

Intérêt des modèles mathématiques en pathologie infectieuse

Ou bien:

Pourquoi les modèles mathématiques sont simples,
utiles et même amusants!

Guillaume Béraud

GERICCO 28 Mars 2014

Les commandements

- “Essentially, all models are wrong, but some are useful” George E.P. Box (1919-2013)
- “Describing complex, poorly-understood reality with a complex, poorly-understood model is not progress” J. Maynard smith (1920-2004)
- “Everything Should Be Made as Simple as Possible, But Not Simpler” A.Einstein (1879-1955)

One size doesn't fit all!

- Pour quel objectif?
 - Comprendre
 - Mesurer
 - Enseigner
 - Prédire

Avec ou sans puces?

- Historiquement, calcul sans ordinateur:
 - Bernouilli (1700-1782): Evaluation de l'inoculation de la Variole
 - Ronald Ross (1857-1932): Prix Nobel pour avoir découvert le lien entre les moustiques et le paludisme
- Tous deux mathématiciens frustrés forcés à faire médecine par leur père...



Les modèles

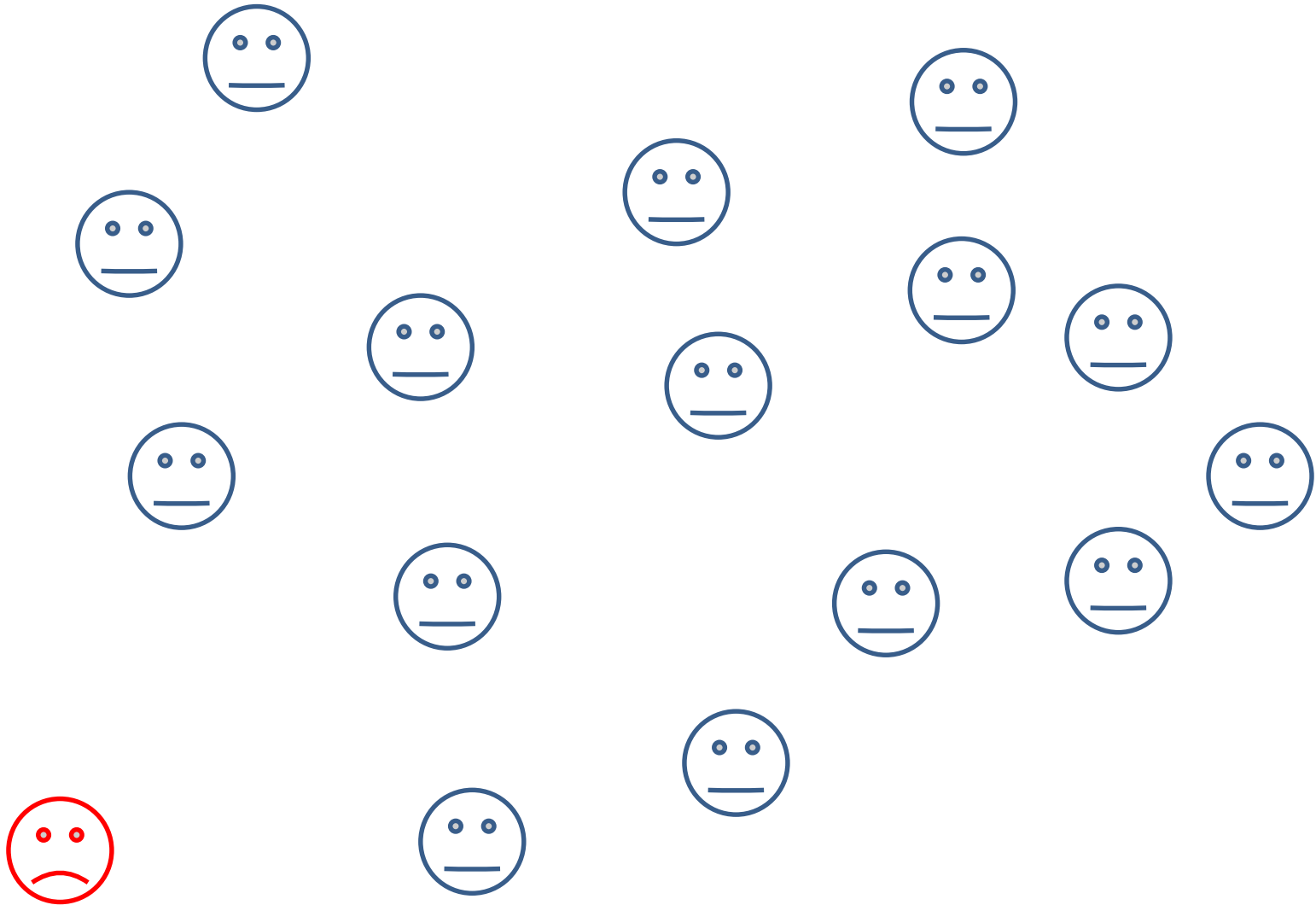
- Modèles compartimentaux
- Modèles individus-centré
- Arbres décisionnels & autres...

→ LE CHOIX DU MODÈLE DÉPEND DE LA QUESTION POSÉE

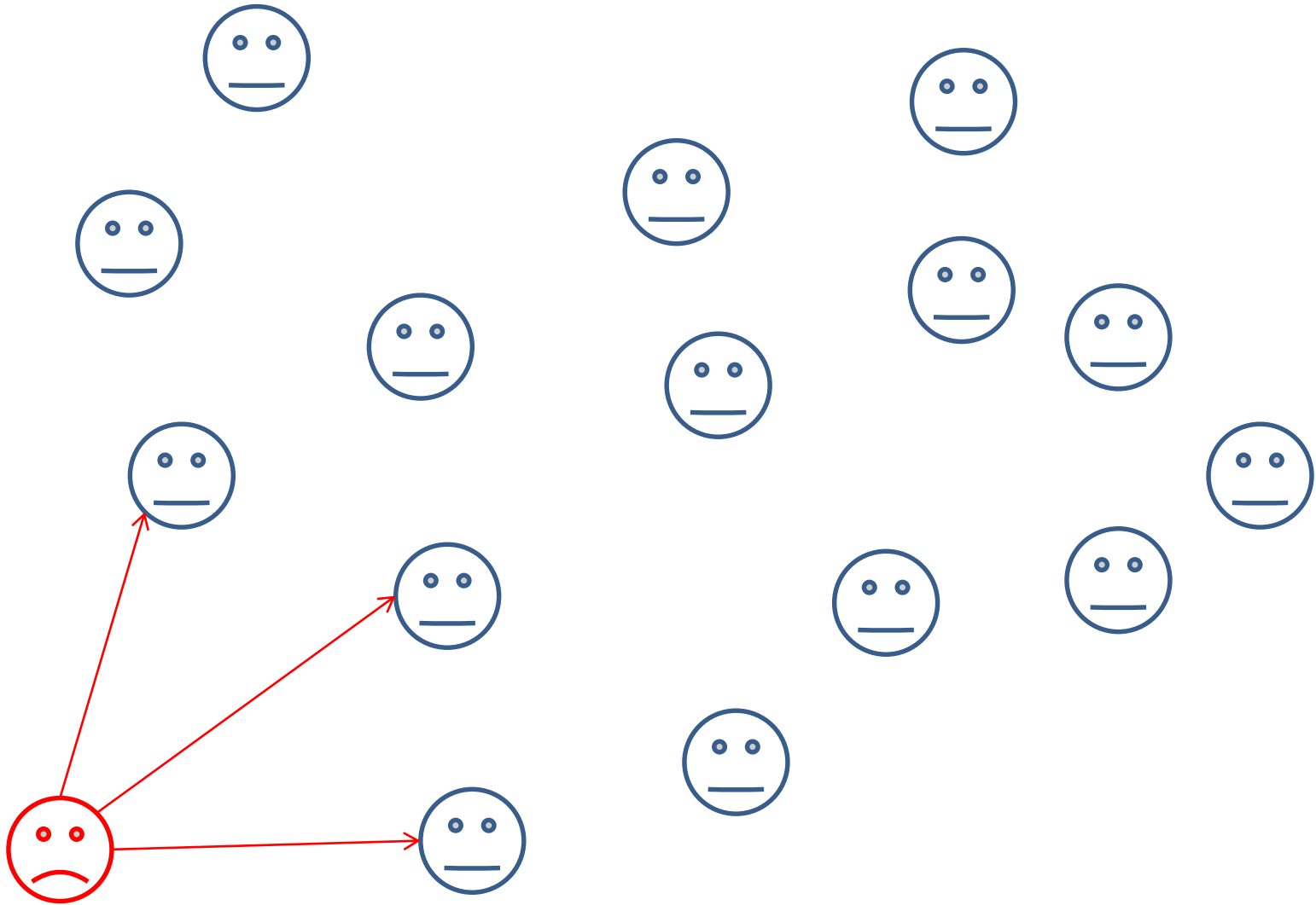
Les modèles compartimentaux

- Modèles mathématiques historiques en maladies infectieuses.
- A l'origine de nombreux succès scientifiques.
- Applicable bien au-delà de l'épidémiologie: PK/PD...
- Principe:
 - 1 équation par compartiment
 - 1 terme d'équation par flèche

