

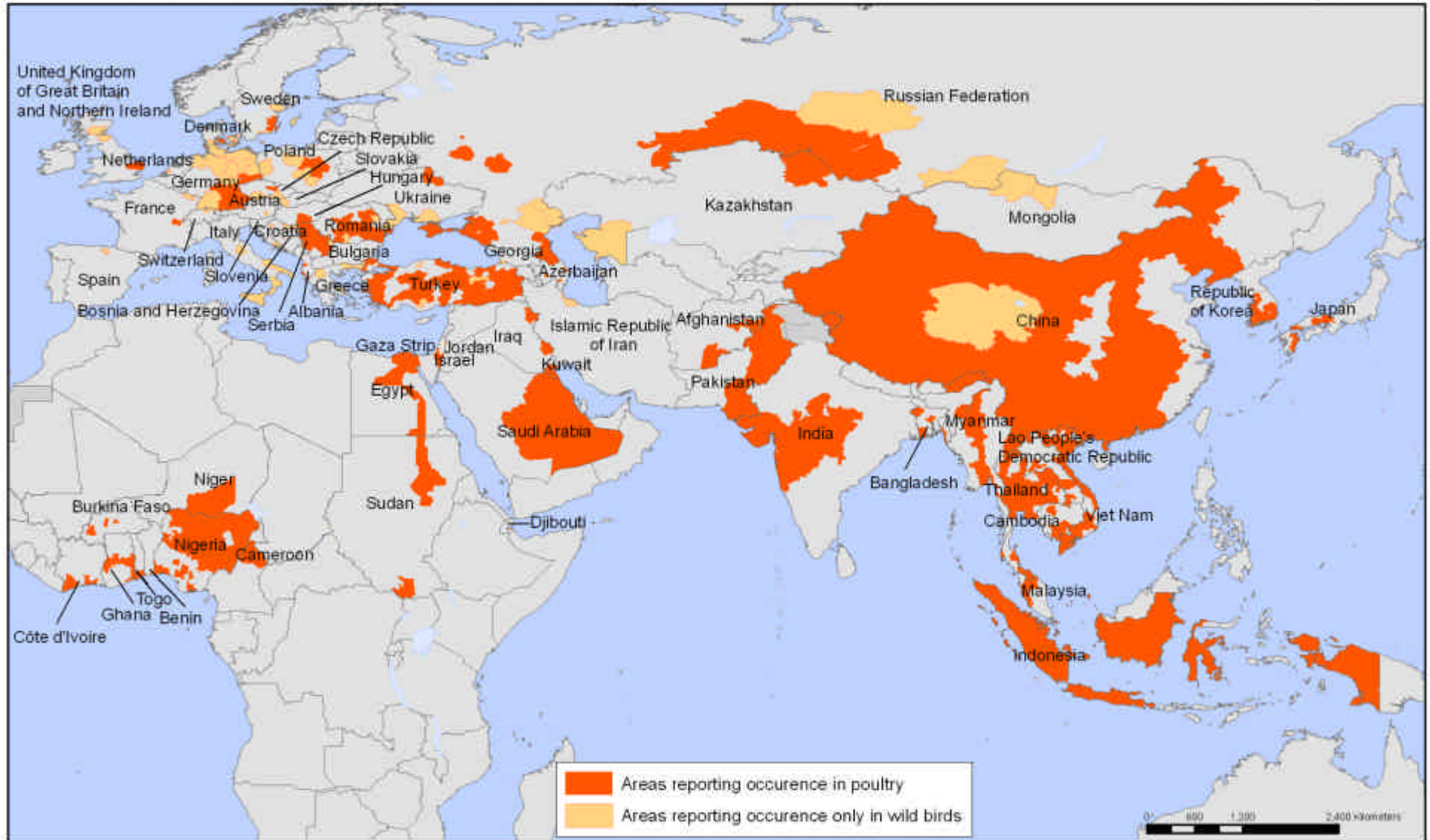
Apport de la modélisation dans la décision concernant les épidémies

