



# Modélisation, Simulation multi-niveau pour l'optimisation des politiques de vaccination

**Etudiante :** TRAN Thi Cam Giang

**Encadrants:** Yann CHEVALEYRE, Marc CHOISY

**Directeurs :** VU Dinh Thiem, Jean-Daniel ZUCKER

**Ecole doctoral :** EDITE 130, Université Pierre et Marie CURIE

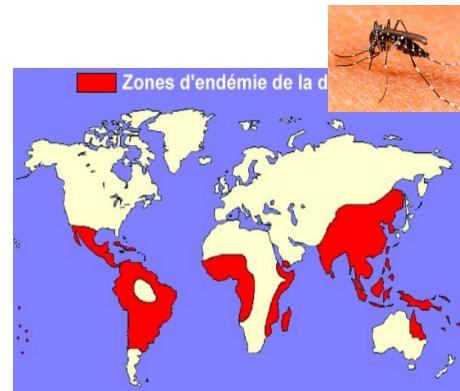
**Date de début :** 01/10/2012

**Bourse en cotutelle :** UPMC/NIHE (Institut national de l'hygiène et de l'épidémiologie)

**Financement:** PDI MSI, UPMC/IRD

# Contexte : maladie infectieuse

- Nombreuses maladies infectieuses comme la rougeole en 2014, la dengue en Asie, dans la plupart des pays d'Asie du sud-est [14].  
→ Cela illustre combien il est important de pouvoir anticiper les phénomènes épidémiologiques pour mieux les gérer lorsqu'ils surviennent.
- Vaccination : la politique "de masse" (*vacciner le maximum d'enfants avant un certain âge*) la plus ancienne (*débuts dans les années cinquante pour les pays riches*) et encore aujourd'hui la plus utilisée [17].
- Problèmes : trop **chère**, inefficace et strictement impossible à mettre en œuvre dans de nombreux pays pauvres, notamment en Afrique comme à la fois problèmes financières et logistiques. (e.g. le projet de l'OMS d'extinction de la rougeole au Vietnam avant 2012 est un échec).



**OPTIMISATION des politiques de vaccination en Intelligence Artificielle qui soient plus efficaces, moins chères en prenant en compte la dimension spatiale.**

# Contexte : Outil ?



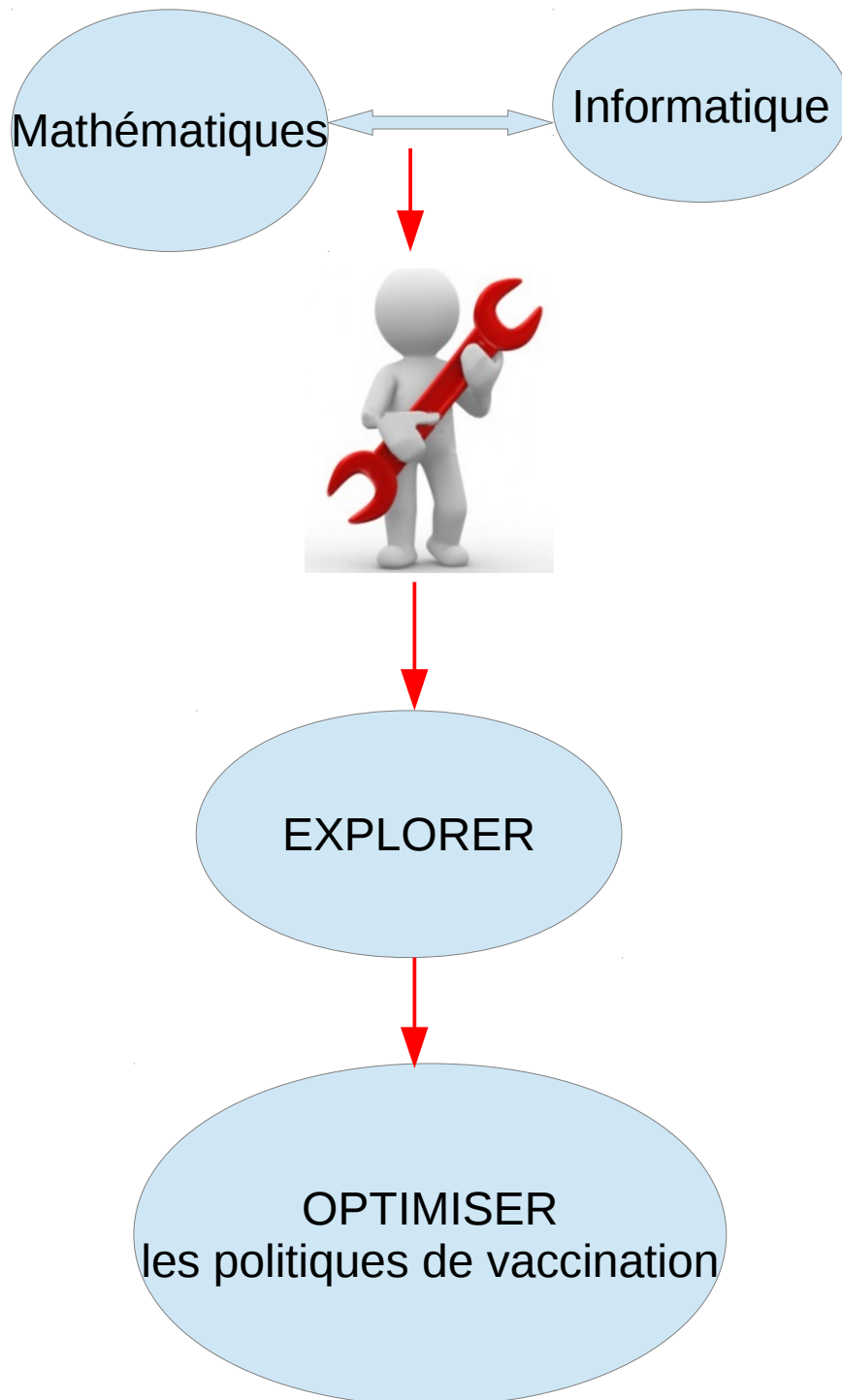
- Peu d'outil d'aide pour les simulations de vaccination
- Il existe le package R « GillespieSSA » en 2010 : simulation des modèles épidémiques stochastiques.
  - Avantages :

GillespieSSA fournit un moyen simple à utiliser et l'interface extensible à plusieurs algorithmes de simulations stochastique.
  - Désavantages :
    - **TRÈS lent ! (quand on ne peut pas explore la propagation d'une maladie infectieuse dans une metapopulation)**

# Résultats attendus



- Les résultats de cette thèse sont : un **algorithme** efficace pour l'optimisation des **politiques** de vaccinations évaluées par **simulations stochastiques et spatiales**.
- Un **outil** informatique d'aide à la décision des politiques de vaccination utilisable par les professionnels de santé disponible sous la forme d'un **package R** (Interface R/C++)



1.1. DIFFÉRENTES approches de modélisation hybrides

1.2. En particulier, les modélisations épidémiologiques

2.1. Outil pour exprimer les objectifs des simulations du modèle mais aussi des contraintes liées à celles-ci.

3.1. Propagation d'une maladie infectieuse dans un contexte spatial pour trouver les caractéristiques importantes de la propagation d'une maladie

4.2. Lancer des politiques de vaccinations courantes

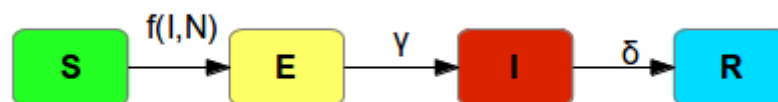
4.3. Valider les politiques

4.4. Optimiser les politiques qui sont plus efficaces et moins chères.

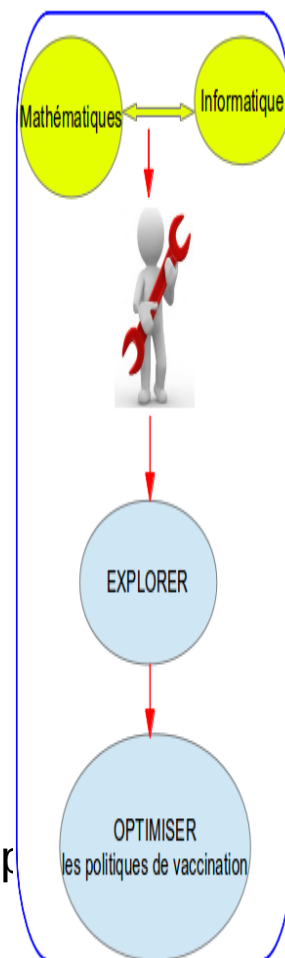
# Méthode : Modèle SEIR

## (1) Modélisation épidémiologique stochastique

→ Modèle SEIR de population :



- S : nombre de personne susceptible
- E : nombre de personne exposée (infecté, mais pas infectieuse)
- I : nombre de personne infectée (infecté et infectieuse)
- R : nombre de personne guérie (immune)
- $f(I, N)$  : taux d'infection en fonction du nombre de personne infecté et de la taille de p
- $\gamma$  : période d'incubation moyenne
- $\varepsilon$  : période d'infection moyenne



