

نموذج رياضي لوباء الفيروس التاجي في فرنسا

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement

وحدة النمذجة الرياضية والحاسوبية للأنظمة المعقدة

باريس ، فرنسا ، Les Cordeliers ،

nicolas.bacaer@ird.fr

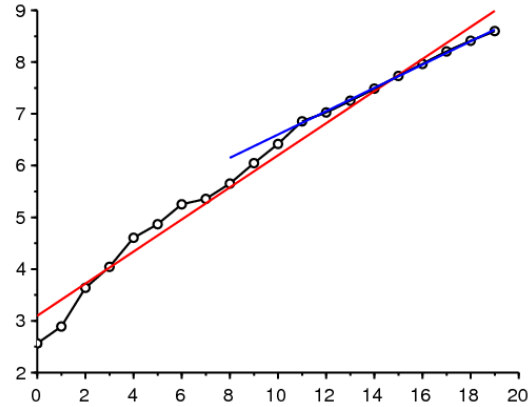
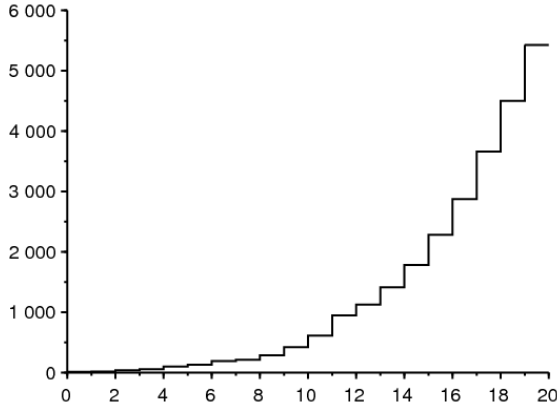
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02509142>

المخلص

مع البيانات الوبائية للفيروس التاجي الجديد في فرنسا في عام 2020. إذا تم تخفيض جهات الاتصال إلى صفر من تاريخ معين قريب من SEIR نحن نلائم نموذج الوباء من نوع بداية الوباء ، فإن الحجم النهائي للوباء قريب من ذلك الذي تم الحصول عليه عن طريق ضرب العدد التراكمي للحالات في هذا التاريخ في استنتاجها \mathcal{R}_0 من الوباء. مع تقديرنا ، $\mathcal{R}_0 \simeq 2,3$ في فرنسا.

النموذج

الشكل 1^أ يوضح العدد التراكمي لحالات الإصابة بالفيروس التاجي المكتشفة في فرنسا بين 25 فبراير و 15 مارس 2020. بين هذين التاريخين ، ارتفع العدد التراكمي من 13 إلى 5427. نلاحظ نموًا يبدو أسياً. الشكل 1^ب يوضح كيفية ضبط خط الانحدار في الإحداثيات اللوغاريتمية. نجد أن المنحنى يزداد $e^{\lambda t}$ بمعدل نمو $0,31 \simeq \lambda$ في اليوم الواحد (الأحمر الأيمن). الوقت المضاعف هو $\log(2)/\lambda \simeq 2,2$ أيام. من ناحية أخرى ، إذا قصرنا أنفسنا على آخر 9 أيام ، والتي تتماشى بشكل جيد مع مقياس لوغاريتمي ، نحصل على $\lambda \simeq 0,225$ في اليوم ووقت مضاعف 3,1 أيام (أزرق يمين). وبما أن البيانات في بداية الوباء منزعة بسبب نسبة كبيرة من الحالات الجديدة التي يتم استيرادها ، فمن المحتمل أن يكون التقدير الثاني الأكثر موثوقية ؛ هذا هو الذي سنستخدمه أدناه.



(ب) اللوغاريتم الطبيعي. Santé publique France. الشكل 1. أ) العدد التراكمي للحالات التي تم اكتشافها في فرنسا بين 25 فبراير و 15 مارس 2020 ، وفقاً لـ لعدد الحالات وخطوط الانحدار الخطي.

