque en fonction de l'âge (> 75 ans).

Il n'est pas certain que ces premières mesures de mortalité aient tenu compte du décalage d'une dizaine de jours entre augmentation du nombre de cas hospitalisés et augmentation du nombre de décès.

Cette sous-estimation systématique du risque de mortalité en début d'épidémie COVID a été récemment mise en évidence à l'échelle internationale : voir paragraphe 11.2.1. Short-term Pseudo-Death data from Hospitalizations in (IHME, 2020) et (Baud, et al., 2020).

Par ailleurs, le transfert fréquent de patients âgés d'une MR/MRS à un stade tardif de la maladie, humainement compréhensible, pourrait expliquer une telle mortalité sur la durée de séjour hospitalier chez les COVID-19.

Il faudrait pouvoir analyser séparément la mortalité hospitalière des patients transférés de homes et des patients venant du domicile. En plus, comme expliqué plus haut, les décès COVID-19 confirmés ou suspects survenus dans les maisons de repos ont été cumulés avec ceux survenus en milieu hospitalier ; en considérant que ces décès en maisons de repos représentent la moitié des cas de décès rapportés, on serait à une mortalité intra-hospitalière d'environ 25% - et non pas de 50%. Des données SCIENSANO plus détaillées, en séparant clairement les décès suivant le milieu de leur survenue (hôpital, home, domicile) permettraient de mieux analyser cet indicateur essentiel de décès dans la population COVID-19.

Notons que d'un point de vue « gestionnaire », le Conseil National de Sécurité a défini un autre indicateur pertinent pendant la période de confinement: la variable la plus critique en termes de définition des besoins hospitaliers est celui du nombre **cumulé** de lits occupés en unité des soins intensifs (à distinguer du nombre de nouvelles entrées en unités de soins intensifs) en vue d'éviter à tout prix la saturation des unités de soins intensifs. **Ce choix convient moins bien à l'étude de la dynamique de l'infection : le nombre cumulé ou de nouvelles entrées en soins intensifs représente moins bien encore l'évolution de l'infection dans la population générale (longues durées d'hospitalisation ; sélection d'une population non seulement susceptible, mais fragile [âge, sexe, comorbidité]).**

En conclusion, le principal avantage – tout théorique – et désavantage des trois indicateurs de la dynamique de l'infection COVID-19 peuvent se résumer comme suit :

Indicateur « CASES » - nouveaux cas quotidiens :

- **Avantage principal** : l'indicateur le plus précoce pour suivi d'épidémie, vu le temps moyen d'incubation bref de la maladie (4,2 jours) pourrait être « complet » en termes de variantes dans la population si testing (labo, imagerie) complet.
- **Désavantage principal** : fort dépendant de données difficiles à collecter de manière complète, exacte, et précise dans la population (pas de signal clinique dans les formes asymptomatiques ; pas de référence systématique au service des soins en cas de signal

clinique ; absence de mise en place d'un système de détection de cas (tests labo, imagerie) dans le cadre d'une épidémie émergente).

Indicateur « New In » nouvelles hospitalisations et « DEATHS » décès

- **Avantage principal** : indicateur plus accessible parce que sélectionne les cas sur base d'un critère robuste → précis si recueil précis des données, exact
- **Désavantages principaux** : plus tardif, donc, met un délai plus long avant de révéler une éventuelle réplique ou seconde vague épidémique ; incomplet : ne mesure pas les formes asymptomatiques ou les formes tardives (maladie de Kawasaki).

Remarquons que, dans nos deux rapports, l'indicateur « CASES » - nouveaux cas quotidiens a été principalement utilisé. Les avantages et limites de l'approche sont plus développés dans (Holmdahl & Buckee, 2020).

2.6. Modèle SEIR à partir du nombre quotidien de cas rapportés (CASES) sur toute la durée de l'épidémie jusqu'au 28 avril 2020

Le nombre de cas rapportés est le meilleur indicateur à prendre pour le modèle SEIR.