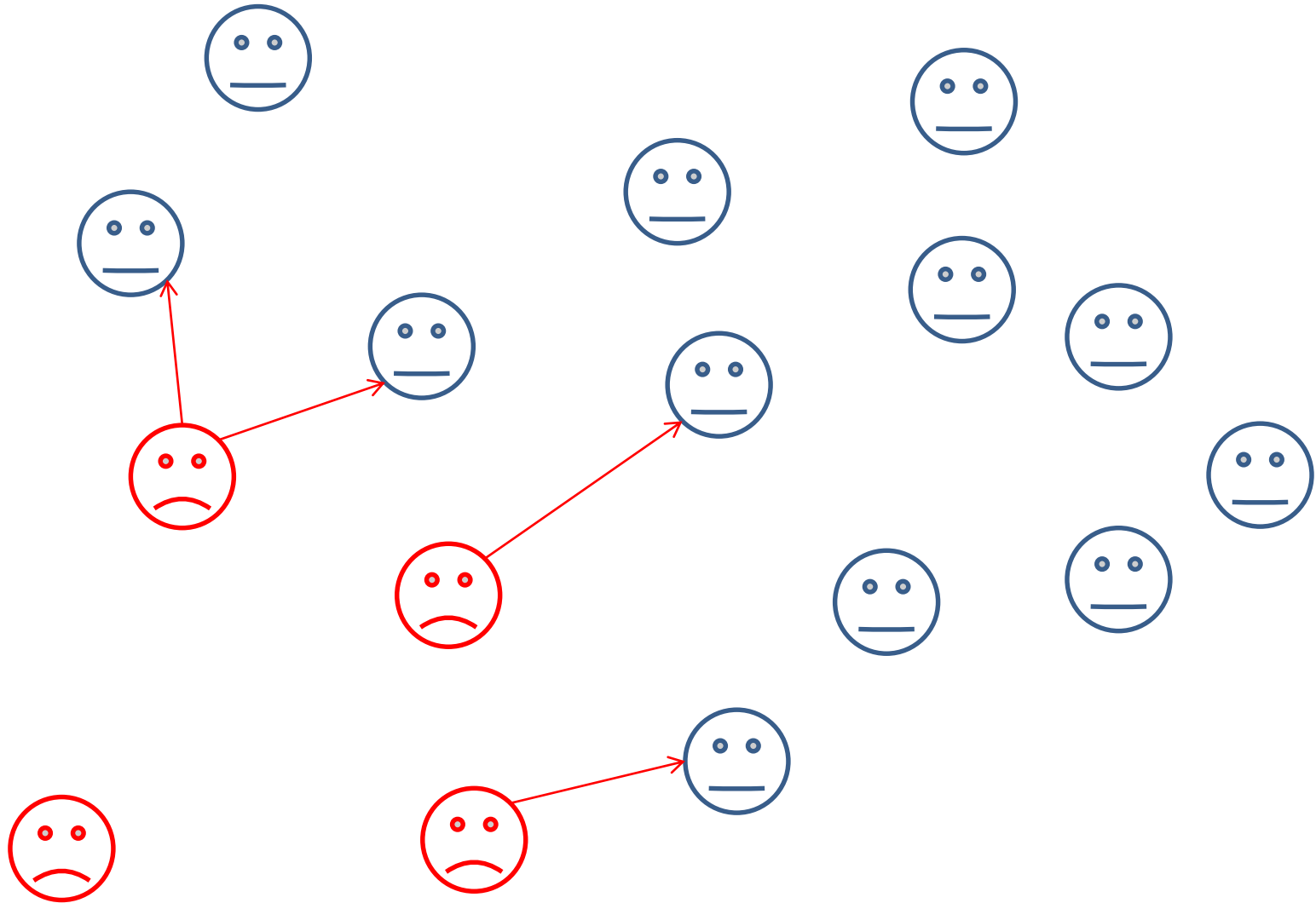
Transmission



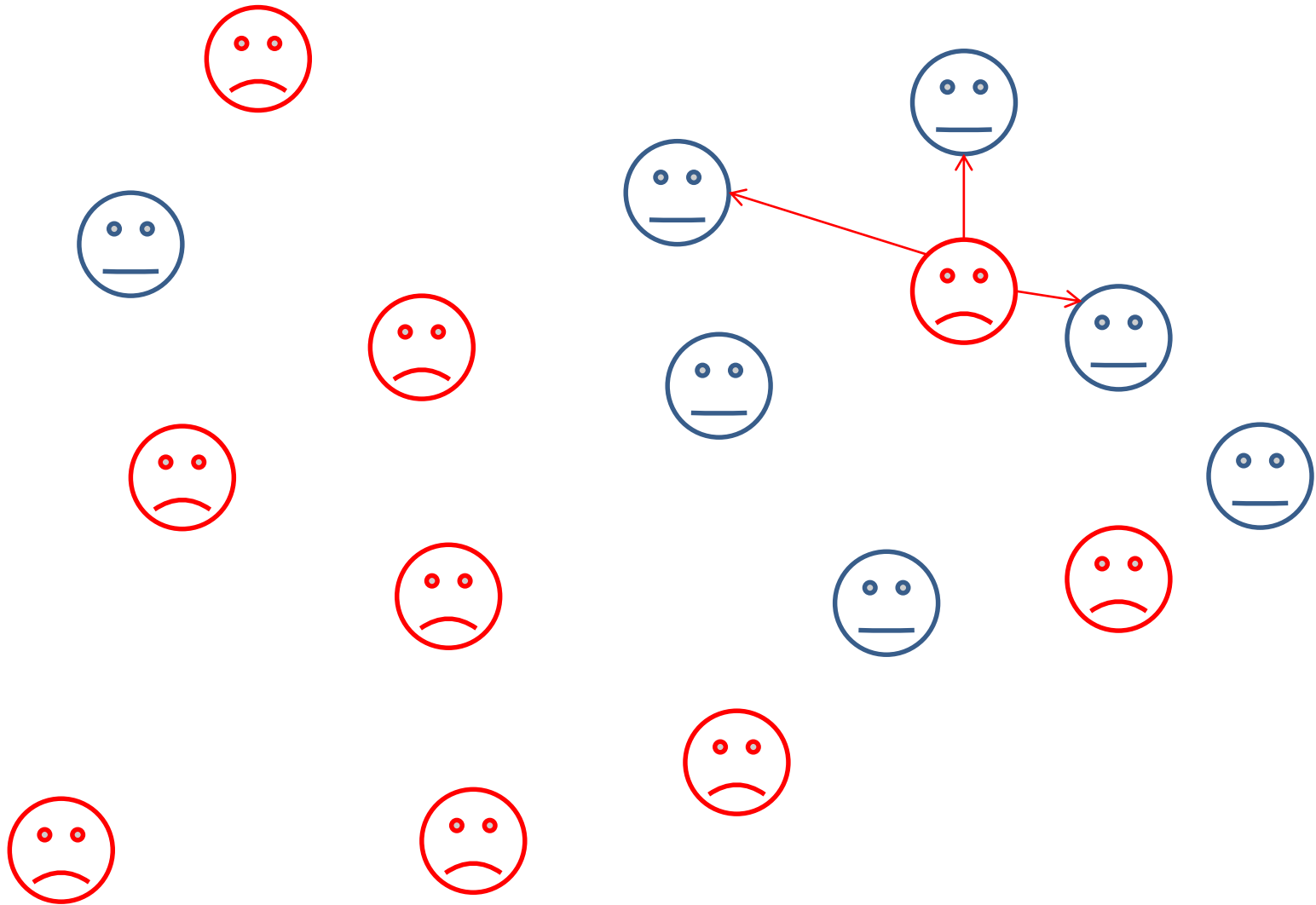
Transmission



Transmission



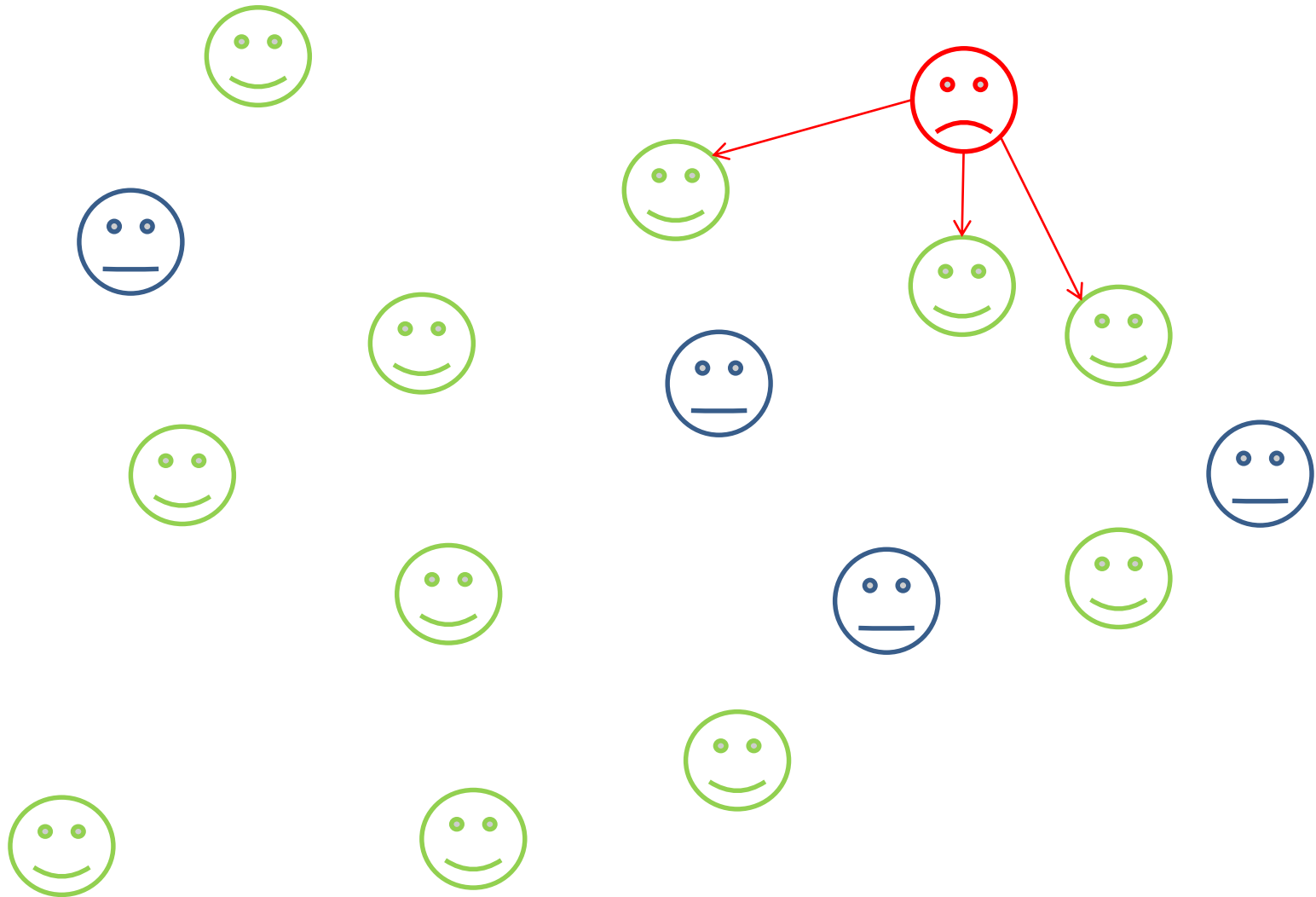
Transmission



Transmission



Transmission



SIR



SUSCEPTIBLE

$$\frac{dS}{dt}$$



INFECTED

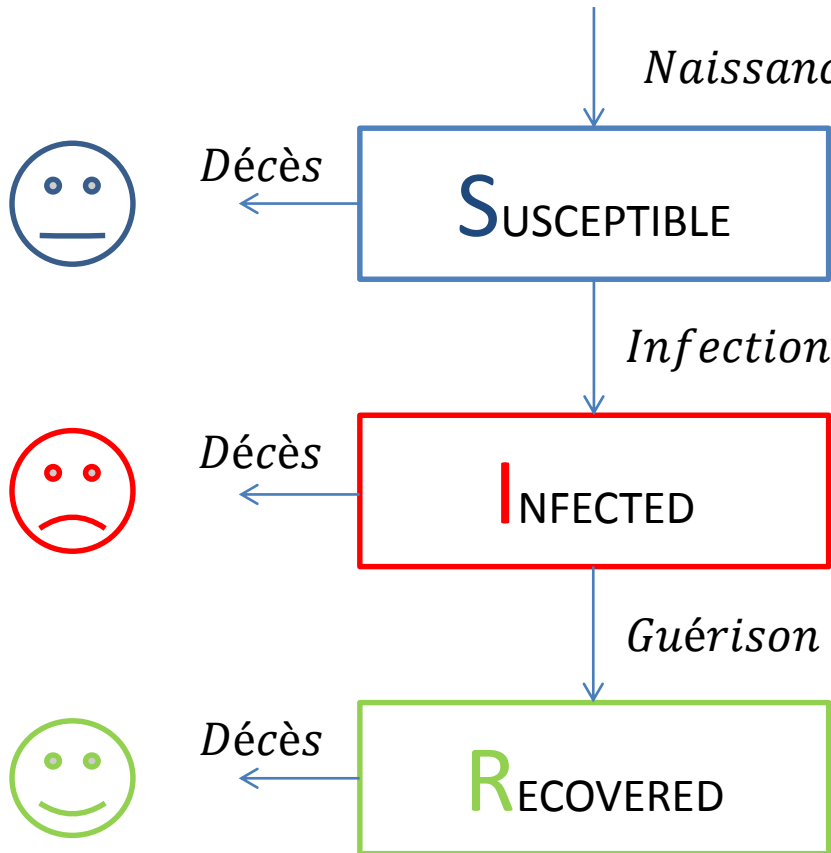
$$\frac{dI}{dt}$$



RECOVERED

$$\frac{dR}{dt}$$

SIR

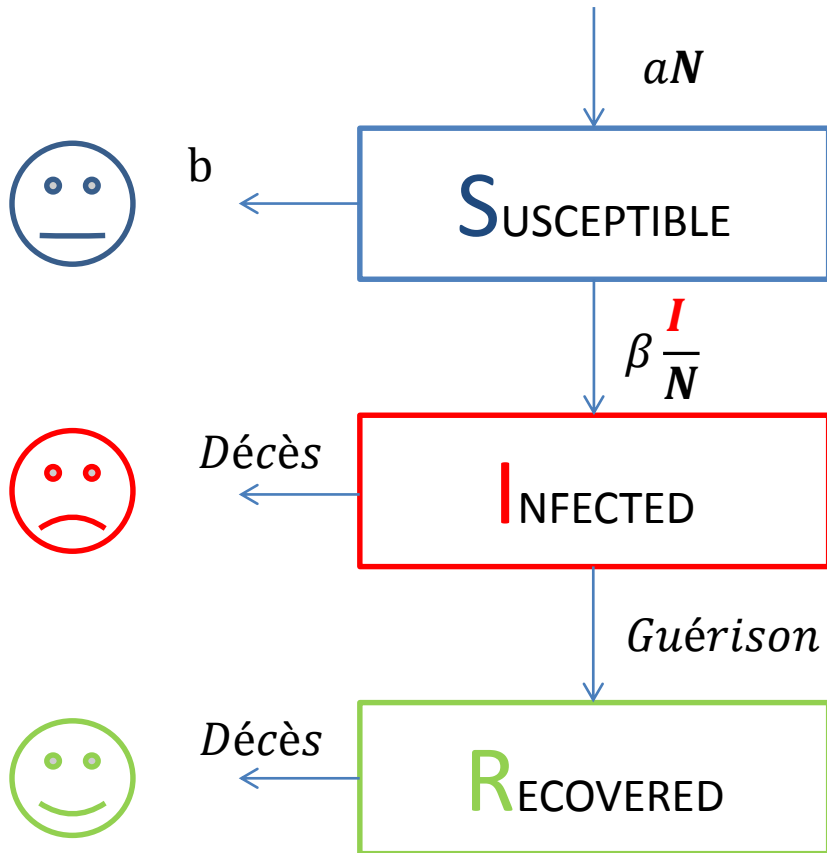


$$\frac{dS}{dt} = \text{Naissances} - \text{Infection} - \text{Décès}$$

$$\frac{dI}{dt} = \text{Infection} - \text{Guérison} - \text{Décès}$$

$$\frac{dR}{dt} = \text{Guérison} - \text{Décès}$$

SIR



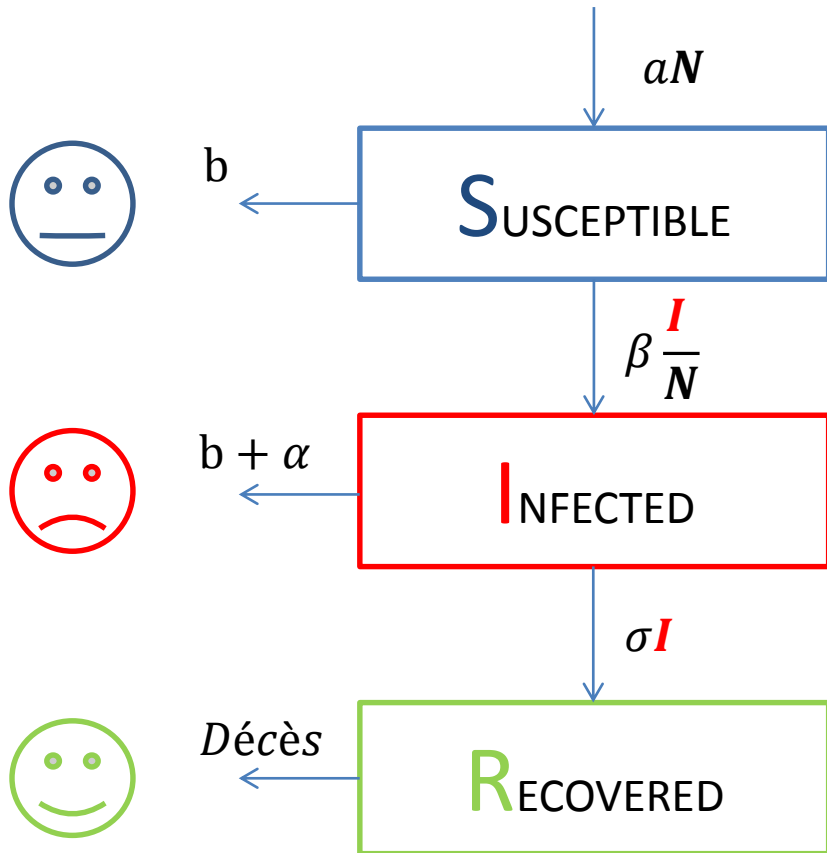