Exemple de la pandémie grippale

- Généralités
 - Pandémie
 - Modèles mathématiques
- Différents modèles et leurs implications sur la décision de santé publique
 - Modèle statique
 - Modèle dynamique
 - « Première » génération
 - « Deuxième » génération
 - Modèle en temps réel

Areas reporting confirmed occurrence of H5N1 avian influenza in poultry and wild birds since 2003

Status as of 07 December 2007
Latest available update



World Health Organization

© WHO 2007. All rights reserved

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Organisation for Animal Health (OIE) and national governments

Map Production: Public Health Mapping and GIS

International Health Regulations Coordination, World Health Organization

Et si ce n'était plus qu'un problème de santé animale

..... ou comment organiser la réponse sanitaire !!

Mesures de contrôle sanitaires

- Identification rapide des cas
- Utilisation des antiviraux
 - Traitement curatif
 - Prophylaxie
- Vaccination
- Mesures barrières
 - Masques
 - Fermetures d'établissements
 - Limitation des déplacements ...
- Isolement des cas et quarantaine de leurs contacts

Le modèle mathématique !

- Succession de formules
- Alimenté par des données quand elles existent et des hypothèses sinon
- Du plus simple au très compliqué mais quelques éléments incontournables ...

Principaux paramètres épidémiologiques

- Taux de reproduction de base (R_0) : nombre moyen de nouveaux cas générés par un sujet infectieux dans une population susceptible
 - si $R_0 > 1$: épidémie
 - si $R_0 = 1$: endémie
 - si $R_0 < 1$: disparition de la maladie

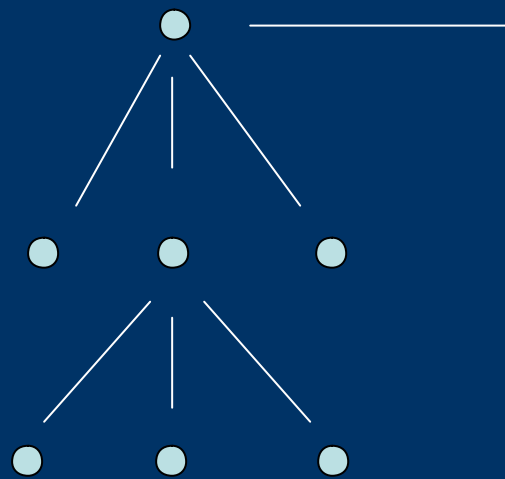
Valeurs de R_0 pour différentes maladies

- Rougeole : $R_0 = 15-20$
 - SRAS: $R_0 = 2-3$
 - Variole : $R_0 = 3 - 5$
 - Grippe : $R_0 = 2-3$
- Intervalle intergénérationnel : temps moyen entre la contamination d'un cas et celle des contacts qu'il infecte - 2,6 j (Ferguson et col)

Potentiel épidémique de la grippe lié plus à la brièveté de l'intervalle intergénérationnel, qu'à son taux de reproduction

