

Ein mathematisches Modell der Anfänge der Coronavirus-Epidemie in Frankreich

Math. Model. Nat. Phenom. 15 (2020) 29

<https://doi.org/10.1051/mmnp/2020015>

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

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
Mathematische und Computermodellierungseinheit komplexer Systeme
Les Cordeliers, Paris, Frankreich
nicolas.bacaer@ird.fr

Zusammenfassung

Wir untersuchen ein zweiphasiges mathematisches SEIR-Modell, das von der aktuellen Coronavirus-Epidemie inspiriert ist. Wenn die Kontakte ab einem bestimmten Datum T zu Beginn der Epidemie auf Null reduziert werden, liegt die endgültige Größe der Epidemie nahe an der Anzahl $R(T)$ der kumulativen Fälle, multipliziert mit der Reproduzierbarkeit \mathcal{R}_0 der Epidemie. Allgemeiner, wenn die Kontakte zum Zeitpunkt T durch die Zahl q geteilt werden, mit $\mathcal{R}_0/q < 1$, dann ist die endgültige Größe der Epidemie nahe $R(T) \mathcal{R}_0 (1 - 1/q)/(1 - \mathcal{R}_0/q)$. Die Parameter des Modells werden ungefähr an die Daten zum Coronavirus in Frankreich angepasst.

1. Das Modell

Abbildung 1^a zeigt die kumulierte Anzahl bestätigter Fälle von Coronavirus in Frankreich zwischen dem 25. Februar und dem 29. März 2020. Diese Daten umfassen sowohl städtische Laboratorien als auch Krankenhauspatienten [10]. Wir müssen das Datum des 15. März unterscheiden, ab dem plötzlich drastische Maßnahmen ergriffen wurden, um die Epidemie zu stoppen (Schließung von Schulen, Restaurants usw.). Für diese drei Daten stieg die kumulierte Anzahl bestätigter Fälle von 13 auf 5.423 und dann auf 40.174. Abbildung 1^b zeigt die gleichen Daten in logarithmischen Koordinaten sowie linearen Regressionslinien. Es gibt drei Perioden. Bei der ersten, die bis zum 6. März läuft, ist das Wachstum schnell, aber ziemlich unregelmäßig. In der zweiten Phase, die bis zum 15. März läuft, ist das Wachstum etwas langsamer, aber stetig. Im dritten Fall ist das Wachstum ab dem 16. März langsam, aber immer noch stetig. Wenn wir eine Linie über alle ersten beiden Perioden vom 25. Februar bis 15. März anpassen, stellen wir fest, dass die Anzahl der Fälle exponentiell mit einer Rate $\lambda \approx 0,31$ pro Tag (in rot) zunimmt. Die Verdopplungszeit beträgt $(\ln 2) / \lambda \approx 2,2$ Tage. Wenn wir uns dagegen auf die zweite Periode beschränken, mit Daten, die auf einer logarithmischen Skala besonders gut ausgerichtet sind, erhalten wir $\lambda \approx 0,225$ pro Tag und eine Verdopplungszeit von 3,1 Tagen (in blau). Da die Daten zu Beginn der Epidemie durch einen großen Anteil neu importierter Fälle und durch stochastische Effekte gestört werden, ist die zweite Schätzung wahrscheinlich die zuverlässigste. Für den dritten Zeitraum nach Umsetzung drastischer Maßnahmen erhöht sich die Verdopplungszeit auf 4,9 Tage.

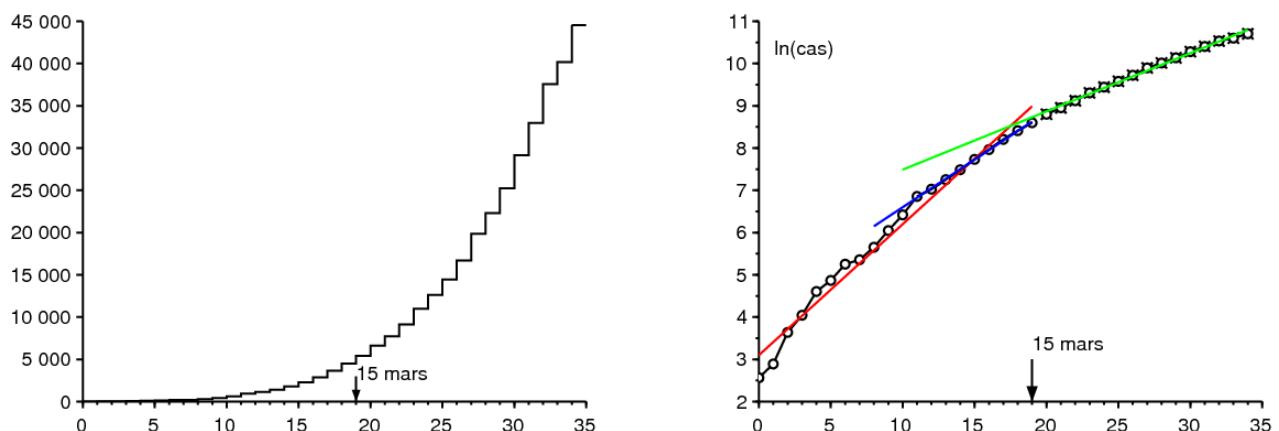


Abbildung 1. a) Kumulierte Anzahl bestätigter Fälle in Frankreich zwischen dem 25. Februar und dem 29. März 2020 gemäß Santé publique France und [11]. b) Natürlicher Logarithmus dieser Zahl und lineare Regressionslinien.