$$\frac{dS}{dt} = aN - \frac{\beta IS}{N} - bS$$

$$\frac{dI}{dt} = \text{Infection} - \text{Guérison} - \text{Décès}$$

$$\frac{dR}{dt} = \text{Guérison} - \text{Décès}$$

$$N = S + I + R$$

SIR



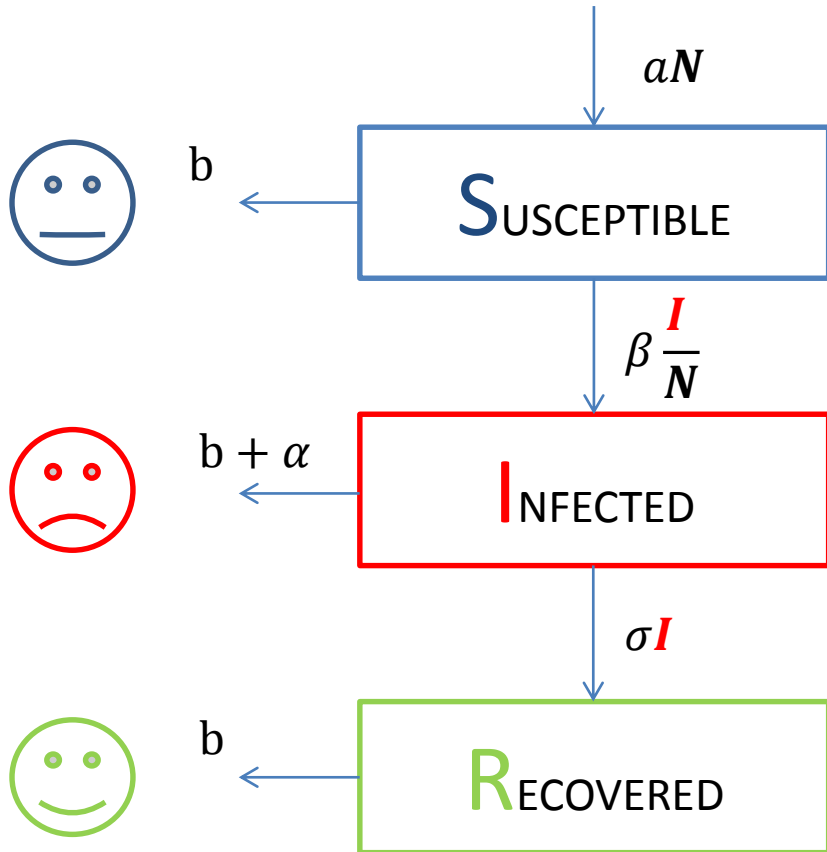
$$\frac{dS}{dt} = aN - \frac{\beta IS}{N} - bS$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta IS}{N} - \sigma I - (b + \alpha)I$$

$$\frac{dR}{dt} = \text{Guérison} - \text{Décès}$$

$$N = S + I + R$$

SIR



$$\frac{dS}{dt} = aN - \frac{\beta IS}{N} - bS$$

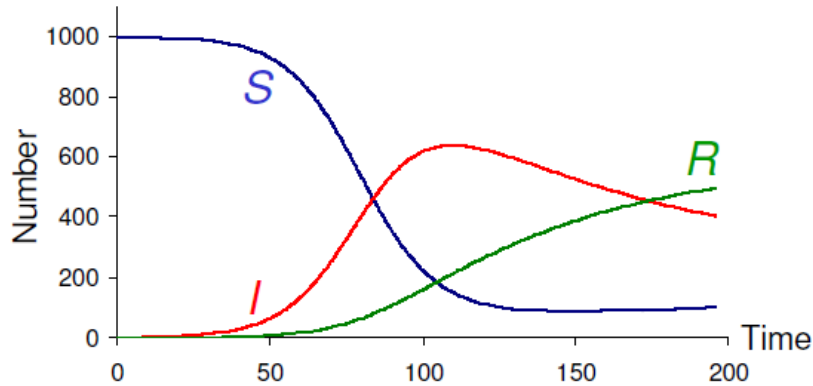
$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta IS}{N} - \sigma I - (b + \alpha)I$$