# Méthode : Modèle SEIR

## Stochasticité démographique

Méthodes exactes

Méthodes approchées

Direct Method  
in 1977 by Gillespie

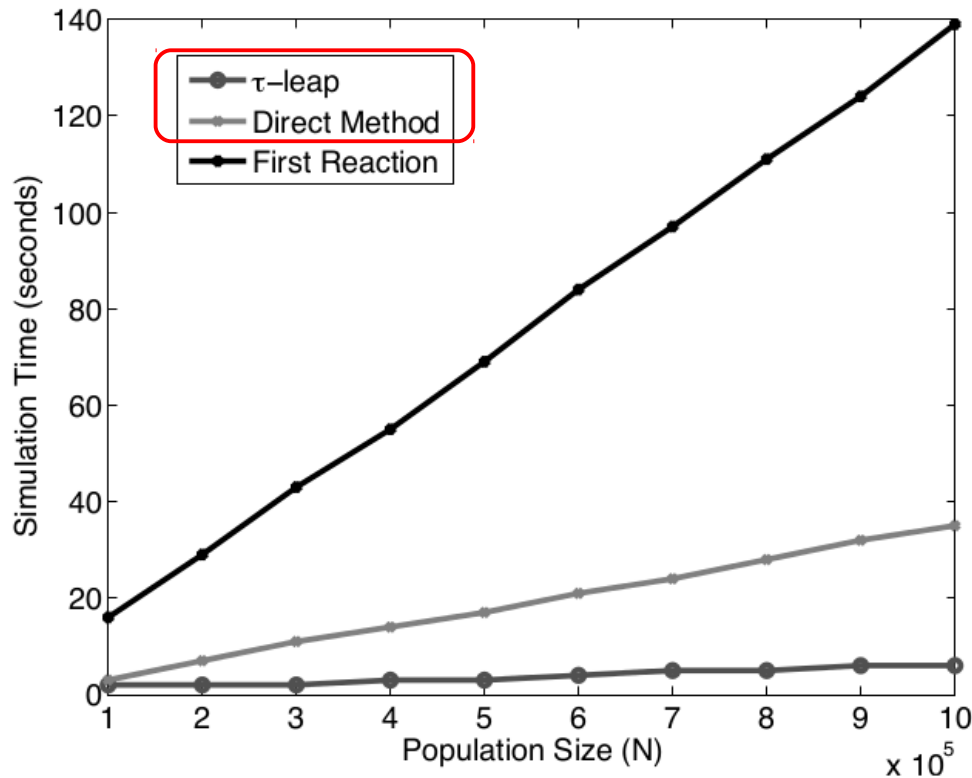
Next Reaction Method  
in 2000 by Gibson & Bruck

First Reaction Method  
in 1976 by Gillespie

Tau-leap method  
In 2001 by Gillespie

Adaptive Tau-leaping Method  
in 2007 by Yang Cao et a

# Méthode : Modèle SEIR



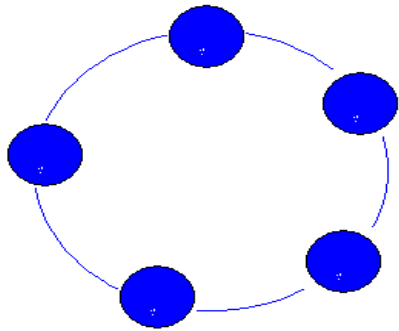
Temps de simulation 1000 ans du modèle SEIR  
 $\mu=0.02$  par an,  $1/\sigma=8$  jours,  
 $1/\gamma=10$  jours. [Keeling2008]

## Stochasticité démographique :

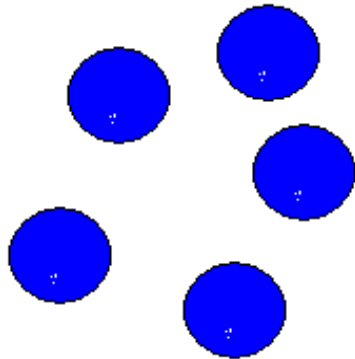
- Motivation : intéresser l'**extinction** dans modèle déterministe
- Approche: population-based time-to-event model, 2 étapes :
  - Chercher le temps du prochain événement
  - Chercher la nature du prochain événement



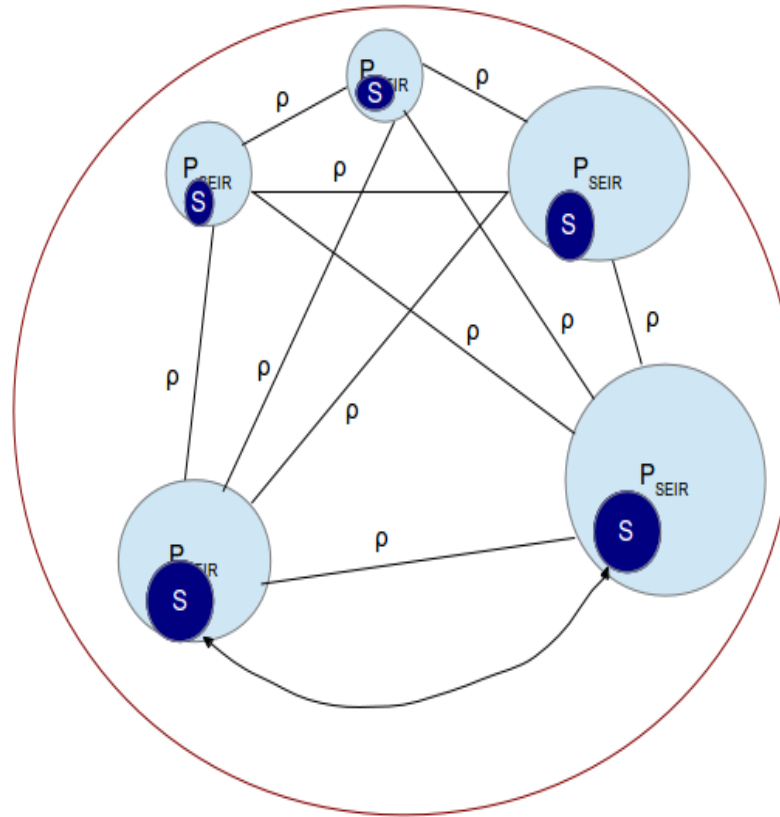
# Méthode : Modèle épidémiologique en contexte spatiale



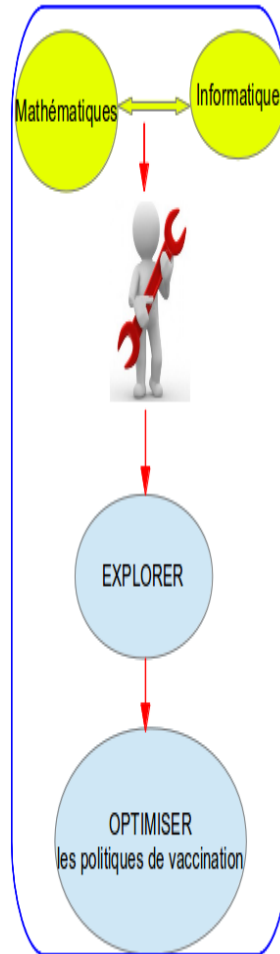
Modèle en boucle



Modèle en ile  
No contact

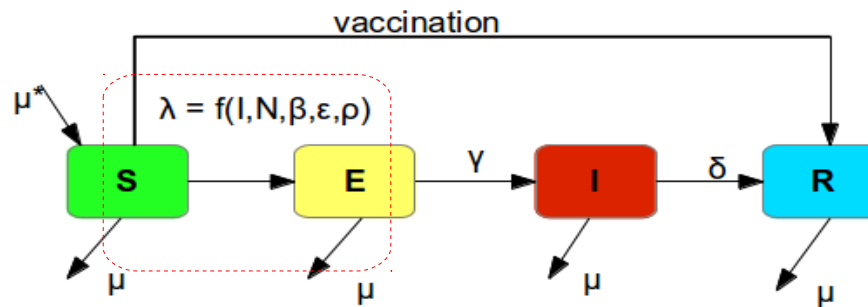


Modèle en graphe complet



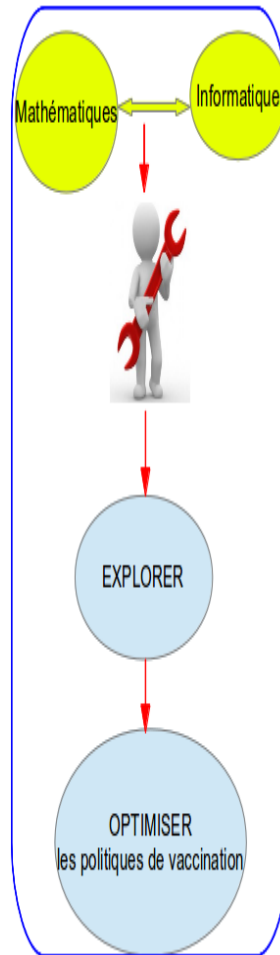
# Méthode : Taux d'Infection dans Modèle SEIR spatial

