

# Le risque épidémique dans les sociétés contemporaines

## apports et limites des modèles d'agents sur réseau

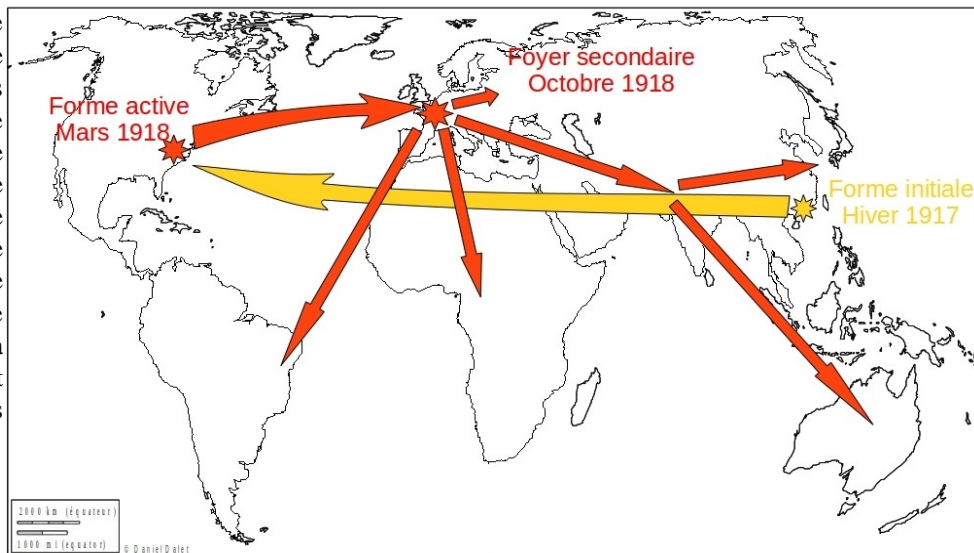
L'actualité récente est ponctuée d'alertes épidémiques mondiales suscitant des controverses sur les mesures sanitaires adéquates, comme dans les cas du SRAS en 2003, ou des grippes de type A H5N1 en 2006 et A H1N1 en 2009. Reproduire artificiellement ces phénomènes est une tâche complexe, dont nous décrivons ici quelques aspects. En nous appuyant sur la famille des modèles mettant en jeu un ensemble d'agents en interaction, nous donnons un aperçu de ce qu'il est possible ou non d'attendre de tels outils.

## 1 Introduction

À la fin de l'année 1918, une maladie infectieuse jusqu'alors inconnue s'abat de manière foudroyante sur les États-Unis et l'Europe. On lui donnera le nom de grippe espagnole, bien que vraisemblablement, la forme active du virus responsable soit apparue dans le Massachusetts, au cours du Printemps. La diffusion de cette infection en Europe résulterait de l'arrivée massive des soldats américains sur le continent. On estime que dès la mi-October, l'épidémie a atteint la France et la Grande-Bretagne et moins de deux semaines plus tard, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne, avant de s'étendre dans les mois qui suivent au monde entier.

Le cas de la grippe espagnole permet rétrospectivement de comprendre les facteurs prépondérants lors de la diffusion d'une épidémie: la mobilité des individus, mais aussi leur concentration dans de faibles espaces (comme ce fut le cas sur le front) entraîne la constitution quasi-immédiate de foyers de propagation épidémique (voir Figure 1). Au moins qualitativement, ce phénomène s'explique simplement: les individus sont mis au contact de populations n'ayant pas développé de défenses immunitaires appropriées pour lutter contre cette nouvelle infection; la promiscuité et les conditions d'hygiène déplorables dans les tranchées impliquent une contamination rapide des individus sains. La grippe espagnole se propage alors à partir des nouveaux foyers infectieux, touchant environ un individu sur deux parmi les populations exposées. L'ordre de grandeur du taux de morbidité de cette maladie est en fait comparable à celui d'une grippe usuelle, mais son taux de mortalité est bien supérieur, causant ainsi entre 20 et 50 millions de morts à travers le monde. Ses effets dévastateurs tiennent d'une part à ses caractéristiques biologiques spécifiques, d'autre part à ce qu'il n'existe pas alors de traitements antibiotiques contre les infections bactériennes secondaires.

**Figure 1:** Trajectoire simplifiée de propagation du virus de la grippe espagnole. Une hypothèse est qu'une forme moins létale du virus serait née dans la région de Canton au cours de l'hiver 1917, la forme active apparaît aux États-Unis après recombinaison génétique.