الكلاسيكي (انظر على سبيل المثال [2 ، ص 61]): من المحتمل أن SEIR دعونا نقترح نموذجًا رياضيًا لهذا الوباء. دعونا نقسم السكان الفرنسيين إلى أربعة أقسام وفقاً لنموذج يصابوا (S) ، مصاب ولكن ليس معدياً (E) ، معدى بدون حماية (I) ومن غير المحتمل أن ينقل العدوى (أي معدية ولكن محصورة أو شاقية أو متوفاة) (R). من الواضح أنه يمكننا تحسين هذا النموذج إلى ما لا نهاية لجعله أكثر واقعية (انظر على سبيل المثال بين العديد من المراجع الأخرى [3,7]) لكننا حاولنا تحديد عدد المعلمات غير المعروفة قدر الإمكان ؛ نحن نهدف أيضاً إلى الحصول على نتيجة أكثر نظرياً من العملية.

ملاحظة N مجموع السكان ، a معدل الاتصال الفعال ، b معدل إصابة الأشخاص المصابين بالعدوى c المعدل الذي يتم فيه عزل الأشخاص المعديين

$$\frac{dS}{dt} = -a S \frac{I}{N} \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = a S \frac{I}{N} - b E \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = b E - c I \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = c I, \quad (4)$$

t مع $N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$. لإنشاء الارتباط بالبيانات ، يمكننا أن نعتقد ذلك $R(t)$ يتوافق مع العدد التراكمي للحالات المعروفة في الوقت الحالي

في بداية الوباء ، لا يزال عدد الحالات صغيراً جداً مقارنة بإجمالي عدد السكان $S(t) \simeq N$ مما يؤدي إلى خطية

$$\frac{dE}{dt} \simeq a I - b E, \quad \frac{dI}{dt} \simeq b E - c I.$$

وبالتالي يميل الوباء إلى النمو بشكل كبير $e^{\lambda t}$ ، أين λ هي أكبر قيمة ذاتية للمصفوفة

$$\begin{pmatrix} -b & a \\ b & -c \end{pmatrix}. \quad (5)$$

كثير الحدود المميز

$$\lambda^2 + (b+c)\lambda + b(c-a) = 0. \quad (6)$$

لذا

$$\lambda = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b+c)^2 - 4b(c-a)}}{2} = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b-c)^2 + 4ab}}{2}. \quad (7)$$

متوسط المدة في المقصورة E ، وهو يستحق $1/b$ والتي نستوعبها في فترة الحضانة، ستكون من 4 أيام [4]. لذلك $b = 0,25$ يوميًا. متوسط المدة في المقصورة I قبل العزلة، وهو ما يستحق $1/c$ ، من الصعب تقديره لأنه لا يعتمد فقط على الخصائص البيولوجية للفيروس ولكن أيضًا على مدى سرعة عزل الحالات، والتي تختلف من بلد إلى آخر. لنفترض أنه حوالي يوم واحد منذ حدوث الوباء في فرنسا عندما يدرك السكان جيدًا وجود الوباء؛ لم يمض وقت طويل في عزل المرضى. لذا $c = 1$ يوميًا. نستنتج من الصيغة (7) ذلك

$$a = \frac{(2\lambda + b + c)^2 - (b - c)^2}{4b} = (\lambda + c) \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right). \quad (8)$$

λ . مما يسمح بحساب معدل الاتصال الفعال عددًا a من معدل النمو الملحوظ

تخيل أن تدابير الصحة العامة يمكن أن تقسم معدل الاتصال الفعال على عدد k وهو أكبر من 1. كم يجب أن يكون يستحق على الأقل k لوقف الوباء؟ هذه القيمة k ، لوحظ تقليديًا \mathcal{R}_0 اتباع لوتكا ووصفه بأنه "قابلية التكاثر" [8، ص. 102]، يتم الحصول عليه بمجرد ملاحظة أنه متى a تم استبداله بـ a/\mathcal{R}_0 ، معدل نمو الوباء الجديد λ' يجب أن يكون صفرًا، وهو ما يؤدي إلى المعادلة (6) $c - a/\mathcal{R}_0 = 0$ وإلى