En vue d'améliorer la modélisation en incluant le facteur temporel (« time-dependent »), les équations différentielles ont été réécrites en prenant l'ensemble des valeurs disponibles du nombre de cas rapportés par jour sur toute la période du 01-03 au 28-04-2020. On considère que le coefficient de transition β est modifiable au cours du temps : une valeur lui est attribuée à l'aide d'optimisation par le logiciel B-M AVANT confinement et une autre APRES confinement.

On a déjà évoqué la difficulté d'estimer S_0 : la taille réelle de la population susceptible au temps initial est inconnue.

Ce n'est qu'après l'épidémie qu'on pourrait mesurer cette variable, sur base de sérologie anticorps SARS-CoV-2 dans un échantillon représentatif de la population, par exemple.

Plutôt que de fixer un nombre absolu fictif de susceptibles au temps 0, on considère ici, la proportion de susceptibles : le nombre total de sujets N_t dans les équations différentielles est constant, et est égal à $S_0 - I_0 - E_0$ (voir ces équations différentielles en **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

On peut simplifier en $N \approx S_0$ si I_0 et E_0 sont négligeables par rapport à S_0 . L'inconnue du nombre total de susceptibles a été contournée en se basant sur la proportion S_t/S_0 avec $S_0=N$ plutôt que sur S_0 ; la valeur initiale de S_t/S_0 est forcément égale à 100%.

2.7. Modèle SEIR à partir du nombre quotidien de cas rapportés (CASES) sur toute la durée de l'épidémie jusqu'au 28 avril 2020

