

Optimisation des politiques de vaccination dans un contexte spatial

**Encadrants : Prof. Jean Daniel ZUCKER
Dr. Marc CHOISY**

Stagiaire: TRAN Thi Cam Giang

Environnement de stage: MSI-Hanoi

Plan de l'exposé

2

- **Introduction**
- État de l'art
- Solution proposée et travail pratique
- Résultats et Analyses
- Conclusion

Introduction

3

- Epidémies apparaissent avec une fréquence de plus en plus élevée: rougeole, variole ou actuellement au VietNam, la maladie mains - pieds - bouche.
- Les niveaux de propagation et de danger aussi de plus en plus augmentés.
- Pour diminuer la propagation d'épidémie: la vaccination.
 - Vaccination de masse
 - Vaccination par pulsations

Objectif du sujet de stage

4

- Quantifier l'efficacité de la politique de vaccination par pulsations par rapport à la vaccination de masse dans un contexte spatial.
- Diminuer le nombre d'infectés par la vaccination par pulsations
- Utiliser un algorithme d'apprentissage par renforcement, pour une structure de population donnée, où et quand il faut vacciner afin de diminuer au maximum l'incidence globale

Etat de l'art

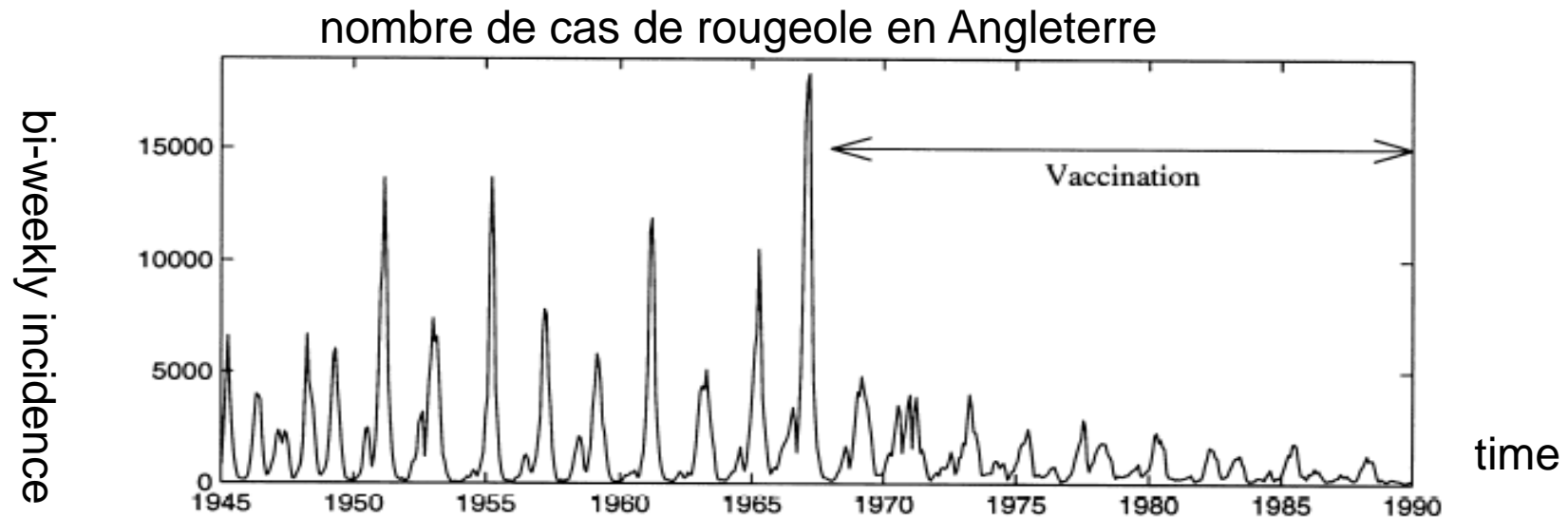
5

- **Politiques de vaccinations**
- Dynamique spatiale des maladies infectieuses
 - Synchronie
 - Vaccination dans l'espace

Etat de l'art

6

- **Vaccination de masse** : vacciner le maximum d'enfants avant un certain âge (ex: la politique actuellement utilisée contre la rougeole au Vietnam).

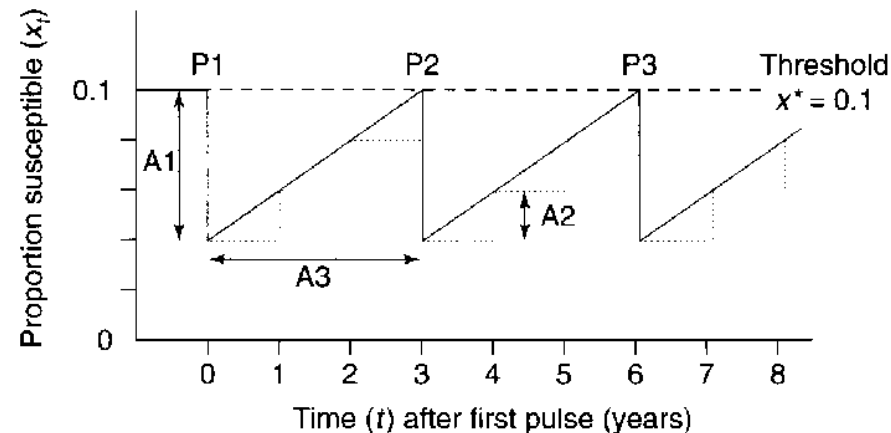


- → Inefficace, extrêmement coûteuse et strictement impossible à mettre en oeuvre dans nombre de pays pauvres, notamment en Afrique, pour des raisons à la fois financières et logistiques.

Etat de l'art

7

- **Vaccination par pulsations** : (1990-2000) vacciner à intervalles de temps réguliers une certaine proportion de la population.



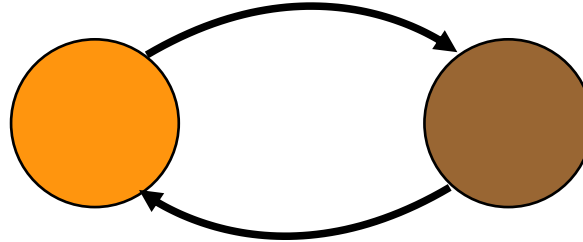
- En théorie, extrêmement efficace et résoud le problème financier.
- **Inconvenient** : raisons éthiques dans la mesure où il est très difficile de justifier que l'on ne vaccine pas tout le monde et pas tout le temps → pour cette raison que cette politique de vaccination reste très anecdotique.

Etat de l'art

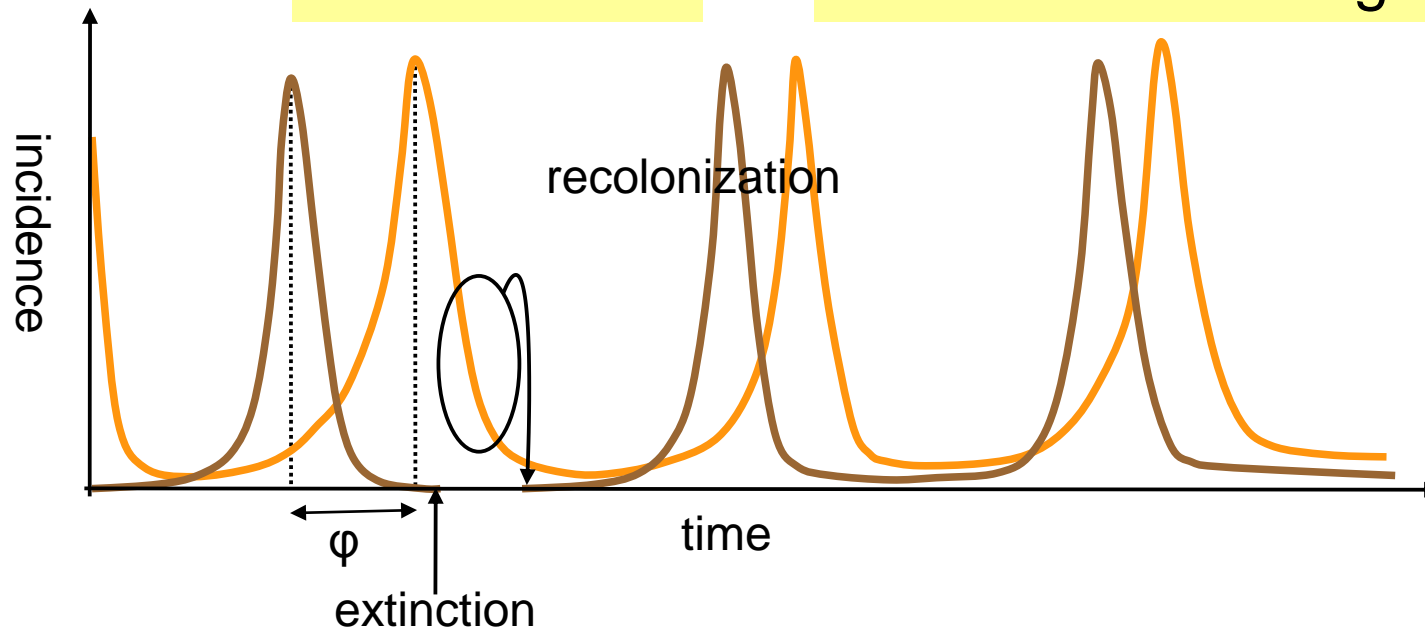
8

- **Synchronie des maladies infectieuses:** affecte la dynamique inter-population des extinctions - recolonisations locales des maladies infectieuses.