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{c} = \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right) \left(1 + \frac{\lambda}{c}\right) \simeq 2,33$$

إذا استخدمنا القيمة الرقمية ($\lambda \simeq 0,225$ في اليوم) الذي اقترحه منحنى الوباء في الشكل 1. يرى عدم اليقين بشأن المعلمات b و c ، يمكن أن تكون هذه قيمة تقريبية فقط

بطريقة أكثر تقنية (انظر على سبيل المثال [9])، يمكن للمرء أن يلاحظ ذلك \mathcal{R}_0 كان أيضًا نصف القطر الطيفي للمصفوفة

$$\begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b & 0 \\ -b & c \end{pmatrix}^{-1}.$$

انظر على SIR دعونا نتذكر كيفية تحديد الحجم النهائي للوباء في غياب التدخل الكامل؛ إنه تكييف سهل للطريقة المستخدمة لنموذج (4) - (1) SEIR لنرجع إلى نموذج سبيل المثال [6، ص 76]. تظهر المعادلة (1) ذلك

$$\frac{d}{dt} \log S = -\frac{a}{N} I(t),$$

: $t = +\infty$ وذلك عن طريق الدمج $t = 0$ إلى

$$\log S(\infty) - \log S(0) = -\frac{a}{N} \int_0^{\infty} I(t) dt. \quad (9)$$

في بداية الوباء، لم يكن هناك أحد في المقصورة R لذا $R(0) = 0$. تظهر المعادلة (4) ذلك

$$R(\infty) = c \int_0^{\infty} I(t) dt, \quad (10)$$

أين $R(\infty)$ يعين الحد عندما $t \rightarrow +\infty$ الوظيفة $R(t)$ الذي يزداد ويتزايد بمقدار N . بالإضافة إلى ذلك، لدينا في جميع الأوقات $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$ متى $t \rightarrow +\infty$ ، يتوقف الوباء في النهاية بحيث $E(t)$ و $I(t)$ يميل نحو 0. عند الحد، لذلك، فقط الأشخاص الذين هربوا من الوباء وأولئك الذين أصيبوا ولكن مرت عبر R المقصورة:

$$S(\infty) + R(\infty) = N. \quad (11)$$

من خلال الجمع بين (9) و (10) و (11)، نرى ذلك

$$N - R(\infty) = S(0) \exp\left(-\frac{a}{c} \frac{R(\infty)}{N}\right).$$

في بداية الوباء، لم يكن هناك سوى عدد قليل من المصابين في السكان، لذلك $S(0) \simeq N$. يمكن كتابة معادلة الحجم النهائي للوباء كـ

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \simeq \exp\left(-\mathcal{R}_0 \frac{R(\infty)}{N}\right),$$

$\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$ نجد رقمياً [6] SIR وهو ما يحدث بنفس شكل نموذج

المرحلة الثانية بتدخل جذري

تخيل ذلك في تاريخ معين τ ، يتم اتخاذ تدابير جذرية بحيث يتم تخفيض معدل الاتصال الفعال الجديد إلى 0 أثناء وجوده $R(\tau)$ حالات تراكمية. على سبيل المثال، كانت هناك 5427 حالة تراكمية حتى 15 مارس، وهو تاريخ دخول التدابير المتعلقة بالمدارس والأماكن العامة حيز التنفيذ [5]. هل يمكننا بعد ذلك التنبؤ بالحجم النهائي الجديد للوباء؟

قرب نهاية المرحلة الأسية حيث $t \leq \tau$ وحيث لا يزال العدد الإجمالي للحالات يمثل جزءًا صغيرًا من إجمالي عدد السكان، فلدينا

$$E(t) \simeq u e^{\lambda t}, \quad I(t) \simeq v e^{\lambda t}, \quad R(t) \simeq w e^{\lambda t},$$