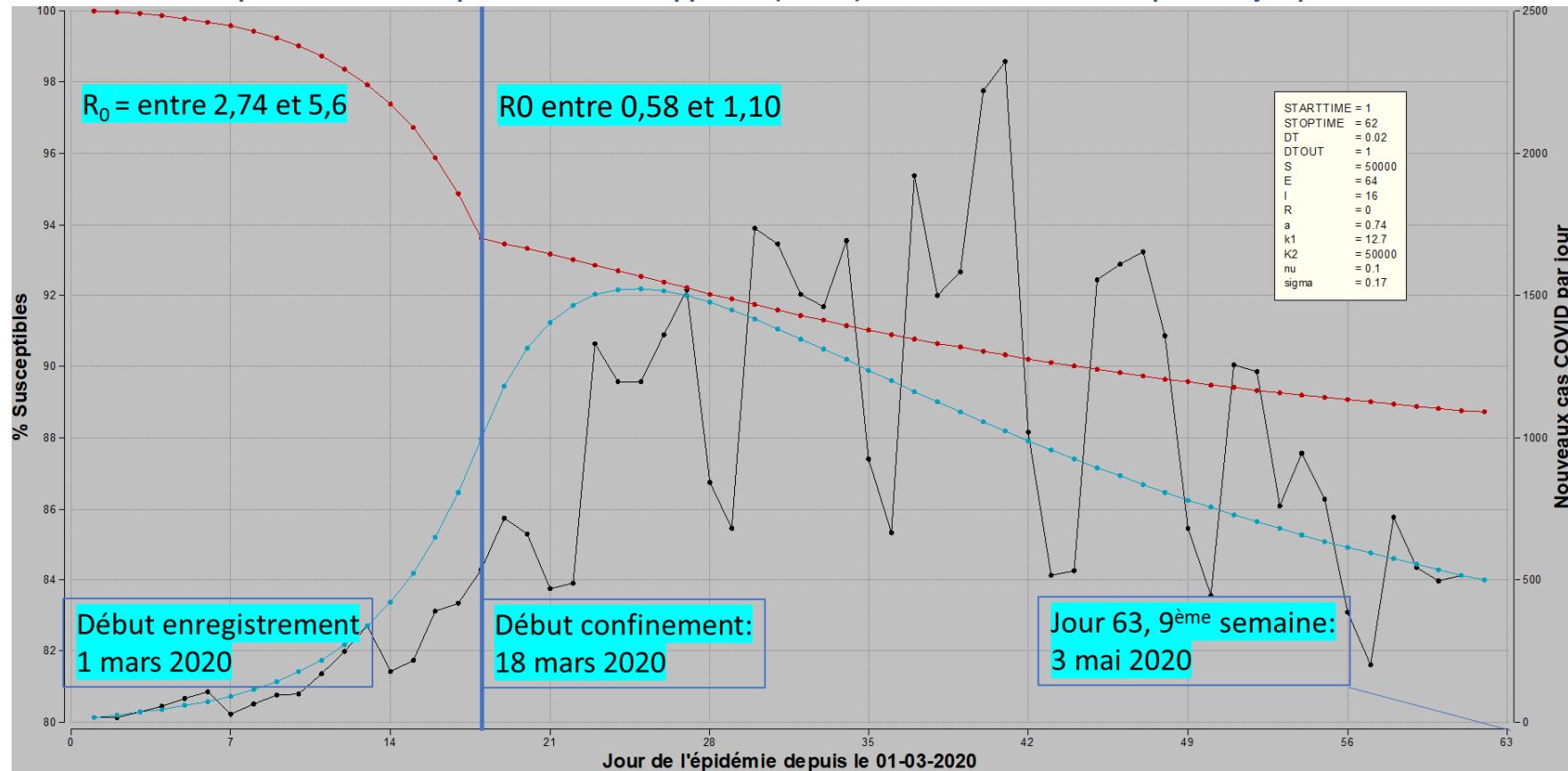


Figure 2-5. Modèle SEIR à l'aide du logiciel B-M sur données collectées du 01-03 au 28-04-2020 (9ème semaine de l'épidémie) : pourcent susceptibles (axe gauche, courbe rouge) ; nombre quotidien modélisé de nouveaux cas COVID-19 (axe droit, courbe bleue) et observés (cas rapportés par Sciensano (CASES)) (axe droit, courbe noire).

Valeurs multiples de R_0 : voir ci-dessus. β initial pré-confinement et β post-confinement obtenus par B-M : 0.74 et $0.74/12.7 = 0.058$, respectivement.

La figure 2-10 montre une superposition satisfaisante (appréciée visuellement) entre données observées (courbe noire) et courbes modélisées (courbes bleue et rouge, respectivement, nombre quotidien de cas et pourcentage de population susceptible) :

- En ce qui concerne le pourcentage de susceptibles, la courbe présente une cassure au jour 18 (début de confinement). Deux variables ont été optimisées à l'aide du logiciel B-M. La valeur du coefficient de transition β a d'abord été optimisée en considérant une valeur initiale de β (t=pré-confinement) et une valeur ultérieure de β (t=post-confinement). La valeur de σ a été optimisée en vue d'améliorer la superposition entre courbe modélisée et données observées. Seule la valeur u n'a pas été modifiée et maintenu à sa valeur antérieurement fixée sur base clinique $u = 0.10$ (des variations de u n'améliorant pas l'ajustement entre courbe modélisée et données observées).
Par cette approche d'optimisation et de visualisation des courbes obtenues, la valeur σ calculée par B-M égale 0.17 (à comparer à 0.25 antérieurement estimée sur base clinique). Les valeurs β (t) pré-confinement et post-confinement obtenu par optimisation sur toute la période de l'épidémie sont, respectivement de 0.74 personnes infectées par jour à partir d'un cas infecté avant confinement et 0.058 personnes infectées par jour après confinement ;
- De l'ordre de 89% de la population est encore susceptible au jour 63 ; si l'on poursuit le modèle jusqu'à ce qu'il y ait moins d'une infection par jour (analyse au-delà de l'axe du temps du graphique), on se trouve au jour 236 (Date : 23 octobre 2020) avec 87.3% de la population ayant traversé cette première vague épidémique sans infection ;
- L'évolution du nombre de cas modélisés (courbe bleue) dépasse sensiblement celle des points observés entre le jour 14 et le jour 28. Il convient de rappeler que le rapportage de cas était insuffisant vu le manque de réactifs et d'accessibilité aux laboratoires ; il y avait peut-être un sous-rapportage de cas que le modèle met en évidence ; d'autres explications sont certainement possibles.