## Notre modèle SEIR



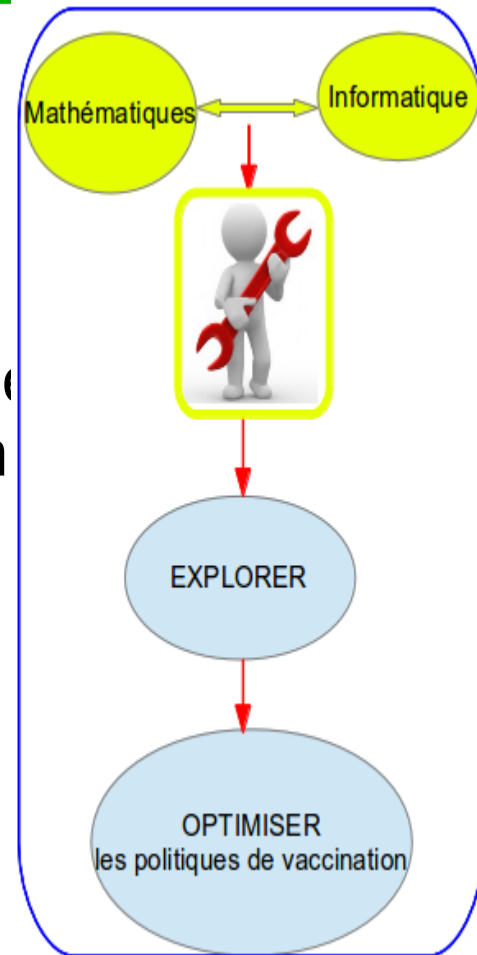
- Trouver la formule de la force d'infection pour un contexte spatial.

$$\lambda_i = \beta_i \frac{I_i}{N_i} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \rho_{ij} \left[ \frac{\beta_i [(1 - \epsilon_{ij}) I_j - I_i]}{N_i} + \frac{\epsilon_{ij} \beta_j I_j}{N_j} \right]$$



# Outil : simulation du modèle spatio-temporel

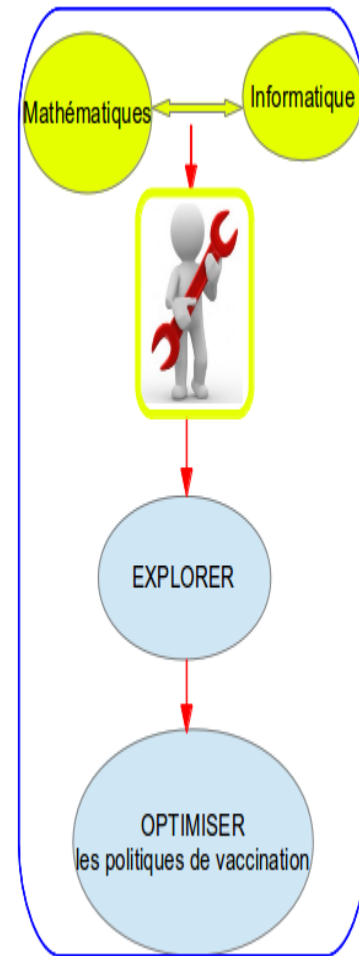
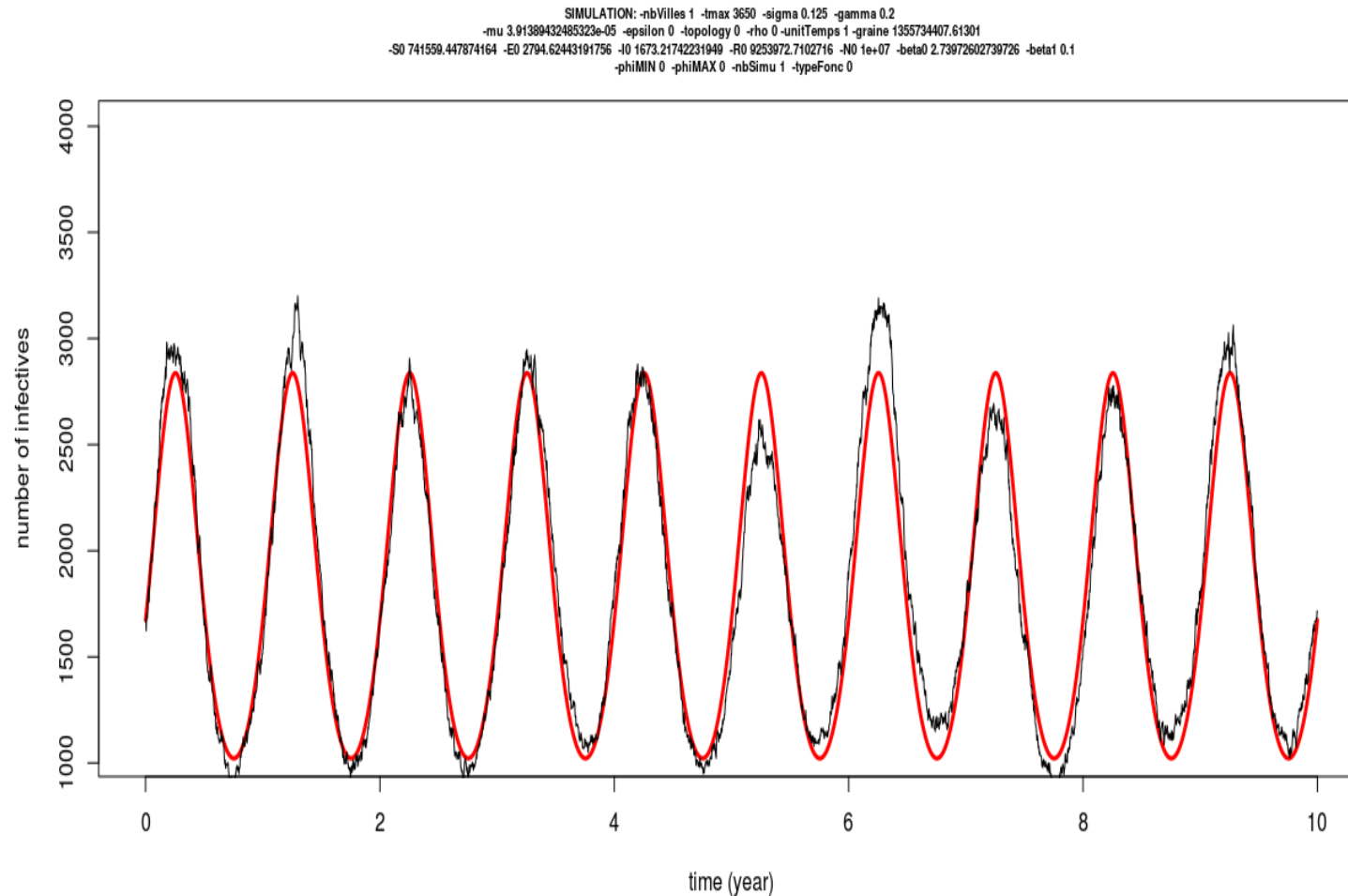
- Construire le package **dizzys** :
  - Permettre d'intégrer C++ dans R.
  - Faire des simulations déterministe/stochastique pour les modèles épidémiques SEIR et SIR en utilisant des équations déterministes, l'algorithme stochastique de Gillespie et l'algorithme adaptivetau.
  - Faire les simulations pour n sous-populations dans une méta-population.
  - Interface affiché sous R en 2D, 3D.