أين (u, v) هو المتجه الذاتي المرتبط بأكبر قيمة ذاتية λ للمصفوفة (5). لذا $\lambda u + a v = b u$. مع المعادلة (8) نجد ذلك

$$u = \frac{a v}{\lambda + b} = \frac{\lambda + c}{b} v.$$

كما $dR/dt \simeq \lambda R$ ل $t < \tau$ حتى t ليس قريبًا جدًا من 0، لدينا

$$I(\tau) = \frac{1}{c} \frac{dR}{dt}(\tau) \simeq \frac{\lambda}{c} R(\tau).$$

لكن $I(\tau) \simeq v e^{\lambda \tau}$ لذا

$$E(\tau) \simeq u e^{\lambda \tau} = \frac{\lambda + c}{b} v e^{\lambda \tau} \simeq \frac{\lambda + c}{b} I(\tau) \simeq \left(\frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b} \right) R(\tau).$$

$t > \tau$ من المفترض أن يتم تخفيض جهات الاتصال إلى الصفر، لدينا

$$\frac{dS}{dt} = 0 \quad (12)$$

$$\frac{dE}{dt} = -b E \quad (13)$$

$$\frac{dI}{dt} = b E - c I \quad (14)$$

$$\frac{dR}{dt} = c I. \quad (15)$$

دون الحاجة إلى حل هذا النظام، من الواضح أن الحجم النهائي للوباء سيكون $R(\infty) = R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$ ، لأن هناك $E(\tau) + I(\tau)$ الأفراد المصابين الذين ليسوا في المقصورة بعد R في الوقت τ . لذا

$$R(\infty) \simeq R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b} + \frac{\lambda}{c} \right) = R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda}{b} \right) \left(1 + \frac{\lambda}{c} \right) = \mathcal{R}_0 R(\tau).$$

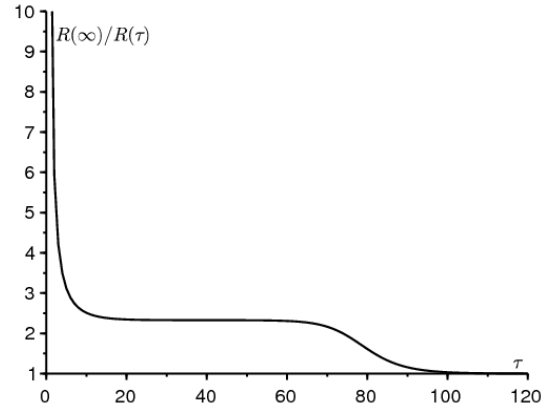
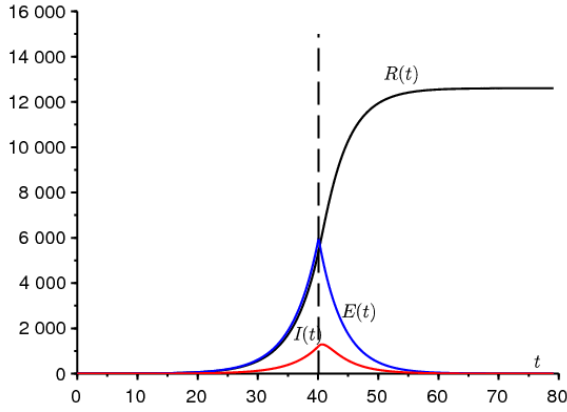
وبالتالي، إذا تم تقليل جهات الاتصال إلى صفر من تاريخ معين قريب من بداية الوباء (قريب بما فيه الكفاية حتى يظل التقريب الخطي صالحًا ولكن ليس قريبًا جدًا بالنسبة للنظام الخطي ليكون لديه الوقت للتلاقي نحو المتجه الذاتي المرتبط بالقيمة الذاتية الأولى)، ثم يكون الحجم النهائي للوباء قريبًا من ذلك الذي تم الحصول عليه عن طريق ضرب العدد لكن درجة عمومية هذه الملاحظة لم يتم تحديدها. SIR التراكمي للحالات في هذا التاريخ في التكاثر \mathcal{R}_0 من الوباء. يتم الحصول على نتيجة مماثلة بسهولة بنفس الطريقة لنموذج بعد.

