Immunité de groupe et contrôle de l'épidémie de COVID-19

Mircea T Sofonea, Samuel Alizon

Immunité de groupe et contrôle de l'épidémie de COVID-19

Groupe de modélisation de l'équipe ETE (Laboratoire MIVEGEC, CNRS, IRD, Université de Montpelli

17 mars 2020

Contents

Préambule **1**

Contexte **1**

Nombre de reproduction et émergence d'épidémie **2**

Ampleur de l'épidémie **2**

Ampleur de l'épidémie avec mesures de contrôle **4**

Limites **5**

Conclusions **5**

Sources et remerciements **6**

Préambule

Ce rapport a été produit à des fins académiques et ne constitue pas un support de prise de décision. De plus, les calculs réalisés ici sont faits avec des hypothèses volontairement simplifiées.

En matière de santé publique et pour toute question, nous recommandons de consulter et suivre les instructions officielles disponibles sur https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dispose aussi d'un site très complet https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019

Contexte

Le 11 mars 2020, l'OMS a annoncé que l'épidémie de COVID-19 avait franchi le stade pandémique, indiquant sa propagation autonome sur plusieurs continents. En France, le 12 mars, l'État a annoncé la fermeture des structures scolaires à compter du 16 mars. Le 14 mars, le premier ministre a annoncé le passage au stade 3 du plan de lutte contre l'épidémie et la fermeture de la plupart des infrastructures du pays.

Depuis les dernières semaines, des débats ont lieu concernant l'immunité dans la population. En effet, certains pays revendiquent de laisser l'épidémie progresser afin qu'une **immunité de groupe** puisse se construire dans la population. À l'inverse, d'autres préconisent des mesures de confinement extrêmement strictes.

Nombre de reproduction et émergence d'épidémie

Le **nombre de reproduction de base** (noté $\mathcal{R}_0$) correspond au nombre d'infections secondaires engendrées par une personne infectée pendant la durée de son infection dans une population sensible. C'est une mesure très utilisée en épidémiologie car une épidémie ne peut émerger que si $\mathcal{R}_0 > 1$.

Mathématiquement, on peut écrire que:

$$\mathcal{R}_0 = \text{taux de transmission} \times \text{durée de l'infection} \times \text{proportion de la population sensible} \tag{1}$$

D'après cette formule, plus la proportion de population sensible à l'infection est faible, plus le risque d'émergence est faible. De plus, si l'ensemble de la population est sensible, alors le $\mathcal{R}_0$ ne dépend que des deux premiers termes. Mathématiquement, pour une telle valeur initiale (que nous noterons $\mathcal{R}_0(t_0)$), on peut calculer la proportion p qu'il faut immuniser pour empêcher l'épidémie, c'est-à-dire faire basculer le $\mathcal{R}_0$ sous le seuil de 1.

Mathématiquement, ceci s'écrit :

$$\mathcal{R}_0(t_0)\ (1-p) < 1 \tag{2}$$

En exprimant cette inégalité en fonction de p on obtient :

$$p > 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0(t_0)} \tag{3}$$

La valeur de p est souvent désignée comme la valeur seuil pour que l'**immunité de groupe** soit suffisamment élevée pour empêcher la propagation d'un virus. Intuitivement, si une personne sensible au COVID-19 n'est en contact qu'avec des gens immunisés, cette personne est indirectement protégée de l'épidémie alors qu'elle même n'est pas immunisée.

Comme on le verra sur la figure ci-dessous, plus le $\mathcal{R}_0$ est élevé, plus le seuil d'immunité de groupe est élevé. Ainsi, pour un virus tel que celui de la rougeole, qui a un $\mathcal{R}_0$ supérieur à 10, il faut immuniser plus de 90 % de la population pour se prémunir d'une épidémie.

Dans le cas du COVID-19, le $\mathcal{R}_0$ a été estimé aux alentours de $\mathcal{R}_0(t_0) \approx 2,5$ dans beaucoup de pays. De là, on conclut que si une proportion $1 - 1/2,5 \approx 60\%$ de la population est immunisée, le virus ne peut pas causer d'épidémie.

