

Recherche en épidémiologie et modélisation: apport pour le clinicien

Dr Olivier Robineau

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur

Centre Hospitalier Gustave Dron

Tourcoing

Plan

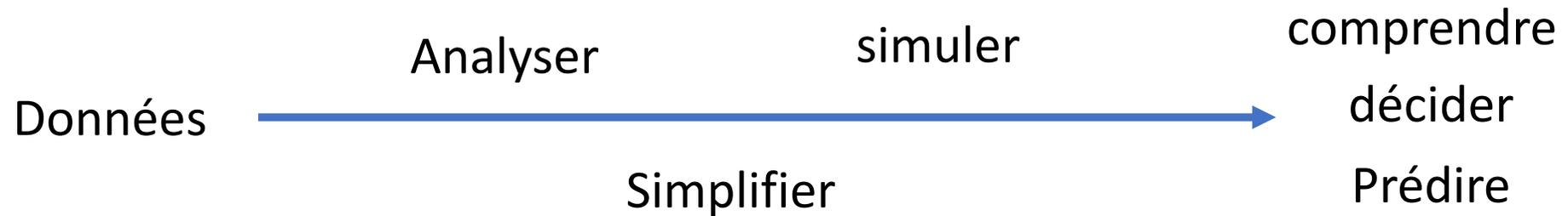
- Concept de modélisation
- Bref historique
- Challenge pour l'épidémiologiste et le clinicien

Concept de modélisation

Modéliser?

- Représenter des informations venant du monde réel grâce à des outils mathématiques
- Simplifier le réel pour le rendre compréhensible = maîtriser la complexité
- Plusieurs « niveaux » de modélisation:
 - Déterministes/stochastiques
 - Type de variables
- Plusieurs outils/méthodes

Qu'est ce que la modélisation en épidémiologie?



Modélisation

Approche analytique

- Association entre variables et événements (régressions, survie...)
- Elaboration de score
- Valeur prédictive de l'association de variables

Approche par la simulation

- Analyses préalables nécessaires!
- Situations complexes
- Estimations de « l'invisible »
- Analyse d'impact/prédiction

Très bref historique

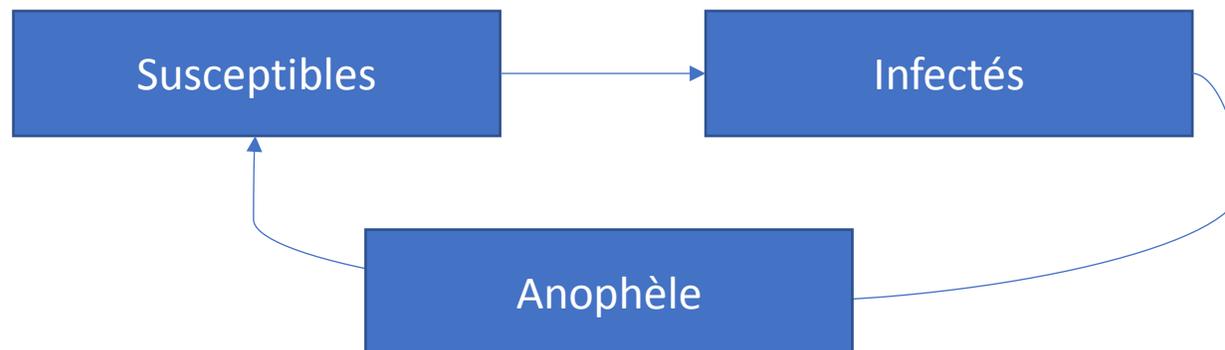
Modélisation des épidémies: équation de Ross



Ne pas s'arrêter à la physiologie (cycle du *Plasmodium*)

Comment expliquer le nombre de cas?

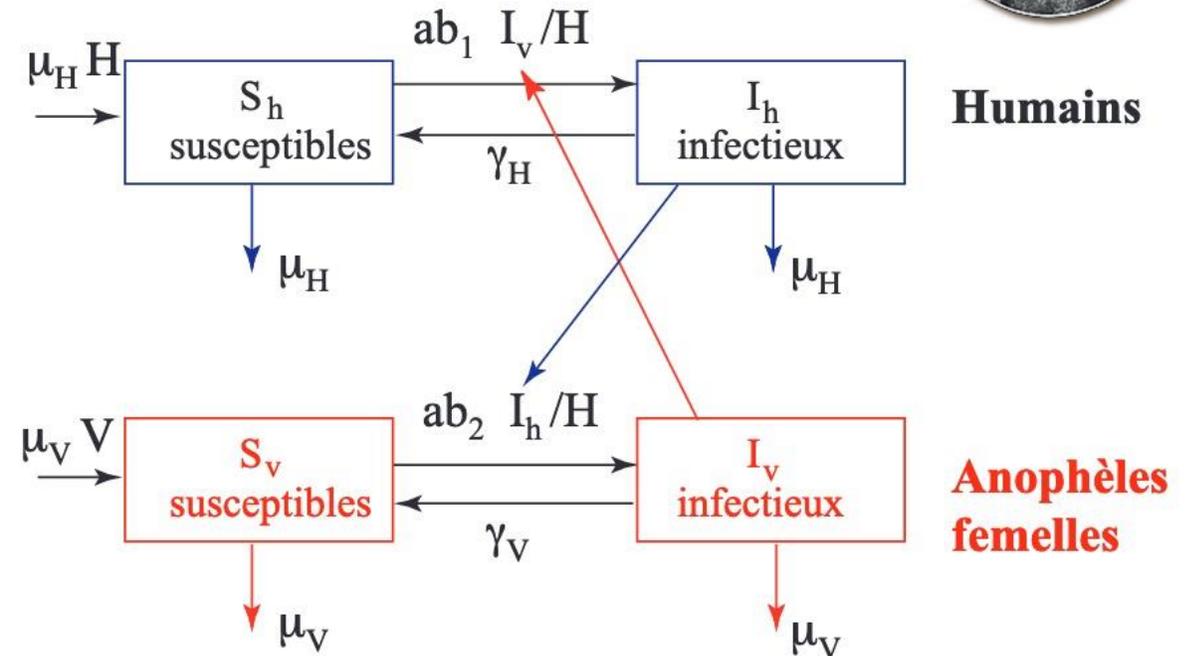
- Hypothèses (hypothesis)
 - La simple présence d'anophèles infectés n'explique pas l'épidémie
- Hypothèses (assumption)
 - Populations de taille constantes
 - Homogénéité de contact