Y-a-t-il cohérence des valeurs β , σ et u lorsqu'on ajuste le modèle par rapports aux données sur toutes les données de l'épidémie (jusqu'au 28-04-2020) par rapport aux données obtenues avant confinement et après confinement ? Y-a-t-il aussi cohérence avec les estimations cliniques initiales de u et σ ? Le tableau suivant compare les valeurs obtenues :

Table 2-1. Comparaison des valeurs des coefficients de transition et de R_0 obtenus par les deux approches, a) en analysant séparément la période de pré-confinement et celle de post-confinement ; b) en analysant l'ensemble de ces deux périodes dans leur totalité.

Variable	Variables modélisées en séparant pré-confinement 01 au 18-03-2020 et post-confinement 19-03-2020 au 09-04-2020		Variables modélisées sur toute la période 01-03 au 26-04-2020	
	Rapport 1 Données pré-confinement	Rapport 1 Données post-confinement	Rapport 2 Données pré-confinement	Rapport 2 Données post-confinement
$\sigma E \rightarrow I$	0.25		0.17	
$\beta S \rightarrow E$	0.156	0.110	0.74	0.058
$u I \rightarrow R$	0.10		0.10	
R_0	$(r \cdot Tg) + 1 = 2.81$ $\beta / u = 5.6$	1.10	7.4	0.58

On constate que :

- Le coefficient de transition σ d'Exposés à Infectés diminue de 0.25 à 0.17, correspondant à une durée d'incubation augmentée de 4 jours à 5,9 jours ; la valeur initiale avait été déterminé sur base clinique ; la valeur modélisée sur toute la période a été obtenue par ajustement optimal des données observées au modèle à l'aide de B-M ;
- Le coefficient de transition β de Susceptibles à Infectés, aussi appelée « force d'infection » avait été déterminé par optimisation avec logiciel B-M dans chaque cas, et la chute de cette valeur dans le premier rapport en relation avec le confinement (0.156 à 0.110) est encore nettement plus marquée dans ce Rapport 2 avec une chute de 0.74 à 0.058 ;
- Le coefficient de transition u d'Infectés vers Retirés (décédés ou guéris) avait été fixé au départ sur base clinique, en considérant que la durée d'infection et contagiosité est de l'ordre de 10 jours. Cette valeur a pu être maintenue telle quelle dans le modèle ;
- En se référant aux valeurs R_0 renseignées sur la figure 2-5 : Le basic reproductive number R_0 estimé à partir du ratio β/u (Equation 2-1) ou $(r^*(Tg+1))$ (voir Equation 1 du rapport 1) passe d'une valeur $R_0 = 2.81$ ou 5.6 à une valeur 2,5 à 4 fois moins élevée $R_0=1.10$, mais encore supérieure à l'unité, lorsqu'on analyse séparément les deux périodes (pré-confinement et post-confinement) de l'épidémie. Lorsqu'on prend en considération l'ensemble de la période épidémique, le R_0 diminue par un facteur 12 de 7,4 à 0.58 – cette dernière valeur post-confinement étant largement inférieure à l'unité, et pouvant théoriquement aboutir sur le long terme à une extinction, de l'épidémie.

En ce qui concerne le R_0 , le manque de stabilité de sa valeur en fonction des périodes de l'épidémie ayant servi à la modélisation saute aux yeux : les calculs du R_0 pré-confinement à partir de deux formules différentes ou entre l'approche différente du rapport 1 et du rapport 2 aboutissent à trois valeurs allant du simple au triple pour l'estimation du R_0 pré-confinement : 2.81 ; 5.6 ; et 7.4.

2.8. Le modèle SEIR est-il adéquat et complet ?

Le modèle SEIR n'est pas le seul mode de propagation du SARS-CoV-2 : le virus se propage aussi sur un mode stochastique (\approx aléatoire) par petits foyers épidémiques tels que retour de skieurs adultes du Tyrol ; homes ; unités de soins hospitaliers. Or, le modèle SEIR s'applique à un mode déterministe de propagation épidémique, non conçu pour le mode stochastique de propagation infectieuse :