Wir werden ein mathematisches Modell untersuchen, das von dieser Epidemie inspiriert ist. Teilen wir die französische Bevölkerung nach einer Variante des klassischen SEIR-Modells in fünf Kompartimente ein (siehe zum Beispiel [3, S. 61]):

- S : gesunde Menschen

- E : latent infizierte Menschen, also noch nicht ansteckend
- I : ansteckende Menschen ohne Schutz
- R_1 : Personen, die aus der Übertragungskette entfernt und zu den bestätigten Fällen gezählt wurden
- R_2 : Personen, die aus der Übertragungskette entfernt, aber nicht gezählt wurden.

Jedes dieser beiden letzten Kompartimente umfasst daher sowohl diejenigen, die noch infektiös, aber isoliert sind, als auch diejenigen, die nicht mehr infektiös sind, weil sie sich erholt haben oder gestorben sind. Einige Patienten haben leichte Symptome und bleiben zu Hause, ohne getestet zu werden, andere leben in Altersheimen und wurden weder trotz Komplikationen noch aufgrund des Todes getestet. Dies sind die Kategorien im Fach R_2 . Wir können dieses Modell natürlich ad infinitum verfeinern, um es realistischer zu machen, aber wir haben versucht, die Anzahl unbekannter Parameter so weit wie möglich zu begrenzen. Das Hauptziel ist auch, ein theoretisches Ergebnis in Bezug auf die endgültige Größe der Epidemie zu erhalten.

Lassen Sie uns einige Notationen einführen:

- N : die Gesamtbevölkerung (als groß angenommen), so dass $N = S(t) + E(t) + I(t) + R_1(t) + R_2(t)$
- a : die effektive Kontaktrate
- b : die Rate, mit der latent infizierte Menschen infektiös werden
- c : Die durchschnittliche Rate, mit der infektiöse Personen isoliert und daher aus der Übertragungskette entfernt werden
- f : der Anteil infektiöser Personen, der zu den zum Zeitpunkt der Isolierung bestätigten Fällen zählt ($0 \leq f \leq 1$). Dieser Anteil kann im Laufe der Zeit variieren, wir werden jedoch der Einfachheit halber davon ausgehen, dass er konstant ist.

Wir haben dann

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

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

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

$$\frac{dR_1}{dt} = f c I, \quad (4)$$

$$\frac{dR_2}{dt} = (1 - f) c I. \quad (5)$$

Um eine Verknüpfung zu den Daten in Abbildung 1 herzustellen, $R_1(t)$ entspricht der kumulierten Anzahl bestätigter Fälle im Moment t . Wir definieren $R(t) = R_1(t) + R_2(t)$. Wir haben dann

$$\frac{dR}{dt} = c I. \quad (6)$$

Wir leiten daraus ab $R_1(0) = R_2(0) = 0$

$$R_1(t) = f R(t), \quad R_2(t) = (1 - f) R(t), \quad \forall t \geq 0.$$

Zu Beginn der Epidemie bleibt die Zahl der Fälle im Vergleich zur Gesamtbevölkerung sehr gering, so dass $S(t) \simeq N$, was zur Linearisierung führt

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

Zahlen $E(t)$ und $I(t)$ aber auch die zahlen $R_1(t)$ und $R_2(t)$ neigen daher dazu, exponentiell zu wachsen als $e^{\lambda t}$. λ ist der größte Eigenwert der Matrix

$$\begin{pmatrix} -b & a \\ b & -c \end{pmatrix}. \quad (7)$$

Das charakteristische Polynom ist

$$\lambda^2 + (b + c)\lambda + b(c - a) = 0. \quad (8)$$

Also haben wir

$$\lambda = \frac{-(b + c) + \sqrt{(b + c)^2 - 4b(c - a)}}{2} = \frac{-(b + c) + \sqrt{(b - c)^2 + 4ab}}{2}. \quad (9)$$

[9] gibt an, dass die Inkubationszeit, dh die Zeit vor dem Einsetzen der Symptome, 5 bis 6 Tage beträgt. Die Latenzzeit kann etwas kürzer sein, da man infektiös werden kann, bevor Symptome auftreten. Die durchschnittliche Dauer in der Latenzphase beträgt 4 Tage. Das ist $1/b$. Also nehmen wir $b = 0,25$ pro Tag.