Modélisation des épidémies: équation de Ross = **modèle compartimental**

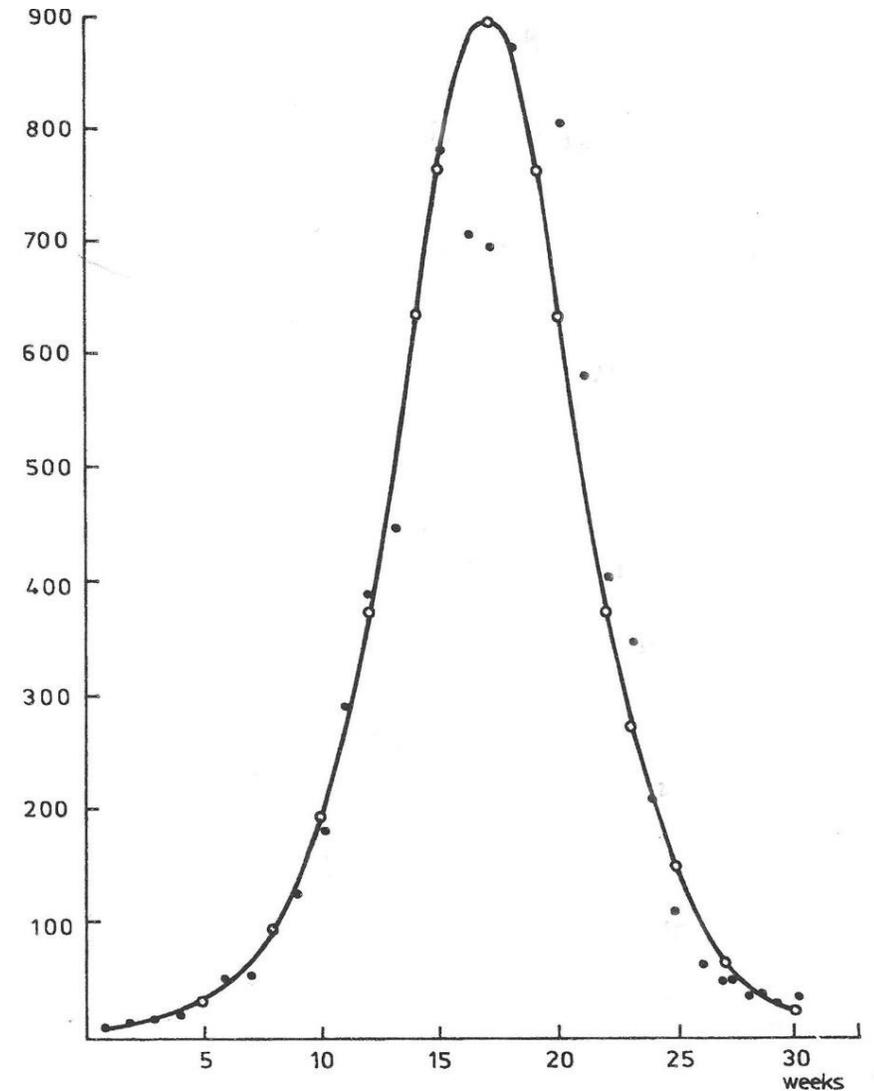


- Résultats:
 - Notion de seuil
 - Importance du nombre d'anophèle
- Conclusions
 - Il faut diminuer le nombre de moustique
- Généralisation du modèle:
 - *“the venereal diseases may be looked upon as metaxenous diseases in which the two sexes take the part of the two hosts.”*
 - Concept de R_0



Développement de la modélisation avec toutes ces composantes

- Hypothèses (hypothesis)
- HYpothèse (asumption)
- Données réelles
- Confrontation du modèle aux données
- Conclusions « généralisables »/prédictions



Kermack-McKendrick, 1927

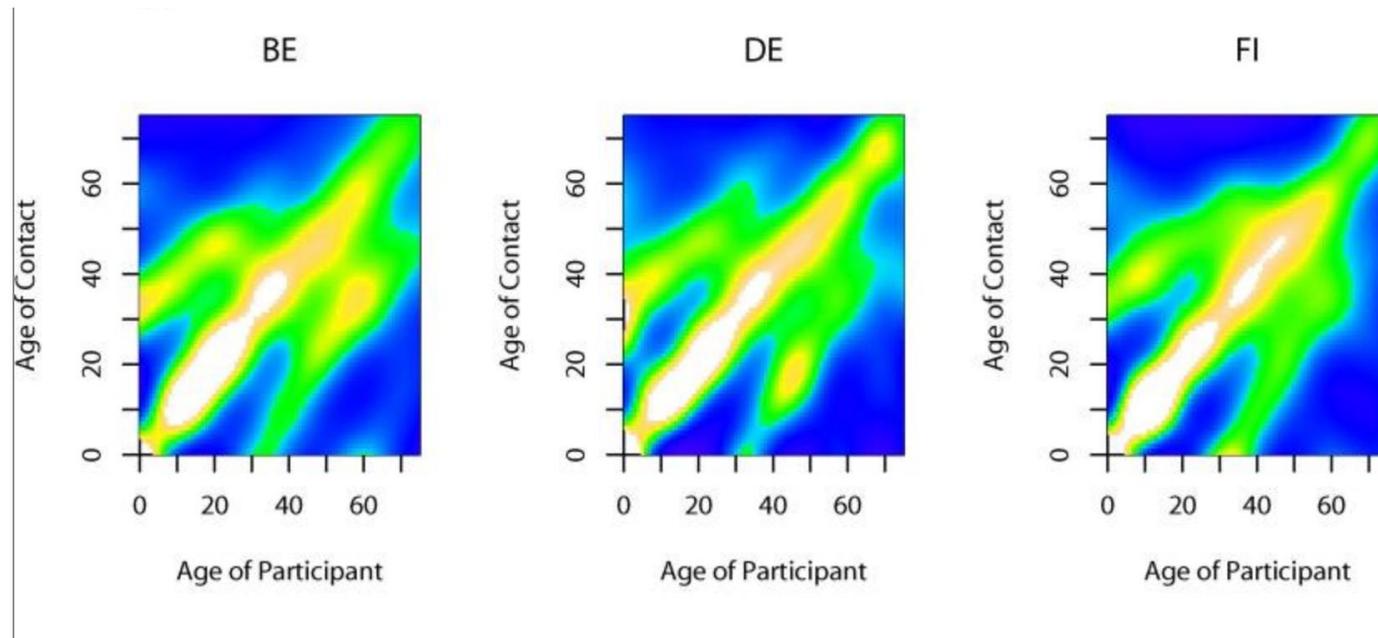
Développement du modèle

- Modèles SIR, SIS, MSEIRS...
- Hypothèses plus complexes:
 - Taille des populations non constantes
 - Vaccination: immunité partielle
 - Infections latentes, porteurs sains
 - Hétérogénéité des contacts
 - Notion de densité

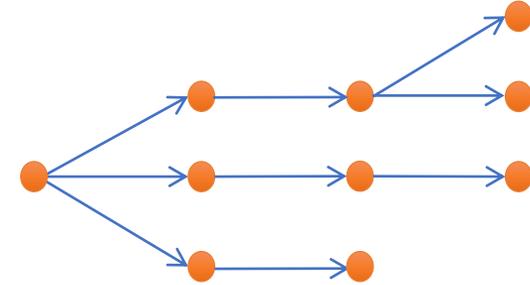
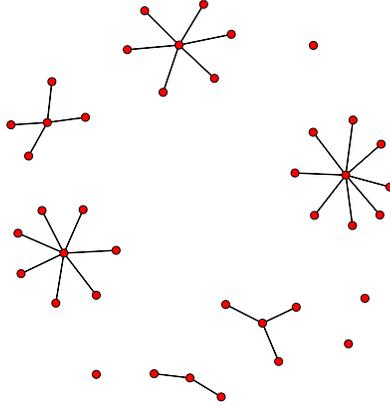
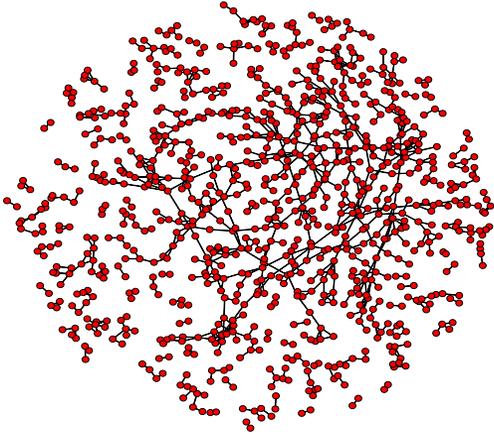
Les modèles sont de plus en plus complexes

Autres outils de modélisations en épidémiologie: Modèles de réseaux de contacts « individus centrés »

- Permet de « casser » l'hypothèse d'homogénéité de contact
- Nécessite beaucoup d'information et des outils de calculs puissant