asynchronie spatiale



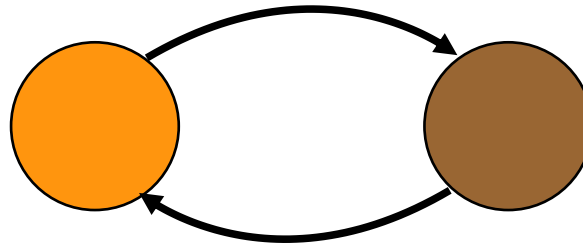
rescue effect = no extinction at larger scale



Etat de l'art

9

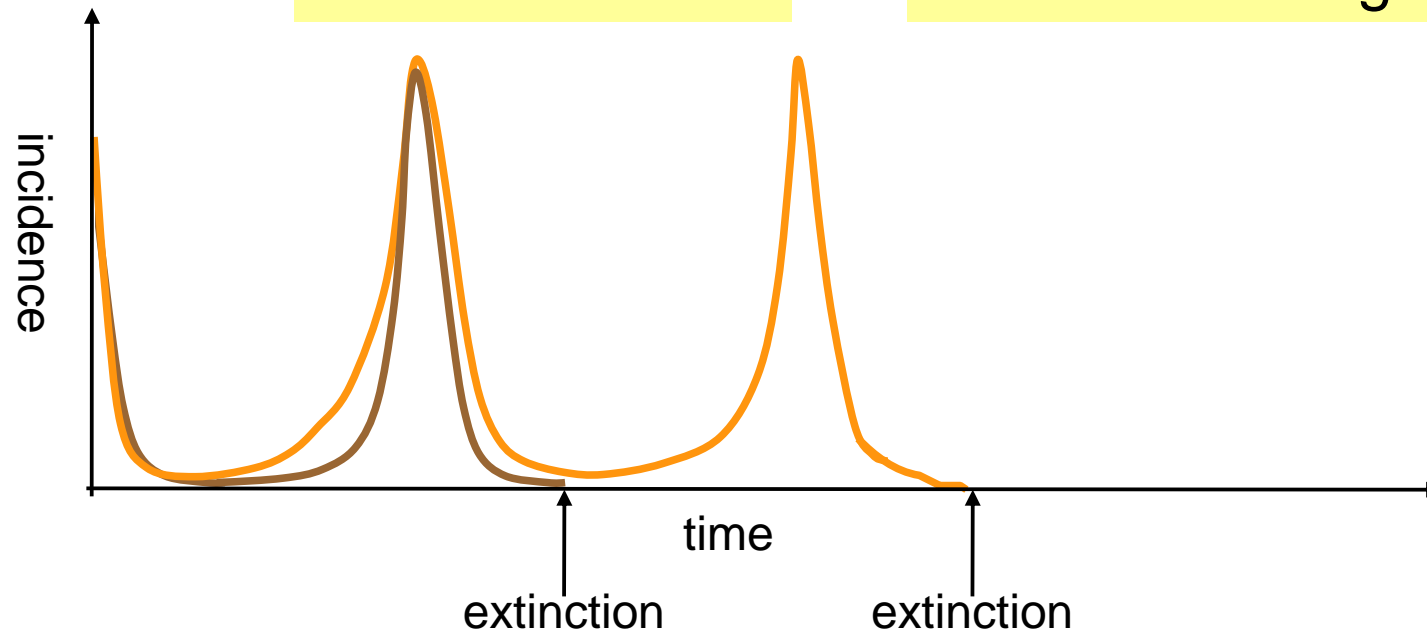
synchronie spatiale



no rescue effect

=

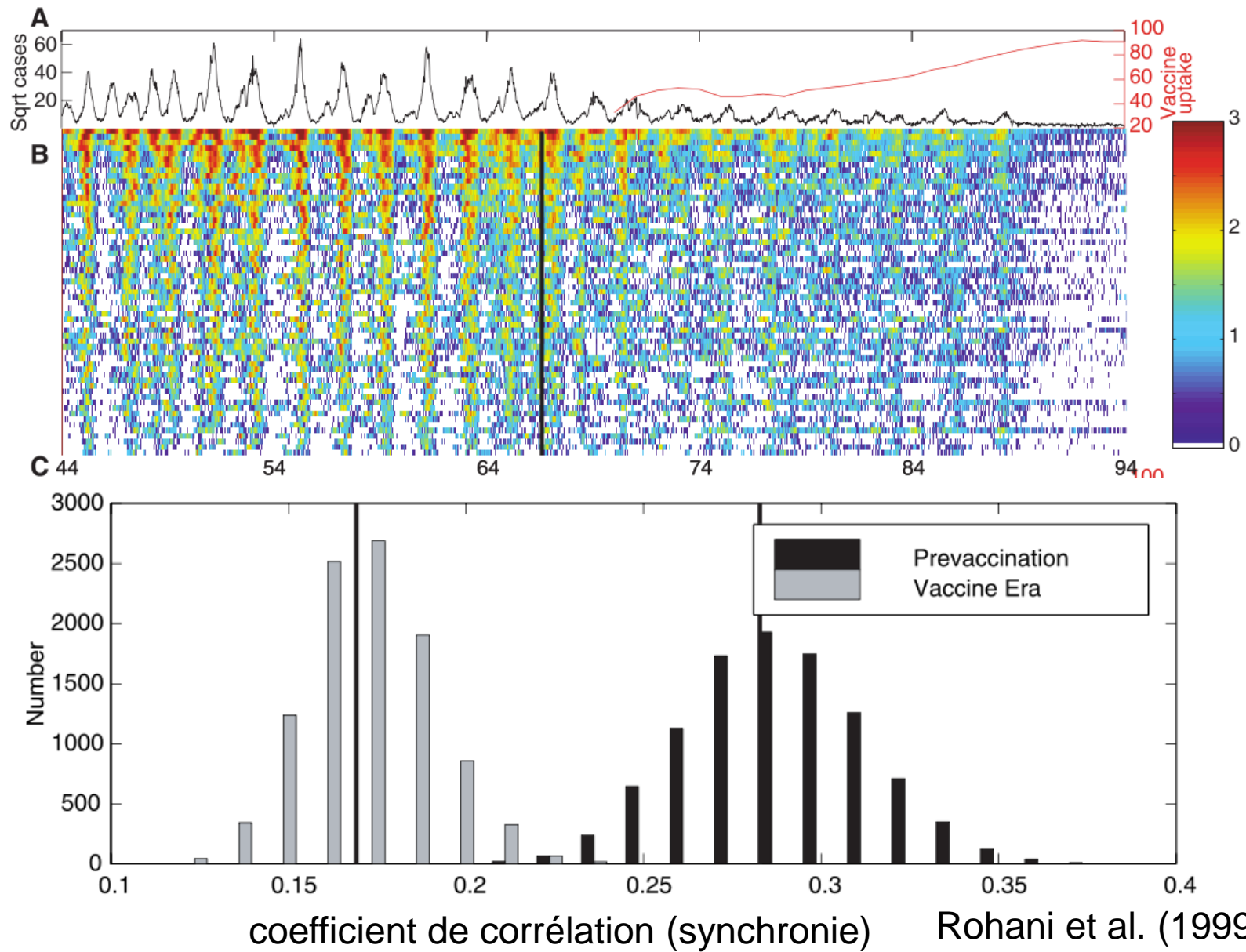
extinction at larger scale



Etat de l'art

10

Vaccination de masse

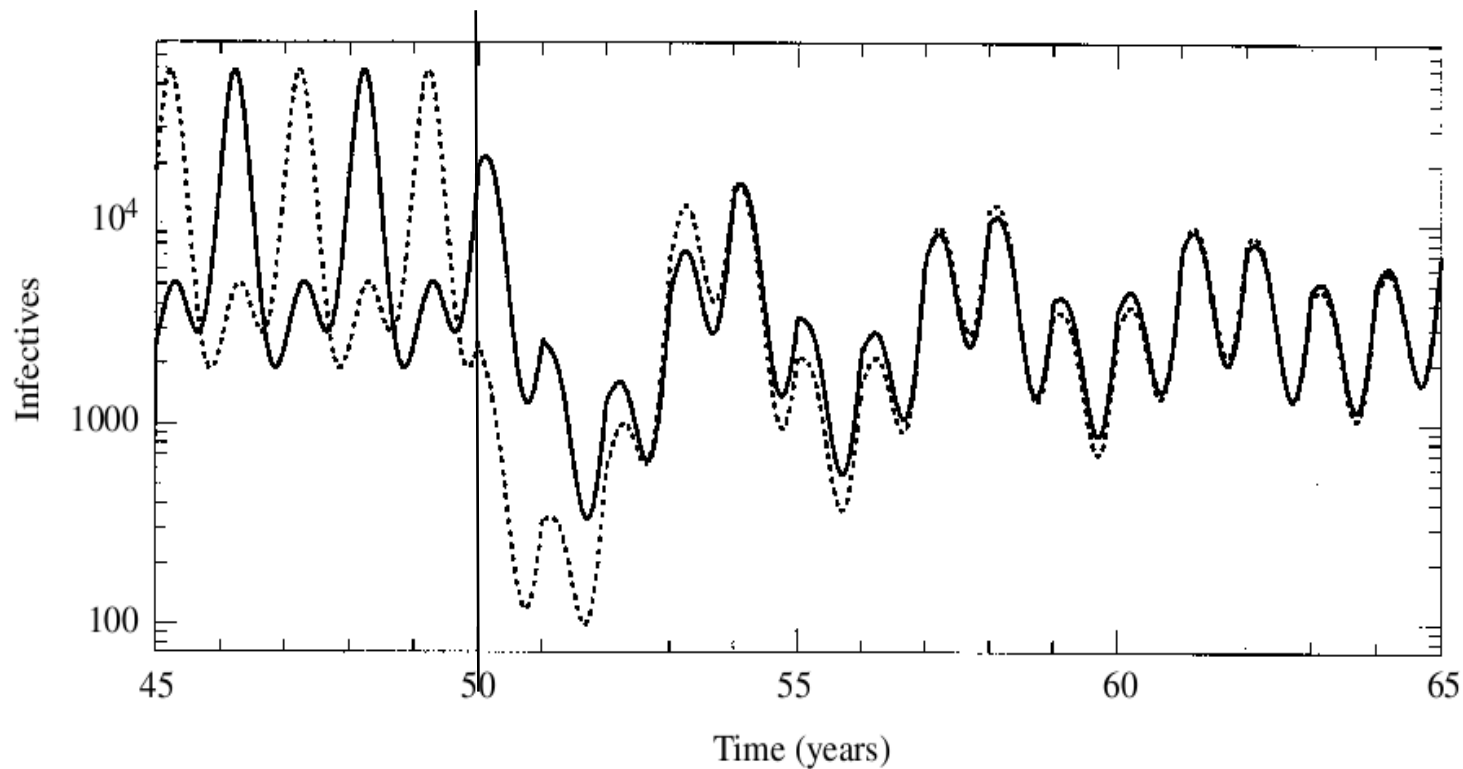


coefficient de corrélation (synchronie) Rohani et al. (1999) Science

Etat de l'art

11

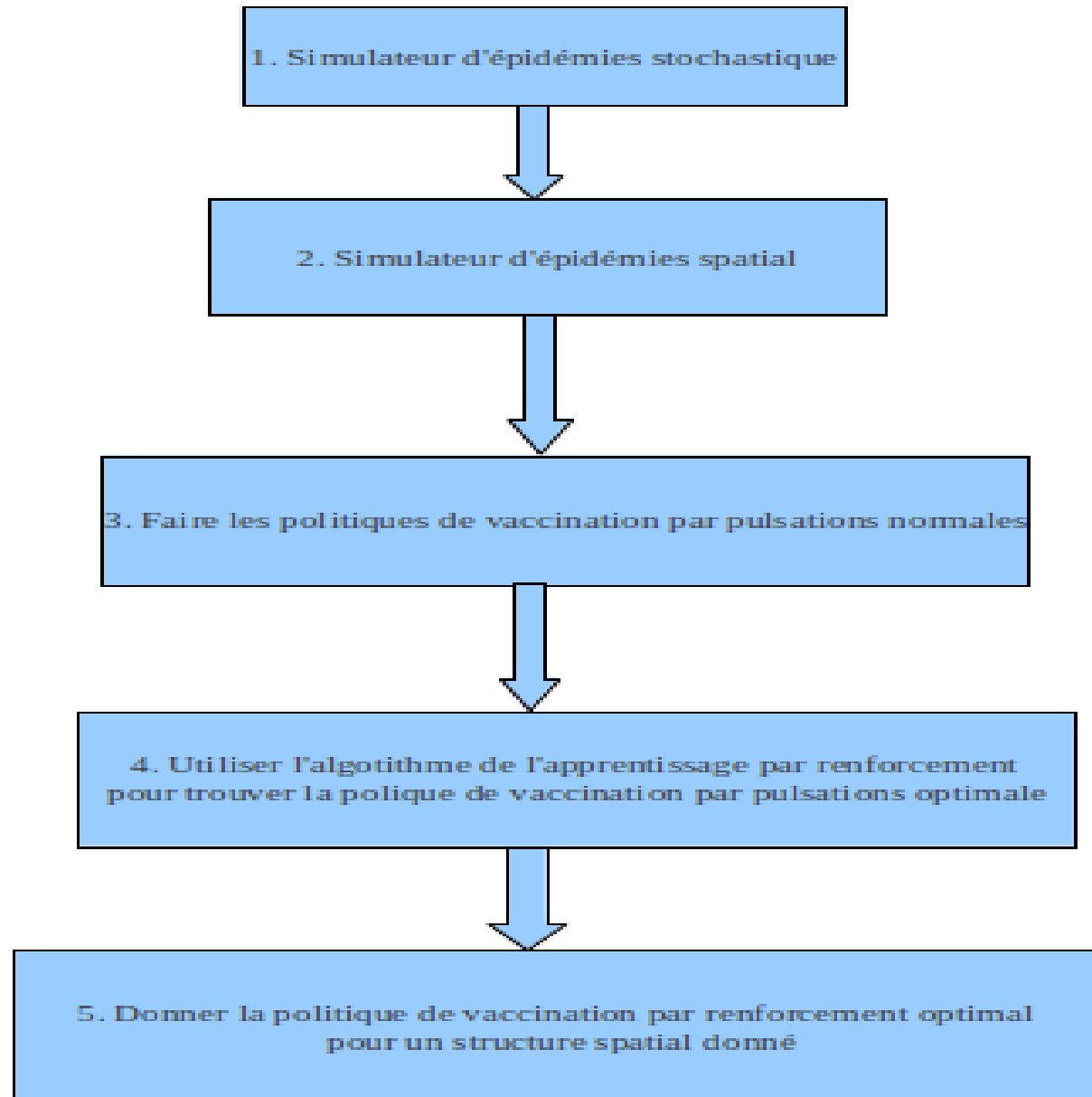
Vaccination par pulsations



- **Vaccination dans l'espace : comment optimiser?**
 - Article "**Modelling the persistence of measles**" par Matthew J. Keeling en 1997 :
 - Pour les programmes de vaccinations qui sont effectifs, c'est important de comprendre et prédire la persistance de maladies infectieuses.