Les sociétés contemporaines présentent des caractéristiques qui font penser que les risques d'épidémies à l'échelle planétaire - ou pandémies - sont considérables : l'explosion démographique, l'urbanisation massive, ou l'augmentation en quantité et en vitesse des déplacements de population soulèvent des interrogations quant à notre capacité à anticiper et contrôler les épidémies. Pour commencer à répondre à ces questions, nous présentons

les caractéristiques à prendre en compte pour décrire la propagation épidémique.

## 2 Caractériser l'épidémie

L'expansion d'une épidémie peut prendre des formes radicalement différentes selon les propriétés de la souche infectieuse. Mettons en parallèle deux cas tristement célèbres de développements selon des dynamiques opposées. D'une part, le virus ebola se transmet notamment par la salive, il est à la fois très contagieux et hautement mortel (plus de 50% des malades décèdent) et on ne lui connaît pas encore de vaccin ni de traitement standard à base de médicament. Une telle combinaison suggère qu'ebola pourrait être un fléau à l'échelle mondiale. Et pourtant, comme la maladie se déclare vite (quelques jours le plus souvent) et que les populations touchées sont assez isolées, la mise en quarantaine peut être appliquée relativement efficacement. Si bien que le nombre avéré de décès causés par l'ebola reste à l'heure actuelle limité à quelques centaines.

Le virus VIH du SIDA est également hautement mortel, il n'y a d'ailleurs pas de guérison possible à l'heure actuelle. Mais à l'opposé d'ebola, il a pu se répandre sur la planète entière, notamment parce que ses effets ne sont pas visibles durant une longue période alors que l'individu infecté est contagieux. Les modes de transmission — par relations sexuelles, transfusion sanguine et de la mère au fœtus — font que les contacts à risque sont plus rares que dans le cas d'ebola. De plus, l'existence de traitements ralentissant l'action du virus porte à croire que cette pandémie est maîtrisable. Cependant, celle-ci est en passe de devenir la plus mortelle jamais connue : elle aurait déjà tué 25 millions de personnes depuis 1981 et en affecterait environ 40 millions aujourd'hui.

Les caractéristiques propres à l'agent infectieux et celles de l'environnement dans lequel il se propage amènent donc des dynamiques différentes, dont nous décrivons ici les principaux aspects. Un premier élément déterminant de l'infection est le mécanisme biologique donnant lieu à son apparition. Prenons le cas du phénomène de recombinaison génétique, à l'origine des épidémies virales : les cellules infectées simultanément par plusieurs virus d'une même famille peuvent être le siège d'un mélange de leur matériel génétique. Les produits de ces mélanges sont majoritairement non-viables ou inactifs, mais la répétition du phénomène fait qu'il peut être à l'origine de nouvelles souches infectieuses. Les virus à ARN (tels que ceux de la grippe ou le VIH) sont particulièrement sujets à ces réassortiments, car leur réplication se fait sans processus de détection et de vérification d'erreurs.

La faune joue un rôle essentiel dans ce mécanisme: les recombinaisons ont lieu en grande partie chez des espèces animales que côtoie l'homme. D'où la nécessité de surveiller l'évolution des infections parmi celles-ci, sauvages ou domestiques. Sur ce point les pratiques d'élevages intensifs créent une forte susceptibilité au risque épizootique et donc épidémique. Les pandémies de gripes prennent ainsi souvent naissance dans les zones où une population dense vit au contact d'animaux d'élevages comme le canard ou le porc, qui peuvent être contaminés par des oiseaux sauvages, réservoirs d'une grande variété de virus grippaux. Après réassortiments génétiques des virus, apparaissent de nouvelles formes infectieuses qui peuvent être transmises à l'homme. Un risque analogue avait été largement évoqué dans le cas de la grippe aviaire H5N1, pour lequel les experts craignent un réassortiment génétique du virus donnant lieu à une nouvelle souche contagieuse entre humains.

Autrement dit, une bonne connaissance de la biologie de la propagation permet d'identifier des foyers préférentiels de diffusion épidémique. Cependant, la naissance de la souche infectieuse, si elle est favorisée par certaines conditions, contient une part d'aléatoire dont on ne peut s'affranchir.

D'autre part, la dynamique de l'épidémie dépend également de l'environnement de propagation. En effet, la morbidité d'un agent pathogène dépend de son mode de transmission, de sa virulence<sup>1</sup> et de sa létalité; mais ces caractéristiques biologiques ne sont pas les seuls facteurs en jeu : à la fin des années 1910, la souche virale H1N1 de la grippe espagnole venant d'apparaître, la contamination par celle-ci fut extrêmement rapide car les populations n'étaient pas immunisées. Ce sont pour les mêmes raisons que les Amérindiens furent décimés par les maladies importées d'Europe : tous les individus ne sont pas également sensibles à un microbe.