Comment étudier les réseaux? Recueil de données



- **Données sociocentriques**

- Observation du réseau complet
- Coût
- Pb éthiques

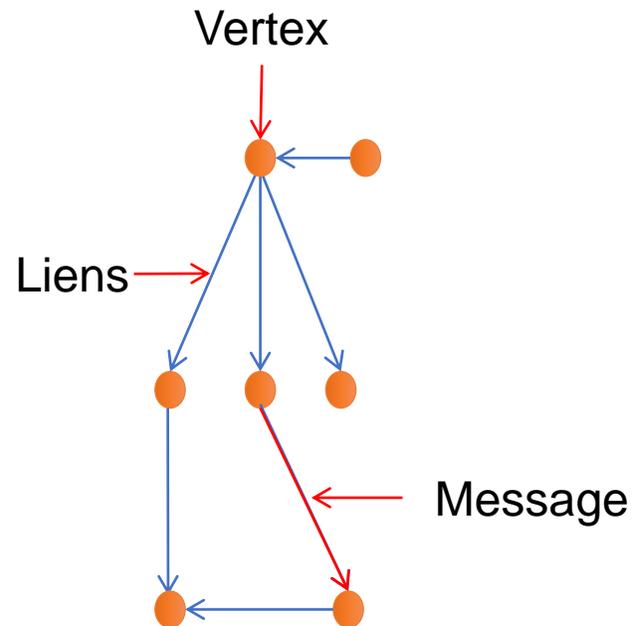
- * **Données ego-centriques:**

- * Création du réseau à partir des données déclaratives de l'*ego*
 1. données de l'*ego*
 2. Description par l'*ego* de ses *alter* (ex: 5 derniers partenaires sexuels)
 3. « tentative » de création de lien entre les *alter*
- * Facilité de mise en place
- * Données plus parcellaires

- * **Données 'hybrides':**

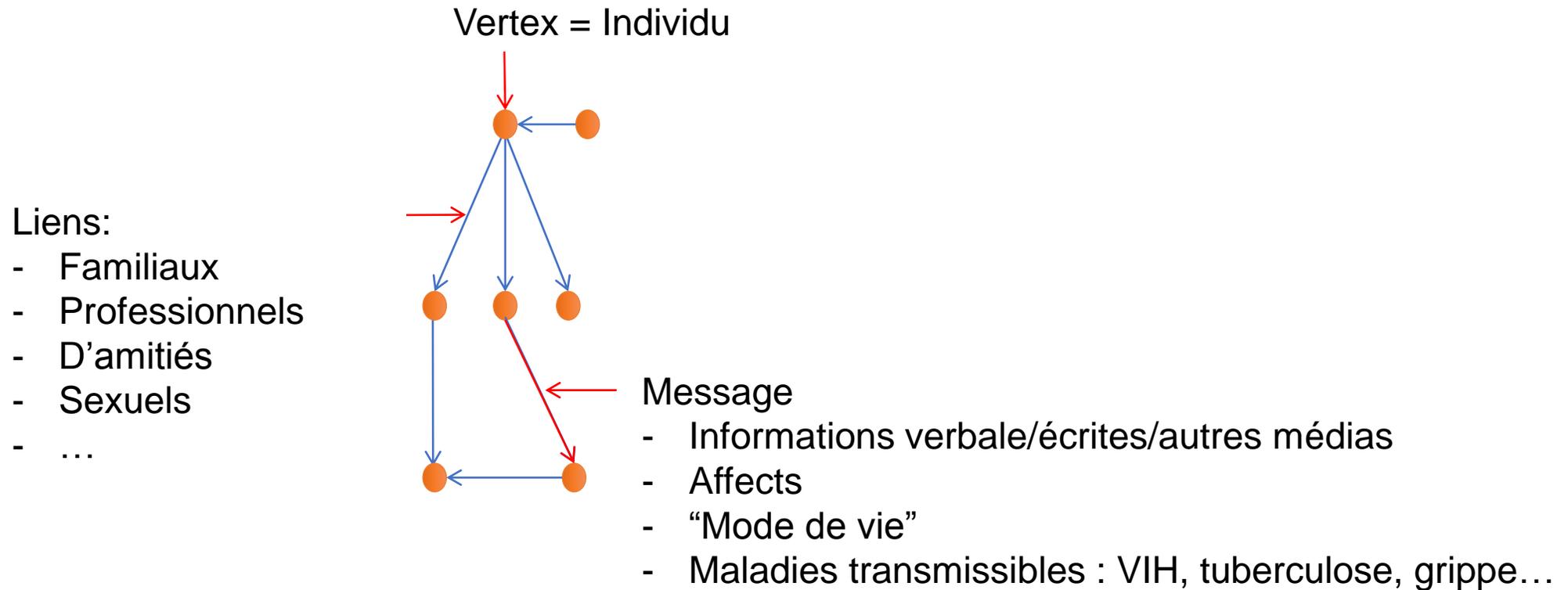
- * Respondent driven sampling
- * Snow ball
- * Représentativité de l'échantillon?

Quelques definitions...



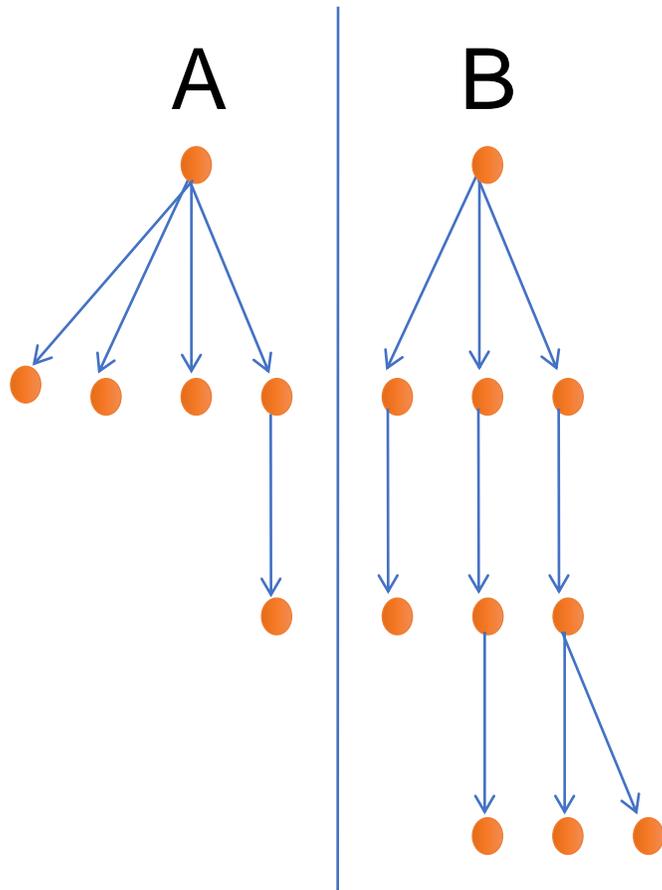
- Vertex ont des caractéristiques propres
- Liens possibles entre deux vertex si caractéristiques **compatibles**
- Nature du lien **variable**, même entre deux mêmes personnes
- Un lien véhicule un **message**

Réseaux sociaux en Santé Publique

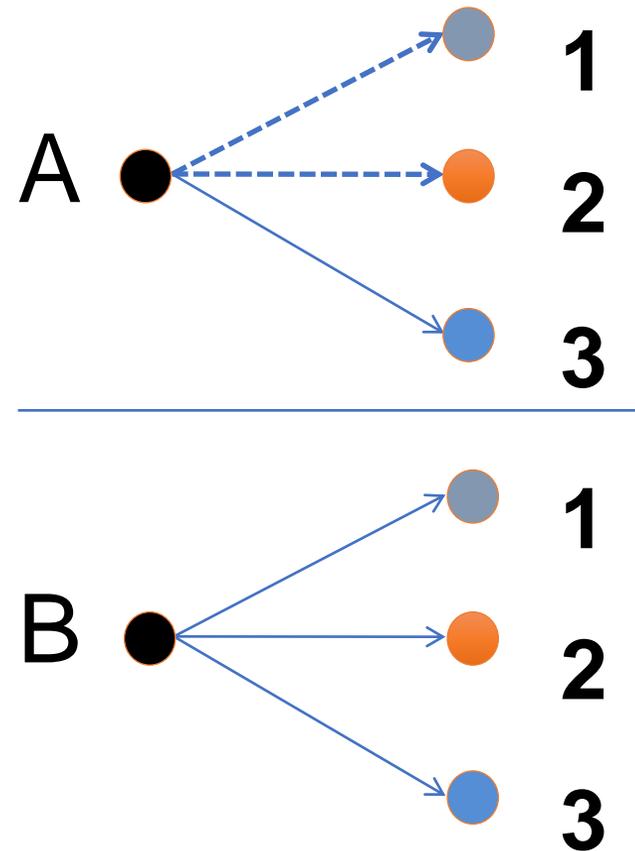


Degrés et partenaires simultanés

Degrés des alters



Partenaires simultanés



Déterminant de l'épidémie

$$R_0 = \beta c D \quad (1)$$

- R_0 = nombre de cas secondaires par cas primaire dans une population susceptible.
- β = probabilité de transmission/contact:
 - Facteurs personnels protecteurs et favorisant la transmission ou l'infection
 - Stade de l'infection
- D = durée de la période d'infectivité
 - Infecté toute la vie – Infectieux moins longtemps
- C = nombre de contacts/unité de temps:
 - Importance variable, dépend du partenaire (2)
 - Interêt des réseaux +++