Die durchschnittliche Zeit im infektiösen Kompartiment vor der Isolierung $1/c$ ist schwieriger abzuschätzen, da es von vielen Faktoren abhängt. Dies hängt von den biologischen Merkmalen des Virus ab, von den Merkmalen der Menschen wie ihrem Alter, aber auch von der Schnelligkeit, mit der die Fälle isoliert werden, die von Land zu Land unterschiedlich ist. Die Epidemie in Frankreich findet statt, während die Einwohner bereits über die Existenz der Pandemie informiert sind. Die Patienten wurden bald isoliert. Manche Menschen sind überhaupt nicht ansteckend. Andere Menschen sind mehrere Tage vor ihrer Isolierung ansteckend. Angenommen, der Durchschnitt liegt in der Größenordnung von 1 Tag, wobei die Form des Modells impliziert, dass die Verteilung exponentiell ist. Dieser Durchschnitt würde in einem verfeinerten Modell erhalten werden, wenn 80% der Infizierten 0 Tage lang infektiös blieben und wenn 20% der Infizierten 5 Tage lang infektiös blieben, bevor sie isoliert wurden. Zusammenfassend haben wir gewählt $c = 1$ pro Tag.

Wir schließen daraus aus Formel (9)

$$a = \frac{(2\lambda + b + c)^2 - (b - c)^2}{4b} = (\lambda + c) \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right). \quad (10)$$

Dies würde es ermöglichen, die effektive Kontaktrate numerisch aus der beobachteten Wachstumsrate λ zu berechnen.

Stellen Sie sich vor, dass Maßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit die effektive Kontaktrate durch eine Zahl k teilen könnten, so dass $k > 1$. Wie viel muss diese Zahl mindestens wert sein, um die Epidemie zu stoppen? Dieser Mindestwert wird traditionell notiert \mathcal{R}_0 nach Lotka, der es "Reproduzierbarkeit" nannte [6, p. 102]. Mit $a' = a/\mathcal{R}_0$, die neue Wachstumsrate der Epidemie λ' muss Null sein. Nach Gleichung (8) führt dies zu $c - a/\mathcal{R}_0 = 0$ und zu

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

wenn wir den numerischen Wert verwenden ($\lambda \simeq 0,225$ pro Tag), vorgeschlagen durch die Epidemiekurve in Abbildung 1. Angesichts der Unsicherheiten bei den Parametern b und c kann dies nur ein ungefährender Wert sein.

Technischer (siehe zum Beispiel [7]) hätte man das bemerken können \mathcal{R}_0 war auch der spektrale Radius der Matrix

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

Kehren wir zum nichtlinearen SEIR-Modell (1) - (6) zurück. Erinnern wir uns daran, wie die endgültige Größe der Epidemie ohne jegliche Intervention bestimmt werden kann. Es ist eine einfache und außerdem bekannte Anpassung der für das SIR-Modell verwendeten Methode (siehe zum Beispiel [4, S. 76]). Mit Gleichung (1) haben wir

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

Also durch Integration zwischen $t = 0$ und $t = +\infty$,

$$\ln S(\infty) - \ln S(0) = -\frac{a}{N} \int_0^{\infty} I(t) dt. \quad (11)$$

$S(\infty)$ bezeichnet die Grenze, wenn $t \rightarrow +\infty$ der Funktion $S(t)$. Diese Funktion nimmt ab und ist positiv. Mit $R(0) = 0$ und Gleichung (6) haben wir

$$R(\infty) = c \int_0^{\infty} I(t) dt. \quad (12)$$

Darüber hinaus haben wir jederzeit $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$. Die Epidemie hört schließlich auf:

$$E(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 0, \quad I(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 0.$$

Also haben wir

$$S(\infty) + R(\infty) = N. \quad (13)$$

Durch Kombinieren von (11), (12) und (13) haben wir

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

Zu Beginn der Epidemie gab es also nur wenige Infizierte in der Bevölkerung $S(0) \simeq N$. Die implizite Gleichung für die endgültige Größe der Epidemie kann wie folgt geschrieben werden

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \simeq \exp\left(-\mathcal{R}_0 \frac{R(\infty)}{N}\right), \quad (14)$$

die zufällig die gleiche Form wie für das SIR-Modell hat [4]. Mit $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$, wir finden $R(\infty)/N \simeq 87\%$. Nur ein Bruchteil f dieser Fälle wird bestätigt.

2. Zweite Phase mit drastischen Eingriffen

Stellen Sie sich vor, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt T drastische Maßnahmen ergriffen werden, damit die neue effektive Kontaktrate auf 0 reduziert wird. Angenommen, zu diesem Zeitpunkt gibt es eine kumulierte Anzahl bestätigter Fälle von gleich $R_1(T)$. Beispielsweise wurden am 15. März, dem Datum des Inkrafttretens der Maßnahmen in Bezug auf Schulen und öffentliche Plätze, 5.423 Fälle kumuliert. Können wir dann vorhersagen, was unter diesen Annahmen die neue endgültige Größe der Epidemie gewesen wäre oder zumindest die bestätigte?