Solution proposée : Modèle général

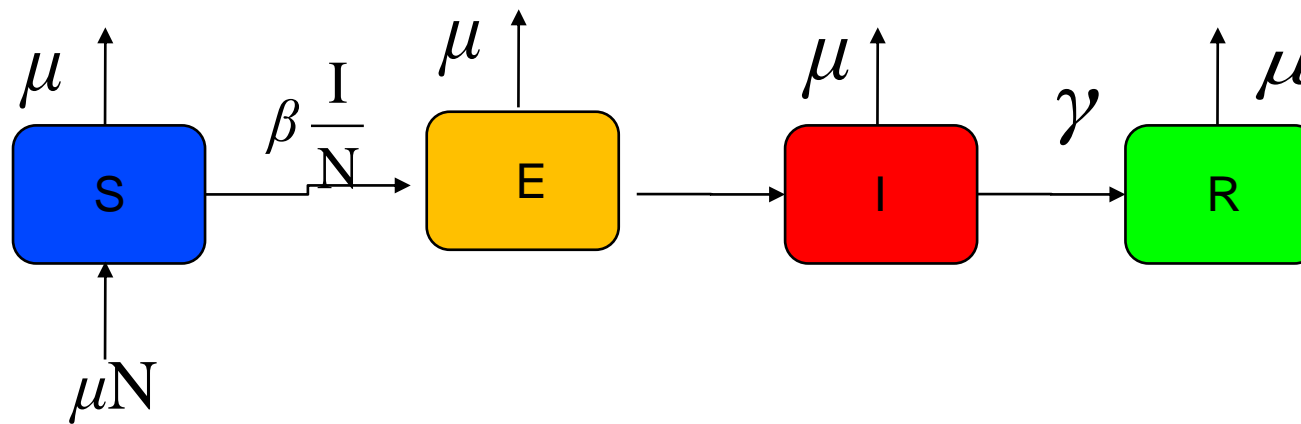
13



Etape 1: Simulateur d'épidémie stochastique

14

a. modèle épidémiologique de type SEIR (population)



population constante : naissances = mortalité

Etape 1:

Simulateur d'épidémie stochastique

15

□ **b. modèle stochastique (hasard) :**

□ Deux étapes indépendantes :

A – temps d'attente du prochain événement : suit une loi exponentielle

B – nature du prochain événement : suit une loi multinomiale

$$P(\mu, \tau) d\tau = a_\mu \exp \left(-\tau \sum_j a_j \right) d\tau$$

$$\Pr(\text{Reaction} = \mu) = a_\mu / \sum_j a_j$$

$$P(\tau) d\tau = \left(\sum_j a_j \right) \exp \left(-\tau \sum_j a_j \right) d\tau$$