Certaines populations, exposées depuis davantage de temps, auront développé des défenses contre une infection, d'autres auront été vaccinées, d'autres encore pourront être porteuses sans développer de symptômes. Une description plus réaliste suggérerait par exemple de subdiviser la population en sous-groupes, déterminer

---

1 capacité à se multiplier dans l'organisme hôte

quels individus sont susceptibles d'être contaminés, porteurs, immunisés etc. Et chacun de ces groupes n'a pas la même probabilité d'infecter, d'être infecté ou encore de se rétablir. La dynamique de transmission du microbe est donc également fonction des sujets.

Enfin, la fréquence des interactions entre agents jouent un rôle fondamental pour comprendre processus de diffusion. Revenons aux épidémies grippales : les enfants sont particulièrement sensibles à de telles infections parce qu'ils établissent beaucoup plus de contacts susceptibles de transmettre des infections que les individus adultes. Cela met en évidence une autre question essentielle pour la description du processus épidémique : qu'est-ce qu'un contact à risque?

On pourrait fonder une description de la propagation épidémique sur la notion de réseau de contacts [2]: chaque individu serait lié à l'ensemble de ceux à qui il est susceptible de transmettre l'agent infectieux. En effet, si l'on suppose un brassage homogène au sein d'une population, on ne peut rendre compte des hétérogénéités de comportements entre individus [3]. Par exemple, certains nommés "super-diffuseurs" sont plus mobiles ou plus actifs que les autres agents, propageant l'infection à une fréquence supérieure à la moyenne.

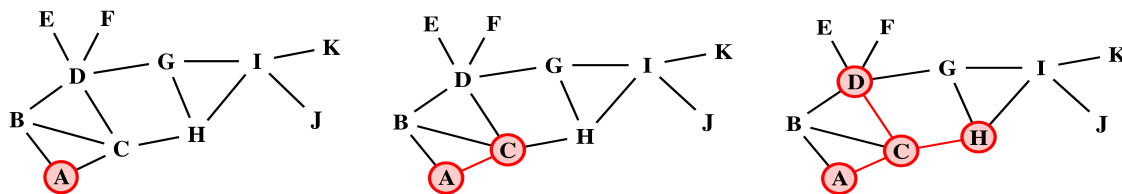
De telles hétérogénéités de comportements se retrouvent à d'autres niveaux des sociétés humaines, c'est pourquoi la description des contacts à l'aide d'un réseau hétérogène est également pertinente pour modéliser les épidémies à l'échelle de populations. On l'utilise par exemple dans les réseaux de transports intra- ou inter-urbains, où les flux de populations sont inégalement répartis, favorisant la constitution de foyers dans les grands centres. Dans ce qui suit, nous étudions plus précisément jusqu'à quel point des modèles mettant en jeu des agents en interaction améliorent notre compréhension et nos prédictions.

### 3 Modélisation, prédiction et incertitude

Les modèles multi-agents que nous discutons ici sont dits *ascendants*: chaque agent du système suit un ensemble de règles cohérentes à l'échelle locale, choisies de manière à ce que le comportement collectif rende compte des caractéristiques globales de l'épidémie. Il est souvent possible de représenter un agent comme un nœud de réseau, dont chaque lien représente la possibilité de contact à risque entre voisins. Illustrons cette idée à l'aide d'un exemple simple: dans l'état initial un petit groupe de nœuds est infecté, puis le processus est décrit comme une succession de contacts entre les agents donnant lieu à la transmission de l'infection selon une certaine probabilité.

La notion de réseau peut apparaître à différentes échelles dans les modèles multi-agents. Par exemple, la propagation des MST est étudiée le plus souvent sur la base des réseaux de contacts sexuels des individus ; mais il sera en revanche plus pertinent d'examiner les épidémies grippales non pas à l'échelle individuelle, mais à l'aide des flux de populations dans les réseaux de transport (e.g. [4]).

**Modèle SI:** Un modèle élémentaire consiste à répartir la population en deux sous-groupes : les individus sains (S) et infectés (I), on définit une probabilité unique pour les S de devenir I après un contact. Initialement une petite fraction des agents est dans l'état I, on répète alors un processus de contact entre un ou plusieurs couples de nœuds voisins jusqu'à ce que la totalité du réseau soit infectée. Sur la Figure 2, on en représente deux itérations. On peut alors estimer des caractéristiques du processus, comme la vitesse de propagation... Un tel modèle, s'il présente l'avantage de la simplicité, repose sur de fortes hypothèses simplificatrices.



**Figure 2:** Représentation schématique du processus de contamination SI: initialement seul l'agent A est infecté, à chaque itération du modèle les agents contaminés sont susceptibles de transmettre l'infection à leurs voisins.