$$\frac{dR}{dt} = \sigma I - bR$$

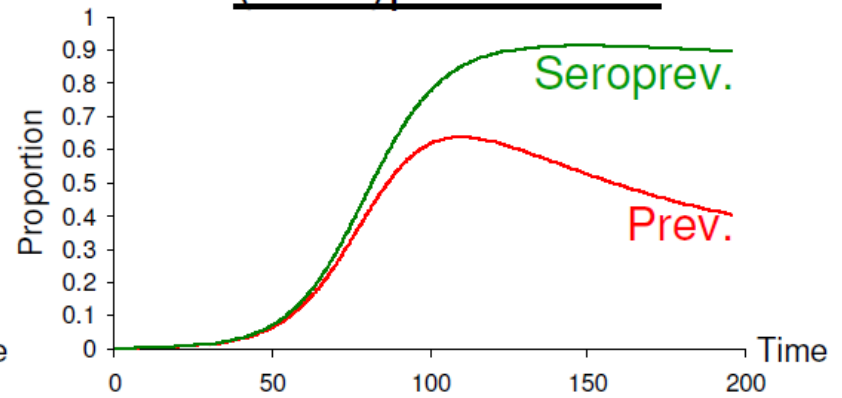
$$N = S + I + R$$

SIR: Résultats

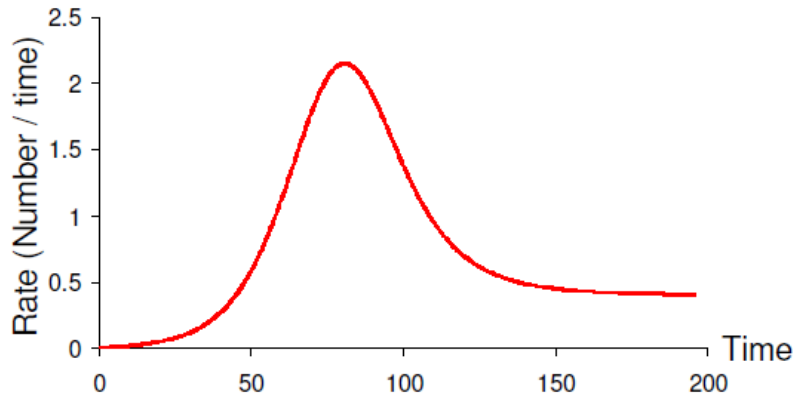
Numbers of individuals



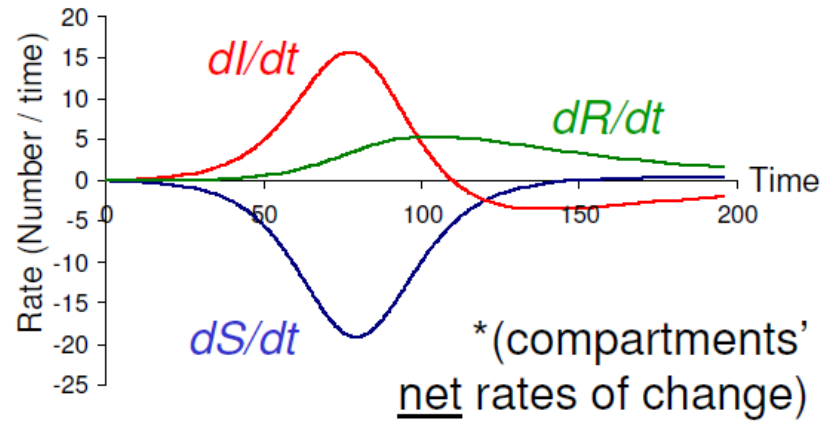
(Sero)prevalence



Infection rate

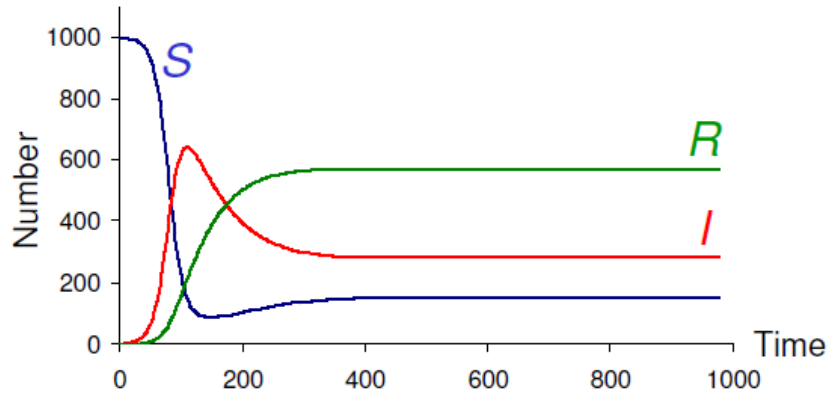


Derivatives*

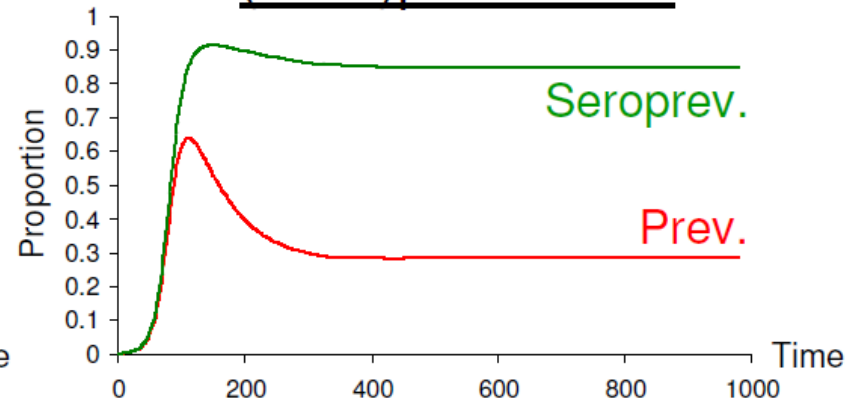


SIR: Résultats

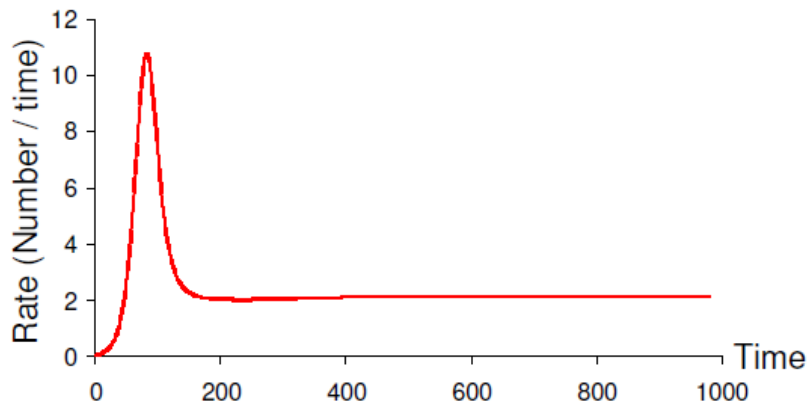
Numbers of individuals



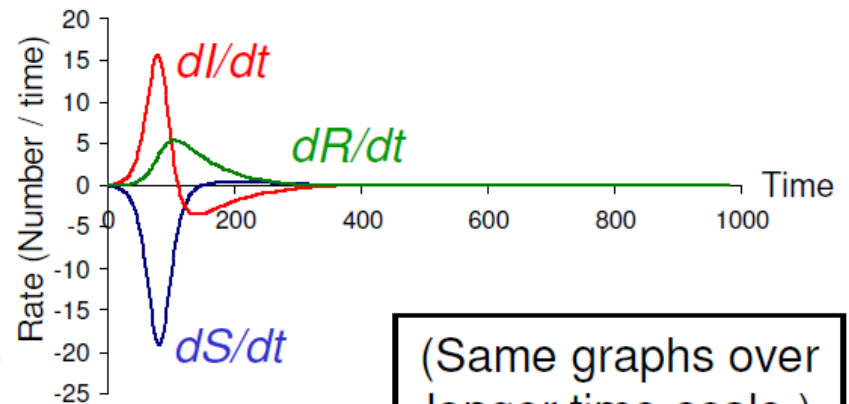
(Sero)prevalence



Infection rate

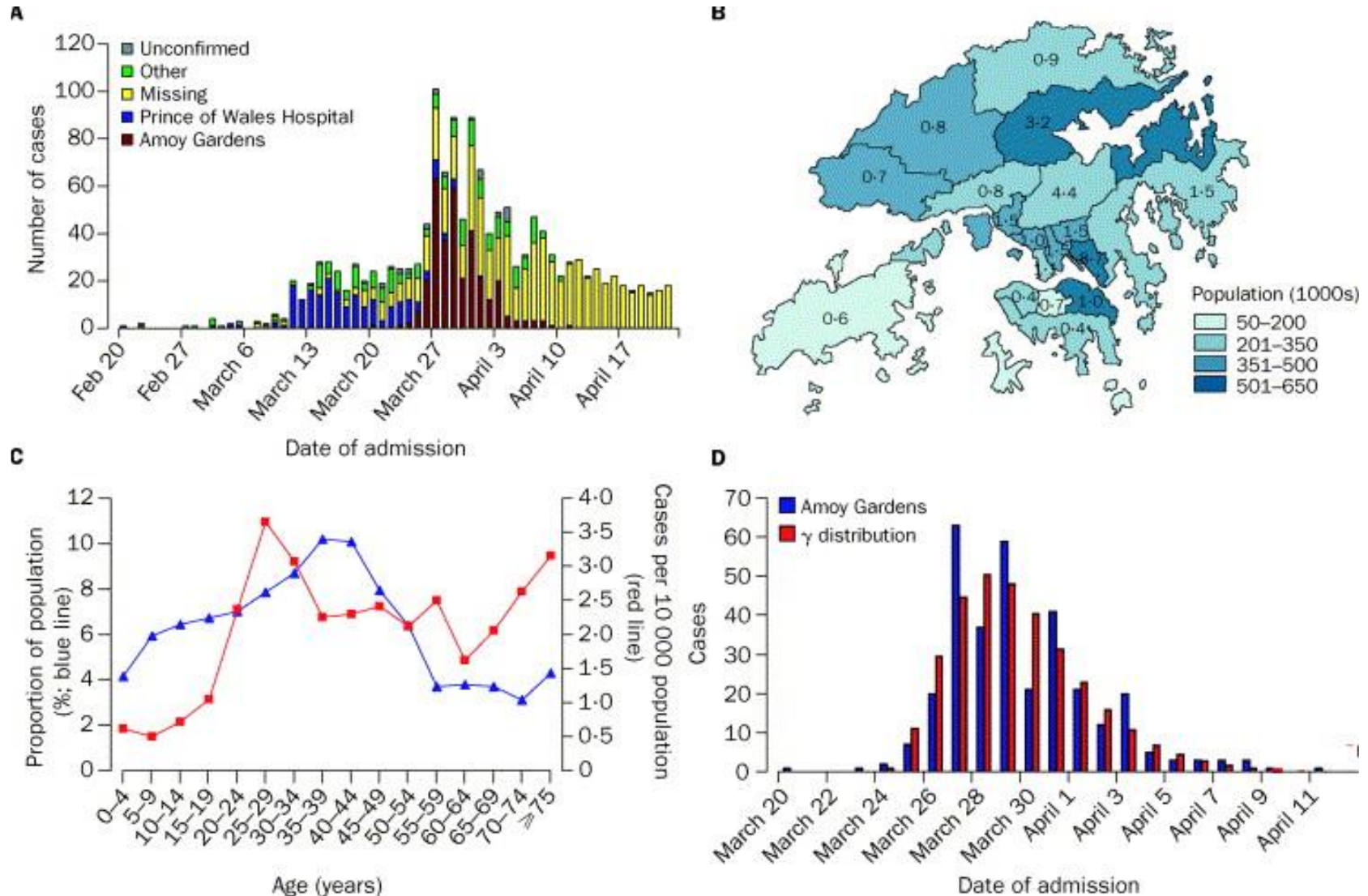


Derivatives

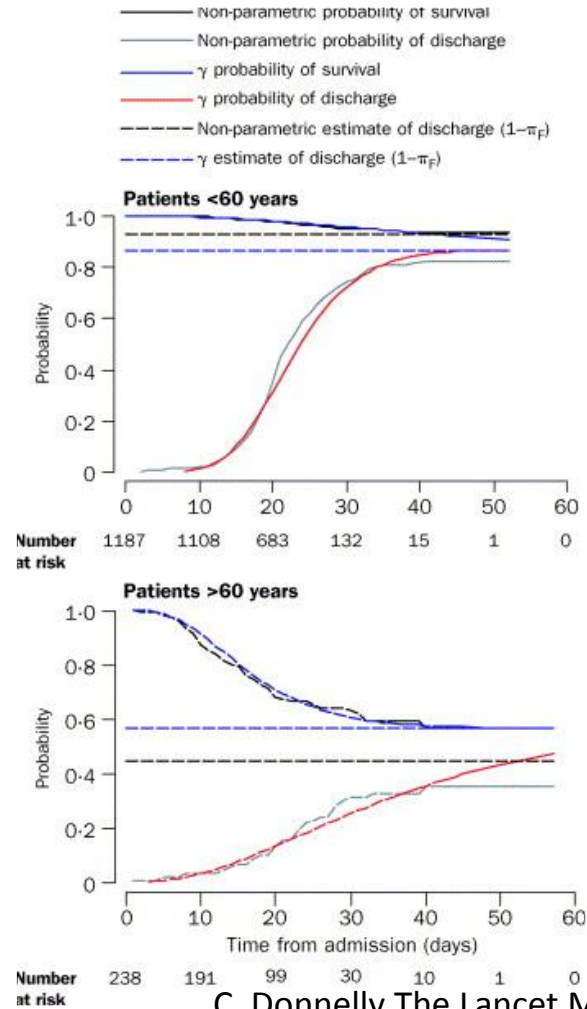
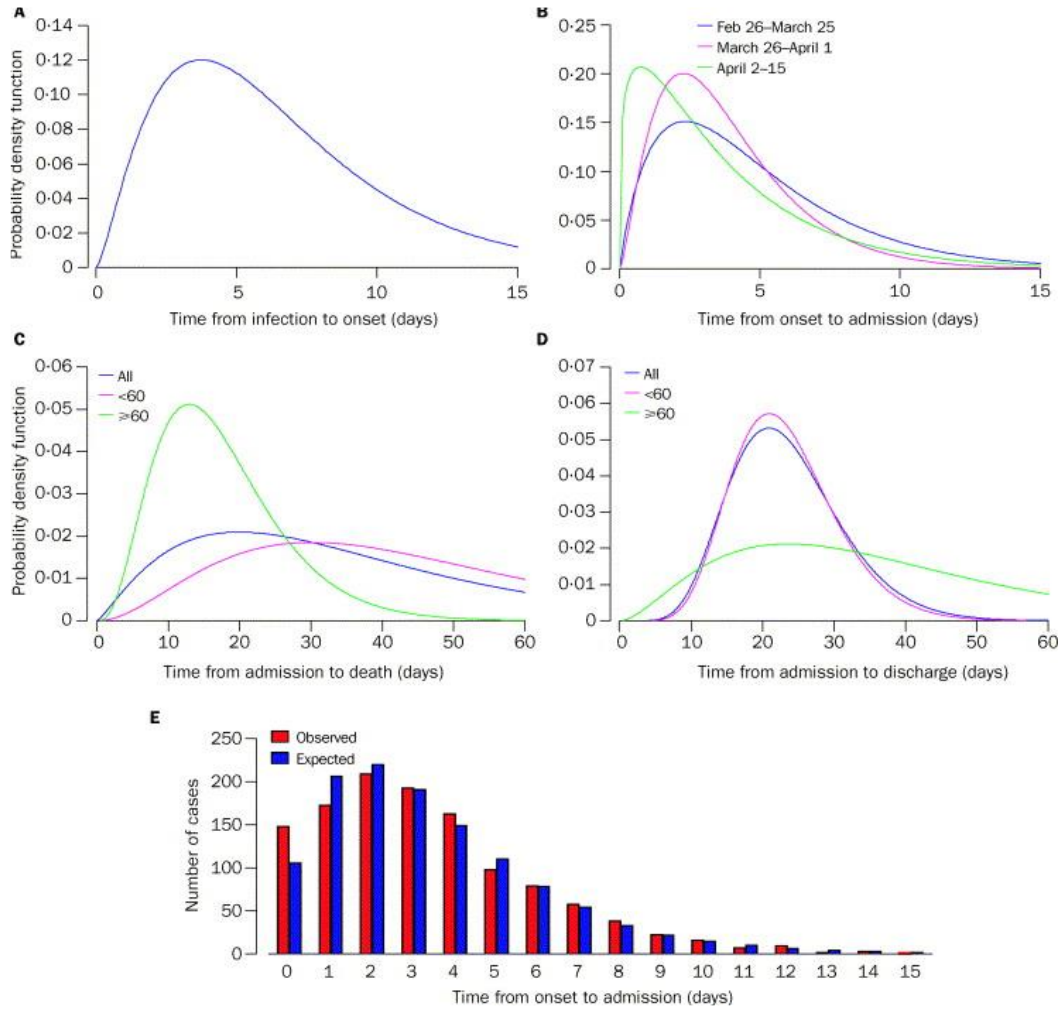