Etape 1:

Simulateur d'épidémie stochastique

16

- Fonctions de propensions (correspondant les probabilités):
 - $f[0] = \nu$; // Susceptible infectée à l'extérieur
 - $f[1] = \mu * N$; // un bébé est née
 - $f[2] = r\mu * S$; // Susceptible est morte
 - $f[3] = \beta * I / N$; // Susceptible est infectée $S \rightarrow E$
 - $f[4] = r\mu * E$; // Exposée est morte
 - $f[5] = \sigma * E$; // Exposée est transmise en infectée $E \rightarrow I$
 - $f[6] = r\mu * I$; // Infectée est morte
 - $f[7] = \gamma * I$; // Infectée est transmise en guérie $I \rightarrow R$
 - $f[8] = r\mu * R$; // Guérie est morte

Etape 1:

Simulateur d'épidémie stochastique

17

❖ **modèle stochastique** : expression du modèle SEIR sous forme de 9 événements chacun avec sa probabilité :

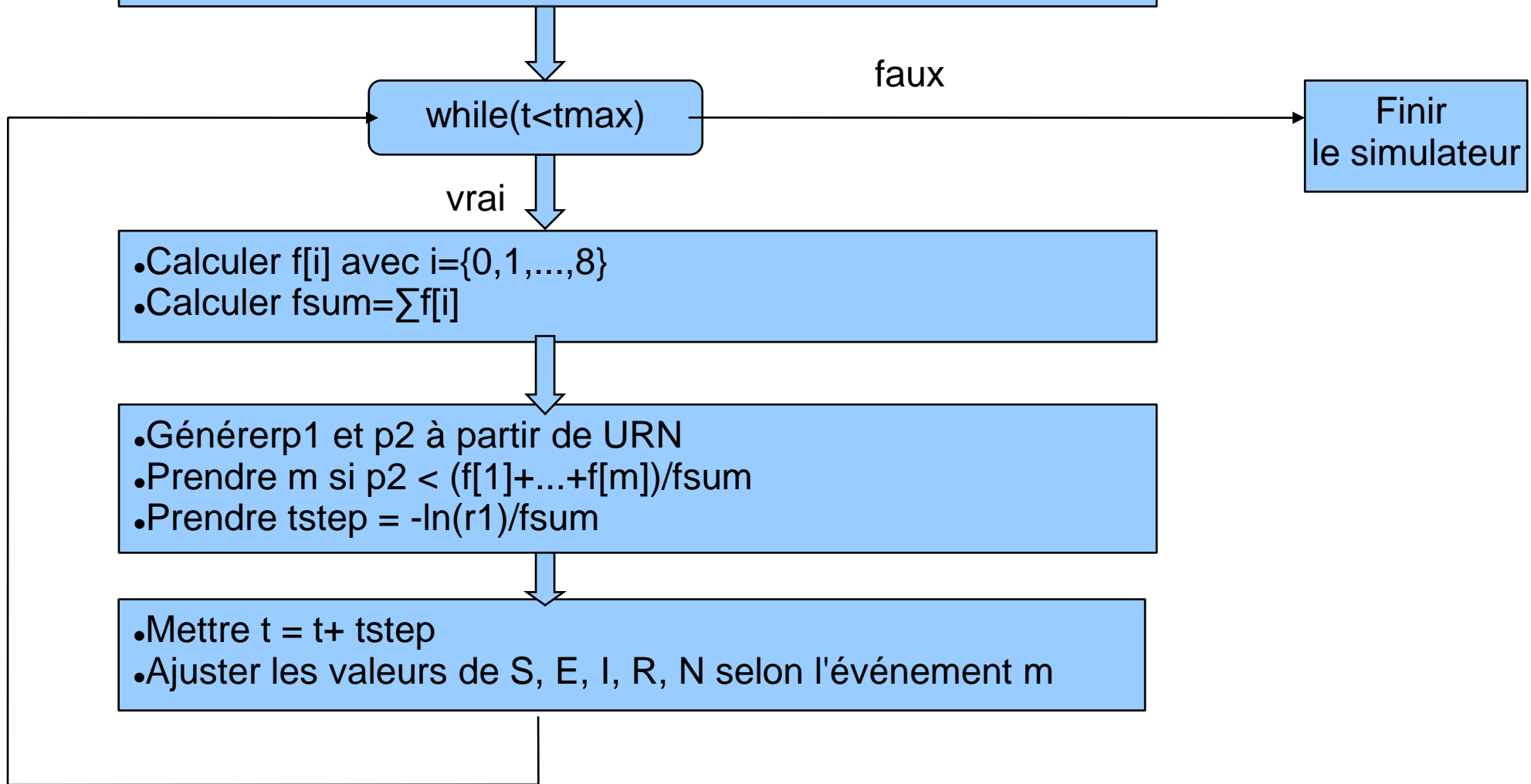
- Susceptible infectée à l'extérieur $m = 0$: $S \leftarrow s - 1, I \leftarrow I + 1$
- Bébé née $m=1$: $S \leftarrow S + 1$
- Susceptible morte $m=2$: $S \leftarrow S - 1$
- Susceptible infectée $m=3$: $S \leftarrow S - 1, E \leftarrow E + 1$
- Exposée morte $m=4$: $E \leftarrow E - 1$
- Exposée transmette en infectée $m=5$: $E \leftarrow E - 1, I \leftarrow I + 1$
- Infectée morte $m=6$: $I \leftarrow I - 1$
- Infectée transmit en guérie $m=7$: $I \leftarrow I - 1, R \leftarrow R + 1$
- Guérie morte $m=8$: $R \leftarrow R - 1$

Etape 1:

Simulateur d'épidémie stochastique

18

- Donner les valeurs de paramètres : gamma, sigma, beta, nu...
- Donner les valeurs: S, E, I, R, N
- Mettre: $t=0$, $t_{\max}=2000$ (jours)
- Initialiser : URN



Etape 2:

Simulateur d'épidémie spatial SEIR

19

- **Différentes représentations de l'espace des maladies infectieuses**
- Article “**(Meta)population dynamics of infectious diseases**” par Bryan Grenfell et John Harwood en 1997.
 - Un «métapopulation» est une «population de populations”.



FIGURE 2.2 – Métapopulation classique



FIGURE 2.3 – Métapopulation en continent - îles



FIGURE 2.4 – Métapopulation en nonequilibrium

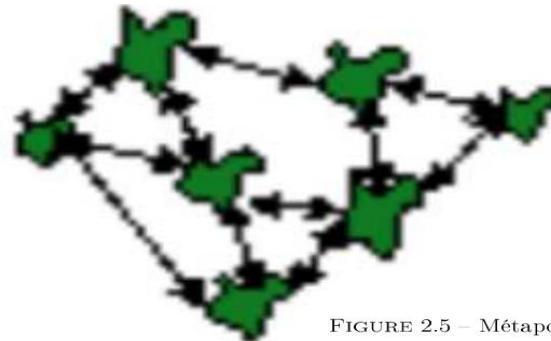
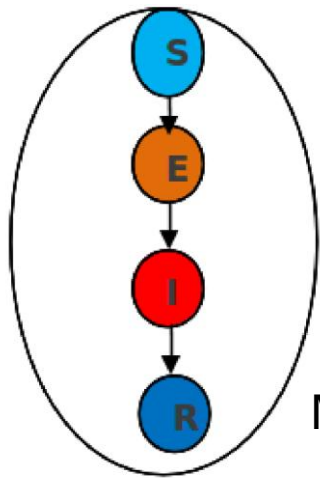


FIGURE 2.5 – Métapopulation en réseaux

Etape 2:

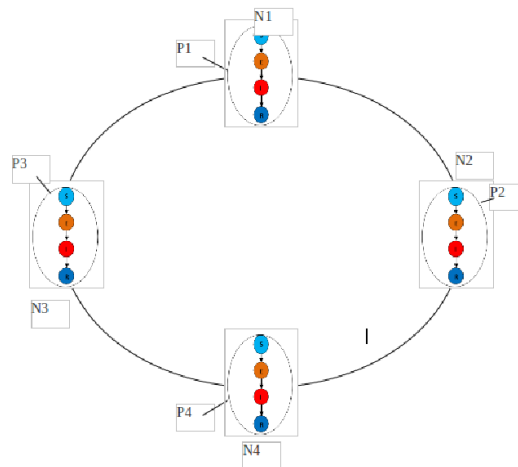
Simulateur d'épidémie spatial SEIR

“epsilon” = force de couplage

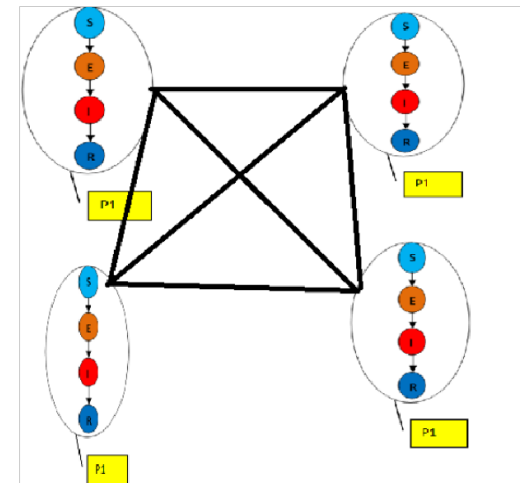


Modèle en îles

$$\lambda = \beta_i \times \left(\frac{I_i + \epsilon \times \sum_{j \neq i} I_j}{N_i} \right)$$