# Outil : package **dizzys**

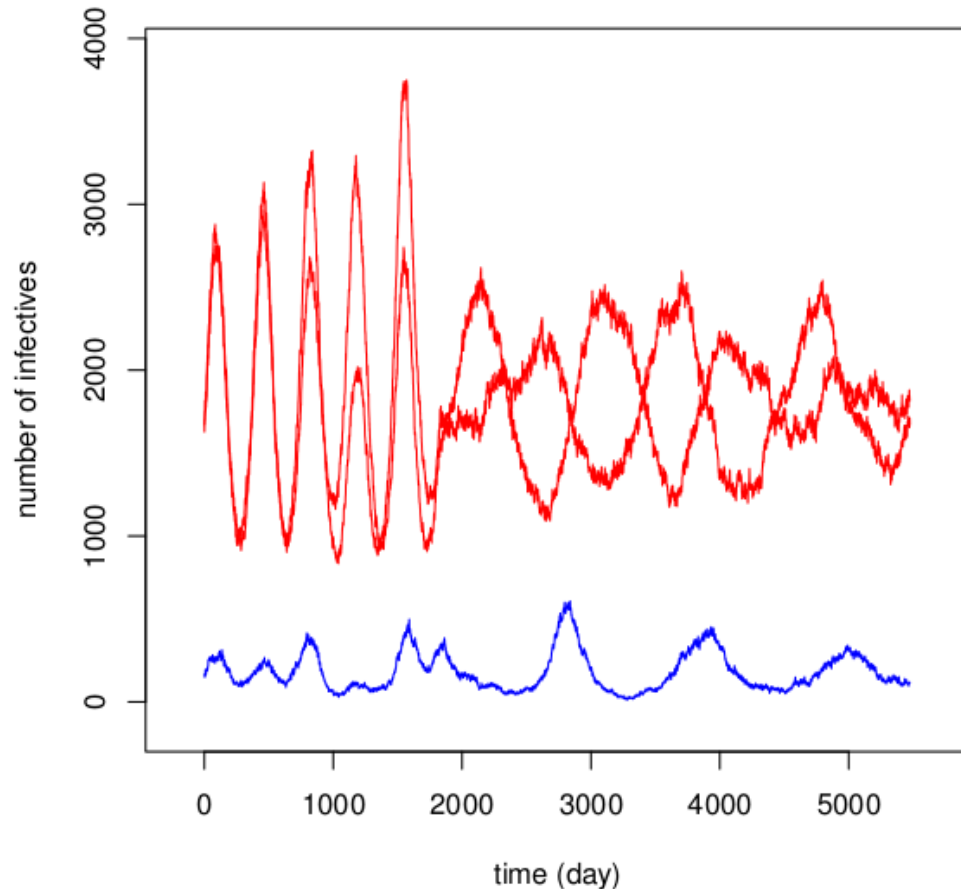
## Prototype développé en C++ : Exemple

### Nombre d'infectés pour 1 ville de 10M d'habitants



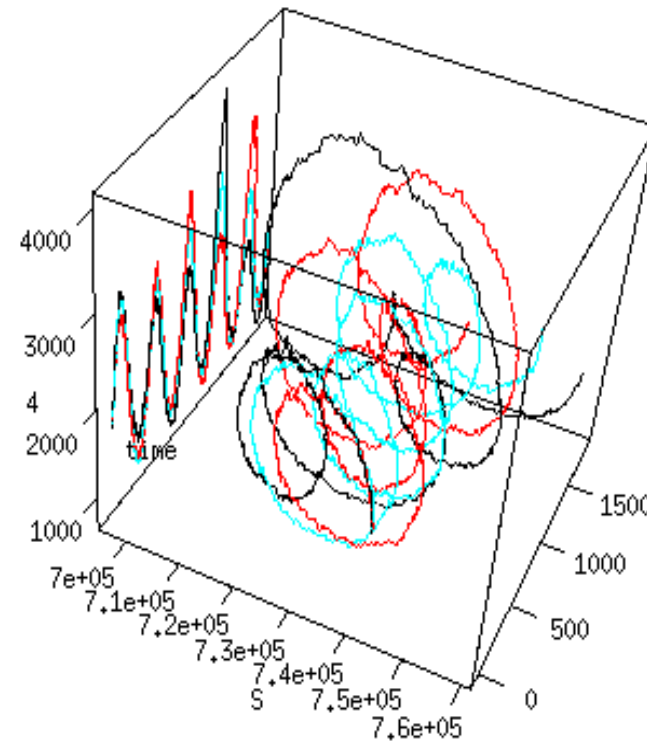
$N=10^7$   $\mu=1/(70*365)$  par jour,  $\beta_0=1250/365$  jour,  $\beta_1=0.1$ jour,  
 $1/\sigma=8$  jours,  $1/\gamma=5$  jours,  $\varphi=0$ , temps de simulation = 10 ans.

# Outil : package **dizzys** simulation en 2D et 3D

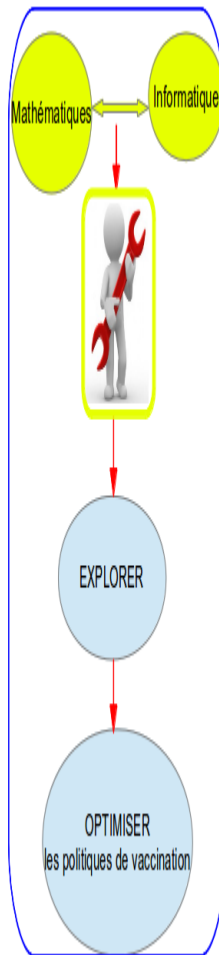


Metapopulation de trois villes,  
 $N=\{10^6, 10^6, 10^5\}$ ,  $\varphi_{\text{Max}}=\{0, \pi\}$

$\mu=1/(70 \times 365)$  par jour,  $\beta_0=1250/365$  jour,  $\beta_1=0.1$  jour,  $1/\sigma=8$  jours,  $1/\gamma=5$  jours,  $\varphi=0$ , temps de simulation = 10 ans.

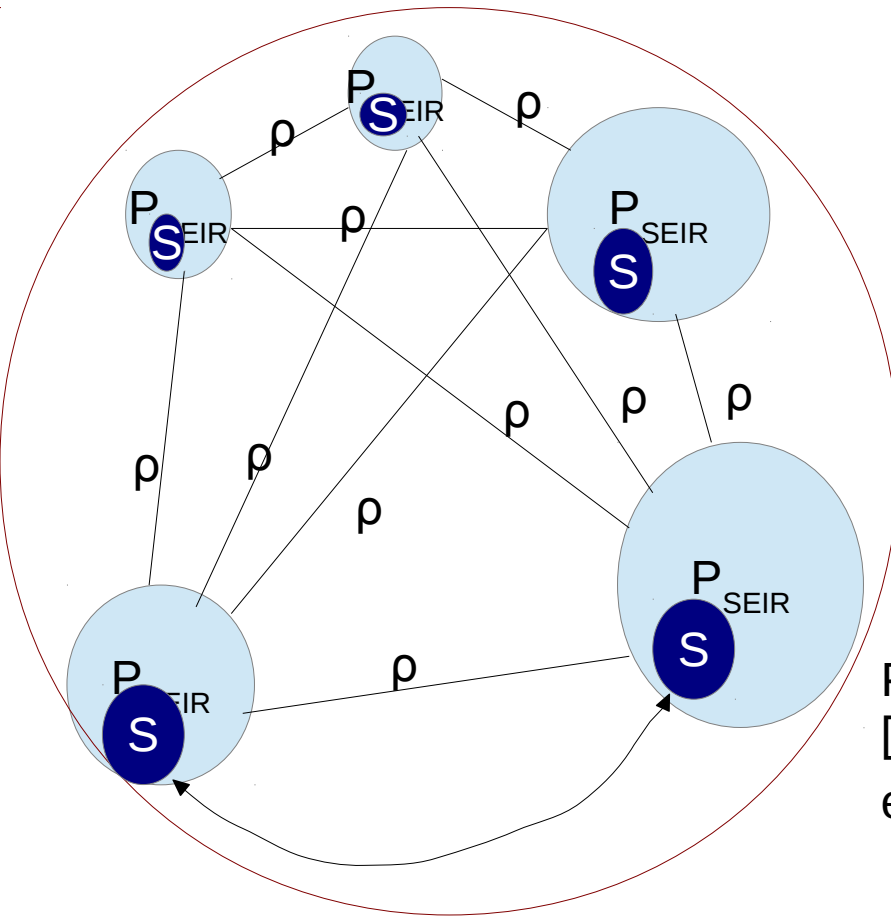


Metapopulation de trois villes,  
 $N=\{10^6, 10^6, 10^6\}$ ,  $\varphi_{\text{Max}}=\{0\}$



# EXPLORER avec l'outil **dizzys**

## la **persistance** dans le modèle simulé



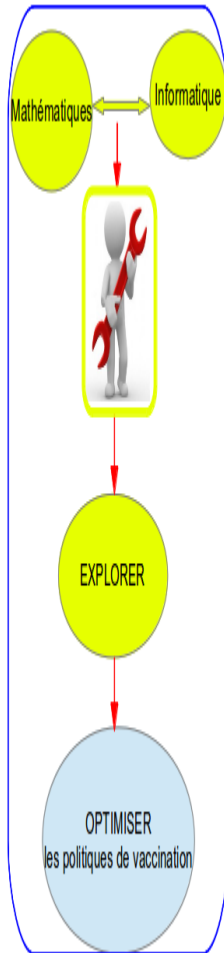
Taux de contact  $\beta$  pour la population  $i$

$$\beta_i(t) = b_0 \left[ 1 + b_1 \cos \left( \frac{2\pi t}{T} + \varphi_i \right) \right]$$

Pour une métapopulation de  $n$  villes:  
 $[\varphi_{\text{Min}}, \varphi_{\text{Max}}]$ : représente le degré d'asynchronie  
 entre les souspopulations.