Attention, ce seuil ne vaudra que pour des épidémie **ultérieures**. Autrement dit, l'année prochaine, si plus des deux tiers de la population française sont immunisés, alors nous échapperons à une nouvelle épidémie de COVID-19. Mais cela ne signifie pas que l'épidémie en cours s'arrêtera une fois cette proportion de la population infectée.

Ampleur de l'épidémie

Dans leur commentaire publié le 6 Mars, Anderson *et alii* (2020, *The Lancet*) écrivent (traduction des auteurs) :

> « *Un calcul simple nous donne la fraction [de la population] infectée sans mesures de contrôle. Cette fraction est d'environ* $1\breve{}1/\mathcal{R}_0$. *Avec des valeurs de* $\mathcal{R}_0$ *du COVID-19 en Chine autour de 2,5 dans les premiers stades de l'épidémie, nous calculons qu'environ 60 % de la population serait infectée. C'est le scénario catastrophe pour plusieurs raisons.* »

Malheureusement, leur raisonnement semble incorrect et le scénario catastrophe qui serait observé en l'absence d'intervention est bien pire.

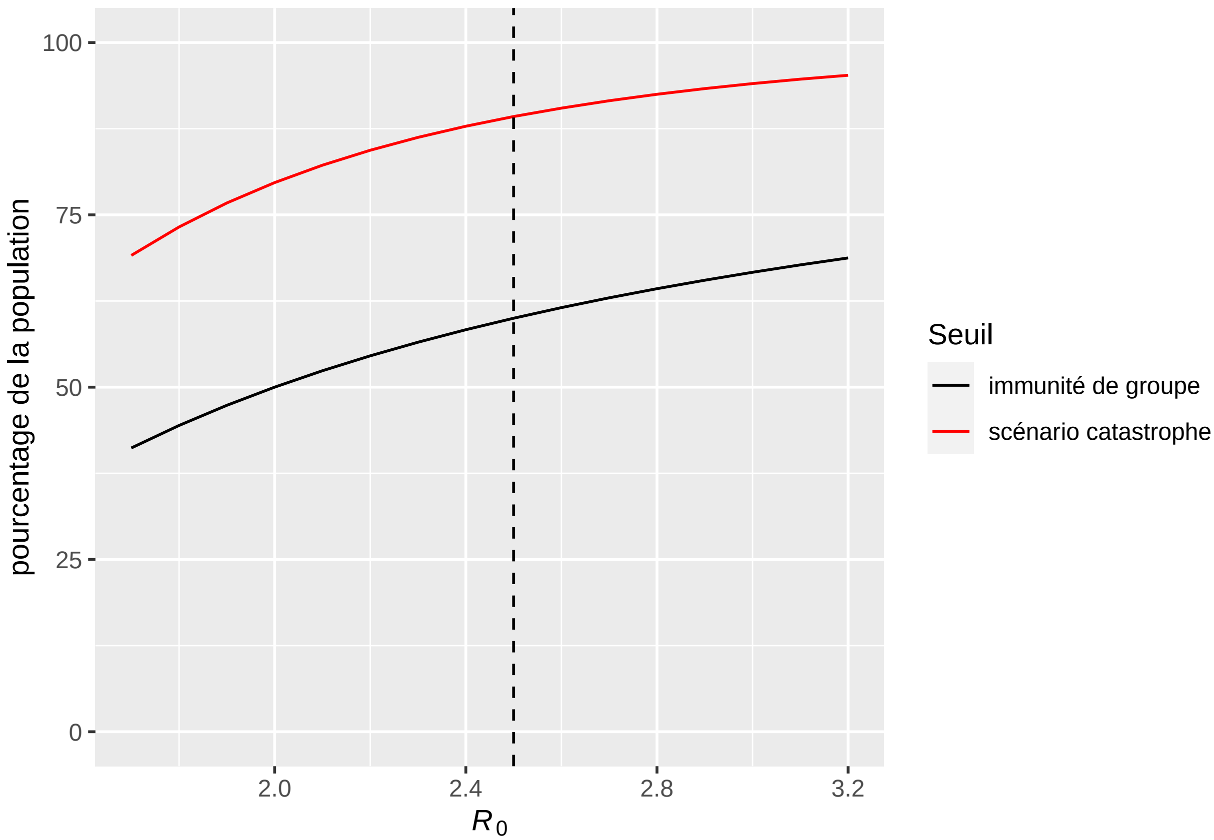
Des modèles épidémiologiques classiques permettent en effet d'estimer la proportion totale de la population qui contractera l'infection au cours d'une vague épidémique si aucune mesure n'est prise pour contenir l'épidémie. Ils sont simplistes car, en pratique, le $\mathcal{R}_0$ ne reste pas constant car les autorités mettent en place des mesures d'endiguement de la propagation.