Gegen Ende der exponentiellen Phase wo $t \leq T$ und wo die Gesamtzahl der Fälle immer noch einen winzigen Teil der Gesamtbevölkerung ausmacht, haben wir

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

(u, v) ist ein Eigenvektor, der dem größten Eigenwert der Matrix (7) zugeordnet ist, d.h. λ . Damit,

$$-b u + a v = \lambda u.$$

Mit Gleichung (10) haben wir

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

Aber $dR/dt \simeq \lambda R$ wenn $t < T$ und wenn t nicht zu nahe bei 0 ist. Also

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

Mit $I(T) \simeq v e^{\lambda T}$, wir haben

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

Es wird angenommen, dass die Kontakte auf Null reduziert sind. Wir haben für $t > T$

$$\frac{dS}{dt} = 0, \quad \frac{dE}{dt} = -b E, \quad (15)$$

während die anderen Gleichungen (3), (4) und (5) identisch bleiben. Ohne dieses System lösen zu müssen, wird die endgültige Größe der Epidemie sein $R(\infty) = R(T) + E(T) + I(T)$. Das gibt es tatsächlich $E(T) + I(T)$ infizierte Personen, die sich zum Zeitpunkt t noch nicht in den Kompartimenten R befinden. Wir haben also

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

Mit $R_1(t) = f R(t)$, Also haben wir

$$R_1(\infty) \simeq \mathcal{R}_0 R_1(T).$$

Wenn also die Kontakte ab einem bestimmten Datum auf Null reduziert werden

- kurz nach dem Beginn der Epidemie, so dass die lineare Annäherung noch gültig ist
- groß genug, damit das linearisierte System Zeit hatte, sich dem dem ersten Eigenwert zugeordneten Eigenvektor anzunähern,

dann liegt die endgültige Größe (bestätigt oder insgesamt) der Epidemie nahe an der, die durch Multiplikation der kumulierten Anzahl von Fällen (bestätigt oder insgesamt) an diesem Datum mit der Reproduzierbarkeit der Epidemie erhalten wird. Ein ähnliches Ergebnis wird auf die gleiche Weise für ein SIR-Modell erhalten. Im Anhang stellen wir jedoch fest, dass nicht mehr die Reproduzierbarkeit den Quotienten bestimmt $R(\infty)/R(T)$ in Modellen mit einer Infektionsperiode, die nicht exponentiell verteilt ist, sondern einen komplizierteren Ausdruck aufweist.

Mit $R_1(T) = 5\,423$ und $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$, das gibt $R(\infty) \simeq 12\,600$. Lassen Sie uns noch einmal die Unsicherheit um die Parameter b und c hervorheben, die in diesem Ergebnis zu finden ist.

Es gibt eine Analogie zum Konzept des "Wachstumspotenzials" der demografischen Bevölkerung [8, S. 176]. Es ist das Verhältnis zwischen der stationären Endbevölkerung und der Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt, wenn die Fruchtbarkeit zu diesem Zeitpunkt plötzlich durch die Reproduzierbarkeit geteilt wird, so dass die Bevölkerung eine asymptotische Wachstumsrate von Null aufweist. Wie in unserer Berechnung erhielt Keyfitz eine relativ einfache Formel für das "Wachstumspotential", indem angenommen wurde, dass die Anfangspopulation im Sinne von Lotka "stabil" ist (dh vom ersten

Eigenvektor gegeben ist). Diese Formel beinhaltet auch die Reproduzierbarkeit, wenn auch komplizierter als bei unserem SEIR-Modell [8, S. 179].

Beachten Sie auch, dass die Schätzung von $R(T) + E(T) + I(T)$ aus den einzelnen Daten $R(T)$ ist analog zu dem Problem, das in den frühen Stadien der HIV-Epidemie aufgetreten ist, um die Anzahl der mit HIV lebenden Menschen anhand der Anzahl der gemeldeten AIDS-Fälle abzuschätzen.

Figur 2^a veranschaulicht dieses Zwei-Phasen-Modell. Wir nehmen $N = 65 \times 10^6$ (die Bevölkerung von Frankreich) und die Anfangsbedingungen

$$S(0) = N - 1, \quad E(0) = 1, \quad I(0) = 0, \quad R(0) = 0. \quad (16)$$

Der Parameter a ist gegeben durch Formel (10) mit $\lambda = 0,225$ pro Tag wie in Abbildung 1. Über den Parameter f sind nur wenige Informationen verfügbar. Rückblickend wissen wir, dass eine große Anzahl von Todesfällen aufgrund des Virus in Seniorenheimen nicht zu den zu Beginn der Epidemie bestätigten Fällen gezählt wurde. Wählen Sie zum Beispiel $f = 0,5$ für die Abbildung. Wir nehmen $T = 43,2$ Tage so $R_1(T) \simeq 5438$ liegt nahe an den Daten 5423 für den 15. März. Wenn wir die Simulation etwas länger als in der Abbildung fortsetzen, finden wir das numerisch $R_1(\infty)/R_1(T) \simeq 2,33 \simeq \mathcal{R}_0$.