دعونا نلاحظ في تمرير القياس مع مفهوم "إمكانات النمو" للسكان في الديموغرافيا [10، ص. 176]. هي النسبة بين السكان النهائيين النهائيين والسكان في لحظة معينة إذا تم تقسيم الخصوبة فجأة في هذه اللحظة من خلال التكاثر \mathcal{R}_0 ، بحيث يتم ترك السكان مع معدل تقارب صفر النمو. كما هو الحال في حساباتنا، فمن خلال افتراض أن السكان الأوليين على صيغة بسيطة نسبيًا لإمكانات زيادة، وهي صيغة تتضمن أيضًا \mathcal{R}_0 على الرغم بطريقة Keyfitz الأولى) حصل "مستقرون" بمعنى لوتكا (أي معطى من قبل [الخاص بنا 10، ص. 179 SEIR أكثر تعقيدًا من نموذج

نلاحظ أيضًا أن تقدير $R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$ من البيانات $R(\tau)$ واحد فقط يماثل المشكلة التي نشأت في بداية وباء فيروس نقص المناعة البشرية لتقدير عدد المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية من عدد حالات الإيدز المبلغ عنها.

$R(\infty) \simeq 12600$ يعطي $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$ و $R(\tau) = 5427$ مرة أخرى، تسليط الضوء على عدم اليقين حول المعلمات b و c وهو ما ينعكس في قيمة

الشكل 2^ا يوضح هذا النموذج من مرحلتين. أخذنا $N = 65 \times 10^6$ ، $S(0) = N - 1$ ، $E(0) = 1$ ، $I(0) = 0$ ، $R(0) = 0$. المعلمة λ يعطى بالصيغة (8) مع $\lambda = 0,225$ يوميًا. أخذنا $\tau = 40,1$ أيام كذلك $R(\tau) \simeq 5415$ قريب جدًا من بيانات 5427 بتاريخ 15 مارس. من خلال مواصلة المحاكاة لفترة أطول يقلل مما في الشكل، $R(\infty)/R(\tau) \simeq 2,33 \simeq \mathcal{R}_0$ نجد ذلك عددًا



الشكل 2. أ) مثال لمحاكاة نموذج مرحلتين. ب) التقدير $R(\infty)/R(\tau)$ بالاعتماد على τ .

الشكل 2b يظهر كيف التقدير $R(\infty)/R(\tau)$ يختلف باختلاف الوقت τ حيث يتم تخفيض معدل الاتصال إلى صفر. يمكننا أن نرى بوضوح هضبة حيث تقترب هذه النسبة \mathcal{R}_0 من 0، لدينا $R(\tau) \rightarrow 0$ و $R(\infty) \rightarrow E(0) + I(0) = 1$ ، لذلك التقدير $R(\infty)/R(\tau)$ يميل إلى اللانهاية. التقدير يقترب من \mathcal{R}_0 متى τ هو ترتيب معكوس الفرق بين القيمتين الذاتيتين للمصفوفة (5). متى، على العكس $\tau \rightarrow \infty$ ثم يأتي التدخل بعد فوات الأوان؛ لقد مرت الوباء بالفعل و $R(\infty)/R(\tau) \rightarrow 1$ من المتوقع أن يكون عرض الرف فيها $R(\infty)/R(\tau)$ قريب من \mathcal{R}_0 ينمو باعتباره ثابت مضروباً في $\log(N)$ متى $N \rightarrow +\infty$ ، لأن هذا هو على سبيل المثال سلوك الوقت حتى ذروة الوباء في نموذج SIR مع معاملات ثابتة.