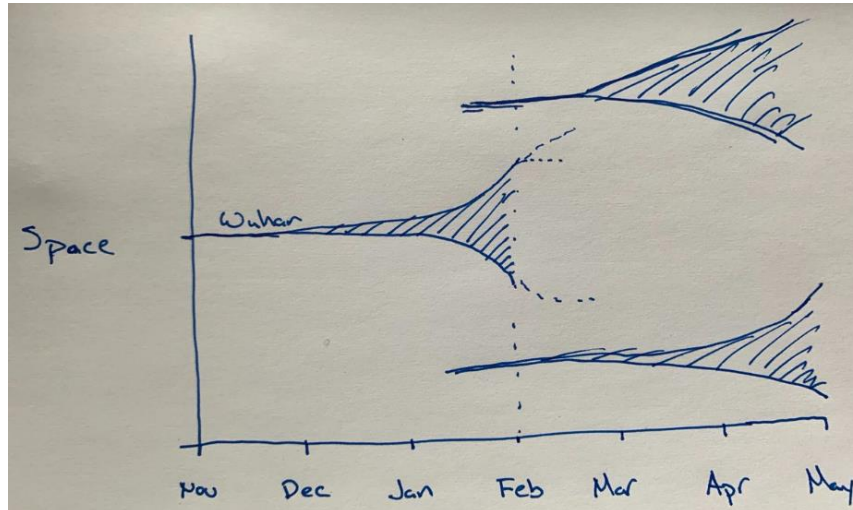


Figure 2-5. Propagation par foyers épidémiques : foyer initial de type « Wuhan » et foyers secondaires multiples (skieurs revenant du Tyrol ; homes ; unités de soins ; ...), avec une chaîne de transmission non déterministe, mais stochastique – requérant d'autres types d'analyses que le modèle SEIR. Source : (Trevor, 2020)

Néanmoins, le modèle SEIR reste utile pour comprendre certains éléments de la dynamique infectieuse, difficiles de conceptualiser sans l'aide d'un logiciel, vu les interactions complexes entre fonctions différentielles dérivées des variables S, E, I et R. et valeurs des coefficients de transition

Dans la mesure où le modèle donne des résultats cohérents avec les données observées, c'est un outil contributif. Pratiquement, constatons que, dans le présent rapport, il n'a pas été ni précis, ni exact en termes de prédictibilité de l'évolution de l'épidémie.

En termes pragmatiques pour la prise en charge de l'épidémie COVID en cours, on retiendra, notamment à partir du présent rapport et de données de la littérature :

- L'efficacité du confinement qui a abaissé fortement la transmissibilité du SARS-CoV-2 dans la population générale (peut-être en atteignant un R_0 critique < 1) ;
- Une très faible propagation du virus dans la population générale a été documentée par le modèle SEIR et confirmée par, une incidence cumulée d'infections COVID de l'ordre de 4,3% lors de la 7^{ème} semaine de l'épidémie (Desombere, 2020) ;
Suivant le modèle SEIR, de l'ordre de 87% de la population générale traverse indemne cette première vague épidémique, et constitue un réservoir à risque en présence d'une seconde vague éventuelle, dont le risque augmente avec la levée des mesures de confinement ;
- Il y a aussi l'effet de l'immunité croisée : certaines personnes ne sont pas susceptibles au COVID-19, par exemple les enfants qui ont acquis une immunité contre des coronavirus endémiques bénins – immunité de durée transitoire, entre 6 mois et 3 ans. Il se pourrait qu'une proportion (encore indéterminée) de la population générale est non susceptible ou très faiblement susceptible à l'infection COVID-19 ;

- Les épidémies COVID-19 sur les bateaux de croisière ont montré, dans ces conditions très particulières, que le COVID-19 finissait par infecter jusqu'à 70% de la population en majorité adulte > 50 ans et en bonne santé (Mizumoto & Chowell, 2020). Cela ne démontre pas une éventuelle absence de susceptibilité dans une proportion peut-être large des enfants, ceux-ci participant peu aux croisières ;
- La propagation par « foyers épidémiques » (skieurs Tyrol ; homes ; hôpitaux...) non prise en compte par le modèle SEIR tel qu'utilisé ;
- La dépendance du modèle SEIR de la qualité des données récoltées : celles-ci sont-elles représentatives de l'évolution de l'épidémie au sein de la population ;
- Une mortalité hospitalière mesurée sur la période d'hospitalisation de l'ordre de 50%, nettement plus élevée que celle mesurée par d'autres approches ne prenant pas en compte toute la durée d'hospitalisation (effet de sous-estimation dû au décalage entre admission hospitalière et décès ? Transfert élevé de résidents des maisons de repos et de soins vers le milieu hospitalier en fin de vie ?).