$$\varphi_i = i * \frac{\varphi_{\text{max}} - \varphi_{\text{min}}}{(n-1)}$$

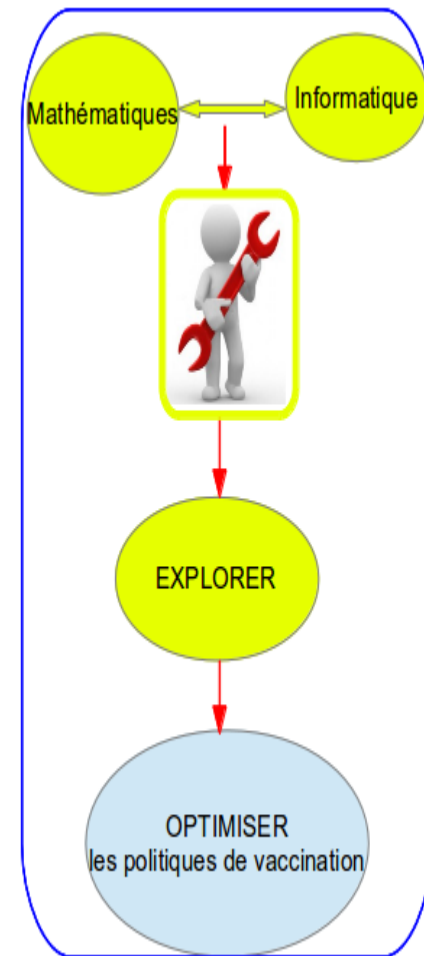


# EXPLORER avec l'outil **dizzys** la **persistance** dans le modèle simulé

- Trouver la caractérisation de la persistance globale. C'est la courbe de survie qui est en forme de

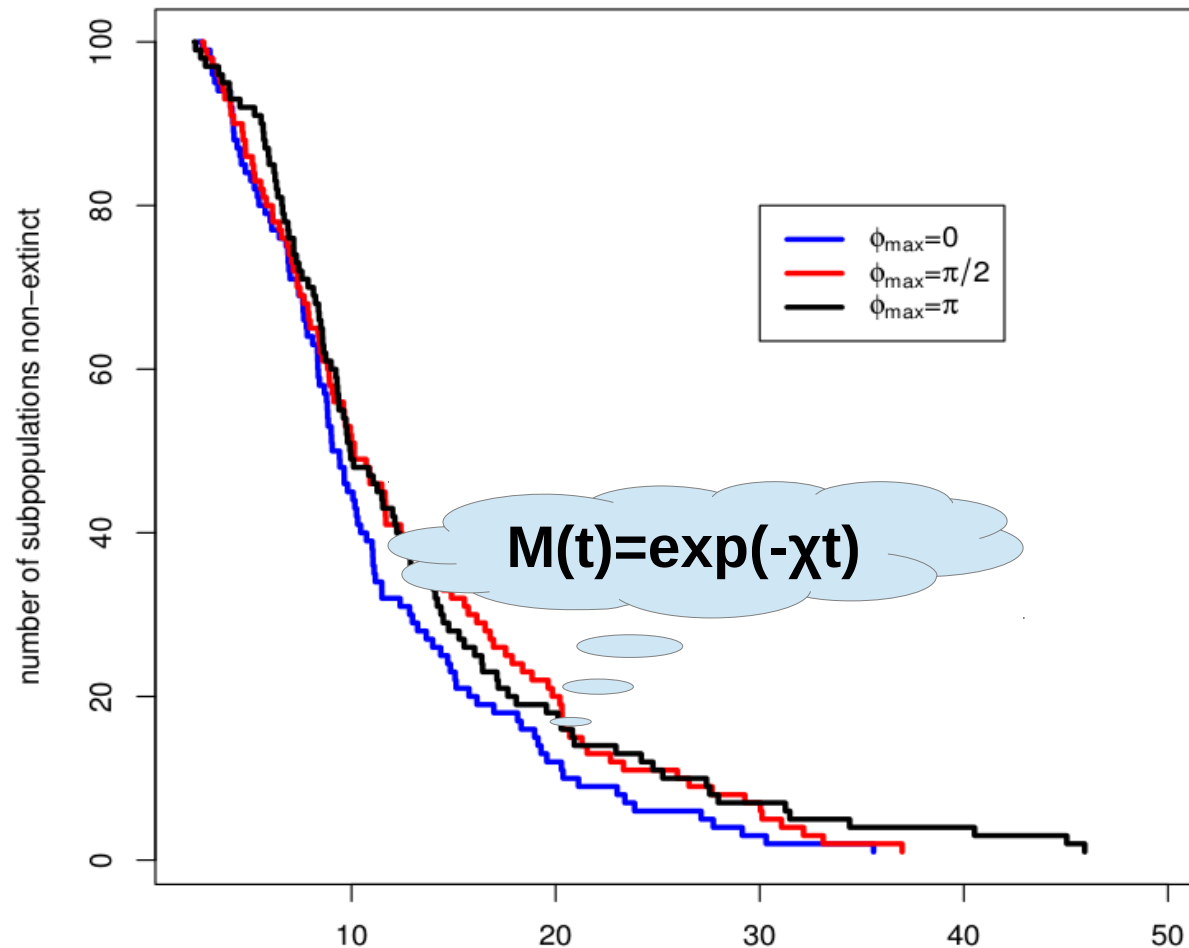
$$M(t) = \exp(-\chi t)$$

où  $M(t)$  est le nombre de métapopulations qui ne sont pas éteintes au moment  $t$ .

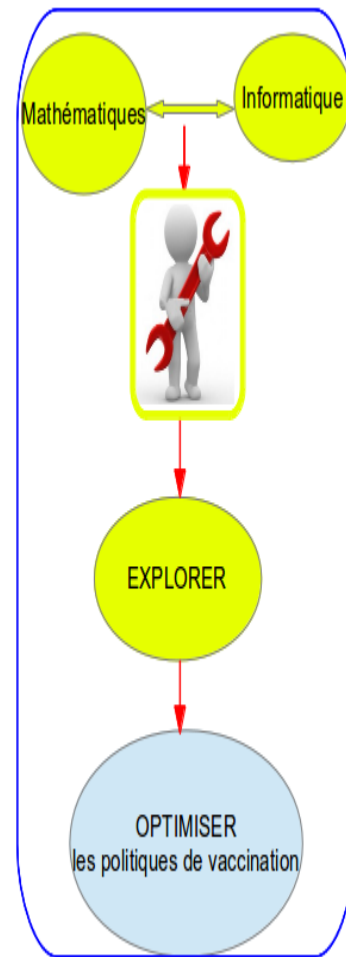


# EXPLORER avec l'outil **dizzys** la **persistance** dans le modèle simulé

## Courbe de survie Kaplan-Meier



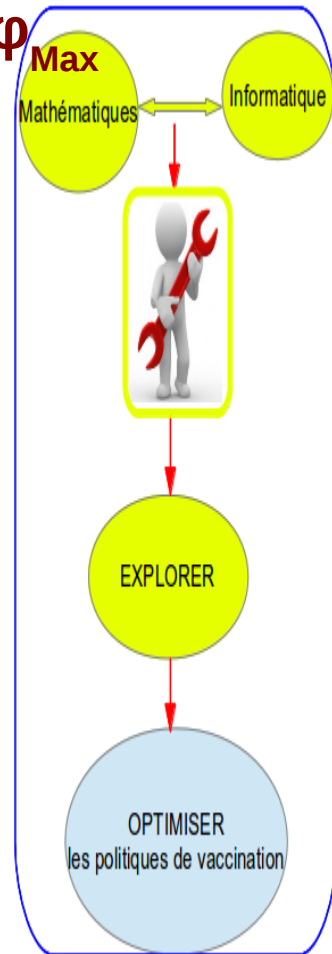
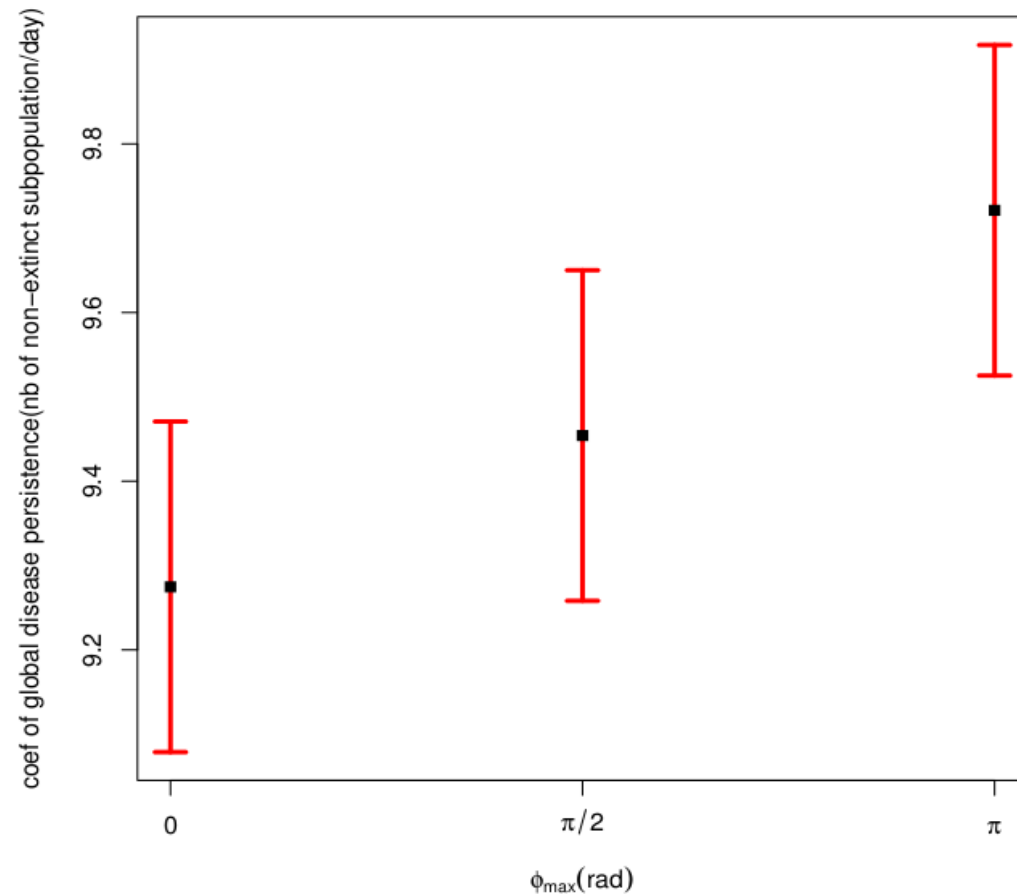
time(yr) NbVilles=02,  $N=3 \cdot 10^5$  tmax=50 ans,  $\rho=0.001$