1: Anderson et May, oxford university press 1991

2: Cassels et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 1999

Explication de la différence de prévalence du VIH entre Blanc et noir aux Etats Unis (et évolution)

- Différence de prévalence entre ces deux populations
- Démonstrations antérieures qu'elle n'est pas uniquement liée
 - Aux FdR classiques
 - Au variabilités liées aux infections associées
- Importance du contexte dans lesquels les relations sexuelles ont lieu:
 - Dynamique
 - FDR des partenaires
 - Adaptation de sa pratique au contexte

Le modèle:

Model transitions

Process	Notes
Arrivals	Constant rate, equal number of Black and White MSM
Departures due to aging out of model population	Occurs deterministically at age 40.
Departures due to background mortality	Occurs with age- and race-specific all-cause mortality rates.
Departures due to HIV mortality	Occurs as a complex function of time since infection off treatment, on treatment and fully suppressed, and on treatment and partially suppressed.
Main and casual partnership formation	Modeled using ERGMs; occur in patterns that maintain the race-specific cross-sectional distribution of partner counts, race mixing and age mixing from our data.
Main and casual partnership dissolution	Modeled using ERGMs; occur in patterns that maintain the race-specific partnership-type-specific relational durations.
AI within main and casual partnership	Drawn each week for each relationship from a Poisson distribution with means specific to race combination and relational type.
One-time AI contact	Drawn each week with probabilities that maintain race and age mixing, and with individuals' one-time contacts a function of their race, count of ongoing partnerships, and individual propensity.
HIV status disclosure	Modeled at the level of the relational pair; function of the races of the pair, relational type, and whether diagnosis occurs before or after start of relationship.
Condom use	Determined separately for each act; function of races of pair, relation type, and diagnosis and disclosure status of HIV+ partner.
Sexual role selection	Function of individual propensities, which vary by race; bi-directional AI allowed.
Transmission	Probabilities depend on condom use; the positive partner's infection stage, viral load and sexual position; and the negative partner's circumcision status (if insertive) and CCR5Δ32 genotype.
Viral dynamics	Largely follow those of previous models ¹⁷ and depend on time since infection and treatment status.
HIV testing	Small race-specific percentage of men never test; for those who do, intertest intervals are race-specific.
Treatment initiation	Contingent on diagnosis; timing after diagnosis varies by race.
Treatment cessation and re-initiation	Occur at race-specific rates in order to maintain reported prevalence of treatment and durable treatment by race.
Suppression	May occur at partial or full levels, at race-specific frequencies.

Les variables

Parameters varying by race

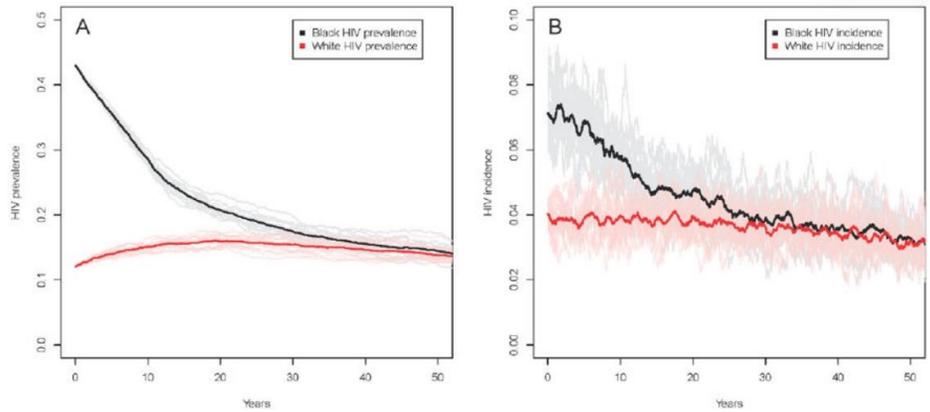
Parameter	Black MSM value			White MSM value			Determinant Group		
Proportion of men never testing	7.7%			5.2%			Care continuum		
Mean inter-test interval for men testing	43 weeks			45 weeks			Care continuum		
Percent linked to care within 3 months of diagnosis	71.6%			82.9%			Care continuum		
Proportion of diagnosed men who are on ART	22.3%			39.2%			Care continuum		
Proportion of currently suppressed men who are durably suppressed for 1 year	58.8%			69.1%			Care continuum		
Proportion of men on ART who are suppressed	62.4%			67.7%			Care continuum		
CCR5Δ32 genotype frequencies (Δ32 homozygote, heterozygote, wildtype homozygote)	0.0%, 3.4%, 96.6%			2.1%, 17.6%, 80.3%			CCR5Δ32		
Probability of disclosure of HIV+ status to new main partner at outset of relationship	68.5%			88.9%			Stigma-associated behaviors		
Probability of disclosure of HIV+ status to new casual partner at outset of relationship	52.7%			82.8%			Stigma-associated behaviors		
Probability of disclosure of HIV+ status to one-time contact	44.5%			69.1%			Stigma-associated behaviors		
Momentary degree distributions (i.e. proportion of men with a given number of main and casual relationships at a point in time)	0 cas	1 cas	2 cas	0 cas	1 cas	2 cas	Majority of sexual behaviors		
	0 main	50.6%	15.1%	5.3%	0 main	43.5%		18.4%	9.5%
	1 main	20.7%	6.1%	2.2%	1 main	23.3%		3.3%	2.0%
Mean number of one-time AI events per week, for men with a given momentary degree distribution	0 cas	1 cas	2 cas	0 cas	1 cas	2 cas	Majority of sexual behaviors		
	0 main	0.073%	0.091%	0.080%	0 main	0.057%		0.084%	0.091%
	1 main	0.055%	0.052%	0.052%	1 main	0.057%		0.058%	0.058%
Quintiles for mean number of of-time AI events per week	0.00, 0.010, 0.039, 0.074, 0.212			0.00, 0.003, 0.036, 0.068, 0.231			Majority of sexual behaviors		
Proportion exclusively insertive	24.2%			22.8%			Majority of sexual behaviors		
Proportion exclusively receptive	32.1%			22.8%			Majority of sexual behaviors		
Circumcision prevalence	87.4%			91.8%			Residual determinants		
Mortality rates (per year)	0.00159 (18-24)			0.00103 (18-24)			Residual determinants		
	0.00225 (25-34)			0.00133 (25-34)					
	0.00348 (35-39)			0.00214 (35-39)					
	Black-Black dyad value		Black-White dyad value	White-White dyad value					