في الواقع، لن يكون معدل الاتصال الفعال صفرًا تمامًا بالتأكيد $t > \tau$. القيمة التي تم الحصول عليها $R(\infty)$ ومع ذلك، يمكن اعتباره كحد أدنى للقيمة الحقيقية لأنه من المؤكد أن الحجم النهائي للوباء سيكون أكبر مع جهات الاتصال غير الصفريّة من جهات الاتصال الصفريّة للـ $t > \tau$. حول هذا الموضوع، يجب التذكير بأن النماذج الوبائية لنوع [SEIR 1] مع معدل اتصال متغير ليست "رتيبة" بمعنى أن انخفاض معدل الاتصال يمكن أن يؤدي في بعض الأحيان إلى حجم نهائي أكبر للوباء [SEIR 1].

إذا أردنا أن نعرف متى ستحدث ذروة وصول حالات جديدة، والتي قد تكون مهمة لمشاكل الازدحام في المستشفيات، فعلينا حل النظام (12) - (15). نجد $E(t) = E(\tau) e^{-b(t-\tau)}$ و

$$I(t) = I(\tau) e^{-c(t-\tau)} + b \int_{\tau}^t e^{-c(t-s)} E(s) ds$$

$$= I(\tau) e^{-c(t-\tau)} + bE(\tau) \frac{e^{-b(t-\tau)} - e^{-c(t-\tau)}}{c - b}.$$

مع القيم العددية للشكل 2، لدينا $E(\tau) \simeq 5970$ ، $I(\tau) \simeq 1218$ ومشتقاته $I(t)$ يلغي 0.6 يوماً بعد تخفيض معدل الاتصال إلى 0. بالنسبة لمعدل اتصال غير صفري، من الواضح أن التأخير سيكون أطول.

في الختام، اكتشفنا السيناريو الأكثر ملاءمة، حيث يتم تخفيض معدل الاتصال إلى صفر من تاريخ معين. وجدنا صيغة تقريبية بسيطة للحجم النهائي للوباء بناءً على عدد ∞ الحالات المكتشفة في وقت الاختزال. ومع ذلك، يبقى ذكر وإبراز هذه النتيجة بشكل أكثر صرامة، ولا شك في زيادة إجمالي عدد السكان N نحو

شكر وتقدير

نشكر هيساشي عنابة وعلي موساوي على تعليقاتهما على المخطوطة.

المراجع

1. Bacaër N., Gomes M. G. M. (2009) On the final size of epidemics with seasonality. Bull. Math. Biol. 71 : 1954 – 1966.
2. Corlosquet – Habart M., Janssen J., Manca R. (2012) Modélisation stochastique du risque de pandémie : stratégies de couverture et d'assurance. Lavoisier, Cachan.
3. Danchin A., Ng P. T. W., Turinici G. (2020) A new transmission route for the propagation of the SARS – CoV – 2 coronavirus. <https://doi.org/10.1101/2020.02.14.20022939>
4. Guan W. J. et coll. (2020) Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. New England Journal of Medicine, doi : 10.1056/NEJMoa2002032
5. Hecketsweiler C., Pietralunga C. (2020) Coronavirus : les simulations alarmantes des épidémiologistes pour la France. Le Monde, publié en ligne le 15/03/2020.
6. A. Hillion (1986) Les Théories mathématiques des populations. Presses Universitaires de France, Paris.
7. Lin Q. Y., Zhao S., Gao D. Z., et coll. (2020) A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID – 19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. Int. J. Infect. Dis. 93 : 211 – 216.
8. Lotka A. J. (1939) Théorie analytique des associations biologiques, 2e partie. Hermann, Paris.
9. Nkague Nkamba L. (2012) Robustesse des seuils en épidémiologie et stabilité asymptotique d'un modèle à ; infectivité et susceptibilité différentielle. Thèse, Université de Lorraine et Université Gaston Berger.
10. Pressat R. (1995) Éléments de démographie mathématique. AIDELF, Paris.