# Résultats

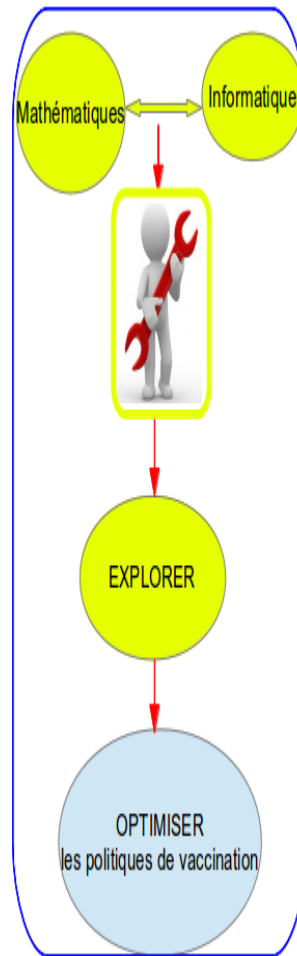
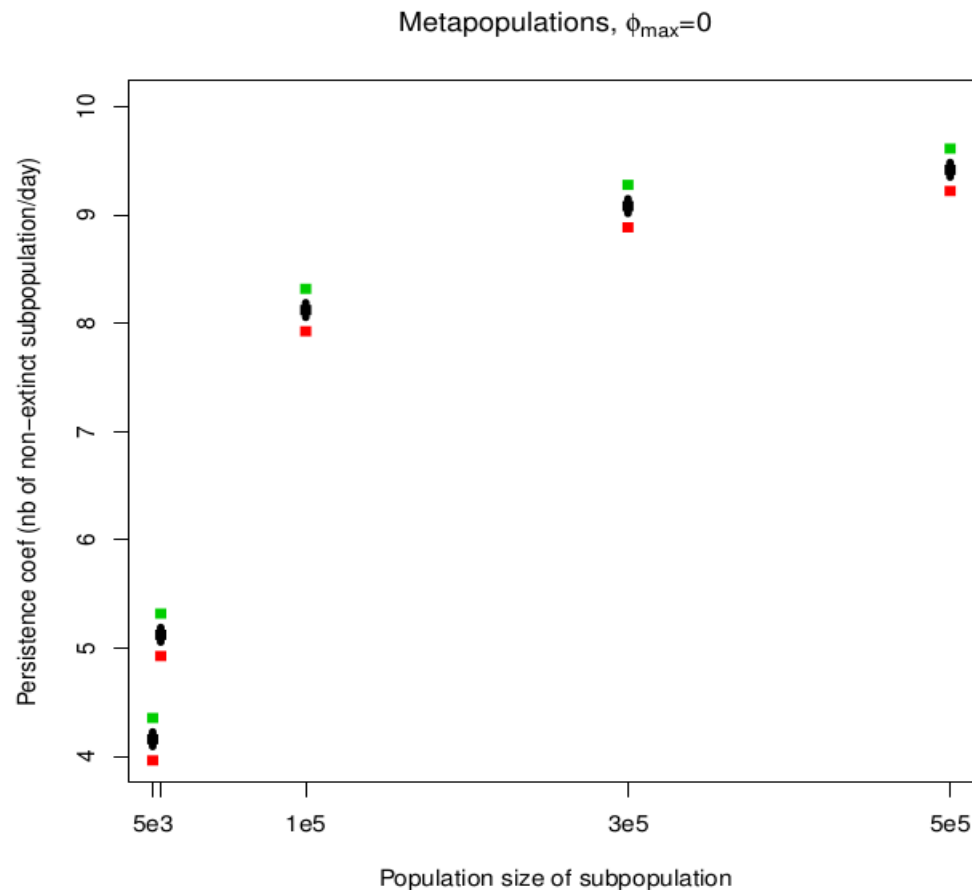
Estimer le coefficient de persistance globale d'une maladie et  $\phi$



Estimated rate of global disease persistence in the metapopulation of eight subpopulations after 100 different simulations  $N=3e5$ , coupling rate  $\rho=0.1$ .

# Résultats

## Influence de la taille de population sur la persistance globale d'une maladie

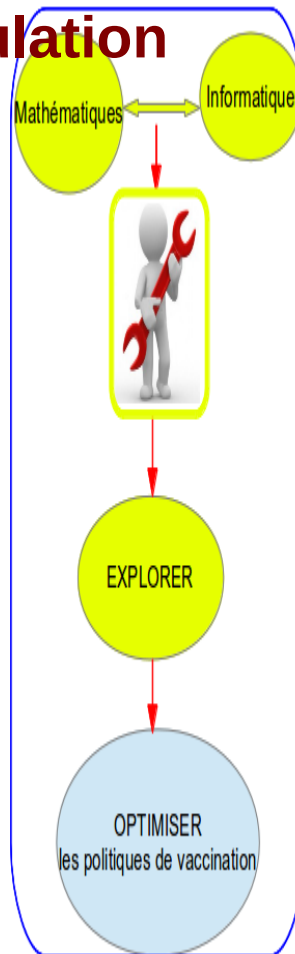
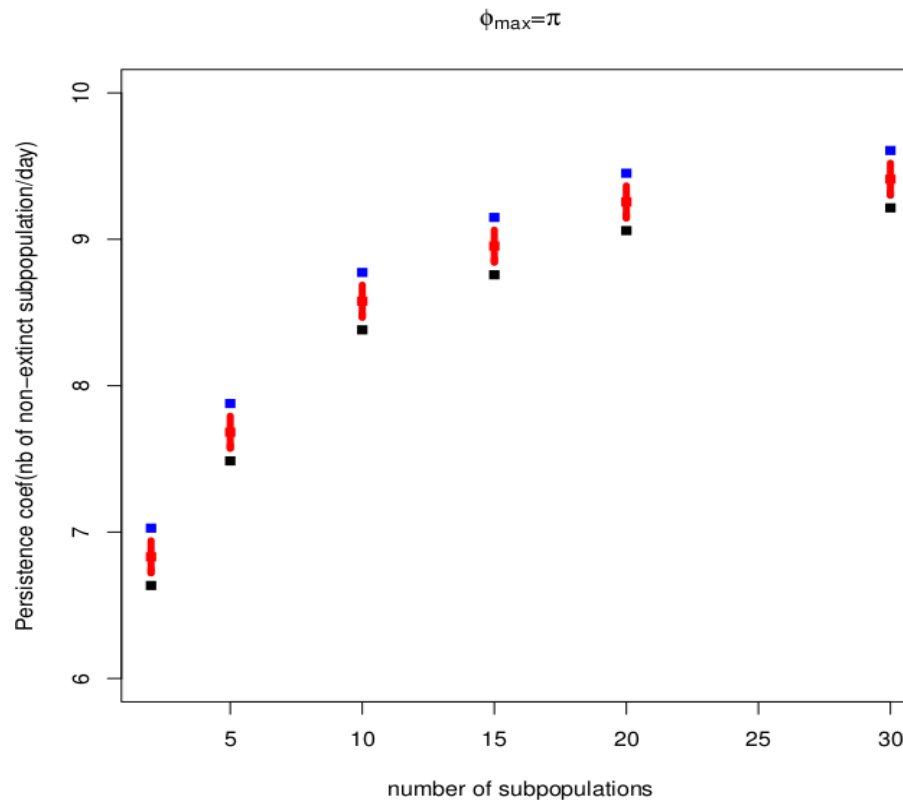


Estimated persistence rate in the metapopulation of six subpopulations after 100 different simulations.