Les variables

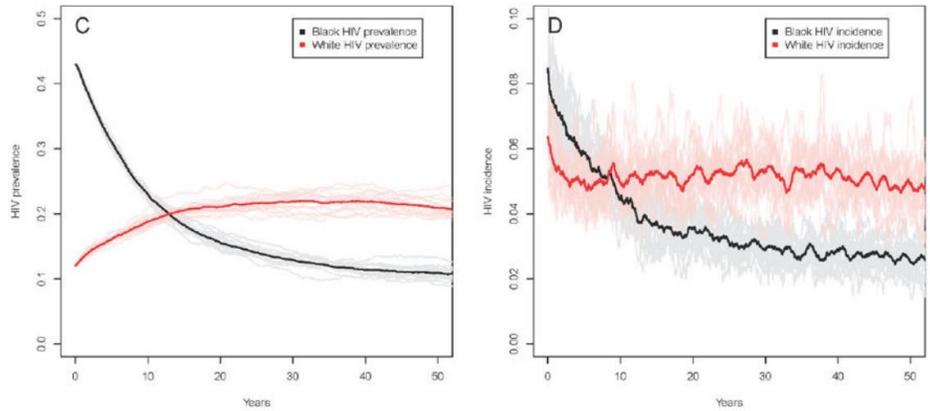
Parameter	Black MSM value		White MSM value	Determinant Group
Mean main partnership duration	348 days	372 days	555 days	Stigma-associated behaviors
Mean casual partnership duration	131 days	286 days	144 days	Stigma-associated behaviors
Mean AI acts per week in main partnership	1.19	1.79	1.56	Majority of sexual behaviors
Mean AI acts per week in casual partnership	0.75	1.13	0.98	Majority of sexual behaviors
Base probability of condom use during AI, main partnership	0.38	0.10	0.15	Majority of sexual behaviors
Base probability of condom use during AI, casual partnership	0.39	0.11	0.16	Majority of sexual behaviors
Base probability of condom use during AI, one-time contact	0.49	0.15	0.22	Majority of sexual behaviors
Probability of intra-event role-versatility among two role-versatile MSM	0.42	0.56	0.49	Majority of sexual behaviors
Mean difference in square root of ages, main partnerships	0.42	0.45	0.52	Majority of sexual behaviors
Mean difference in square root of ages, casual partnerships	0.50	0.63	0.63	Majority of sexual behaviors
Mean difference in square root of ages, one-time contacts	0.46	0.59	0.59	Majority of sexual behaviors

For sources and derivations, see Supplement (pp. 3-22)

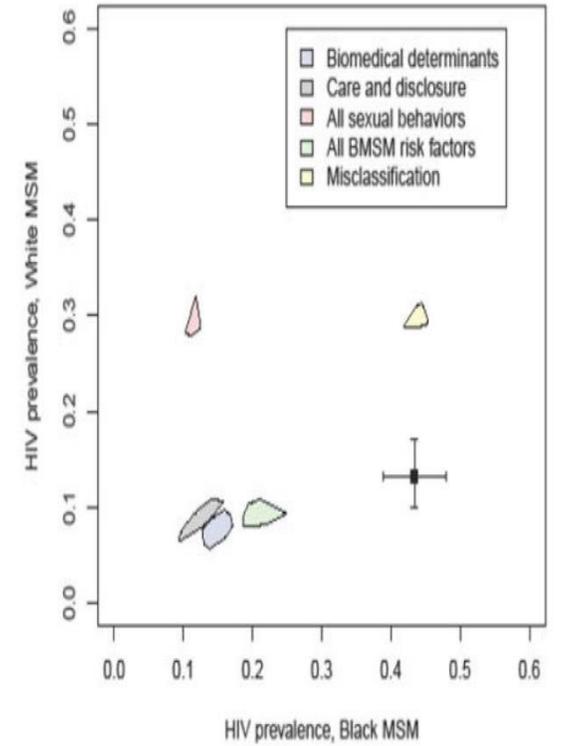
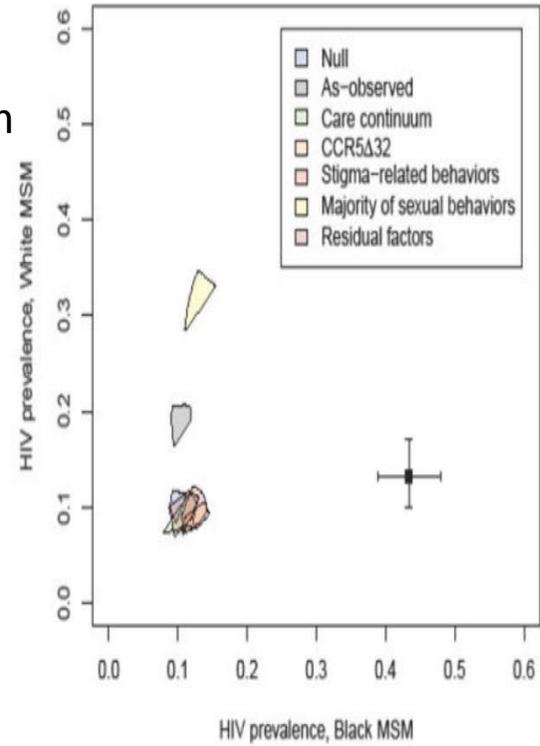
Résultats



Modèle random



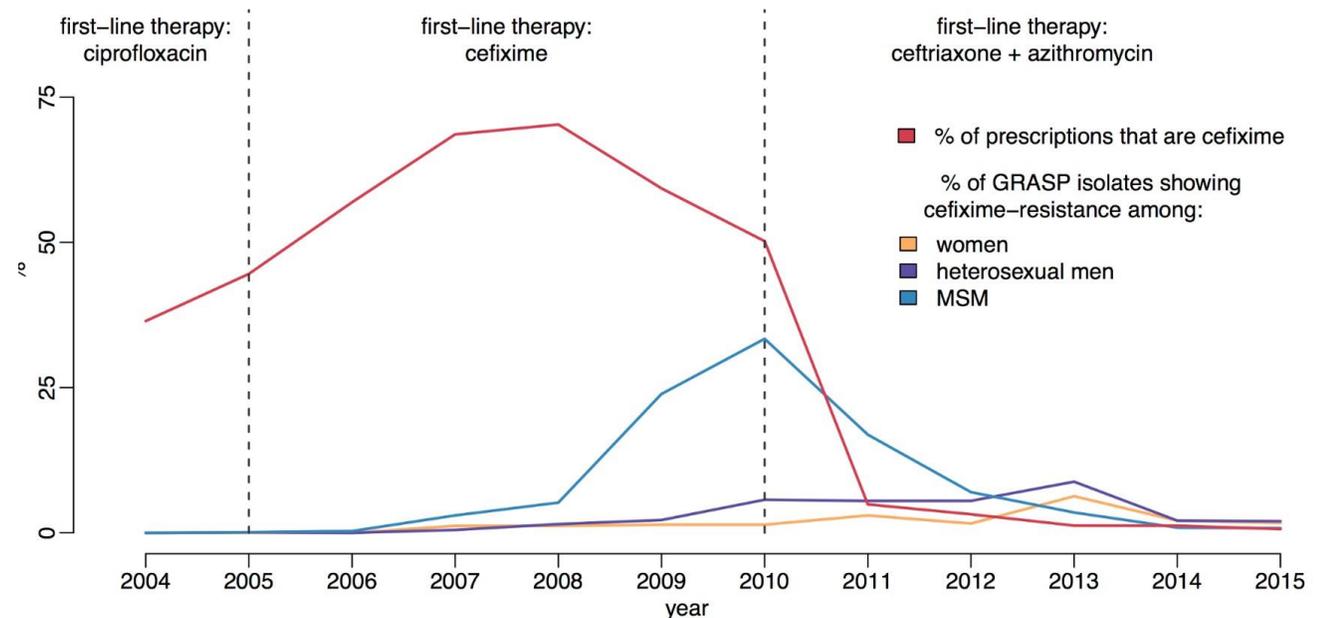
Modèle ajusté



Exemples en lien avec la
partique clinique

Modèle compartimental adapté au clinicien: Résistance au cefixime de *N. gonorrhoeae* 1) problématique et données

- Beaucoup de R au cefixime
- Arrêt de sa prescription
- Apparition de résistance aux autres molécules
- Intérêt de réutiliser le cefixime?
- Quelle proportion de prescription de cefixime est acceptable?
 - Pas d'augmentation des résistances
 - Diminution de l'incidence/maintien d'une incidence faible