(Same graphs over longer time-scale.)

SARS: données descriptives

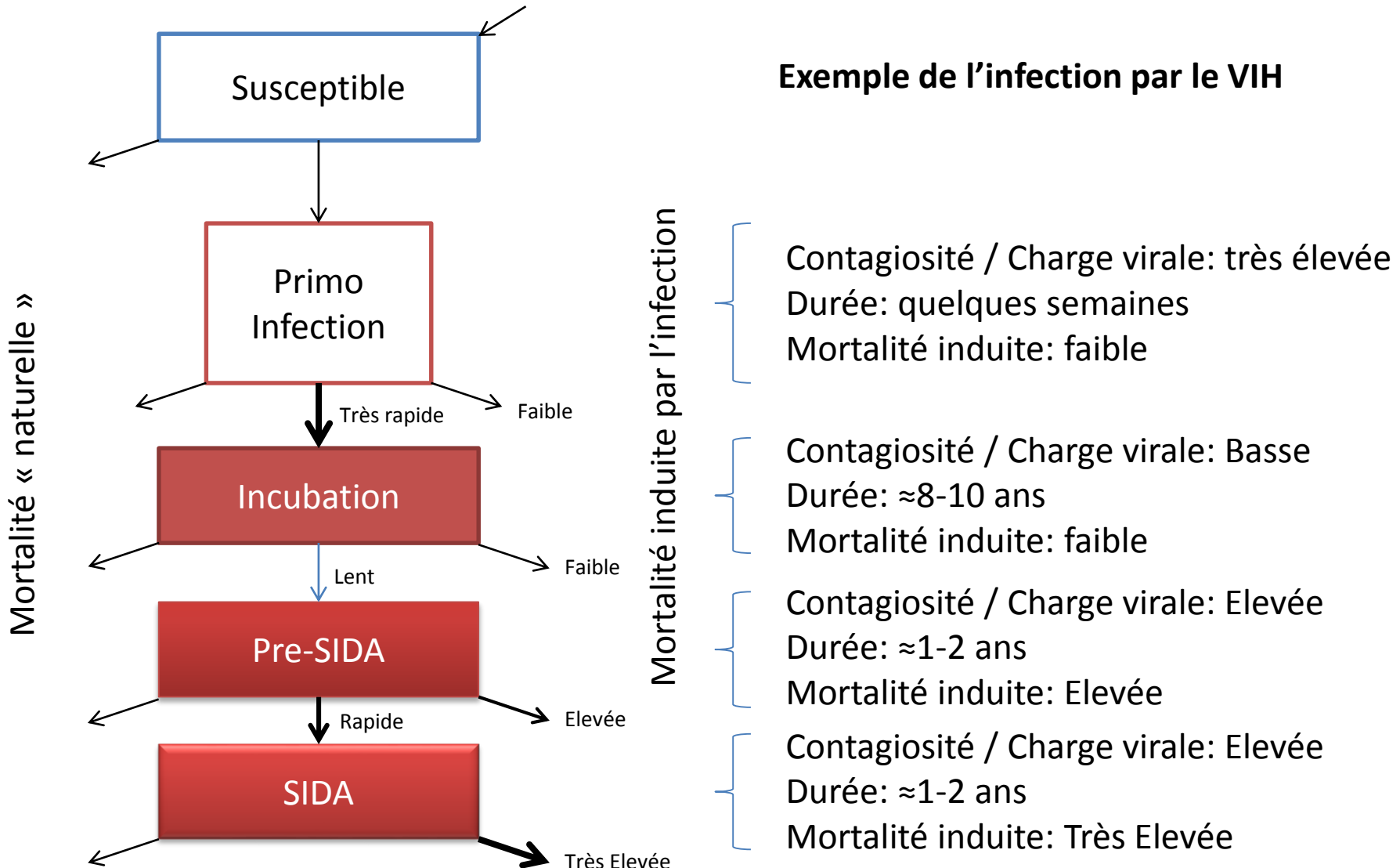


SARS: Données pour agir



Vers des modèles plus complexes

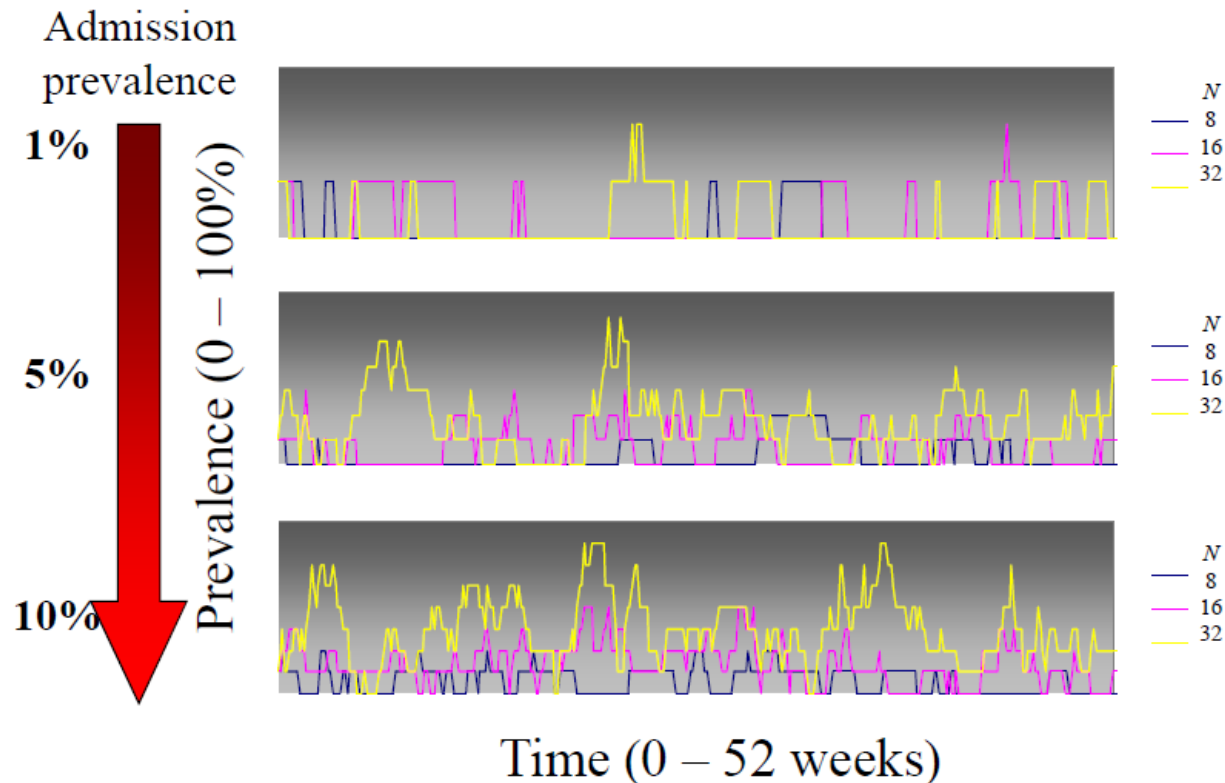
Exemple de l'infection par le VIH



Vers des modèles plus complexes

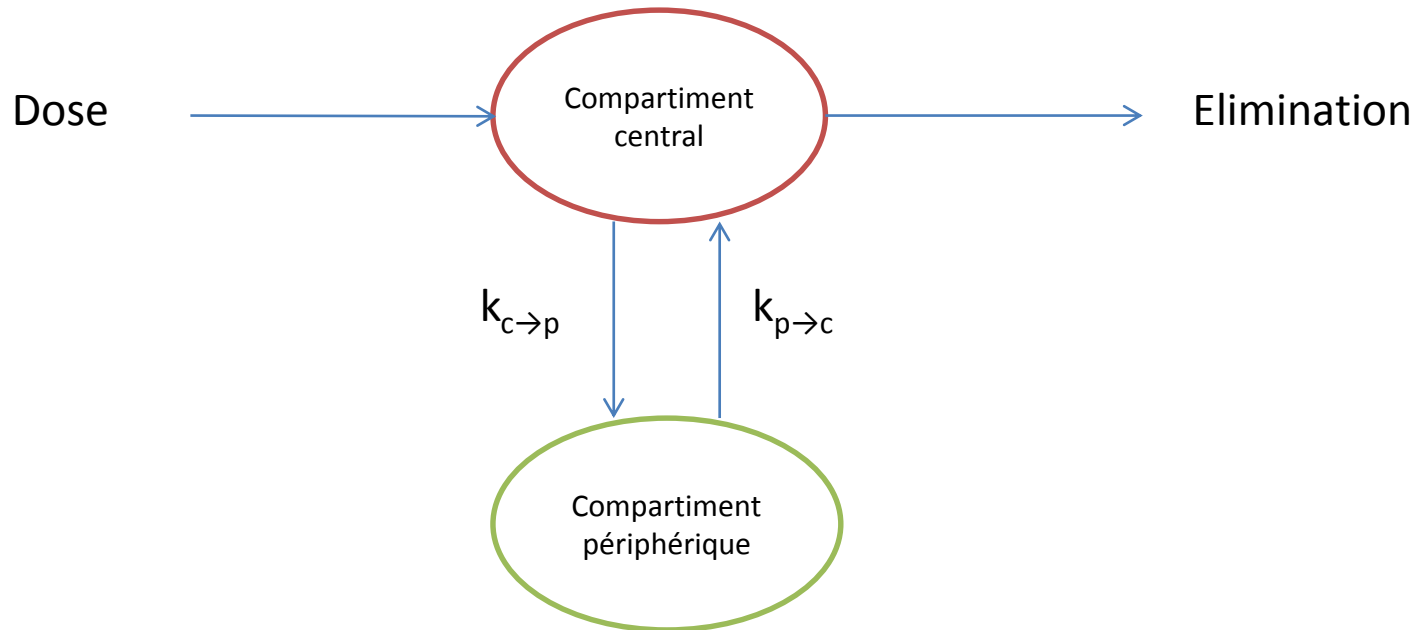
- Stochastique: Utile en cas de population de petite taille, comme une épidémie de BMR dans un hôpital