Comme le montre l'article pionnier de Kermarck et McKendrick (1927, *Proc. R. Soc. Lond. A*), ou comme le rappelle l'article de synthèse d'Hethcote (2000, *SIAM Rev.*), la proportion de la population qui aura été infectée au final, notée $q^\star$, satisfait l'équation

$$\mathcal{R}_0 q^\star + \log(1 - q^\star) = 0. \tag{4}$$

Si la valeur de $\mathcal{R}_0$ est connue, cette équation peut être résolue numériquement (voir graphique ci-après).

Il est important de noter que ce résultat reste valable pour des modèles compartimentés plus détaillés comportant plusieurs stades dans l'histoire naturelle de l'infection (par exemple, un stade latent, un stade infectieux mais asymptomatique,… − comme on l'observe pour COVID-19), laquelle réside dans l'expression analytique de $\mathcal{R}_0$.



Sur la figure, on voit que la proportion nécessaire à immuniser pour empêcher l'émergence d'une nouvelle épidémie (courbe noire) augmente avec le $\mathcal{R}_0$.

On aussi voit que, dans un scénario catastrophe où aucune mesure n'est prise (en rouge), la proportion de la population qui serait infectée est bien supérieure au seuil d'immunité de groupe. Autrement dit, laisser l'épidémie se propager sans contrôle serait une très mauvaise idée.

Enfin, sur la figure, la ligne tiretée verticale matérialise la valeur de $\mathcal{R}_0$ estimée pour la France. On y voit que pour une valeur de $\mathcal{R}_0$ de 2,5, en l'absence de mesure de contrôle, on estime que 89 % de la population serait infectée alors que le seuil nécessaire pour parvenir à une immunité de groupe (et ainsi empêcher de futures épidémies) est de 60 %.

Autrement dit, l'erreur d'Anderson *et alii* (2020) entre ce qu'ils estiment (probablement le seuil pour l'immunité de groupe) et le scénario catastrophe (absence de mesure de contrôle) est d'environ 28 % (soit quand même pour la France 18 millions d'infections).