Modèle en cercle



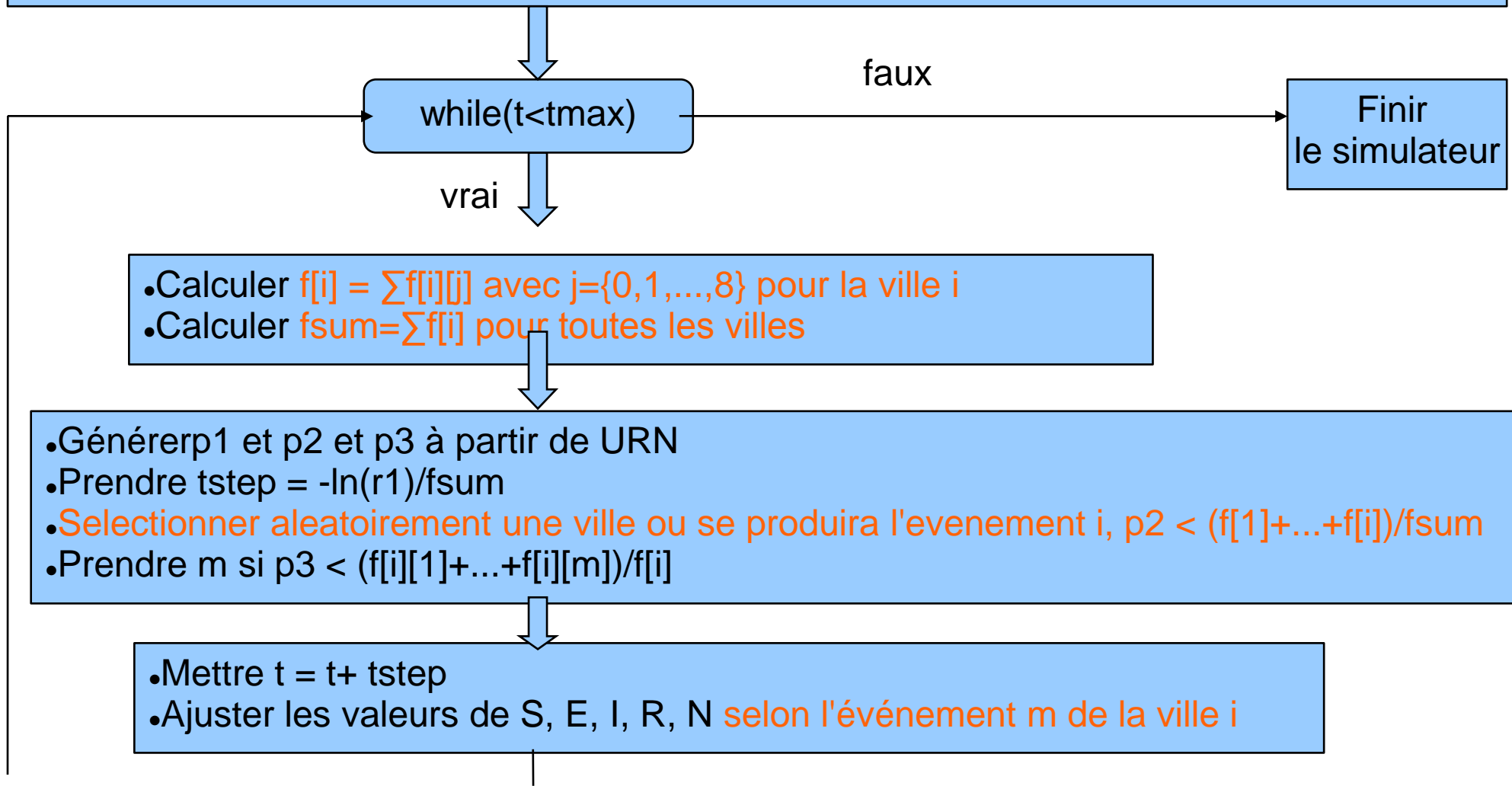
Modèle en réseaux

Etape 2:

Simulateur d'épidémie spatial SEIR

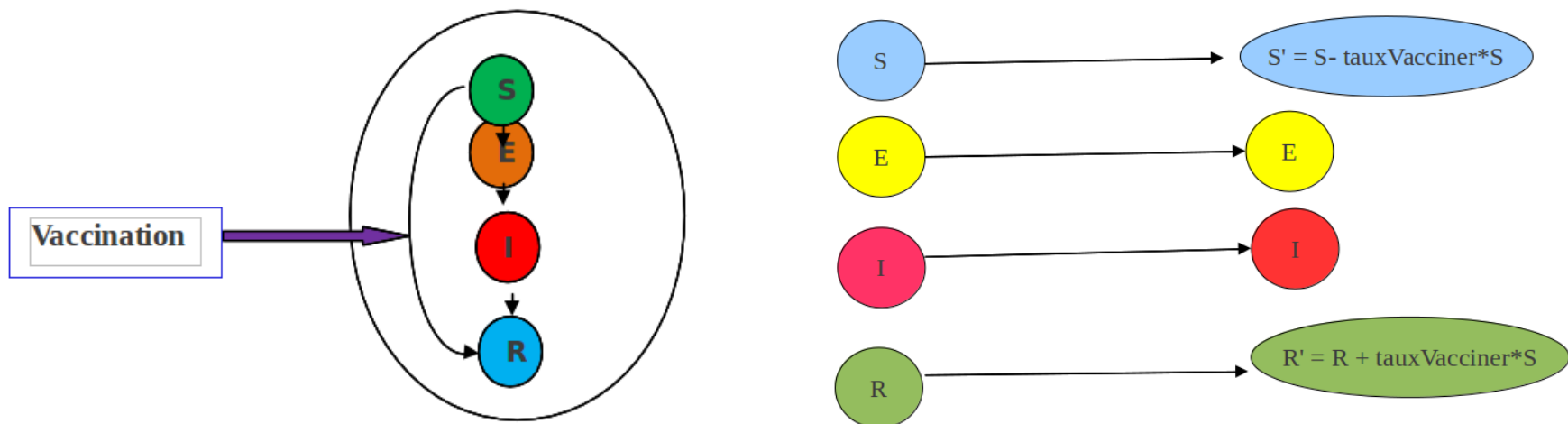
21

- Donner les valeurs de paramètres : gamma, sigma, beta, nu, **topology**, **epsilon**, **nbVilles**...
- Donner les valeurs: S, E, I, R, N
- Mettre: $t=0$, $t_{\max}=2000$ (jours)
- Initialiser : URN
- **La même chose pour toutes les villes**



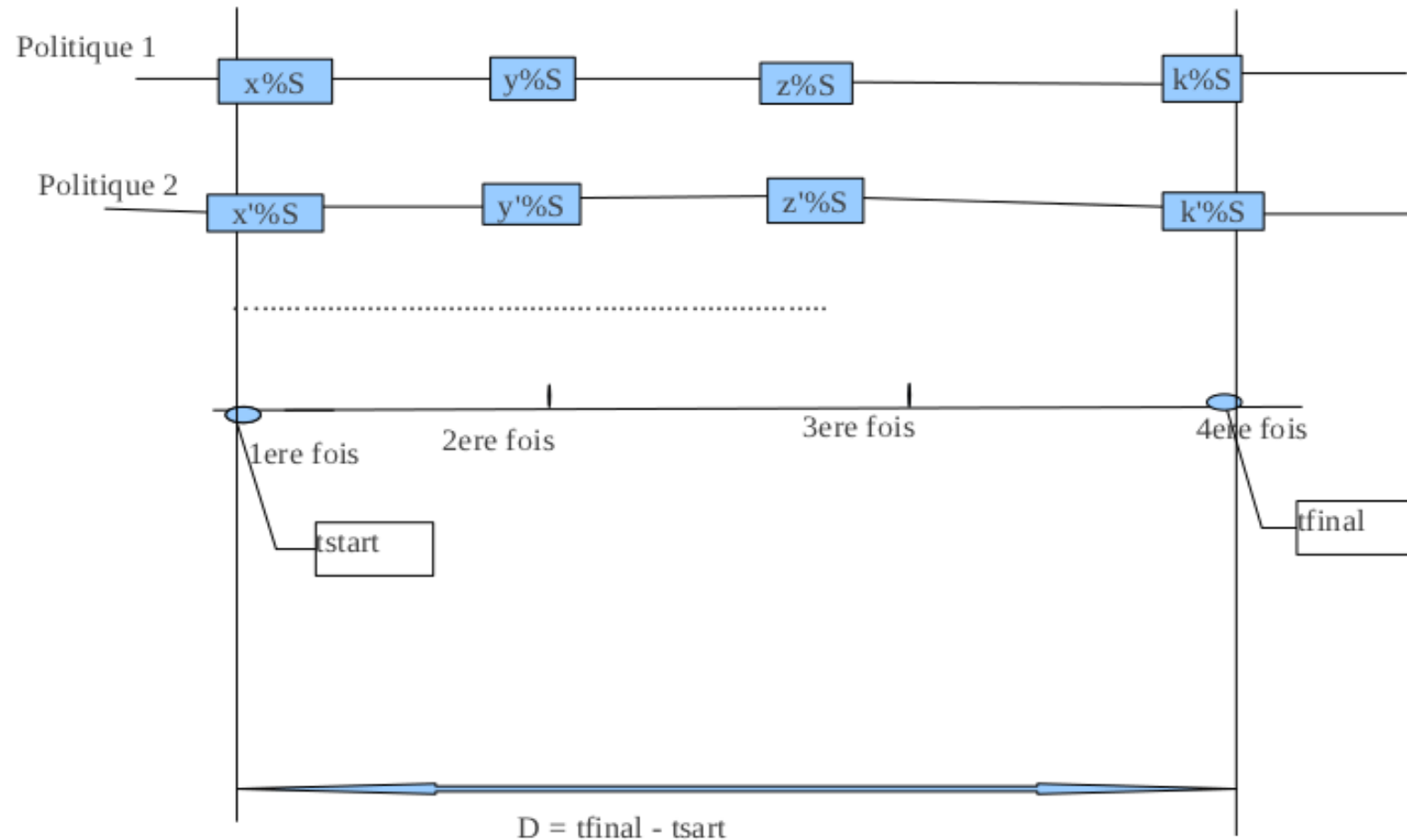
Etape 3 : Faire les politiques de vaccinations par pulsations normales