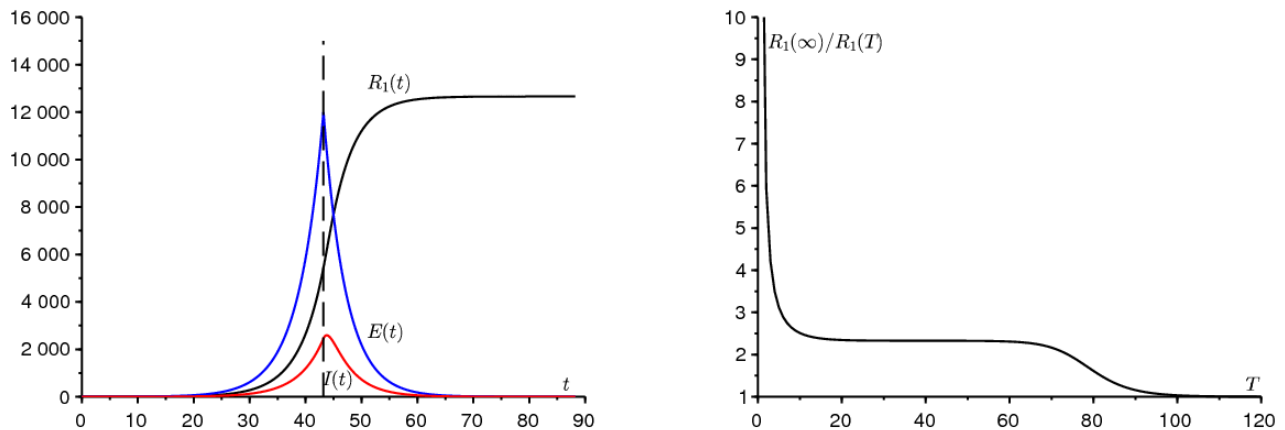


Abbildung 2. a) Beispiel für die Simulation des Zweiphasenmodells. b) Der Quotient $R_1(\infty)/R_1(T)$ bezüglich T .

Figur 2^b zeigt wie der Quotient $R_1(\infty)/R_1(T)$ variiert in Abhängigkeit von der Zeit T , wenn die Kontaktrate auf Null reduziert wird. Wir beobachten tatsächlich ein Plateau, auf dem dieser Quotient nahe liegt \mathcal{R}_0 . Im Falle $T \rightarrow 0$, wir haben $R_1(T) \rightarrow 0$ und $R_1(\infty) \rightarrow f(E(0) + I(0)) > 0$. Also haben wir $R_1(\infty)/R_1(T) \rightarrow +\infty$. Der Quotient nähert sich \mathcal{R}_0 wenn T in der Größenordnung der Umkehrung der Differenz zwischen den beiden Eigenwerten der Matrix (7) liegt. Wenn im Gegenteil $T \rightarrow \infty$ dann kommt die Intervention zu spät. Die Epidemie ist bereits vorbei und $R_1(\infty)/R_1(T) \rightarrow 1$. Mit $N \rightarrow +\infty$, die Breite der Platte, wo $R_1(\infty)/R_1(T)$ liegt in der Nähe \mathcal{R}_0 wächst wahrscheinlich als $(\ln N)/\lambda$, da dies beispielsweise das Verhalten der Zeit bis zum epidemischen Peak in einem SIR-Modell mit konstanten Koeffizienten ist (siehe [2] oder [5, S. 12]).

3. Verallgemeinerung

In der Realität ist die effektive Kontaktrate sicherlich nicht ganz Null für $t > T$. Der erhaltene Wert für $R(\infty)$ kann dennoch als Untergrenze des realen Wertes angesehen werden. Weil es sicher ist, dass die endgültige Größe der Epidemie bei Kontakten, die nicht Null sind, größer ist als bei Kontakten, die Null sind. Zu diesem Thema sei daran erinnert, dass Epidemiemodelle vom Typ SIR oder SEIR mit einer variablen Kontaktrate nicht "monoton" sind, in dem Sinne, dass eine Verringerung der Kontaktrate manchmal zu einer größeren endgültigen Größe der Epidemie führen kann. [1].