2) Le modèle

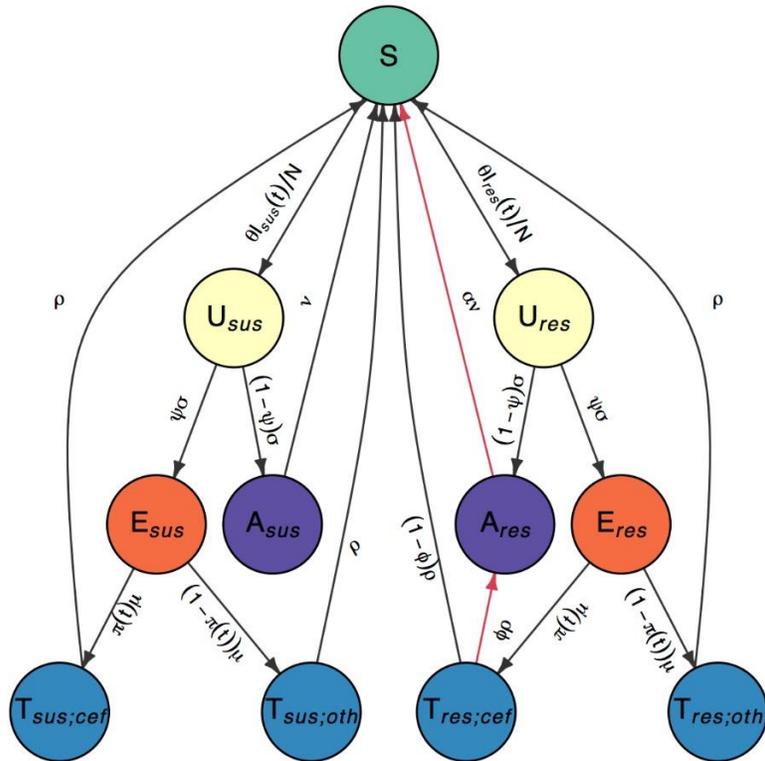


Table 1. Parameter notations and prior and posterior distributions.

	Parameter description	Unit	Prior distribution	Prior mean (95% CrI)	Posterior mean (95% CrI)
$A_{sus}(0)$	Initial carriage of cefixime-susceptible infection	#	Uniform(0,∞)	n/a	618 (411–819)
$A_{res}(0)$	Initial carriage of cefixime-resistant infection	#	Uniform(0,∞)	n/a	49 (20–92)
θ	Rate of transmission per partner	per year	Gamma(44,10)	4.4 (3.2–5.8)	5.2 (4.1–6.5)
ψ	Infections that become symptomatic	%	Uniform(0,1)	50 (2.5–97.5)	63 (48–76)
σ	Rate of departing incubation period	per year	Gamma(17,0.22)	77 (45–118)	77 (46–119)
v	Rate of recovery from asymptomatic infection	per year	Gamma(8,3.45)	2.3 (1.0–4.2)	1.8 (0.9–3.0)
μ	Rate of seeking treatment when symptomatic	per year	Gamma(3,0.02)	150 (31–361)	136 (33–350)
ρ	Rate of recovery following treatment	per year	Gamma(101,1.9)	53 (43–64)	53 (43–63)
α	Increased recovery from cefixime-resistant infection	n/a	Uniform(0,∞)	n/a	1.8 (1.4–2.4)
ϕ	Treatment failure rate for cefixime-resistant infections treated with cefixime	%	Uniform(0,1)	50 (2.5–97.5)	83 (53–99)

3) La confrontation du modèle aux données

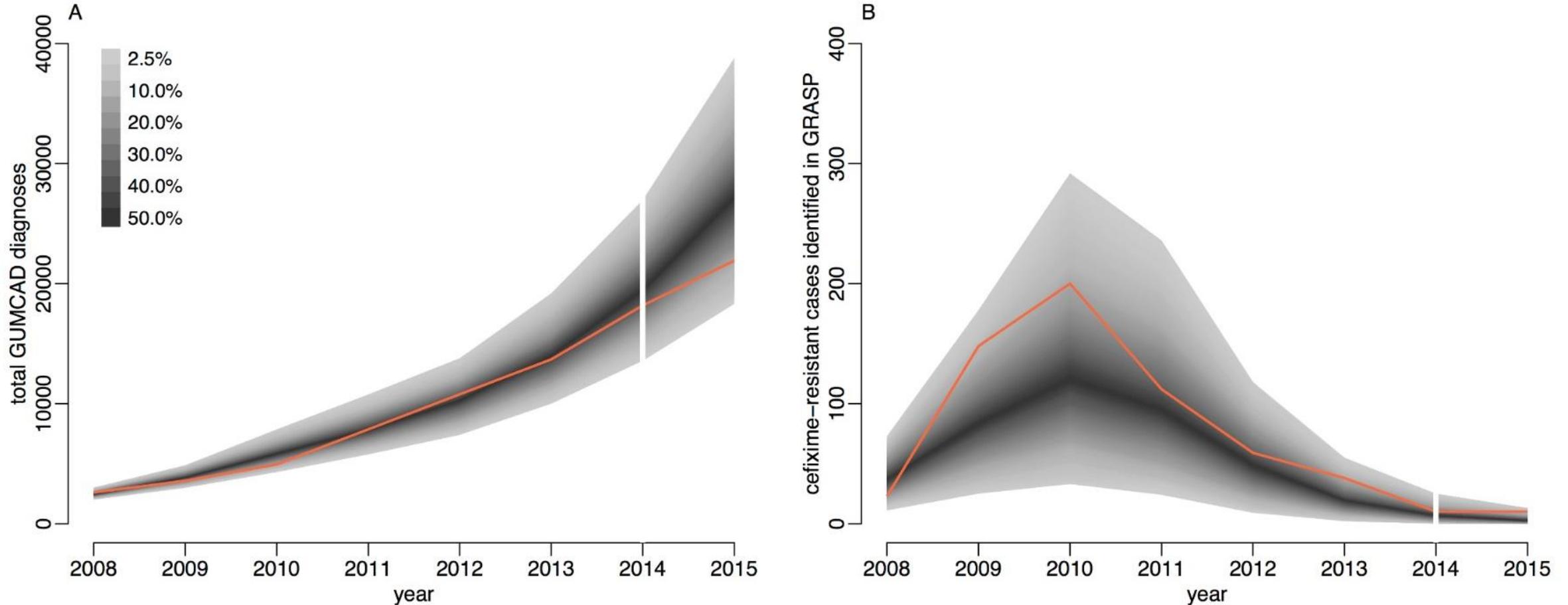


Fig 4. Comparison of simulated and observed cases of gonorrhoea. Panel A shows the total number of cases, and panel B shows only the cefixime-resistant cases. Observed data are shown in orange, with the shaded area showing the 95% posterior predictive interval (based on 1,000 simulations using samples from posterior distribution). Note different scales. GUMCAD, Genitourinary Medicine Clinic Activity Dataset.