LOS = 1 Week, No Cross-Transmission

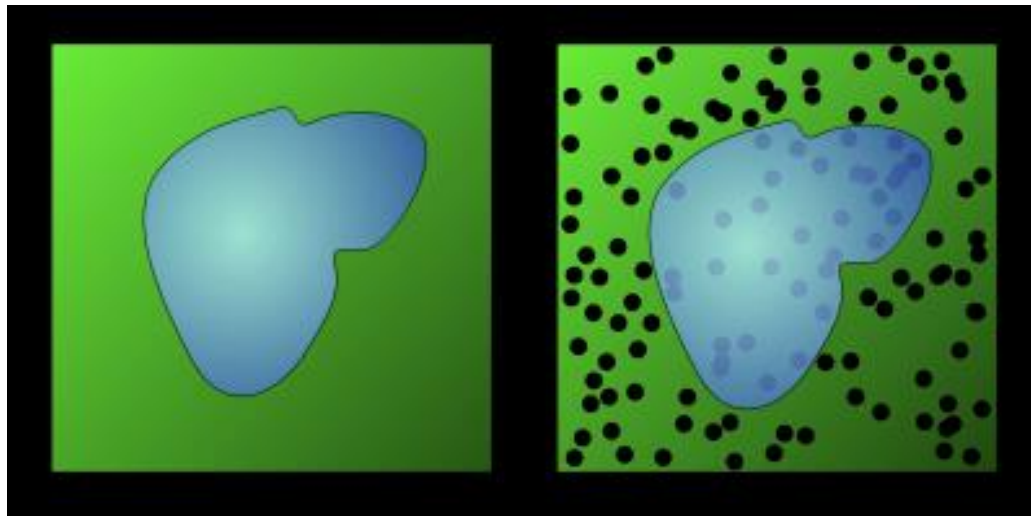


PK/PD

- Exemple de modèle à 2 compartiment:



Monte Carlo



Modèle PK/PD

- Evaluation de la probabilité d'atteindre un objectif

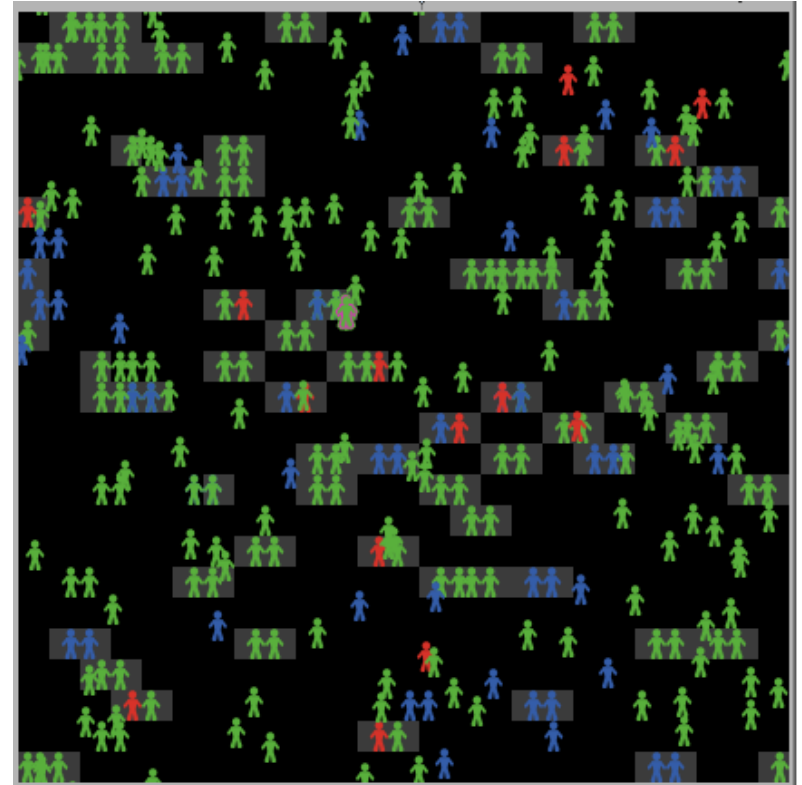
Table 4. CTA >75% $fT_{>MIC}$ from the MCS of patients with serious infections associated with the most common pathogens based on Canadian ICU surveillance data^a

Antibiotic	Dose	MSSA		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
		CTA	effect	CTA	effect	CTA	effect
Meropenem	1 g every 8 h (t' 0.5 h)	0.95		0.96		0.57	
	1 g every 8 h (t' 3 h)	0.99	+	0.99	+	0.71	+++
	2 g every 8 h (t' 0.5 h)	0.97	+	0.98	+	0.68	+++
	2 g every 8 h (t' 3 h)	1.00	+	1.00	+	0.79	++++
Piperacillin/tazobactam	3.375 g every 6 h (t' 0.5 h)	0.86		0.70		0.32	
	3.375 g every 6 h (t' 3 h)	0.99	+++	0.92	++++	0.61	++++
	4.5 g every 6 h (t' 0.5 h)	0.89	+	0.75	+	0.39	++
	4.5 g every 6 h (t' 3 h)	0.99	+++	0.94	++++	0.68	++++
Cefepime	2 g every 12 h (t' 0.5 h)	0.88		0.94		0.61	
	2 g every 12 h (t' 3 h)	0.95	++	0.96	+	0.69	++
	2 g every 8 h (t' 0.5 h)	0.99	+++	0.98	+	0.83	++++
	2 g every 8 h (t' 3 h)	1.00	+++	0.99	+	0.88	++++
Ceftobiprole	500 mg every 8 h (t' 2 h)	0.98		0.93		0.54	
	1 g every 8 h (t' 4 h)	1.00	+	0.95	+	0.79	++++

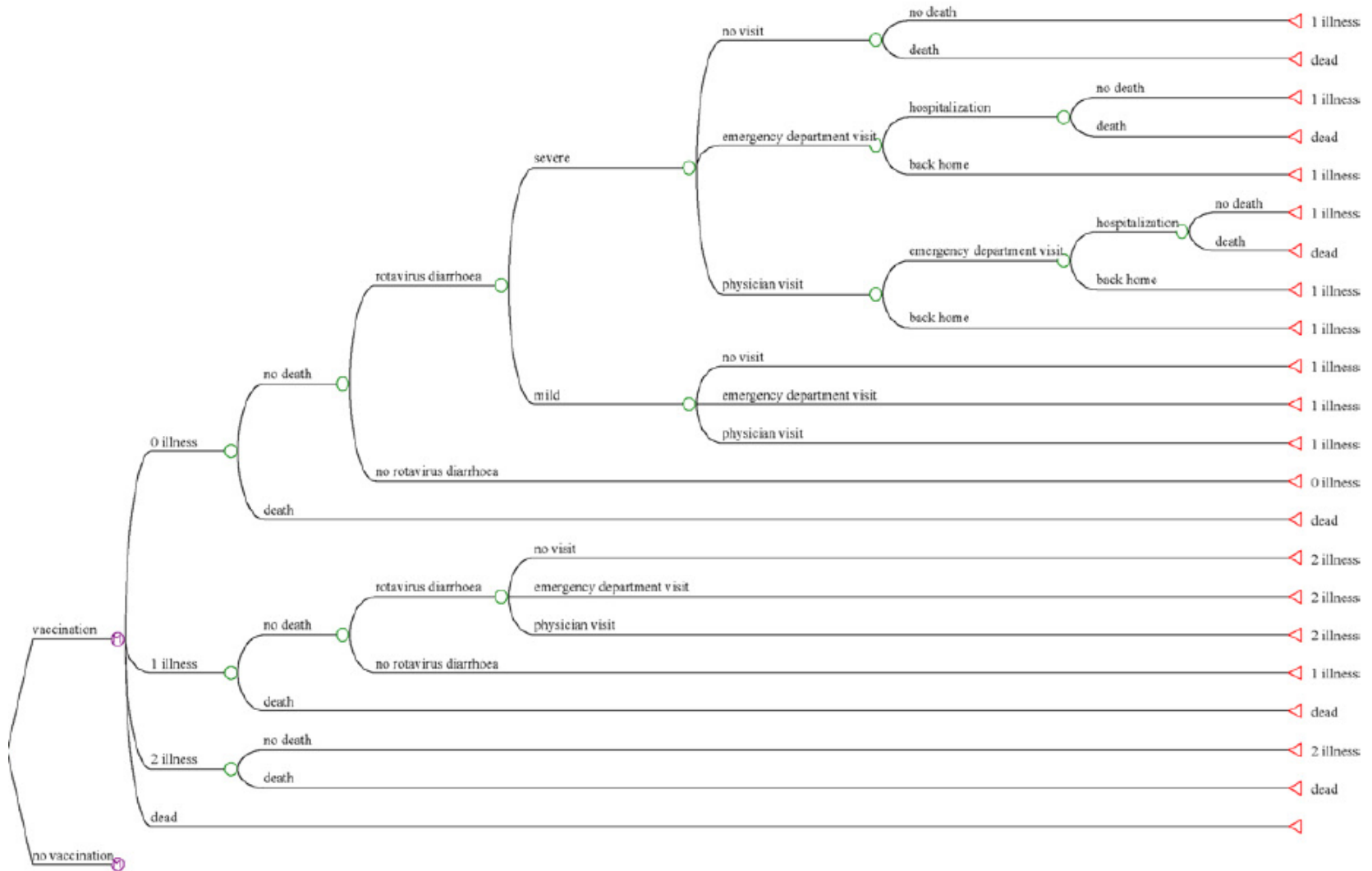
^aWhere increases in CTA compared with standard doses (bold) of ≤ 0.05 are defined as minimal (+), 0.06–0.10 as moderate (++), 0.11–0.20 as significant (+++) and >0.20 as very significant (++++).

Modèles individus-centré

- Agent-based Models
- Modèle purement informatique, sans équations.
- Chaque individu d'une population donnée obéit à des règles, et subit des événements définis par l'utilisateur. L'ordinateur rend compte de l'évolution des populations.
- Très (trop) facile à mettre en place, pertinence des « règles » extrêmement difficile à vérifier.
- Extrêmement didactique et populaire, à la mode.
- A utiliser avec prudence.