La figure suivante décrit la dynamique de l'épidémie COVID-19 en Belgique telle qu'on peut se la représenter pragmatiquement au 30-04-2020. Une telle représentation mentale est essentielle pour répondre aux questions suivantes pour monitorer la stratégie de déconfinement :

- Quelles données convient-il d'enregistrer pour suivre et mieux contrôler l'épidémie ?
 - Les données concentrées sur les hôpitaux n'ont clairement pas été suffisantes ;
 - Les données ajoutées à partir des MRS constituent une amélioration, à la condition de clairement distinguer les COVID-homes et les COVID-hôpitaux ;
 - Et les futures données provenant du tracing seront aussi essentielles.

A noter pour ces 3 points : il est **indispensable de parvenir à une meilleure présentation des données pour pouvoir séparer les différentes catégories à risque** (population générale ; hôpitaux ; homes ; tracings ; rassemblements populaires ; ...)

- La place du dosage d'anticorps SARS-CoV-2 (sérologie) dans le suivi de l'épidémie :
 - Au vu de la très faible incidence cumulée de cas positifs (de l'ordre de 4,3% dans la population générale à la septième semaine de l'épidémie), il n'est pas réaliste de compter sur une immunité de groupe « naturelle » en l'absence de vaccins. On ne pourra, par exemple, pas se baser sur un virage sérologique SARS-CoV-2 pour permettre à des travailleurs de reprendre le travail, comme évoqué parfois au début de l'épidémie.
 - Même si la sérologie SARS-CoV-2 est très contributive pour suivre a posteriori l'impact du COVID-19 dans certains groupes à risque, apporte-t-elle peu ou pas d'information en termes de diagnostics ? A-t-elle une place dans le cadre d'un tracing ? La PCR COVID reste-t-elle prioritaire ?

Un Conseil supérieur de sécurité a été constitué pour éclairer ces questionnements citoyens. Une formulation claire des questions conditionne la formulation de réponses claires.