Betrachten wir nun den Fall, in dem die Kontaktrate nicht auf 0 reduziert, sondern durch eine Zahl q geteilt wird ($q > 1$). Die Reduzierung auf 0 entspricht dem Grenzfalle, in dem $q \rightarrow +\infty$. Wir haben für $t > T$,

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{a}{q} S \frac{I}{N}, \quad \frac{dE}{dt} = \frac{a}{q} S \frac{I}{N} - b E, \quad (17)$$

während die Gleichungen (3), (4) und (5) gleich bleiben. Nach der gleichen Überlegung wie in Abschnitt 1 haben wir für $t > T$

$$\frac{1}{S} \frac{dS}{dt} = -\frac{a}{q c N} \frac{dR}{dt}.$$

Wir schließen daraus, indem wir zwischen $t = T$ und $t = +\infty$ integrieren,

$$\ln \frac{S(\infty)}{S(T)} = -\frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty) - R(T)}{N},$$

mit $\mathcal{R}_0 = a/c > 1$ und $S(\infty) = N - R(\infty)$. Also haben wir

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} = \frac{S(T)}{N} \exp\left(-\frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty) - R(T)}{N}\right). \quad (18)$$

Nehmen Sie wie in Abschnitt 2 an, dass die Zeit T weder zu klein noch zu groß ist, d. H. Auf dem Plateau von 2^b . In erster Näherung $S(T) \simeq N$ und $R(T)$ ist klein im Vergleich zu N . Dann treten zwei Fälle auf.

Im Falle $1 < q < \mathcal{R}_0$ Wie im klassischen grafischen Argument [4] zeichnen wir die linken und rechten Glieder von Gleichung (18) als Funktion von $R(\infty)/N$. Wir sehen, dass die Lösung $R(\infty)/N$ ist nicht infinitesimal, aber nahe an der streng positiven Lösung der Gleichung

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \simeq \exp\left(-\frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty)}{N}\right). \quad (19)$$

Wenn im Gegenteil $q > \mathcal{R}_0$, dann die Lösung $R(\infty)/N$ von Gleichung (18) ist klein. Mit

$$S(T) = N - E(T) - I(T) - R(T), \quad E(T) + I(T) + R(T) \simeq \mathcal{R}_0 R(T),$$

eine Annäherung an Ordnung 1 des Exponentials in Gleichung (18) führt zu

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \simeq \left[1 - \frac{\mathcal{R}_0 R(T)}{N}\right] \left[1 - \frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty) - R(T)}{N}\right].$$

Durch Vernachlässigung $1/N^2$, wir haben

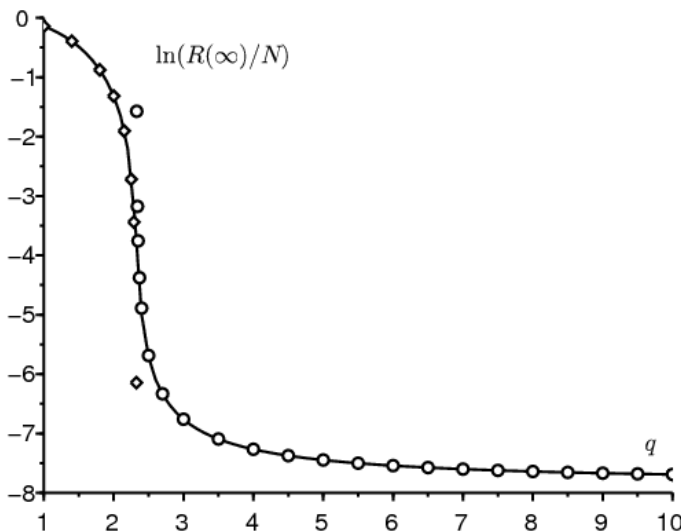
$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \simeq 1 - \frac{\mathcal{R}_0 R(T)}{N} - \frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty) - R(T)}{N}.$$

Schließlich,

$$R(\infty) \simeq R(T) \mathcal{R}_0 \frac{1 - 1/q}{1 - \mathcal{R}_0/q}. \quad (20)$$

Mit $q \rightarrow +\infty$ wir haben $R(\infty) \simeq R(T) \mathcal{R}_0$. Das merken wir auch $(1 - 1/q)/(1 - \mathcal{R}_0/q) > 1$, wie es sein sollte. Eine mit (20) identische Formel bindet $R_1(\infty)$ und $R_1(T)$.

Abbildung 3 zeigt mit einer durchgezogenen Linie in Abhängigkeit vom Parameter q die endgültige Größe der Epidemie auf einer logarithmischen Skala. Das System (1) - (6) wurde numerisch für $t < T$ mit den Anfangsbedingungen (16) simuliert. Das System wurde numerisch (17) für $t > T$ simuliert. Wie in Abbildung 2^a ist die Gesamtbevölkerung $N = 65 \times 10^6$ und der Parameter a ist gegeben durch Formel (10) mit $\lambda = 0,225$ pro Tag. Wir haben wieder genommen $f = 0,5$ und $T = 43,2$ Tage so $R_1(T) \simeq 5438$. Die Abbildung zeigt auch mit kleinen Kreisen den Wert der Formel (20) für $q > \mathcal{R}_0$. Schließlich zeigt es mit kleinen Diamanten die streng positive Lösung von Gleichung (19) für $q < \mathcal{R}_0$. Wir sehen, dass die beiden Näherungen nahe der Schwelle nicht mehr gültig sind ($q = \mathcal{R}_0$).