R_0 et intervalle intergénérationnel

Grippe

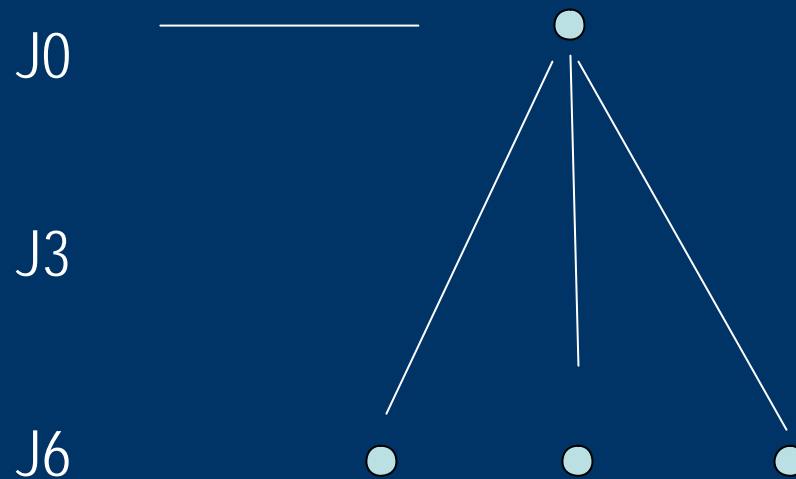


$$R_0=3$$

2 générations de cas

$$N=1+3+3^2=13$$

SRAS



$$R_0=3$$

1 génération de cas

$$N=1+3=4$$

Les modèles

- Statique
- Dynamique
 - Modification de la dynamique globale de la transmission avec les mesures de contrôle
 - Nombreux paramètres
 - Les virus grippaux : R_0 , intervalle intergénérationnel, virulence
 - L'hôte : Taux de contact, susceptibilité, facteurs de gravité ...
 - Les mesures de contrôle : Efficacité, couverture, délai d'application ...
 - Nombreux paramètres inconnus
 - ➔ **Complexité du modèle**
 - Reproduction du comportement de millions d'individus
 - Multiplicité des paramètres
 - Capacités de calcul majeures

Les modèles

- Statique



- Dynamique

- 1ere génération
- 2eme génération
- Temps réel





Modèles statiques : modèle de l'InVS (2003)

Impact des interventions au cours d'une pandémie

Doyle, mai 2006, J Epidemiol Community Health.

- Comparaison de l'impact de l'utilisation des antiviraux (AV) en prophylaxie ou en curatif et du vaccin
- Population considérée : générale, à risque et nécessaire au fonctionnement des services de base
- Incertitude sur le virus et l'efficacité des interventions prise en compte par des simulations de Monte Carlo

Efficacité et efficacité des mesures de contrôle dans la prévention des décès

| | Décès | AV (millions doses) | Coût/DC évité (€) |
|--|-------|------------------------|----------------------|
| Population totale (59.6 millions) | | | |
| <i>Curatif</i> | 32% | 132 | 3 500 |
| <i>Vaccination</i> | 73% | | 8 300 |
| Population prioritaire (3.6 millions) | | | |
| <i>Curatif</i> | 2% | 8 | 3 900 |
| <i>Prophylaxie saisonnière</i> | 4% | 510 | 96 000 |
| <i>Vaccination</i> | 4% | | 9 300 |
| Population à risque (8.7 millions) | | | |
| <i>Curatif</i> | 7% | 15 | 1 800 |
| <i>Prophylaxie post-exposition</i> | 14% | 295 | 18 500 |
| <i>Vaccination</i> | 16% | | 5 628 |

Conclusions des travaux

- Idéal = vaccin efficace disponible avant la pandémie
- En l'absence de vaccination,
 - Population totale
 - Traitement curatif
 - Groupes prioritaires
 - Prophylaxie anti-virale = effet épidémiologique très faible (< 5 % de cas évités) et nombre de doses +++
 - Traitement curatif
 - Groupes à risque, moindre impact de la stratégie curative mais plus efficiente et plus facile à mettre en œuvre que la stratégie de prophylaxie

Conclusion et conséquences

- Limites des travaux
- Recommandations sur l'usage des antiviraux (CSHPPF : 16/02/04)
- ? utilisation des antiviraux en priorité en curatif
- Validation du montant des commandes



Travaux de 2004-2005

- Contrôle d'une pandémie à sa source
- Contrôle d'un foyer pandémique à partir d'un cas importé
- Impact des antiviraux en cas de pandémie

Contrôle d'une pandémie à sa source ?

- Stratégies testées

- *N Ferguson et al, Nature, septembre 2005*

- Modèle stochastique, Thaïlande
 - Prophylaxie par AV ciblée ou en anneau
 - Mesures sociales : fermetures lieux publics, limitation des déplacements

- *M. Longini, Science, août 2005*

- Modèle stochastique, Thaïlande rurale
 - Prophylaxie par AV ciblée ou en anneau
 - Quarantaine + pré-vaccination (efficacité vaccin pré-pandémique 30-50 %)

Contrôle d'une pandémie à sa source ?