Ampleur de l'épidémie avec mesures de contrôle

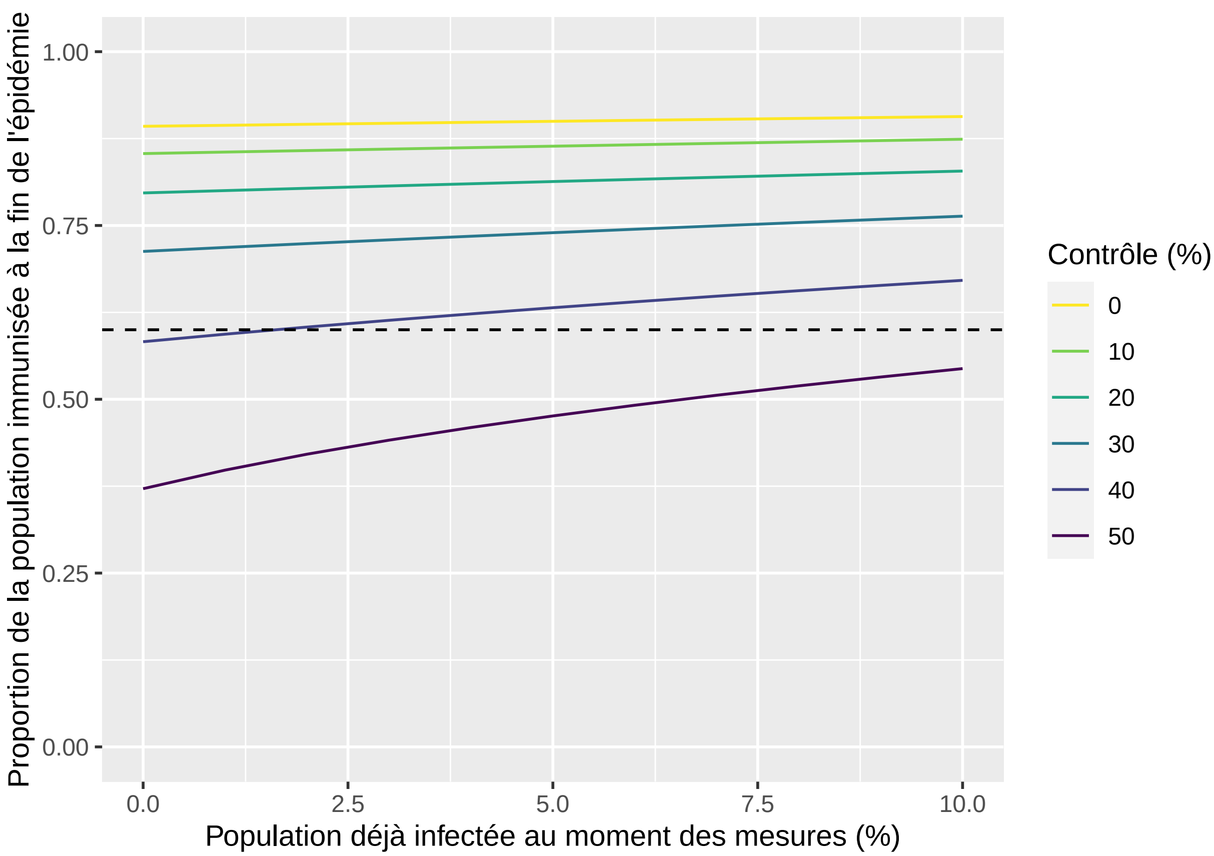
Nous allons maintenant faire l'hypothèse qu'à une date donnée (notée t_1), des mesures de limitation des contacts sont implémentées qui permettent de diminuer le $\mathcal{R}_0$ initial de c %. La formule précédente est toujours valable sauf qu'il faut la corriger en tenant compte de la proportion de la population déjà infectée à t_1, appelée q_1.

On peut alors montrer que l'équation à résoudre pour trouver la proportion de la population qui aura été infectée au final ($q^\star$) devient :

$$(1-c)\,\mathcal{R}_0 q^\star + \log\left(1-q^\star\right) - \log\left(1-q_1\right) = 0 \qquad (5)$$

En faisant l'hypothèse, relativement forte, qu'aux conditions initiales le nombre de personnes guéries (et donc immunisées) est négligeable nous avons alors deux paramètres à varier que sont $\mathcal{R}_0$ et q_1.

Sur la figure suivante, nous représentons la proportion totale de la population qui aura été infectée à la fin de l'épidémie. Chaque courbe de couleur représente un scénario de contrôle plus ou moins intensif ($c = 0$ étant le scénario catastrophe avec une absence de contrôle). Cette proportion immunisée à la fin de l'épidémie varie aussi en fonction de la proportion de la population infectée au moment où les mesures sont implémentées (plus on agit tard, plus une proportion importante de la population est déjà infectée). Enfin, la ligne en tiretée noire indique, le seuil pour l'immunité de groupe.



On voit sur ce graphique que si le contrôle n'est pas assez fort (valeurs de c trop faibles), l'infection se propage beaucoup et affecte au final une proportion bien plus élevée de la population que ce qu'il aurait fallu pour empêcher le virus de causer de nouvelles épidémies (soit les environ 60 % nécessaires pour avoir une immunité de groupe). Il est à noter que l'influence de la proportion de la population déjà infectée avant la mise en place des mesures de contrôle est initialement limitée, et augmente à mesure que le contrôle est plus restrictif.