3) Résultats: 25% des prescriptions est acceptable

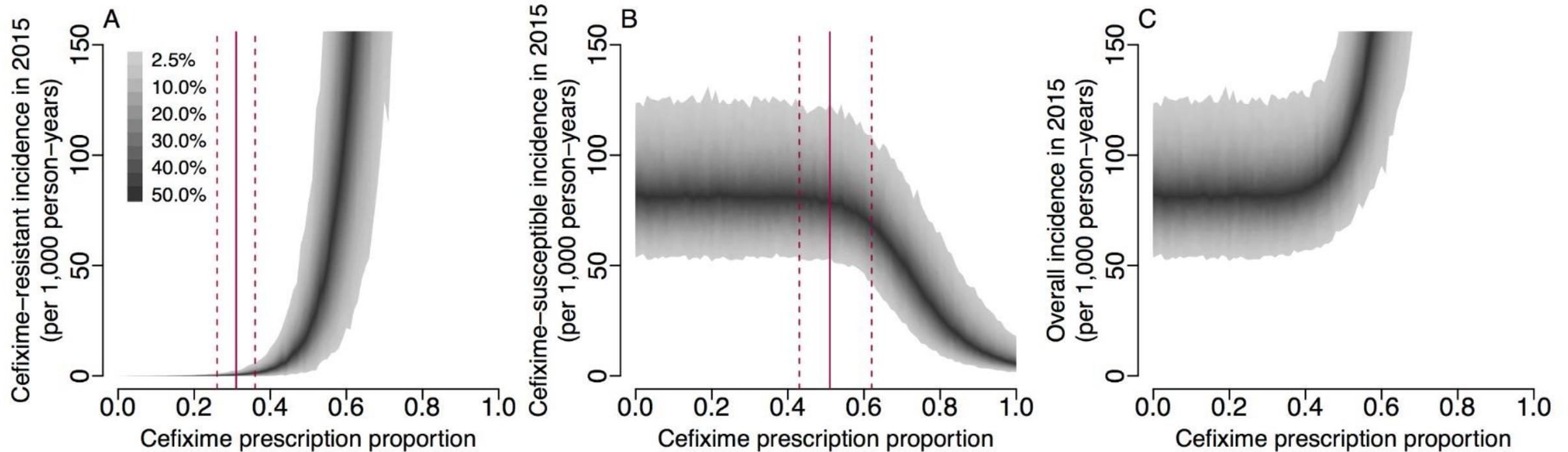


Fig 6. Incidence of gonorrhoea in 2015 based on simulations from 2004 to 2015 with varying levels of cefixime prescribing. (A) Incidence of the cefixime-resistant strain. The red lines show the 95% credible interval for $\pi^{\{R_0^{\text{res}}=1\}}$. (B) Incidence of the cefixime-susceptible strain. The red lines show the 95% credible interval for $\pi^{\{R_0^{\text{sus}}=R_0^{\text{res}}\}}$. (C) The overall incidence from both cefixime-resistant and cefixime-susceptible strains. The shaded areas show the 95% posterior predictive intervals (based on 1,000 simulations using samples from posterior distribution).

4) Critiquons le modèle

- Variables non prises en compte
 - Évolution des résistances aux autres molécules et résistances associées?
 - Évolution des pratiques sexuelles?
 - Co-infections/résistance intra-hôtes
 - ...
- Quel impact sur les résultats?
- **Un modèle isolé /une seule méthode ne peut tenir lieu de « vérité »**
- Mais les idées sont à explorer:
 - Faire « tourner » les molécules
 - « généralisation »: intérêt sur les choix des bêtalactamines utilisées en probabiliste?

Modèles comme outils d'aide à la décision

- Décision en médecine:
 - Fondée sur des preuves (essais cliniques, microbiologie): indications à court terme, démontre l'efficacité
 - Se base sur des indicateurs épidémiologiques
 - Nécessite de s'intéresser au long terme:
 - Résistances
 - Coût
 - Morbidité/mortalité
 - Implémentation dans la vie réelle

Justification de l'indication de la PrEP aux USA

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Impact of the Centers for Disease Control's HIV Preexposure Prophylaxis Guidelines for Men Who Have Sex With Men in the United States

Samuel M. Jenness,¹ Steven M. Goodreau,⁴ Eli Rosenberg,¹ Emily N. Beylerian,⁵ Karen W. Hoover,³ Dawn K. Smith,³ and Patrick Sullivan^{1,2}

Departments of ¹Epidemiology, and ²Global Health, Emory University, and ³Division of HIV/AIDS Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ⁴Department of Anthropology, and ⁵Center for Studies in Demography and Ecology, University of Washington, Seattle

Objectif:

Démontrer l'intérêt de la PrEP chez les HSH par la simulation
Tester différentes stratégies de prescription

Méthode

- Modèle de réseau
- Données issues d'études comportementales « ego-centriques »
- Simulation d'épidémies dans le réseau sur 10 ans
- Population de 10000 HSH
- Scénarios multiples

Indication	Definition
Condition 1	UAI in monogamous, HIV status–unknown partnership
1a	2-sided monogamy assessment
1b	1-sided monogamy assessment
Condition 2	UAI outside monogamous partnership
2a	Nonmonogamy defined as degree >1 in interval
2b	Nonmonogamy defined as nonmain partnership
Condition 3	AI in known-serodiscordant partnership
3a	Any AI in partnership
3b	Any UAI in partnership
Joint conditions	
J1: 1a or 2a or 3a	Literal CDC guidelines scenario
J2: 1b or 2b or 3a	Clinical scenario
J3: 1b or 2b or 3b	Higher-risk clinical scenario
Sensitivity analyses	
Coverage	Proportion of MSM with indications who start PrEP: 10%–90% (base model, 40%)
Adherence	Proportion of MSM initiated on PrEP who are highly adherent: 10%–90% (base model, 61.9%)
Risk assessment window	Length of historical time window to conduct risk assessment: 3, 6 (base model), or 12 mo

Abbreviations: AI, anal intercourse; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HIV, human immunodeficiency virus; MSM, men who have sex with men; PrEP, preexposure prophylaxis; UAI, unprotected AI.

Résultats (40% de PreP, 62% d'observance)

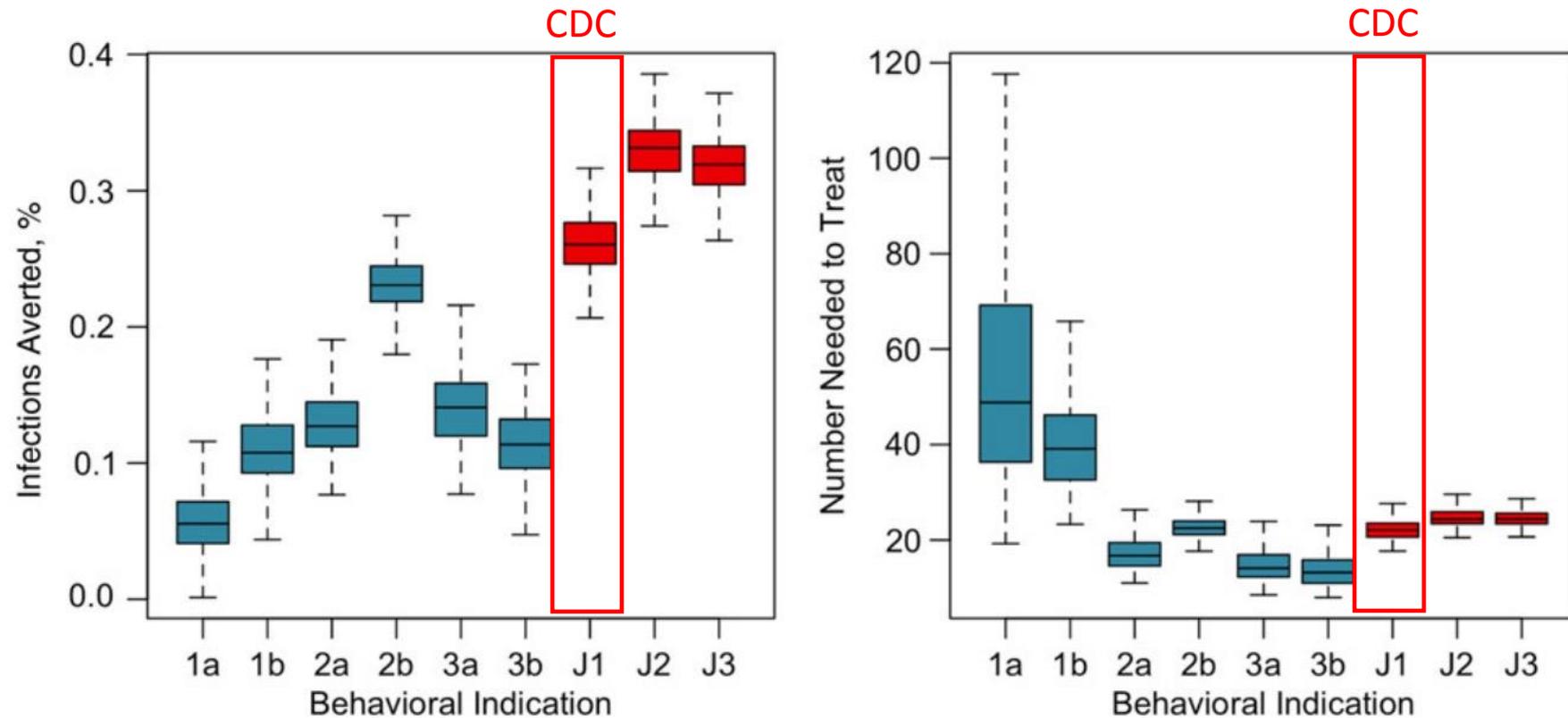


Figure 2. Box plots of the percentage of infections averted and number needed to treat to prevent 1 new infection by the individual behavioral indications (1a–3b; *blue*) and joint guideline scenarios (J1–J3; *red*) outlined in Table 1. Boxes indicate interquartile ranges; whiskers, 95% credible intervals for outcomes across all 250 simulations for each scenario.