The population size of subpopulation is in the set  $\{5000, 10000, 1e5, 3e5, 5e5\}$

# Résultats

## Influence du nombre de souspopulations dans une metapopulation sur la persistance globale d'une maladie

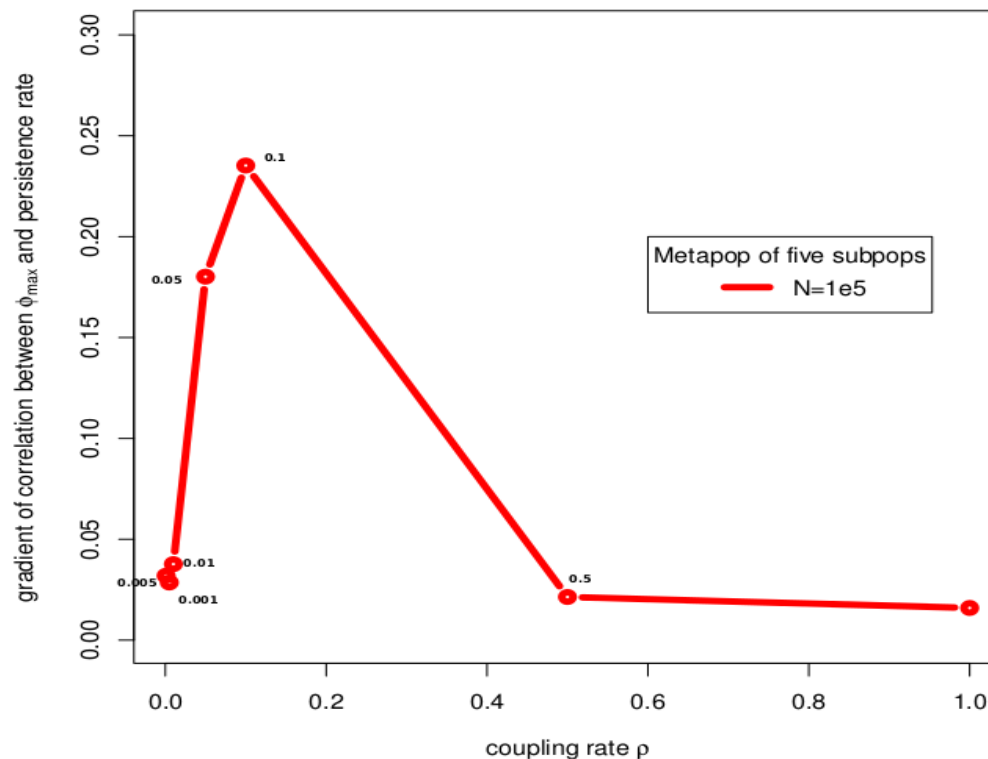


Estimated persistence rate in the metapopulation of multi-subpopulations after 100 different simulations.

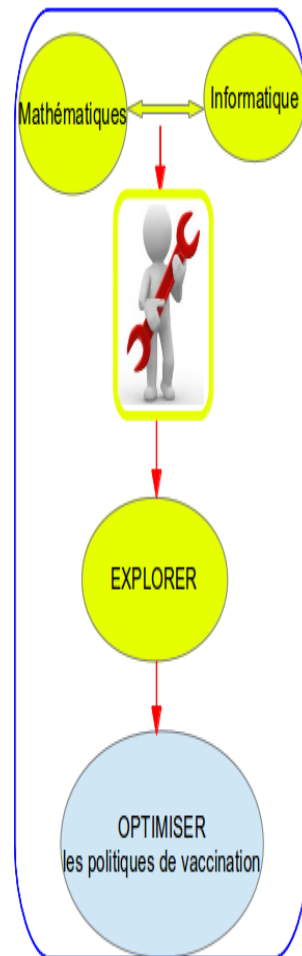
The number of subpopulations alters in the set  $\{2, 5, 10, 15, 20, 25, 30\}$

# Résultats

Influence du taux de couplage entre les villes dans une metapopulation sur la pente du coef. de persistance globale à  $\varphi_{\text{Max}}$



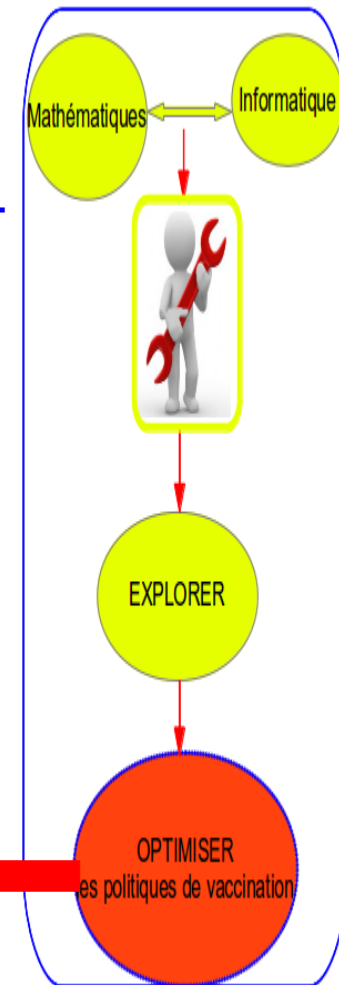
Taux de couplage  $\rho = \{0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1\}$ ,  
Niveau d'asynchronie  $\varphi_{\text{MAX}} = \{0, \pi/2, \pi\}$  et la taille de population  $N=1e5$ .  
NbVilles = 05



# Conclusion

En résumé, le degré d'asynchronie augmente le temps de persistance globale d'une maladie infectieuse.

01/09/2014 → 01/12/2014	- Exploiter la propagation et la persistance globale dans le modèle de gravité.
01/12/2014 → 01/04/2015	- Etat de l'art sur les politiques de vaccinations actuelles. - Faire la modélisation et la simulation du modèle de vaccination. - Trouver ses avantages et ses désavantages - Optimizer les policitiques de vaccination.
01/04/2015 → 30/09/2015	- Commencer le rapport de thèse



# **Manuscrit en préparation:**

T.C.G. Tran, J.D. Zucker, M.Choisy,  
Quantifying the effect of synchrony on the  
persistence of infectious diseases in a  
metapopulation.

# Référence

## REFERENCES

- 1- Earn, D. J.; Rohani, P. & Grenfell, B. T. Persistence, chaos and synchrony in ecology and epidemiology. *Proceedings of the Royal Society of London B*, **1998**, 265, 7-10
- 2- Grenfell, B. T.; Bjørnstad, O. N. & Kappey, J. Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature*, **2001**, 414, 716-723
- 3- Nokes, D. J. & Swinton, J. Vaccination in pulses: a strategy for global eradication of measles and polio?  
S. Altizer, A. Dobson, P. Hosseini, P. Hudson, M. Pascual, and P. Rohani. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecol Lett*, 9(4):467484, Apr 2006.
- 4- R. M. Anderson and R. M. May. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press, 1992.
- 5- B. Bolker and B. Grenfell. Space, persistence and dynamics of measles epidemics. *The Royal Society*, 348:309320, 1995.
- 6- D. T. Gillespie. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *The journal of physical chemistry*, 81(25):23402361, 1977.
- 7- B.T. Grenfell, B. M. Bolker, and A. Klegzkowski. Seasonality and extinction in chaotic metapopulation. *The royal society*, 259:97103, 1995.
- 8- M. J. Keeling and B. T. Grenfell. Understanding the persistence of measles: reconciling theory, simulation and observation. *Proc Biol Sci*, 269(1489):335343, Feb 2002.
- 10- M. J. Keeling and P. Rohani. *Modeling Infectious Diseases in humans and animals*. Princeton University Press, 2008.
- 11- A. L. Lloyd. Realistic distributions of infectious periods in epidemic models: changing patterns of persistence and dynamics. *Theor Popul Biol*, 60(1):5971, Aug 2001.
- 12- E. Renshaw. *Modelling biological populations in space and time*, volume 11. Cambridge University Press, 1993.
- 13- T. M. Therneau. *A Package for Survival Analysis in S*, 2014. R package version 2.37-7.
- 14- WHO. Reported measles cases with onset date from oct 2013 to mar 2014, 2014.
- 15- <http://microbiology.mtsinai.on.ca/faq/transmission.shtml>
- 16- [http://en.wikipedia.org/wiki/Epidemic\\_model](http://en.wikipedia.org/wiki/Epidemic_model)
- 17- Nokes, D. J. & Swinton, J. Vaccination in pulses: a strategy for global eradication of measles and polio? *Trends Microbiol*, 1997, 5, 14-19

.....