Figur 3. $\ln(R(\infty)/N)$ bezüglich q (durchgezogene Linie), verglichen mit Formel (20) (kleine Kreise) gültig für $q > \mathcal{R}_0$ und mit der Lösung von Gleichung (19) (kleine Diamanten) gültig für $q < \mathcal{R}_0$.

Beachten Sie, dass die endgültige Größe der Epidemie um mehrere Größenordnungen variiert, wenn $q \simeq \mathcal{R}_0$. Da es schwierig zu quantifizieren ist, ist es auch in diesem Bereich schwierig, die endgültige Größe der Epidemie vorherzusagen. Nur wenn der Parameter q deutlich größer als die Reproduzierbarkeit ist, wird die Vorhersage mit Formel (20) weniger empfindlich für den Wert von q .

4. Schätzung des Parameters q

Versuchen wir, den Parameter q zu schätzen, indem wir eine Simulation des Modells an Daten nach dem 15. März anpassen, einschließlich derjenigen bis zum 15. April, die in Abbildung 1 nicht dargestellt sind. [10] warnt jedoch davor, dass „die Anzahl der Fälle bestätigt wurde in Frankreich spiegelt die Dynamik der Epidemie nicht mehr zufriedenstellend wider, da "Patienten mit Anzeichen von COVID-19 nicht mehr systematisch durch einen biologischen Test bestätigt werden".

Wir gehen von den Daten aus $R_1(T) = 5\,423$ und Beziehungen

$$R(T) = R_1(T)/f, \quad R_2(T) = (1 - f)R(T).$$

Da die Daten der letzten 8 Tage besonders gut aufeinander abgestimmt sind, beginnen wir mit der Simulation unseres Modells mit

$$R(T - \tau) = e^{-\lambda\tau} R(T)$$

mit $\lambda = 0,225$ pro Tag und $\tau = 8$ Tage und mit den entsprechenden Schätzungen

$$I(T - \tau) \simeq \frac{\lambda}{c} R(T - \tau), \quad E(T - \tau) \simeq \left(\frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b} \right) R(T - \tau), \quad S(T - \tau) = N - E(T - \tau) - I(T - \tau) - R(T - \tau).$$

Die effektive Kontaktrate beträgt a/q wenn $t > T$. Wir versuchen, die Anzahl der bestätigten Fälle bis zum 15. April an die Daten anzupassen. Die beste Passform gibt $q = 1,7$. Dieser Wert liegt unter dem Schwellenwert \mathcal{R}_0 . Es scheint, dass die Eindämmungsmaßnahmen immer noch unzureichend sind. Die allerletzten Punkte in der Abbildung zeigen jedoch, dass die Kluft zum Modell in Richtung einer Verlangsamung der realen Epidemie zunimmt. Der gewählte Wert von f ist möglicherweise nicht angemessen oder hat sich während der Epidemie verändert. Oder vielleicht ist das Modell etwas zu simpel. Insbesondere wird erwartet, dass eine nicht exponentielle Verteilung der in den verschiedenen Kompartimenten verbrachten Zeiten den Moment beeinflusst, in dem sich die Kurve zu biegen beginnt.

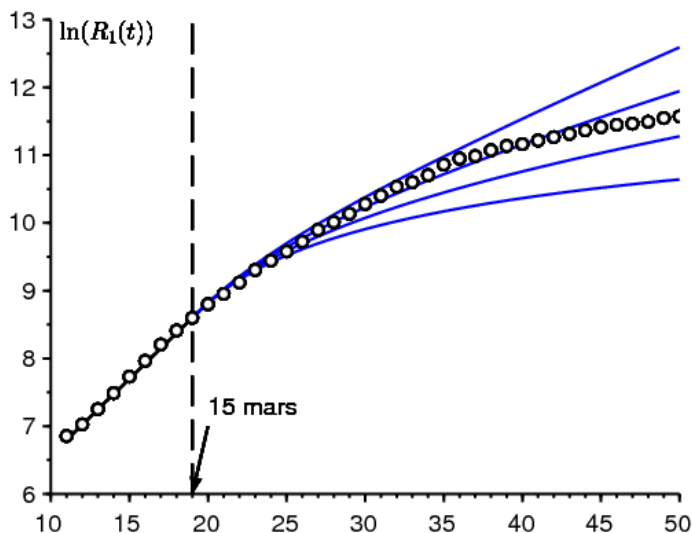


Abbildung 4. Natürlicher Logarithmus der Anzahl bestätigter Fälle zwischen dem 7. März und dem 15. April (kleine Kreise, Daten von Santé publique France [11]) und $\ln(R_1(t))$ als Funktion der Zeit t in 4 Simulationen mit von oben nach unten $q \in \{1,5; 1,7; 2; 2,5\}$.