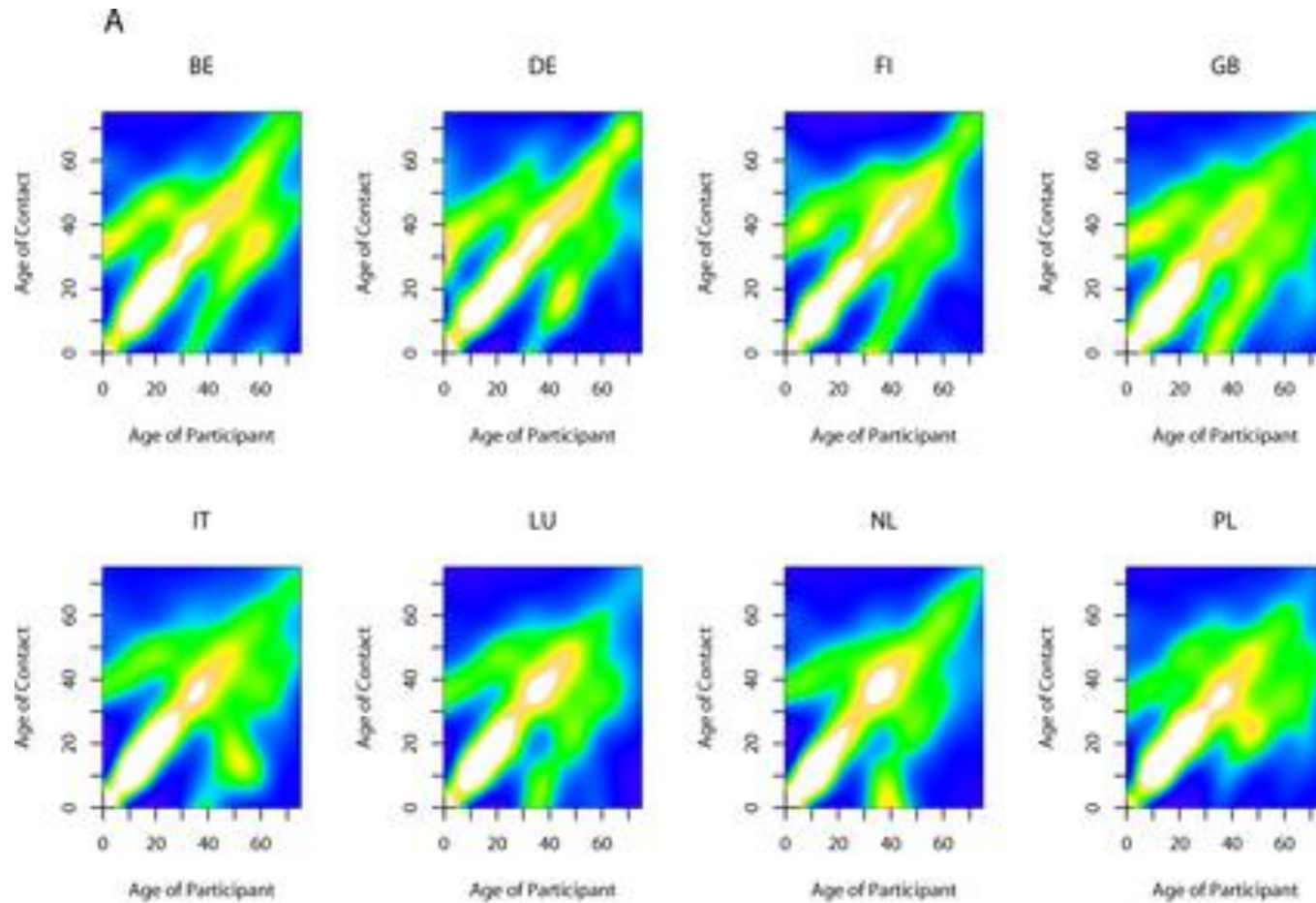
Arbres décisionnels



Réseaux et Matrices de contact

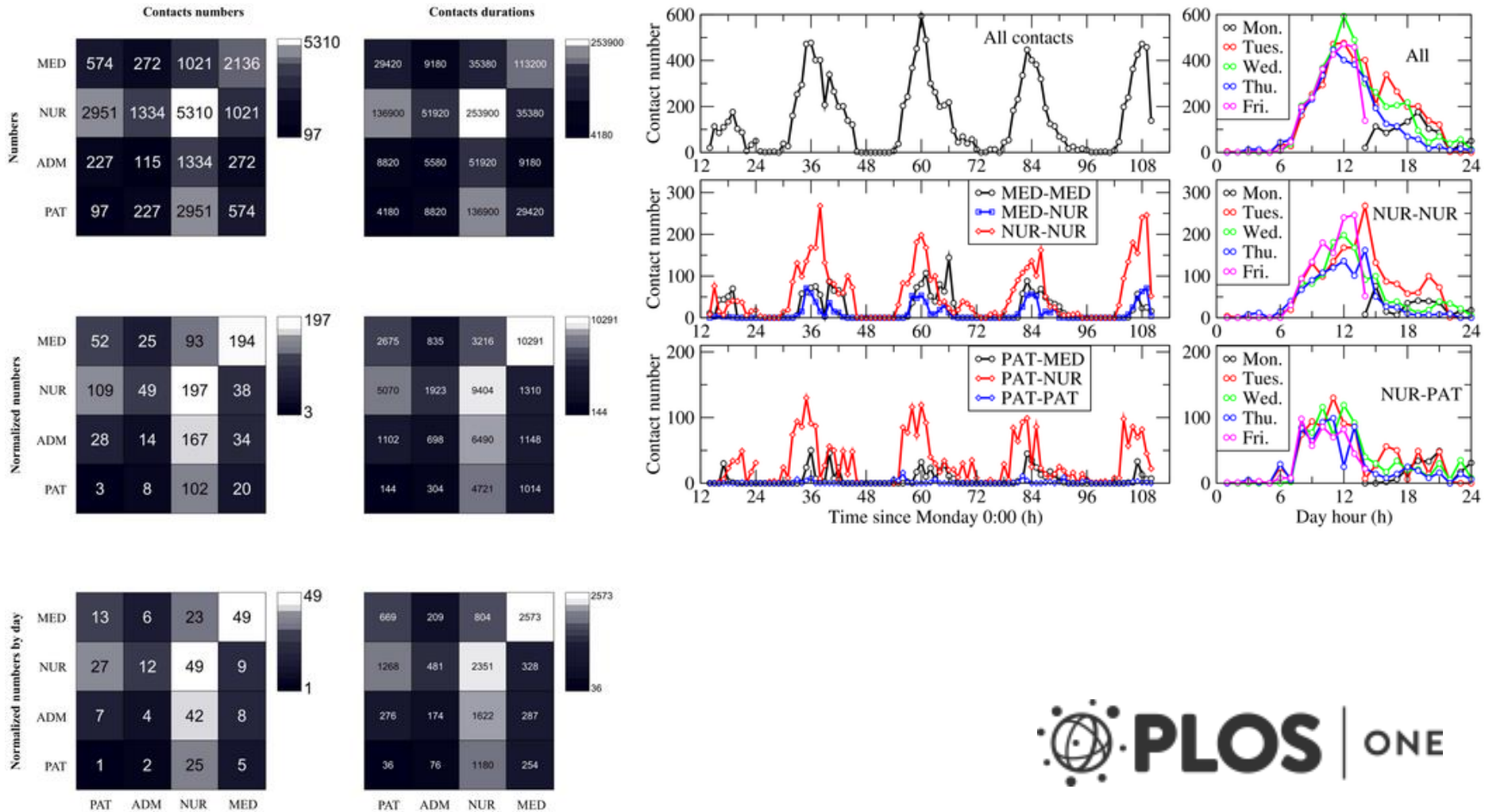
- Pour modéliser la transmission d'une infection, on peut modéliser les contacts entre les individus.
- Recueil des données:
 - par sondage (population d'un pays) → *J. Mossong Plos Medecine 2008*
 - par capteur (population d'un service ou d'un hopital) → *A. Barrat et al CMI 2014*
 - Par une application sur un smartphone (population d'un ville ou congrès médical)

A l'échelle d'un pays

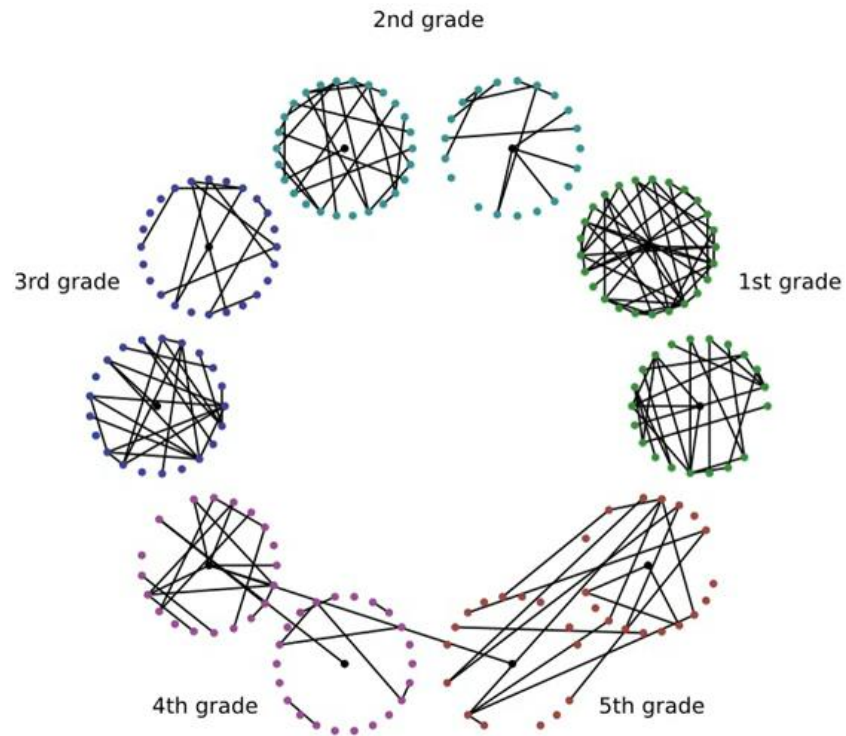


Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, et al. (2008) Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases. *PLoS Med* 5(3): e74.

A l'échelle d'un hôpital

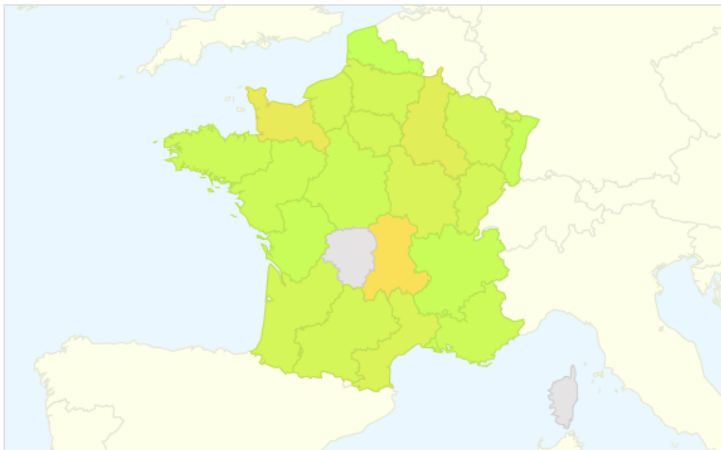
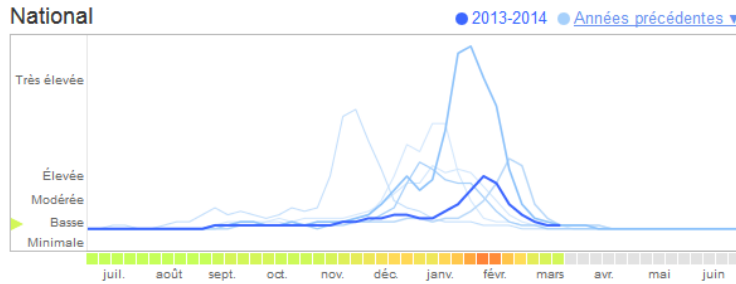


A l'échelle d'une école



Thu, 09:00- 09:40

Vers l'épidémiologie digitale



Estimations tests réalisées à l'aide d'un modèle vérifié par rapport aux données officielles de propagation du virus. Données valides jusqu'au 24 mars 2014.



Carte générée par > 250 million de tweets (from Twitter.com) avec géolocalisation entre Mars 2011 et Janvier 2012.

Salathé M, Bengtsson L, Bodnar TJ, Brewer DD, et al. (2012) Digital Epidemiology. PLoS Comput Biol 8(7): e1002616.