Critiques et conséquences

- Modèle extrêmement complexe veut-il dire réaliste?
- 10 ans de simulation!
- Travaux ayant eu un impact sur aux guidelines de l'IDSA sur la PreP

Les challenges

Les données

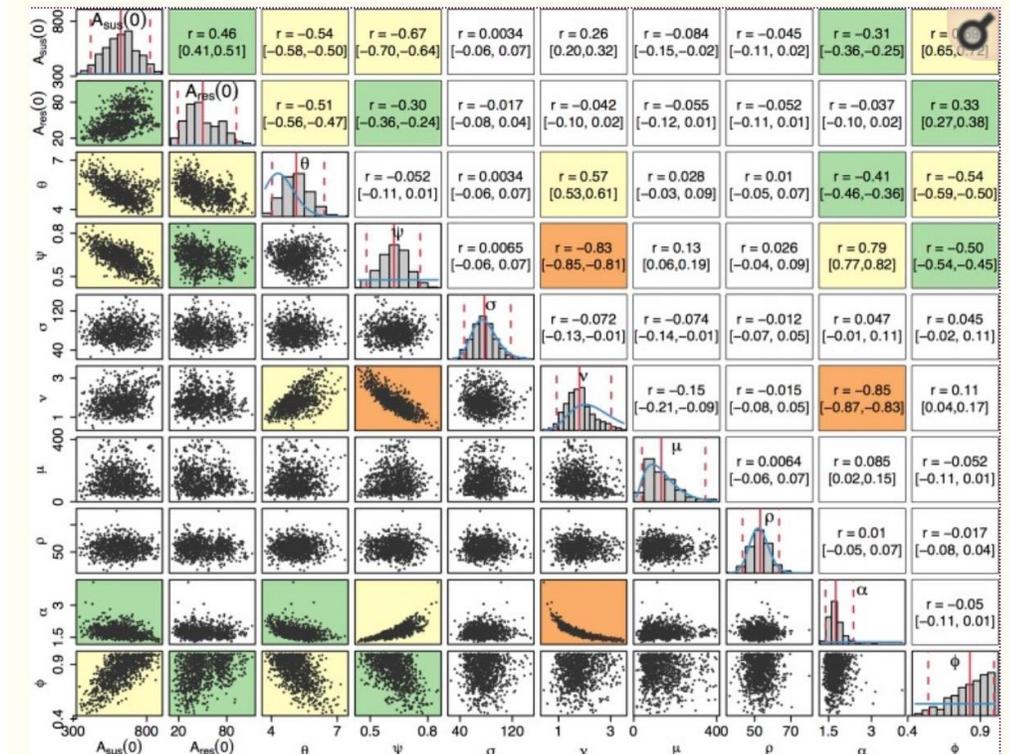
Les outils

Données:

- Etablir des modèles de plus en plus précis
 - Sources variées mais données non récoltées dans un but de modélisation
 - Limiter le nombre de variable?
 - « *ce qui est simple est faux, ce qui est complexe est inutilisable* »
- Etablir des enquêtes répondant à des points précis du modèle
- Plusieurs sources, plusieurs estimations/source , que choisir?
 - Ex: p de transmission du VIH chez les hétérosexuels: au moins 6 modèles à partir d'une étude (Raikai)
- Mettre à jour les données

Outils: nombreux, adaptés à de nombreux sujets

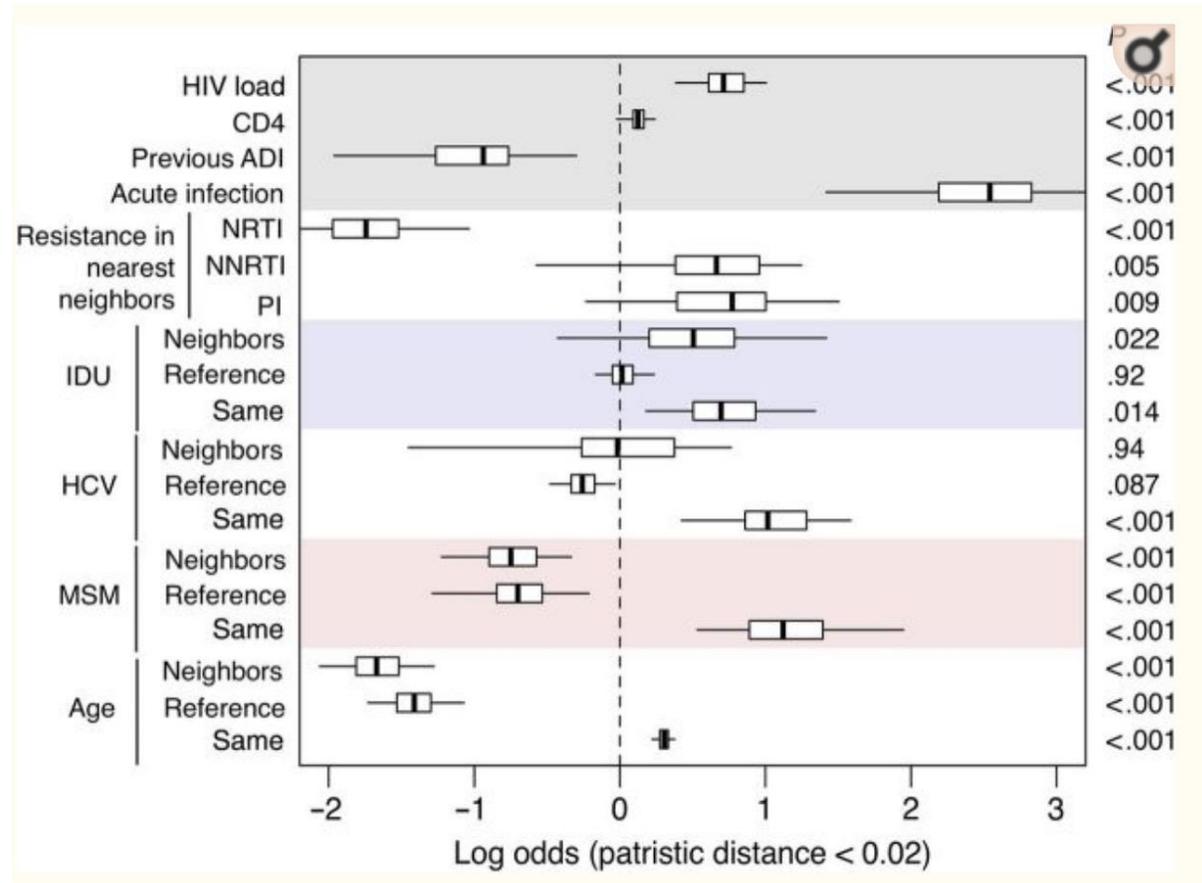
- Confrontation des modèles: un modèle pour une question
 - Peu de travaux unissant des équipes différentes
 - Peu ou pas de méta-analyses, de revues de littérature
- Rendre compréhensible les résultats
 - Analyses graphiques
 - Hypothèses « réalistes »
- modélisation dynamique



Données et outils: utilisation dynamique

Analyse phylogénétique « en temps réel » des souches VIH

- Analyse des clusters: similitudes
 - Socio-démographiques
 - FdR
 - Présentation de la pathologie
- Surveillance de l'évolution de la taille du cluster
 - Action de santé publique



Conclusion: « *It's difficult to make prediction, especially about the future* » Yogi Berra

- Un modèle ne peut conclure qu'à partir des informations qui sont dans le modèle...
- Les données sont de plus en plus nombreuses et hétérogènes
 - Risque de se perdre dans la complexité
- Les questions sont de plus en plus nombreuses
 - Risque de se perdre en hypothèse
- Les orientations de santé publique et les changements de pratique clinique doivent prendre en compte les modèles:
 - Épidémiologique
 - Décisionnels
 - Médico-économiques
 - ...

s ▶ Plague Inc.

Can you infect
the World?



Plague Inc.



Get it Now