Abschließend haben wir ein Zwei-Phasen-Szenario untersucht, bei dem die Kontaktrate ab einem bestimmten Datum reduziert wird. Wir haben eine einfache ungefähre Formel für die endgültige Größe der Epidemie gefunden, die auf der Anzahl der zum Zeitpunkt der Reduktion festgestellten Fälle basiert. Es bleibt jedoch, dieses Ergebnis strenger darzulegen und zu demonstrieren, wahrscheinlich indem es als asymptotisches Ergebnis erscheint, wenn $N \rightarrow +\infty$.

Vielen Dank

Wir danken Hisashi Inaba, Ali Moussaoui und Frédéric Hamelin für ihre Kommentare zum Manuskript.

Nebenberechnung

Betrachten Sie ein SIR-Modell mit einer Infektionsperiode, die nicht unbedingt exponentiell verteilt ist, mit den Notationen

- $I(t, x)$: die Dichte der seit x Zeiteinheiten infizierten Personen zum Zeitpunkt t
- $a(x)$: die effektive Kontaktrate;
- $b(x)$: Die Rate, mit der infizierte Personen die Übertragung der Infektion beenden.

Wir haben zu Beginn der Epidemie

$$\begin{aligned} I(t, 0) &\simeq \int_0^\infty a(x) I(t, x) dx \\ \frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} &= -b(x) I(t, x) \\ \frac{dR}{dt} &= \int_0^\infty b(x) I(t, x) dx \end{aligned}$$

Wir schließen daraus, wie in Lotkas stabiler Bevölkerungstheorie [6],

$$I(t, x) \simeq k e^{\lambda t} e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy}.$$

k ist eine Konstante. Die Wachstumsrate λ ist die einzige Lösung für die Gleichung

$$1 = \int_0^\infty a(x) e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx.$$

Mit $I(t) = \int_0^\infty I(t, x) dx$ ist das Problem zu schätzen $I(T) + R(T)$ von $R(T)$. Aber

$$\lambda R(T) \simeq \frac{dR}{dt}(T) = \int_0^\infty b(x) I(T, x) dx \simeq \int_0^\infty b(x) k e^{\lambda T} e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx.$$

Daraus schließen wir

$$k \simeq \frac{\lambda R(T) e^{-\lambda T}}{\int_0^\infty b(x) e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx}.$$

Schließlich,

$$\frac{I(T) + R(T)}{R(T)} \simeq \frac{\lambda \int_0^\infty e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dy}{\int_0^\infty b(x) e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx} + 1.$$

Wir sehen, dass dieses Ergebnis keinen besonderen Grund hat, mit der folgenden Formel übereinzustimmen

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^\infty a(x) e^{-\int_0^x b(y) dy} dx.$$

In dem speziellen Fall, in dem die Raten konstant sind, mit $a(x) \equiv a$ und $b(x) \equiv b$, jedoch, $\lambda = a - b$ et donc

$$\frac{I(T) + R(T)}{R(T)} \simeq \frac{\lambda}{b} + 1 = \frac{a}{b} = \mathcal{R}_0.$$

Références bibliographiques

1. Bacaër N., Gomes M. G. M. (2009) Sur la taille finale des épidémies avec saisonnalité. Bull. Math. Biol. 71 : 1954 – 1966. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01299608>
2. Bacaër N. (2020) Sur le pic épidémique dans un modèle S – I – R, Quadrature 117 : 1 – 4. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02518993>
3. Corlosquet – Habart M., Janssen J., Manca R. (2012) Modélisation stochastique du risque de pandémie : stratégies de couverture et d'assurance. Lavoisier, Cachan.
4. Hillion A. (1986) Les Théories mathématiques des populations. Presses Universitaires de France, Paris.
5. Lauwerier H. A. (1984) Mathematical Models of Epidemics. Mathematisch Centrum, Amsterdam.
6. Lotka A. J. (1939) Théorie analytique des associations biologiques, 2e partie. Hermann, Paris.
7. 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.
8. Pressat R. (1995) Éléments de démographie mathématique. AIDELF, Paris.
9. Sansonetti Ph. (2020) Covid – 19 ou la chronique d'une émergence annoncée. Exposé, Collège de France, 18 mars 2020.

10. Santé publique France (2020) Covid – 19, point épidémiologique hebdomadaire du 09 avril 2020.
www.santepubliquefrance.fr
11. https://fr.wikipedia.org/wiki/Pand%C3%A9mie_de_Covid-19_en_France