Dynamique épidémie COVID-19 BE 30-04-2020

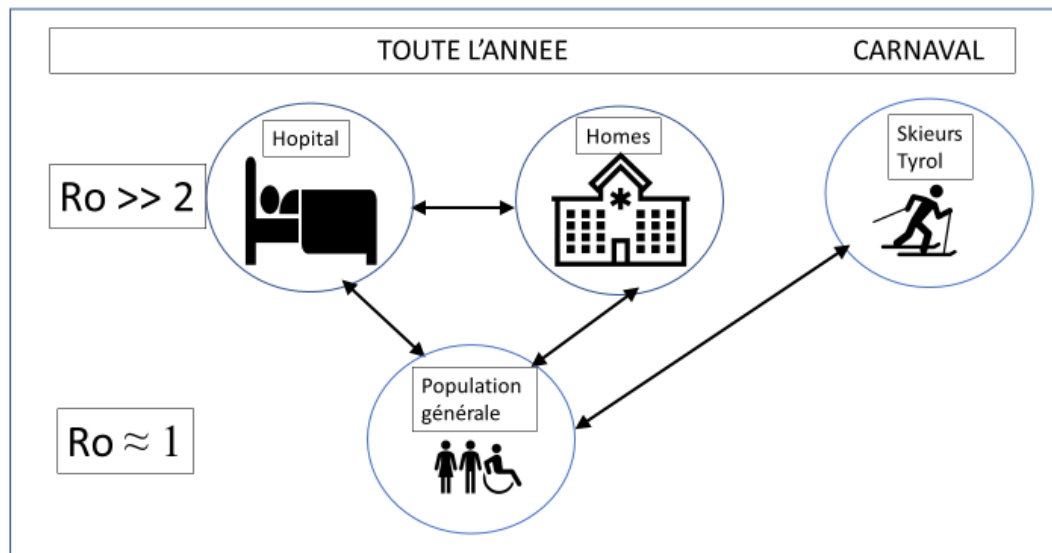


Figure 2-6. Mode de propagation du COVID-19 tel qu'on peut se le représenter en Belgique au 30-04-2020. Une transmission ENDEMIQUE se caractérise par un $R_0 = 1$ et pourrait se maintenir dans la population générale étant donné que les mesures strictes de confinement sont progressivement levées. Des épisodes de transmission EPIDEMIQUE avec $R_0 \gg 2$ pourraient continuer à s'observer dans les institutions de soins et lors de rassemblements populaires. Il y a interactions entre ces groupes « endémiques » et « épidémiques ». Cette modélisation est basée en petite partie sur le modèle SEIR, et en grande partie sur le bon sens en fonction des données récoltées à ce jour.

3. Références

1. Azmon, A. (2014, 9 29). On the Estimation of key infectious disease parameters. *Thèse*. Hasselt - Diepenbeek, Belgium: UHasselt.
2. Baud, D., Qi, X., Nielsen-Saines, K., Musso, D., Pomar, L., & Favre, G. (2020, 3 12). Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*, p. 1. Retrieved 5 3, 2020, from [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X)
3. Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., . . . Luks, A. (2020, 5 1). Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New Engl J Med*, 1-11.
4. Brauer, F., & Castillo-Chavez, C. (2000). *Mathematical models in population biology and epidemiology*. New York: Springer-Verlag.
5. Desombere, I. (2020, 4 25). L'immunité de la population progresse: 4,3% des Belges ont développé des anticorps. *Dernière Heure*.
6. Fraser, C. (2005, 9). An introduction to epidemic modelling R0 and simple epidemic models. *Short course infectious epidemiology, Imperial College*. London, GB.
7. Holmdahl, I., & Buckee, C. (2020). Wrong but Useful — What Covid-19 Epidemiologic Models Can and Cannot Tell Us. *New Engl J Med*. Retrieved from <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2016822>
8. IHME, C.-1. h. (2020, 4 21). Forecasting the impact of the first wave of the COVID-19 pandemic on hospital demand and deaths for the USA and European Economic Area countries. *Submitted as a preprint to the medRxiv server as MEDRXIV/2020/074732*, 1-62. Retrieved 5 1, 2020, from http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/Projects/COVID/RA_COVID-forecasting-USA-EEA_042120.pdf
9. Mizumoto, K., & Chowell, G. (2020). Transmission potential of the novel coronavirus (COVID-19) onboard the diamond Princess Cruises Ship, 2020. *Infection Disease Modelling*, 5, 264-70.
10. Teles, P. (2020, 04 7). *A time-dependent SEIR model to analyse the evolution of the SARS-covid-2 epidemic outbreak in Portugal*. Retrieved from Bull World Health Organ.: https://www.who.int/bulletin/online_first/20-258392.pdf
11. Trevor, B. (2020, March 2). *Cryptic transmission of novel coronavirus revealed by genomic epidemiology*. Retrieved from Site web Bedford Lab Research: <https://bedford.io/blog/ncov-cryptic-transmission/>
12. Vynnycki, E., & White, R. G. (n.d.). *An introduction to infectious disease modelling*. Retrieved from <http://anintroductiontoinfectiousdiseasemodelling.com/chapters/chapter-9/>
13. Wallinga, J., & Lipsitch, M. (2007). How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proc R Soc B*, 599-604.
14. WHO, W. H. (2018). *Measles and rubella elimination in western Pacific*.

Annexes

Annexe 1. Langage des équations différentielles utilisées dans Berkeley-Madonna. Code des équations encodées pour la figure 2-1 (partie supérieure) et figure 2-5 (partie inférieure)