- Contrôle avec AV et mesures sociales si $R_0 < 1,8$ (Ferguson) ou $< 2,4$ (Longini)
- Différence, en partie due à la prise en compte par Ferguson d'un foyer initial urbain (Bangkok)
- Nécessité de :
 - mise en œuvre rapide (2 semaines pour Longini)
 - couverture élevée ($> 80\%$)
 - surveillance performante pour identifier les cas
- Stock de 1 (Longini) à 3 (Ferguson) millions de traitements suffisant même pour des éclosions multiples

Contrôle d'une pandémie à son arrivée dans un pays ? *Longini, AJE, avril 2004*

- Communauté américaine de 2 000 personnes structurée en quartiers et lieux de vie (foyers, écoles, crèches....)
- Stratégies considérées
 - Traitement des cas et prophylaxie dans les lieux de vie des cas
 - Durée de la prophylaxie : de 1 à 8 semaines
 - 80 % des cas index détectés, de 80 à 100 % des contacts mis sous prophylaxie
 - Caractéristiques du virus identiques à celle du virus H2N2 responsable de la pandémie de 1957-8 ($R_0 = 1,7$)

Contrôle d'une pandémie à son arrivée dans un pays ? (2)

- Contrôle par prophylaxie de plusieurs semaines autour des cas
 - Au moins 6 semaines
- Mêmes conditions de détection des cas et de couverture élevée d'administration des AV
 - Au moins 80% de couverture
- Résultat très sensible au délai de mise en œuvre
 - Contrôle si prophylaxie dans les 24h après début des signes du cas
 - Pas de contrôle si prophylaxie après J3
- Stocks nécessaires prohibitifs pour prévenir la diffusion du virus à l'échelle d'un grand pays, avec multiples introductions

Réduction de la morbidité et/ou la mortalité lors d'une pandémie installée?

Gani, Emerg Infect Dis, septembre 2005

- Objectifs : Etudier la réduction des hospitalisations liées à la pandémie grippale en utilisant les AV en curatif
- Hypothèse: réduction de 50 % des hospitalisations et de 1,5 jour de la durée de la phase infectieuse

En cas de pandémie installée,

- Pour des stocks de 20-25%,
 - Réduction de 50 à 77 % du nombre d'hospitalisations et de décès, si tous les cas étaient traités par AV en curatif seul
 - Réduction aussi de l'incidence de la maladie
- Pour des stocks entre 10 % et 15%,
 - Traiter les sujets à risque et les enfants de moins de 14 ans
- Pour des stocks < 10 %,
 - Traiter les sujets à risque

Conclusion et conséquences

- Limites, notamment efficacité des antiviraux et résistance
- Recommandations sur l'élargissement de l'utilisation des antiviraux (CSHPF mars 2006) ?
 - Priorité en curatif
 - Stock en appui pour pays-source
 - Prophylaxie en anneau au début de transmission interhumaine
 - Prophylaxie post-exposition des professionnels exposés non protégés
 - Quand circulation dans une région, prophylaxie des professionnels de santé et de secours



Travaux 2006

- Impact des mesures de contrôle quand importation itérative de nouveaux cas

German et al. (USA)

- TAP: prophylaxie à l'entourage familial et social
- Si $R_0 < 1.9$,
 - Efficacité de plusieurs mesures isolées (prophylaxie, vaccin pré-pandémique, fermeture d'écoles)
 - Vaccination des enfants, puis prophylaxie ciblée à l'entourage familial et social plus efficaces que autres mesures
 - Augmentation exponentielle du nombre d'antiviraux (2.8 millions (R_0 1.6), 10 millions (R_0 1.7), 51 millions (R_0 1.8))
- Si $R_0 = 1.9$,
 - Combinaison de plusieurs stratégies nécessaire
 - TAP+fermeture écoles+ distanciation sociale
 - TA passe de 33% à $<1\%$ (R_0 1.9) ou $<3\%$ (R_0 2.4)
 - Nombre d'antiviraux : 1.6 millions (R_0 1.9) et 20 millions (R_0 2.4)

Fergusson et al.