Fixer la valeur des paramètres régissant la dynamique des contacts et plus généralement l'ensemble du modèle multi-agent pose des difficultés méthodologiques. En effet, la précision de l'étalonnage des paramètres repose sur la qualité de renseignement des données. De plus, chaque événement épidémique étant une réalisation unique, une condition nécessaire pour qu'un modèle soit prédictif est que celui-ci fasse preuve de stabilité : une trop large variabilité des résultats doit être réduite par un étalonnage plus précis des paramètres.

Or les données accessibles ne correspondent pas nécessairement aux besoins de modélisation. La veille sanitaire produit rétrospectivement des taux de morbidité dans la population, les données démographiques et les enquêtes permettent de préciser le comportement des agents etc. Mais décrire la diffusion du VIH par exemple, supposerait de répertorier les contacts à risque de chaque individu, un tel protocole est très délicat à mettre en œuvre de manière fiable pour des raisons évidentes de confidentialité. De même, étudier les contacts à une échelle macroscopique sur les flux de populations demanderait à connaître précisément le trafic dans les réseaux de transports en fonction du temps entre autres choses, et de telles données sont rarement accessibles.

On est donc contraint à envisager une fourchette raisonnable de valeurs, puis multiplier les simulations afin de tester la stabilité du modèle épidémique. Diminuer la variabilité en fonction des conditions initiales, du modèle de contacts ou encore de la probabilité de transmission reste une problématique majeure (c.f. par exemple [4, 5]). Il ne faut donc pas attendre de ces modèles qu'ils tracent de manière précise et déterministe l'épidémie, il s'agit plutôt de la décrire à l'échelle de populations. Dans ce contexte, proposer des modèles produisant des pronostics variant même sur plusieurs ordres de grandeur peut contribuer à affiner notre connaissance de l'épidémie [6].

À ce titre, ces modèles ont un impact sur les politiques de santé publique. D'abord parce qu'ils produisent des estimations sur de grandes échelles des taux d'infection dans une population, du moment d'arrivée du pic épidémique etc. Par exemple dans [7], les auteurs évaluent la quantité de traitements à prévoir en cas d'une éventuelle mutation de H5N1 dans le Sud-Est asiatique. De plus, la comparaison aux données passées permet d'induire les variables auxquelles les données ne nous donnent pas accès, telle que la probabilité de contamination, ce qui renseigne sur le mécanisme à l'échelle individuelle. Plus généralement, les modèles multi-agents nous informent sur les facteurs essentiels dans le processus de propagation. Ils permettent ainsi d'expliquer pourquoi cibler les super-diffuseurs permet de ralentir efficacement la propagation alors qu'une distribution aléatoire des traitements produirait très peu d'effets [8]. Leur vocation n'est donc pas seulement d'évaluer les conséquences, mais bien d'aider à définir des stratégies de contrôle des épidémies.

## 4 Conclusion

Le scénario d'une pandémie grave n'appartient pas au domaine de la fiction : l'histoire des grandes épidémies montre à quel point celles-ci sont peu contrôlables une fois déclarées. Pour limiter les effets de ces situations extrêmes, mais aussi pour pouvoir prévoir des épidémies plus bénignes comme les gripes usuelles ou les gastroentérites, il est fondamental de savoir reproduire artificiellement le déroulement des dynamiques de propagation.

Cette tâche est complexe car on doit prendre en compte un grand nombre de paramètres, à étalonner en principe sur des mesures réelles : fréquence des contacts à risque, probabilité pour que l'agent infectieux soit communiqué etc. De telles données sont difficiles à collecter, cela ajouté à la stochasticité intrinsèque des modèles multi-agents fait qu'ils ne peuvent pas fournir de prévisions à petite échelle telles que "qui sera infecté et quand". En revanche, ils produisent des estimations sur les caractéristiques de l'épidémie et permettent de mieux comprendre quels facteurs ont un effet sur la dynamique de propagation. Ils apportent ainsi de nouvelles clefs pour envisager des mesures sanitaires adaptées.

## Références

- [1] H.W. Hethcote: The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review* (2000).
- [2] M.J. Keeling et K.T.D. Eames: Networks and epidemic models. *Journal of the Royal Society Interface* (2005).
- [3] R.M. Anderson et R.M. May: Infectious Diseases of Humans. *Oxford Science Publication* (1992).
- [4] V. Colizza, A. Barrat, M. Barthélémy et A. Vespignani: The role of airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2006).

- [5] P. Crépey, F.P. Alvarez et M. Barthélémy: Epidemic variability in complex networks. *Physical Review E* (2006).
- [6] A.J. Valleron: Les rôles de la modélisation en épidémiologie. *Comptes rendus de l'Académie des sciences. Série 3, Sciences de la vie.* (2000).
- [7] N.M. Ferguson: Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* (2005).
- [8] R. Pastor-Satorras et A. Vespignani: Epidemic spreading in scale-free networks. *Physical Review Letters* (2001).