METHOD RK4 Méthode d'intégration Runge-Kuppa 4	
STARTTIME = 0	Jour 0 = 18 mars (début confinement)
STOPTIME= 49	Jour 49 = 6 mai (collecte data)
DT = 0.02	Delta time: 50 intervalles par jour
DTOUT = 1	Delta time print: 1 intervalle par jour
d/dt (S) = - beta*S*I/N	β = force d'infection
d/dt (E) = (beta*S*I/N) - sigma*E	σ = coefficient transition E \rightarrow I
d/dt (I) = (sigma*E) - (nu*I)	ν = coefficient transition I \rightarrow R
d/dt (R) = nu*I	
N = S + I + R + E	
init S = 27071 - 692 - 659 - 329	init S = S ₀ = N - E(t=0) - I(t=0) - R(t=0) S ₀ \approx N si E(t=0) = R(t=0) = 0, I ₀ = 1
init E = 692	Voir rapport 1 : E(t=18) = 692
init I = 659	Voir rapport 1 : I(t=18) = 659
init R = 329	Voir rapport 1 : R(t)
beta = 0.156492	calculé au départ sur données confinement du 18-03 au 9-04-2020
nu = 0.10	ν = 0.10 = durée infection ⁻¹ = 1/10 jour ⁻¹
sigma = 0.25	σ = 0.25 = durée incubation ⁻¹ \approx 1/4,2 jour ⁻¹

METHOD RK4

STARTTIME = 1 STOPTIME=250 DT = 0.02 DTOUT = 1

d/dt (S) = - beta*S*I/N

d/dt (E) = (beta*S*I/N) - sigma*E

d/dt (I) = (sigma*E) - (nu*I)

d/dt (R) = nu*I

N = S + I + R + E init S = 50000 init E = 64 init I = 18 init R = 0

init beta=a

a=0.74

next beta = if time > 18 then a/k1 else a

k1= 12.7

valeur β initiale obtenue par B-M

valeur multiplicateur entre β initial
et β ultérieur après confinement
obtenu par B-M

PRCT_S = (S/K2)*100

K2 = 50000

nu = 0.10

sigma = 0.17

axe vertical % S_t/S₀

valeur obtenue par B-M pour mieux
faire correspondre aux données
observées

Annexe 2. Données brutes Sciensano (New_In) et modélisées à l'aide de B-M du nombre de susceptibles $S(t)$ et de nouveaux cas $I(t)$. Voir la Figure 2-5. Seuls les résultats pertinents ont été maintenus : a) ceux qui couvrent la période avec données brutes (Jour 0 à Jour 42) ; b) ceux où le nombre de susceptibles s'approche d'une asymptote, lorsque $H(t) < 1$ (Jour 77)

Date	TIME	New_In	S(t)	I(t)	Date	TIME	New_In	S(t)	I(t)
	0		75000	183	12-04-20	26	270	63273	371
18-03-20	1	183	74773	204	13-04-20	27	242	62919	345
19-03-20	2	212	74520	227	14-04-20	28	250	62592	318
20-03-20	3	295	74241	252	15-04-20	29	310	62294	292
21-03-20	4	332	73933	278	16-04-20	30	320	62021	267
22-03-20	5	290	73597	305	17-04-20	31	303	61774	243
23-03-20	6	278	73230	332	18-04-20	32	265	61549	221
24-03-20	7	434	72834	360	19-04-20	33	232	61347	200
25-03-20	8	540	72407	388	20-04-20	34	172	61165	180
26-03-20	9	490	71952	415	21-04-20	35	263	61001	162
27-03-20	10	575	71470	441	22-04-20	36	211	60855	145
28-03-20	11	629	70964	465	23-04-20	37	210	60724	130
29-03-20	12	545	70436	486	24-04-20	38	217	60607	116
30-03-20	13	478	69890	504	25-04-20	39	202	60503	103
31-03-20	14	553	69332	518	26-04-20	40	127	60411	92
01-04-20	15	584	68765	528	27-04-20	41	123	60328	82
02-04-20	16	568	68195	533	28-04-20	42	174	60255	73
03-04-20	17	504	67626	533	29-04-20	43	178	60191	64
04-04-20	18	499	67064	529	30-04-20	44		60133	57
05-04-20	19	358	66514	520	01-05-20	45		60083	51
06-04-20	20	314	65980	507	////		////	////	////
07-04-20	21	490	65465	491	29-05-20	73		59713	1
08-04-20	22	459	64973	471	30-05-20	74		59712	1

09-04-20	23	462	64507	448	31-05-20	75		59711	1
10-04-20	24	421	64067	424	01-06-20	76		59710	1
11-04-20	25	393	63656	398	02-06-20	77		59708,8	0,88