- **tstart** : commencer à faire la politique de vaccinations
- **tfinal** : finir la politique de vaccinations
- **D** : durée à faire la politique de vaccinations $D = t_{\text{final}} - t_{\text{start}}$
- **T** : période ou le temps entre les impulsion de vaccinations
- **tauxVacciner** : pourcentage du nombre de personnes susceptibles qui sont vaccinées au moment t .



Etape 3 : Faire les politiques de vaccinations par pulsations normales

23

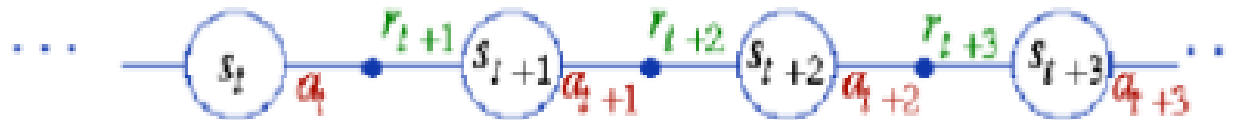


➡ C'est la raison pour laquelle il faut optimiser les politiques de vaccinations par pulsation dans le contexte spatial.

Etape 4 : Utiliser AAR pour optimiser la politique de vaccination par pulsations

24

- **SARSA** : Etat - Action - Récompense – Etat – Action



- **Modéliser les connaissances de bases**

- 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 : $\mathbb{N}^{4 \times \text{nbVilles}}$

Etape 4 : Utiliser AAR pour optimiser la politique de vaccination par pulsations

25

■ Discrétiser les actions

- KMAX: nombre de vaccination avec $KMAX = \text{INT}((t_{\text{final}} - t_{\text{start}})/T)$
- V vaccins
- Unité de vaccination $UV = V / KMAX$.

■ Une action : $a_i = (a_{i1}, a_{i2}, \dots, a_{ik})$ avec $\sum a_{ij} = KMAX$

■ Ensemble d'actions : par exemple $KMAX = 3$

- Apprendre quelles sont les stratégies optimales pour vacciner à chaque pas entre 0 et KMAX.
- Une stratégie est par exemple de faire $(1, 1, 1, 1, \dots, 1)$ c.à.d. de vacciner 1 UV à chacun des KMAX temps.

003	012
021	030
102	111
120	201
210	300

Étape 4 : Utiliser AAR pour optimiser la politique de vaccination par pulsations

26

- Modéliser : Récompense $r(t)$

$$r(t + T) = \Delta r - \sum v_i \quad (i : 1 \longleftrightarrow nbVilles)$$

$$\Delta r = r(t + T) - r(t)$$

- Avec : $r(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$
- Somme de récompense d'une politique :

$$\Pi : S \rightarrow A$$

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

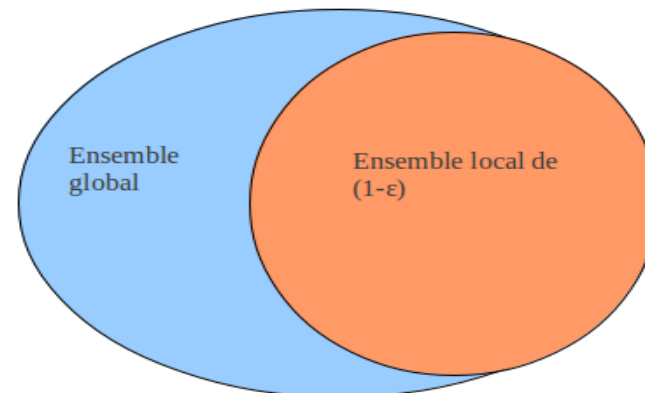
Étape 4 : Utiliser AAR pour optimiser la politique de vaccination par pulsations

27

```
début
  Initialiser  $Q(s, a)$  arbitrairement.
  répéter
    pour chaque état initial choisi pour faire
      Initialiser  $s$ 
      Choisir l'action  $a$  par une procédure -gloutonne dérivée des valeurs de  $Q(s, a)$ 
      répéter
        pour chaque étape de l'état faire
          Exécuter l'action  $a$  ; recevoir le renforcement  $r$  ; et mesurer l'état suivant  $s'$ 
          Choisir l'action  $a'$  à partir de  $s'$  en utilisant une procédure -gloutonne dérivée des valeurs de  $Q(s, a)$ 
           $Q_{\text{new}}(s, a) = Q_{\text{old}}(s, a) + [r + \gamma Q_{\text{old}}(s', a') - Q_{\text{old}}(s, a)]$ 
           $s \leftarrow s' ; a \leftarrow a'$ 
        fin
      jusqu'à  $s$  est terminal
    fin
  jusqu'à critère d'arrêt (convergence suffisante)
```

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

fin



Etape 5 : politique optimale

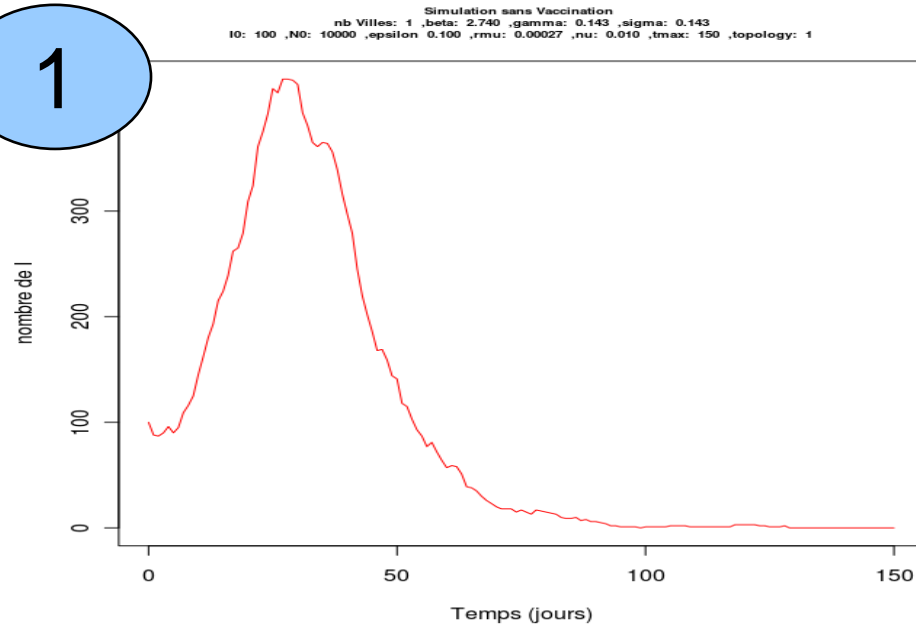
28

- a : taux d'apprentissage, $a = 1/t$
 - b : taux discount (discounted rate), $b = 1$
 - c : taux d'exploitation, par défaut $c = 5\%$
- CHOISIR la politique qui a Π le plus grand