**Merci de votre attention !**



# Méthode : Optimisation des politiques de vaccination

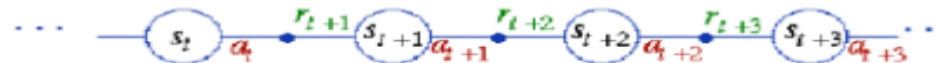
## (3) Optimisation des politiques de vaccination : apprentissage par renforcement

Pour une structure de population donnée, où et quand il faut vacciner afin de diminuer au maximum l'incidence globale ou augmenter au maximum la probabilité d'éradication globale.

- SARSA : Etat - Action - Récompense – Etat – Action
- Un état au moment  $t$  : ( $\in \mathbb{N}^4$ )

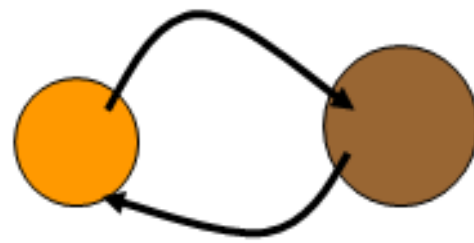
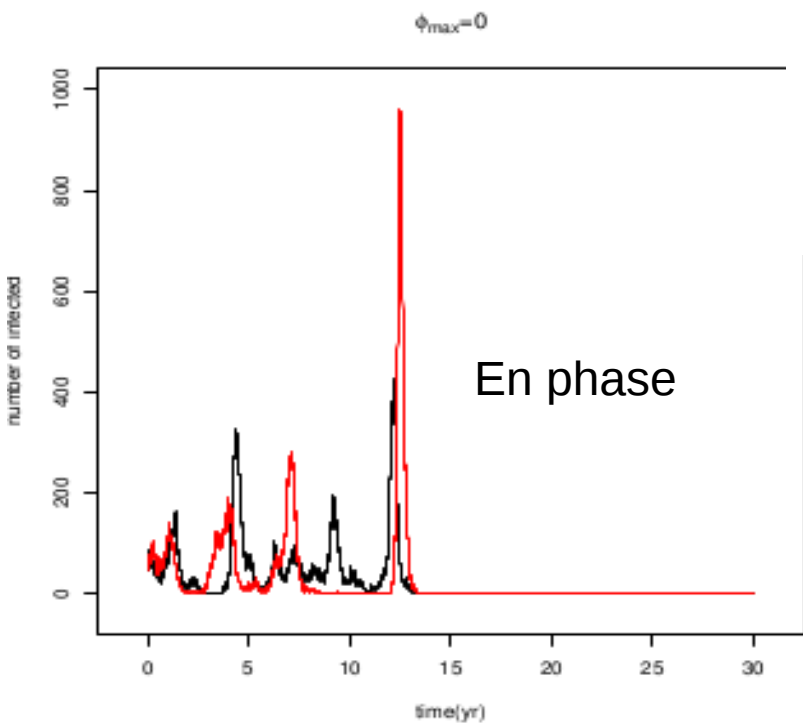
$$S = ((s_1, e_1, i_1, r_1), (s_2, e_2, i_2, r_2), \dots, (s_n, e_n, i_n, r_n))$$

- Ensemble d'états :  $\mathbb{N}^{4 \cdot \text{nbVilles}}$
- Action au moment  $t$ , vaccination ou non vaccination

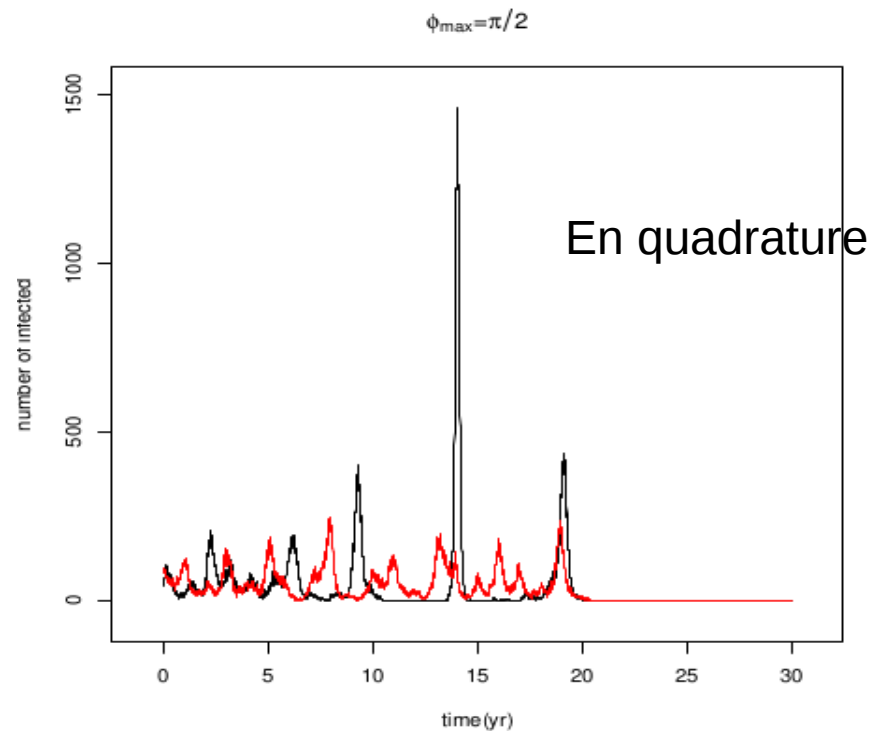
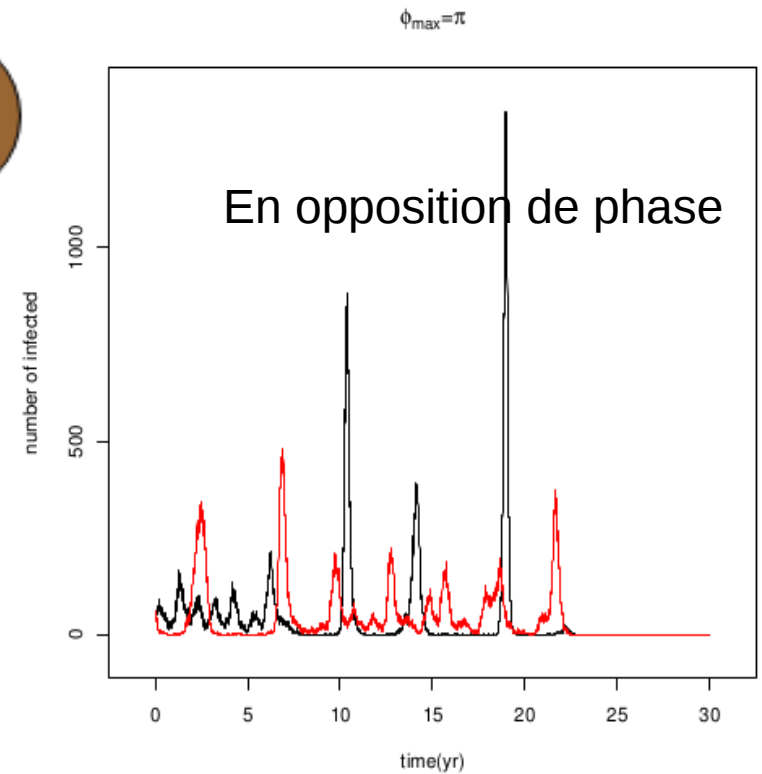


- Somme de récompense d'une politique :  $J : S \rightarrow \mathbb{R}$

$$\sum_{t=0}^{\infty} \gamma^t r_t = r_0 + \gamma r_1 + \gamma^2 r_2 + \gamma^3 r_3 + \dots$$



recolonization



## Metapopulation of two subpopulations in antiphase.

Two stochastic SEIR metapopulation model with the same value for all parameters and all variables, except  $\varphi_{\max}$

## Temps

## Travail

**01/10/2012 → 01/10/2013**

- Etat de l'art courant des différents approches de modélisation hybrides mathématique et informatique notamment dans le domaine de la modélisation épidémiologique.
- Trouver la formule générale de la force d'infection pour SEIR model dans un contexte spatial.
- Améliorer la méthode direct de Gillespie d'une seule population pour s'accorder à une métapopulation de multisubpopulation.
- Créer avec succès un package « dizzys » qui nous permet de faire des modélisations et des simulations de modèle SEIR/SIR déterministic/stochastic dans un contexte spatial, en utilisant les algorithmes direct/approximative.
- Faire les tests des simulations.

**01/10/2013 → /08/2014**

- Exploiter la persistance et la synchronie globale des maladies infectieuses dans un contexte spatial.
- Faire les tests.
- Ecrire un article sur l'effet de synchronie sur la persistance globale dans un contexte spatial.

**01/09/2014 → 01/12/2014**

- Exploiter la propagation et la persistance globale dans le modèle de gravité.

**01/12/2014 → 01/04/2015**

- Etat de l'art sur les politiques de vaccinations actuelles.
- Faire la modélisation et la simulation du modèle de vaccination.
- Trouver ses avantages et ses désavantages
- Optimizer les policitiques de vaccination.

**01/04/2015 → 30/09/2015**

- Commencer le rapport de thèse