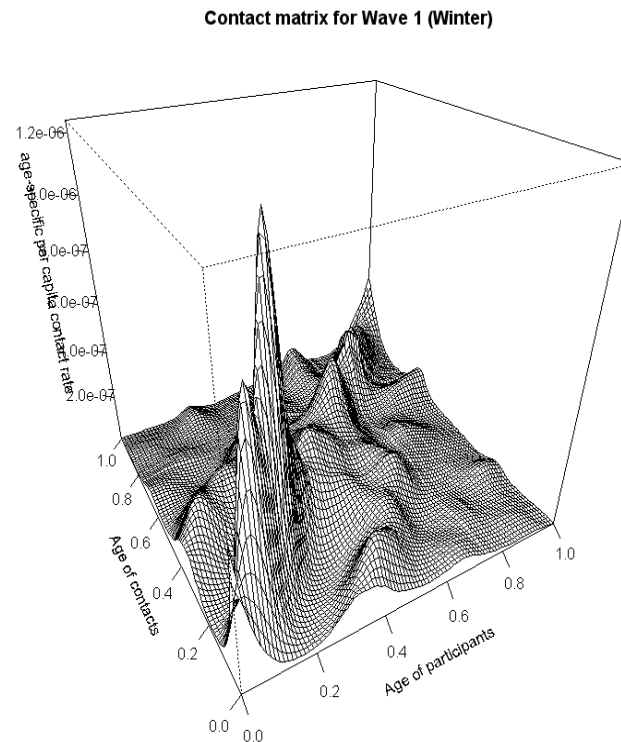
Google Flu Trends: France au 24/03/2014

Comprendre

- Modèle de Ross-McDonald:
 - Nécessité d'un vecteur pour expliquer la transmission du paludisme
- Saisonnalité de la coqueluche:
 - Transmission préférentielle en période chaude et humide → à l'ère prévaccinale épidémie estivale.
 - Actuellement épidémie automnale → augmentation des contacts d'enfants susceptible lors de la rentrée scolaire. (cf O. Bjornstad et al)

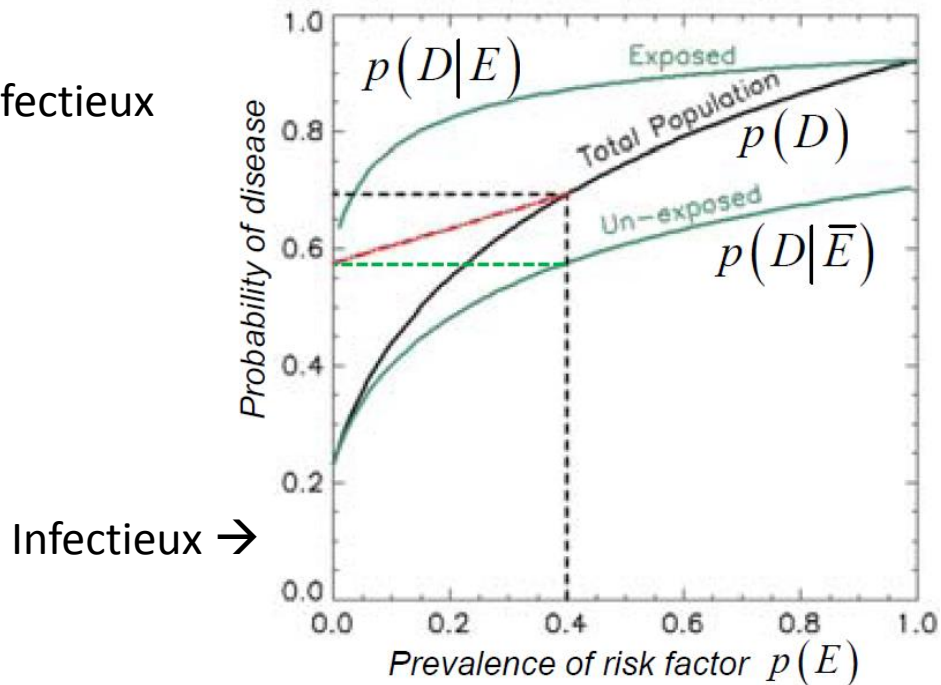
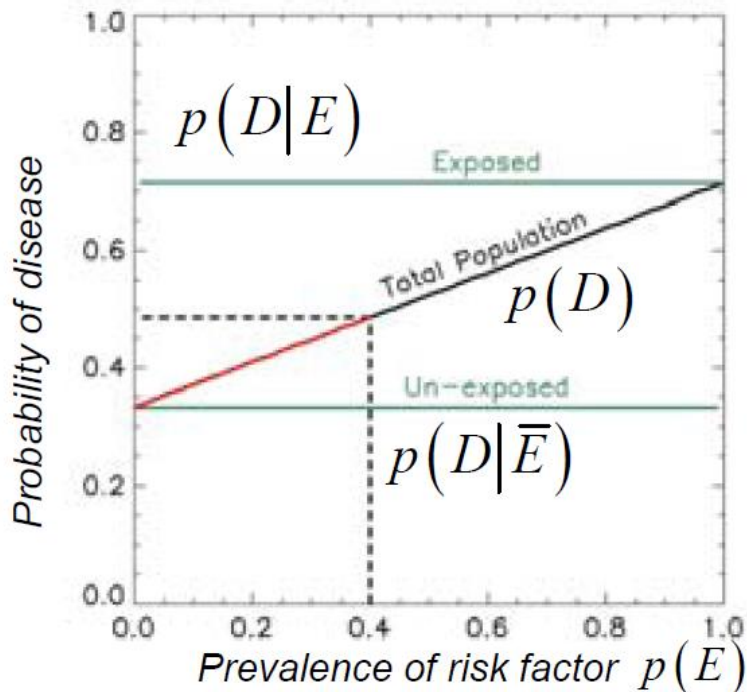
Comprendre

- Vaccination centrée sur les enfants afin de protéger les sujets âgés.



Mesurer

- Design des essais cliniques (choix des hypothèses de départ).
 - Comparé au coût d'un essai clinique, ajouter une phase préliminaire de modélisation ne représente qu'un surcoût modeste.
- Calcul du nombre de sujet nécessaire.
 - les formules habituelles ne tiennent pas compte de la transmission.

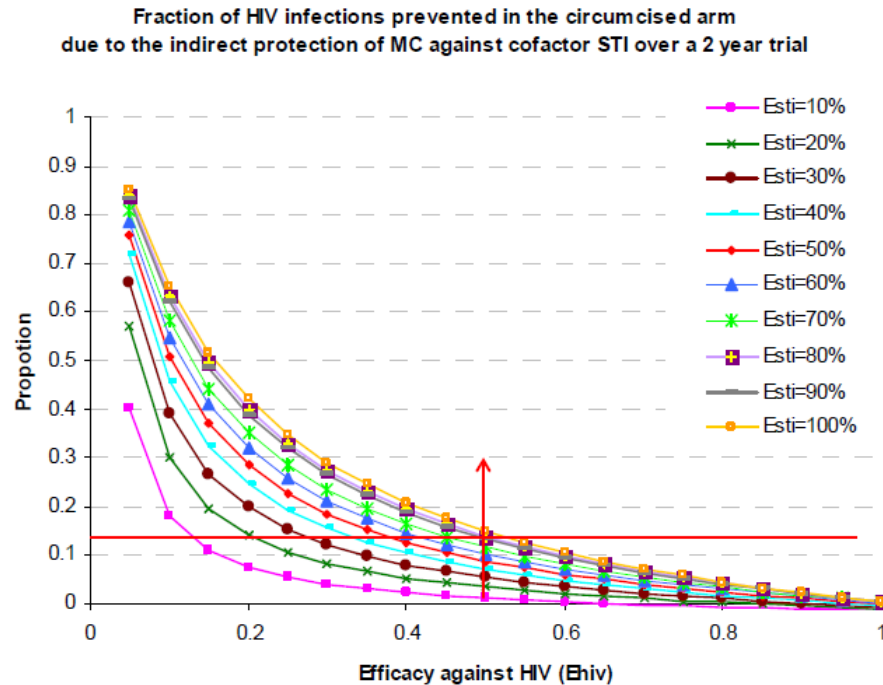


Mesurer

Déterminer l'effet du traitement dans un groupe contrôle

→ impact de la circoncision sur la transmission du VIH:
Groupe contrôle non éthique

Fraction of all HIV infections prevented in the MC arm due to efficacy against STI



If $E_h=50\%$ and $E_s=80\%$

Base case:

• Prev STI= 8%

• RR= 4/3

• AF~12%

High scenarios:

• Prev STI= 19%

• RR= 4/3

• AF=13%

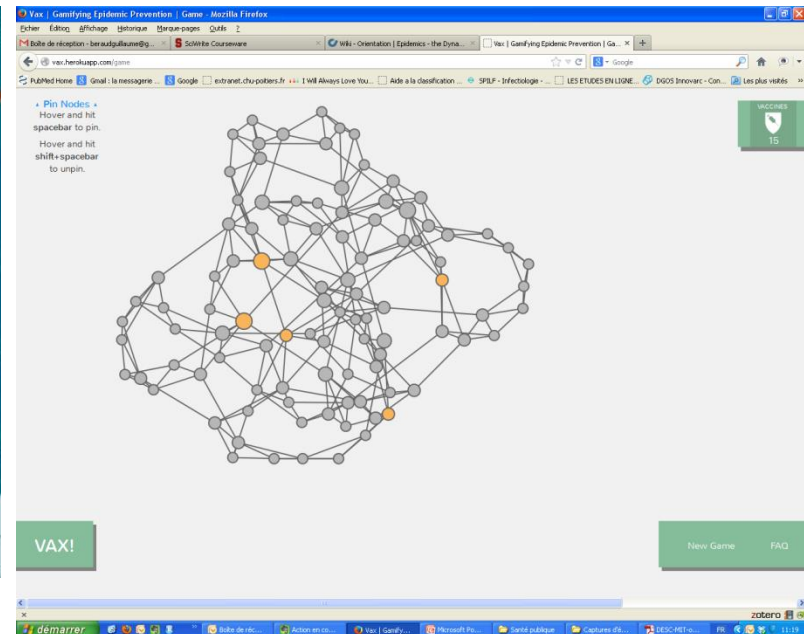
• Prev STI= 8%

• RR=6/6

• AF=17%

Enseigner

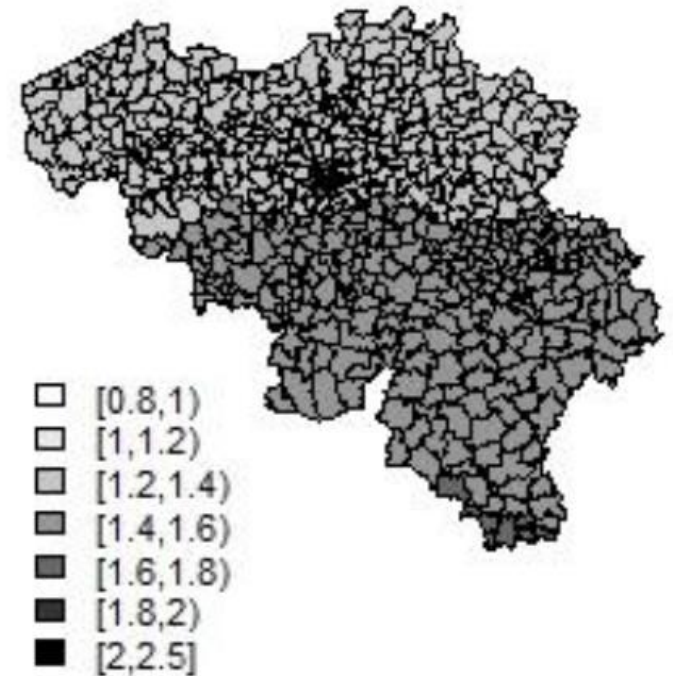
- VAX: Gamifying Epidemics prevention.
 - <http://vax.herokuapp.com/>
- Plague Inc (AppStore, Google Play...)



Prédire

- Prédiction de risque \neq Prédiction d'évènement
- Ex: Risque de survenue d'une épidémie d'oreillons en Belgique:

S. Abrams AJE 2014



Conclusion

- Les modèles mathématiques sont simplement un moyen utile de décrire précisément un phénomène complexe.
- Daniel Bernouilli:
 - « Je souhaite seulement que, dans un domaine qui concerne autant le bien-être de l'humanité, aucune décision ne soit prise sans les connaissances que procurent des calculs et une analyse simple. »

“Essentially, all models are wrong, but some are useful” George E.P. Box (1919-2013)

Merci de votre attention