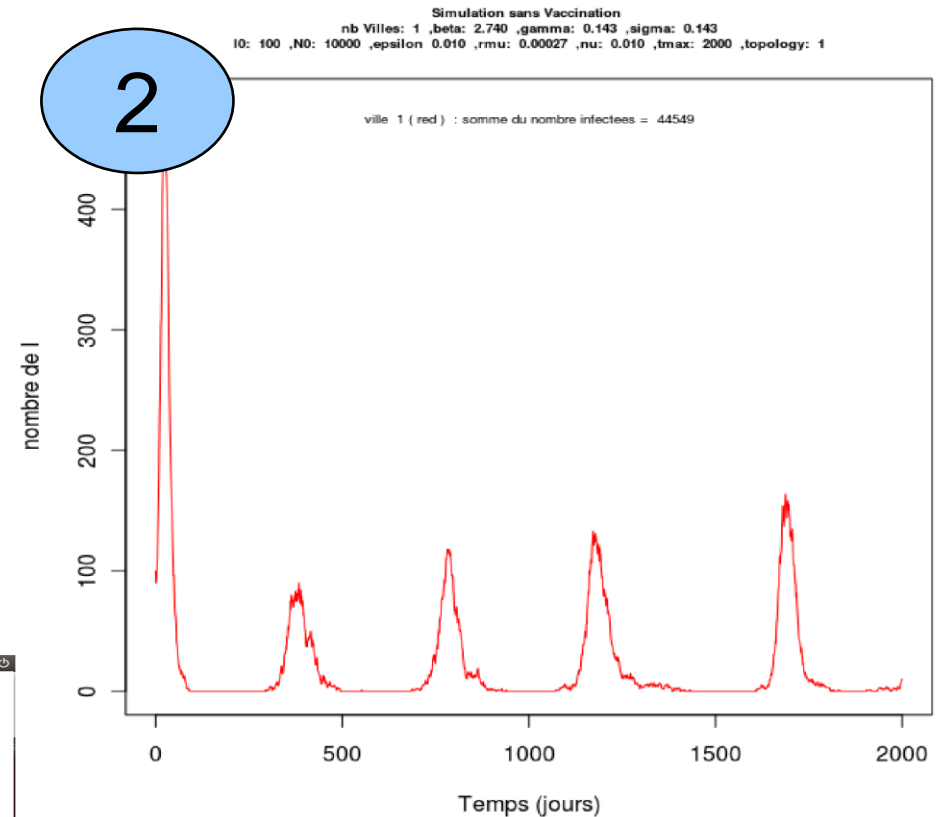
Résultats et Analyses

29

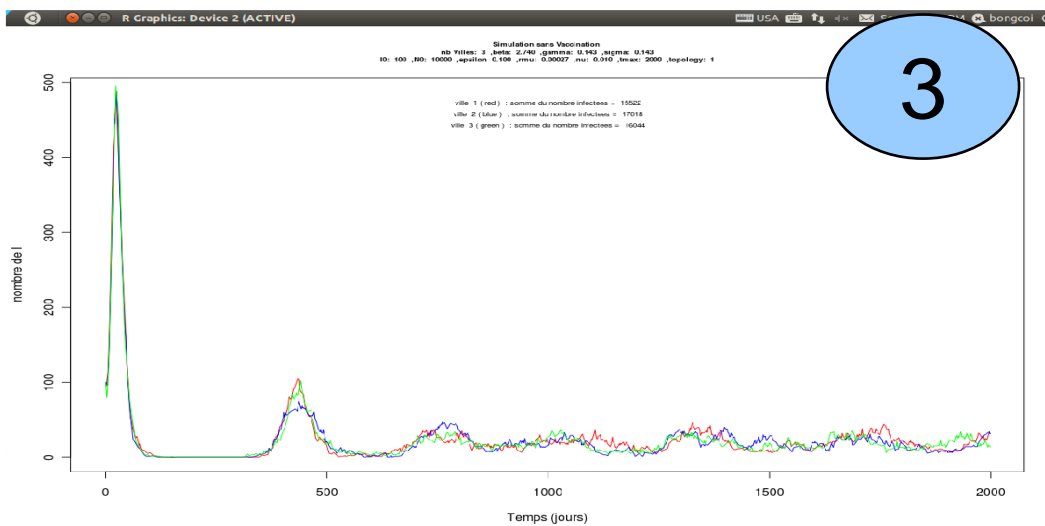
1



2



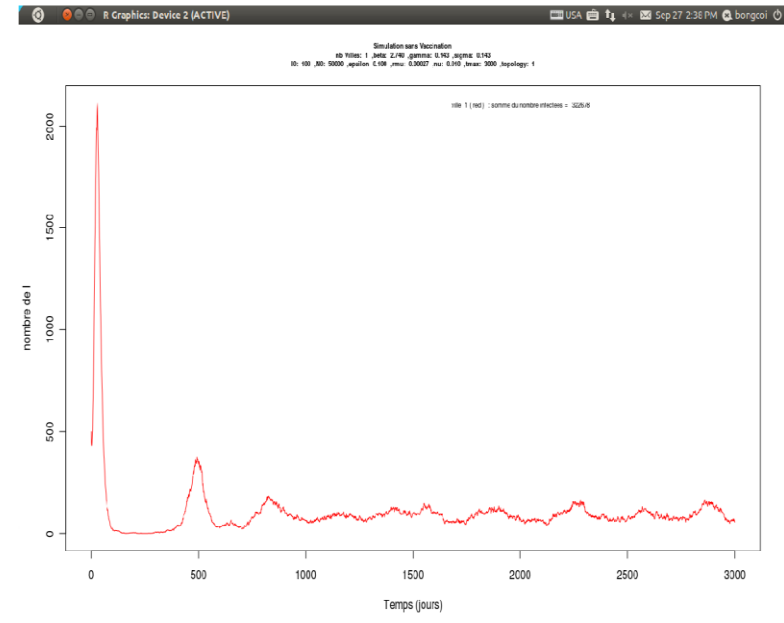
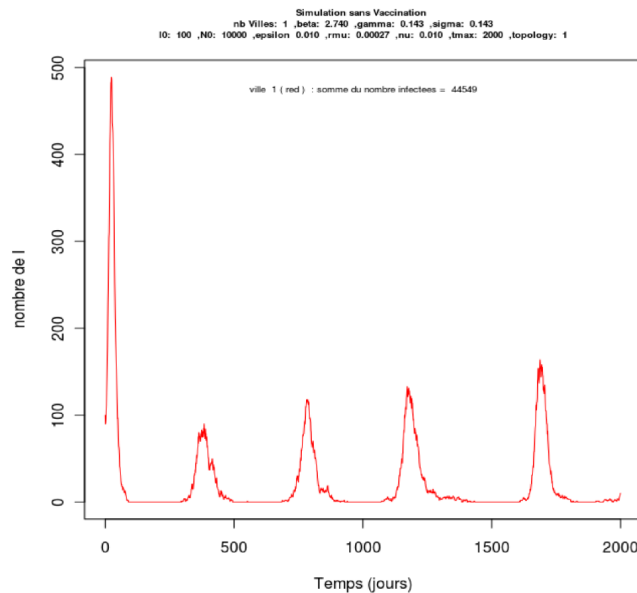
3



Résultats et Analyses

30

■ Pour le nombre de population

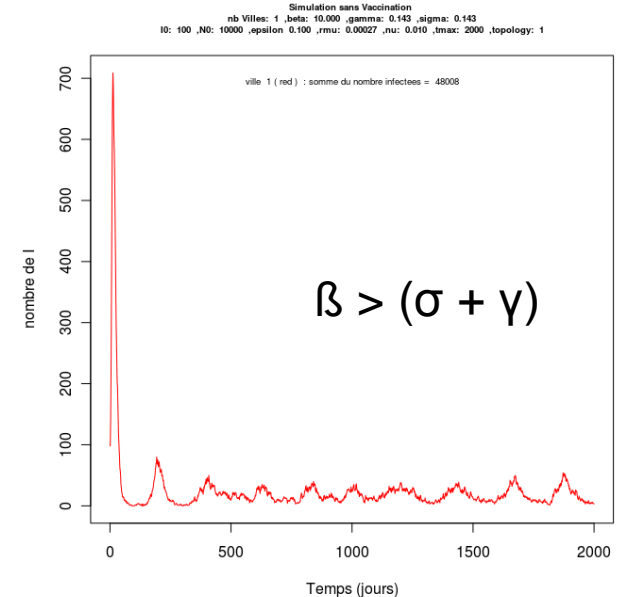
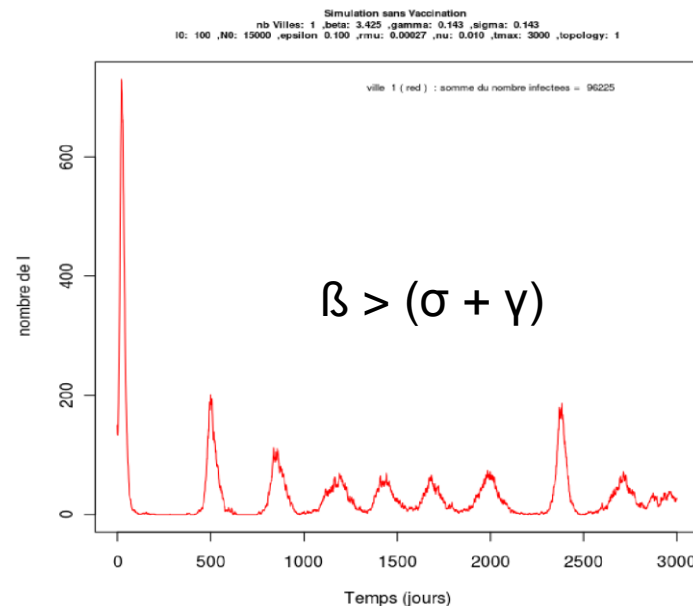
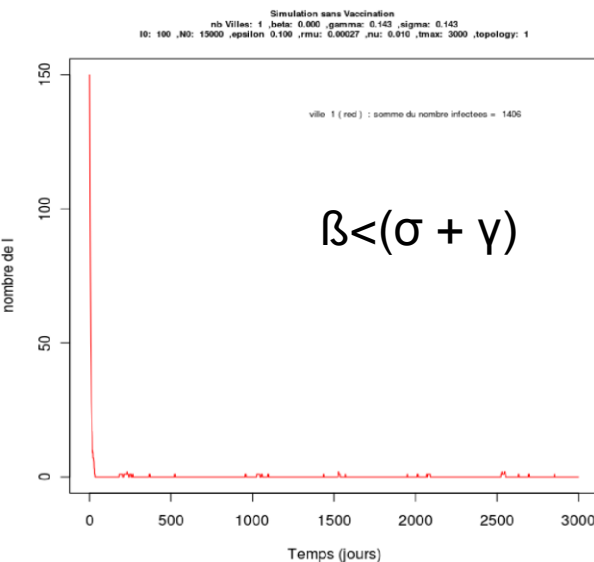