On voit aussi que si les mesures de contrôle sont très fortes, le nombre de personnes infectées (et donc *in fine* immunisées) reste sous le seuil de l'immunité de groupe. Autrement dit, sur le moment plus de vies sont sauvées mais la population reste à la merci d'un retour de l'épidémie dès les mesures de confinement levées.

Une stratégie optimale serait d'appliquer des mesures de contrôles strictes jusqu'à la mise à disposition d'un vaccin sûr et efficace, mais ceci s'avère peu probable étant donné le temps nécessaire au développement d'un vaccin.

Limites

- Les modèles utilisés dans ce travail sont très simplificateurs et ne prennent en compte ni l'hétérogénéité de la population.
- Dans le calcul de l'ampleur de l'épidémie avec implémentation des mesures en cours d'épidémie et non au début (seconde figure), nous avons négligé le nombre de personnes déjà immunisées. Au final, le nombre total de personnes immunisé pourrait être un peu supérieur à celui sur la dernière figure.
- Cette approche suppose que les hôtes ne peuvent être infectés qu'une seule fois au cours de cette première vague épidémique et le calcul ne tient pas compte des vagues secondaires. Si l'immunité acquise au décours de l'infectionn'est pas de longue durée et qu'une vague secondaire apparaît, alors $q^\star$ augmentera.
- Nous n'avons pas inclus de prévisions quant au nombre de décès dans ce modèle pour trois raisons :
    1. il est difficile d'estimer le pourcentage de contacts qui pourrait au maximum être supprimé sans mettre en péril la population pour d'autres raisons que l'épidémie de COVID-19,
    2. nous ne savons pas à quel stade de l'épidémie nous en sommes actuellement (le nombre de personnes déjà infectées est inconnu),
    3. la prévalence de l'infection (nombre de personnes infectées à un instant donné) peut avoir des conséquences délétères indirectes en termes de saturation des structures de santé. Concrètement, le taux de fatalité pourrait varier au cours du temps en fonction de cette prévalence.

Pour des prévisions plus fines, il faut développer des modèles épidémiologiques plus détaillés que les calculs présentés ici, qui ne se fondent que sur le $\mathcal{R}_0$ et font des hypothèses simplistes de propagation.

Conclusions

On peut tirer plusieurs conclusions de cette étude :

- si environ deux personnes sur trois sont immunisées, une nouvelle épidémie de COVID-19 ne pourra pas se produire car le seuil d'**immunité de groupe** aura été atteint ;
- toutefois, en l'absence de mesures de contrôle, l'épidémie actuelle ne s'arrêtera pas une fois ce seuil atteint et **un scénario catastrophe** conduirait alors à ce que plus de 89 % de la population soit infectée ;
- faire des prédictions quant au nombre de décès nécessite des modèles plus détaillés car le taux de mortalité peut varier au cours du temps et en fonction de la prévalence.

Sources et remerciements

- L'équipe de modélisation de l'équipe ETE est composée de Samuel Alizon, Thomas Bénéteau, Marc Choisy, Gonché Danesh, Ramsès Djidjou-Demasse, Baptiste Elie, Bastien Reyné, Quentin Richard, Christian Selinger, Mircea T. Sofonea.

- La formule indiquant la proportion de la population infectée après la vague épidémique provient de Kermack WO, McKendrick AG. 1927. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. R. Soc. Lond. A* 115:700–721. https://doi.org/10.1098/rspa.1927.0118.
- Pour une revue sur les aspects mathématiques de ce travail, voir Hethcote HW (2000) The mathematics of infectious diseases. *SIAM review*, 42:599–653. https://doi.org/10.1137/S0036144500371907.
- Le citation sur l'ampleur de l'épidémie en l'absence de contrôle provient de Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. 2020. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *The Lancet*, *sous presses* https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30567-5.

- Contribution à ce travail :
  - conception du travail : SA et MTS
  - réalisation des analyses : SA et MTS
  - rédaction du rapport : SA et MTS

- contacts : samuel.alizon@cnrs.fr et mircea.sofonea@umontpellier.fr