- si le nombre de populations augmente, alors :
 - Le nombre de personnes infectées augmenté aussi
 - La persistance et la dynamique de la maladie est de plus en plus stable.
 - La période de recolonisation de l'épidémie augmente.

Résultat et Analyse

31

- Pour le taux de contact β et σ , γ .



- **beta** : la force d'infection a un rôle très important
 - Si $\beta < (\sigma + \gamma)$, le simulateur d'épidémie n'existe pas.
 - Si $\beta > (\sigma + \gamma)$, le simulateur d'épidémie apparaît.
 - le nombre de personnes infectées augmente avec beta

Résultat et Analyse

32

- Taux de transmission $E \rightarrow I$ et $I \rightarrow R$:
- σ : 1 / la période d'incubation.
- γ : 1 / la période d'infection de maladie.
- On trouve que :
 - Les taux σ et γ ont aussi un rôle très important pour la persistance d'épidémie.
 - Si $\sigma > \gamma \rightarrow$ temps d'incubation < temps d'infection,
 \Rightarrow le nombre d'infectés est plus grand quand $\sigma < \gamma$
 \Rightarrow la fréquence est moindre

Résultat et Analyse

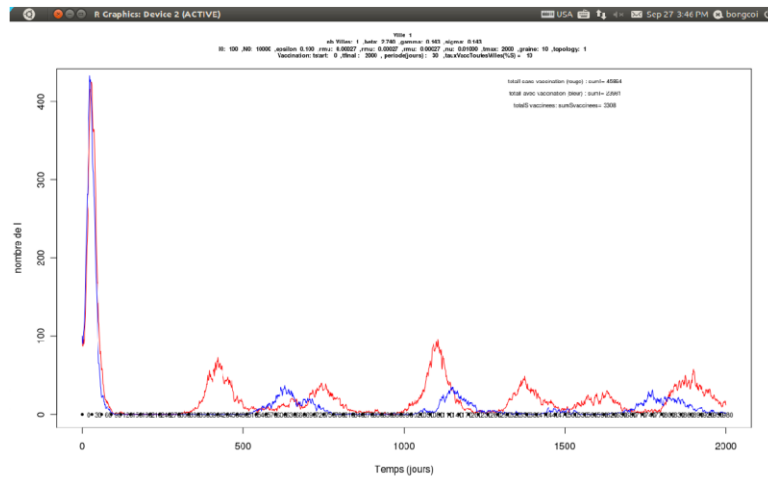
33

- Topology : topology (topo 1) en cercle (une dimension) et la topology (topo 2) en réseaux d'un graphe complet (deux dimensions). On trouve que :
 - Avec la structure spatiale qui a seulement deux villes, on récupère le même résultat du simulateur, parce que les topologies sont pareilles.
 - Avec la structure spatiale qui a plus de deux villes, le nombre d'infectés de topo 1 est plus grand que celui de topo 2, c'est-à-dire que la relation entre des villes de topo 1 est plus forte que celle de topo 2.

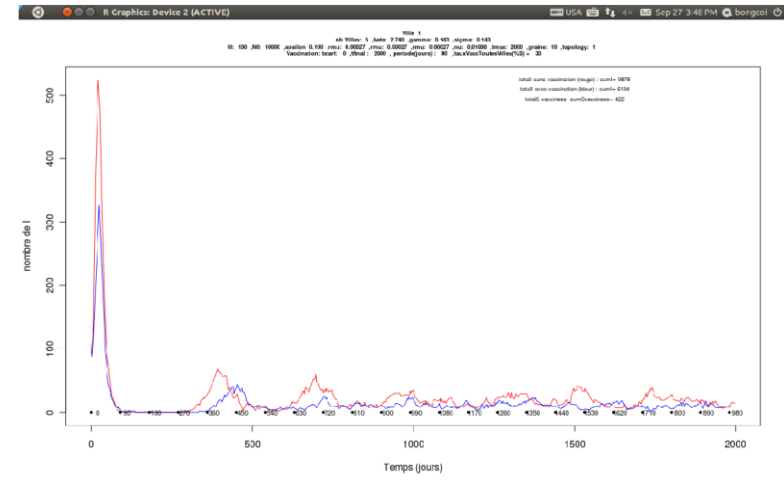
Résultats et Analyses : Vaccination par pulsations

34

■ Vaccination par pulsations et vaccination de masse



Vacciner tous les mois avec
tauxVacctoutesVilles=10%S



Vacciner avec periode=90(jours) et
tauxVacctoutesVilles=30%S

- Pour minimiser le nombre de personnes infectées, cela dépend de quatres paramètres principaux, ce sont tstart, tfinal, periode et taux de personnes susceptibles vaccinées.

Résultat et Analyse : Vaccination par pulsations

35

- Vaccination par pulsations avec les différentes périodes
 - La conclusion "période de vaccination est de plus en plus courte, alors le nombre de personnes infectées est de plus en plus diminué" n'est pas toujours vraie.
- Vaccination par pulsations avec les différents taux de susceptible vaccinés
 - Le taux de personnes susceptibles vaccinées influence fortement le nombre d'infectés.
 - Si ce taux est de plus en plus grand, alors le nombre de I est de plus en plus faible.
- Vaccination par pulsations avec t_{start} différents
 - Au plus tôt on vaccine, au moins il y aura de gens infectés.

Conclusions et Perspectives

36

- Bien fait le simulateur d'épidémie stochastique et spatial
- Fait avec succès la politique de vaccination par pulsation normale avec la même chose pour toutes les villes.
- Optimisation des politiques de vaccination en utilisant l'algorithme d'apprentissage par renforcement:
 - Pour la théorie, donner les définitions de base et l'algorithme de l'apprentissage par renforcement qui est appliqué de façon compatible au simulateur d'épidémie SEIR.
 - Pour la pratique, à cause de temps limité, on n'a pas bien implémenté cet algorithme sous C++ :
 - Implémenter cet algorithme.
 - Concevoir ou étendre un langage de représentation permettant à un modélisateur d'exprimer d'une part les objectifs des simulations du modèle mais aussi des contraintes liées à celles-ci.
 - Permettre d'aider à la décision environnementale au Vietnam.



Merci de votre attention!

Références

38

- [1]Wiens J. A. (1996) Wildlife in Patchy Environments: Metapopulations, mosaics, and management. In: Metapopulations and Wildlife Conservation (ed Dale R. McCullough) pp. 53-84. Island Press, Washington, D.C.
- [2]Z.Agur, L.Cojocaru, G.Mazor, R.M.Anderson et Y.L.Danon en 1993 :Pulse mass measles vaccination across ae cohorts.Dans le département de Mathématiques Appliquées et d'Informatique, de l'Institut des Sciences Weizmann, Israël.
- [3]D.James Nokes et Jonathan Swinton. D.J.Nokes en 1994 :Vaccination in pulses : a straterly for global eradication of measles and polio?.Dans le département de sciences biologiques de l'université de Warwick, Coventry, UK CV4 7AL.
- [4]D.James Nokes et Jonathan Swinton. D.J.Nokes en 1994 :Vaccination in pulses : a straterly for global eradication of measles and polio?.Dans le département de sciences biologiques de l'université de Warwick, Coventry, UK CV4 7AL.
- [5]Bryan Grenfell et John Harwood en 1997 :(Meta)population dynamics of infectious diseases.
- [6]David J.D. Earn, Pejman Rohani et Bryan T.Grenfell en 1998Persistence, chaos and synchrony in ecology and epidemiology.
- [7]Metthew J.Keeling en 1997 : Modelling the persistence of measles.
- [8]Yiliang Zhu, Tapas K. Das and Alex A. SavachkinA en 2007 : Large Scale Simulation Model of Pandemic Influenza Outbreaks for Development of Dynamic Mitigation Strategies.
- [9]Jean-Daniel Zucker, cours sur l'apprentissage par renforcement.
- [10]Daniel T.Gillespie en 1977 : Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. Dans le département, centre Naval Weapons, lac chinor, California 93555