- USA+UK - TAP: prophylaxie à l'entourage familial seul ou associé à l'entourage social - R_0 à 1.7 et 2.0

| Antiviraux | | | Distanciation sociale | | | Impact | | | | | | |
|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------|--|-----------------------------------|----|------------------------------|----|--------------------------------|-----|
| Traitement curatif (% traités) | Prophylaxie du foyer (% traités) | Prophylaxie sociale (% traités) | Isolement | Quarantaine du foyer (% compliance) | Rapide fermeture d'école | Rapide fermeture des lieux de travail (% fermés) | Stock d'antiviraux (% couverture) | | Taux d'attaque cumulatif (%) | | Taux d'attaque au cours du pic | |
| | | | | | | | 0 | 0 | 28 | 34 | 1,4 | 2,1 |
| 90 | | | | | ✓ | 10 | 19 | 26 | 21 | 29 | 0,7 | 1,2 |
| 90 | 90 | | | | ✓ | 10 | 30 | 46 | 12 | 20 | 0,3 | 0,7 |
| 90 | 90 | | | 70 | ✓ | 10 | 23 | 40 | 9 | 17 | 0,2 | 0,6 |
| 90 | 90 | 80 | | 70 | ✓ | 10 | 36 | 78 | 3 | 9 | 0,07 | 0,2 |

Fergusson et al. (2)

- Trafic aérien international
 - Si 99,9% du trafic aérien stoppé, retard du pic de 6 semaines
 - Si $\leq 75\%$, aucun effet
- Fermeture d'écoles
 - peu effet sur TA
 - diminue le pic
- Traitement curatif si dans les 24h
- Quarantaine: mesure de distanciation sociale la plus efficace si couverture ++
- Distanciation + AV : baisse des quantités nécessaires
- Vaccin prépandémique

Wu et al.

- Hong Kong - R_0 1.8 - Couverture des mesures à 50%

| | TA infectés | Au pic, % quarantaine |
|---|-------------|--------------------------|
| Aucune mesure | 74% | 0% |
| Quarantaine volontaire | 49% | 9.6% |
| + isolement <u>ou</u> prophylaxie ciblée | 44-43% | 7.1- 8.2% |
| + isolement <u>et</u> prophylaxie ciblée | 40% | 6.2% |
| + isolement+AV +recherche contacts | 34% | 13.5% |

- Difficultés logistiques de mise en place et pas propositions dans plans

Carrat et al.(Inserm)

- France, 10 000 personnes
- Mesures testées
 - Vaccination
 - Traitement, prophylaxie du foyer par antiviraux
 - Quarantaine et fermeture des établissements
- Influence sur ampleur et durée de l'épidémie
- 70% de couverture pour traitement des cas, prophylaxie du foyer par antiviraux et quarantaine
 - TA passe de 47% à 17%
 - Au moment du pic, >150 infectés/10 000 à <50 infectés/10 000
 - Durée de l'épidémie de 82 à 120 jours

Applications à la France

- Actuellement dans le plan (fiches 2006),
 - Vaccination = outil de choix
 - Pour les cas, AV en curatif
 - Pour les contacts, quarantaine et éventuellement prophylaxie
- Recommandations faites pour prophylaxie en anneau en début de transmission mais
- Prophylaxie des contacts familiaux et sociaux mais

- Propositions AV pour les fiches du plan 2007/8
 - Pour les cas, AV en curatif
 - Prophylaxie des contacts étroits
 - tous en phase 4
 - ceux hébergeant un malade en phase 5 et +
 - Prophylaxie saisonnière du personnel en première ligne ne pouvant bénéficier des mesures barrières



Modélisation en temps réel

- Estimation des paramètres à partir des données observées
 - Prédiction à court terme
- projet de coopération InVS/Inserm

Et le reste ...

- Masques
 - Pas de données et toujours pas intégrés dans les modèles
- Transports aériens
 - Efficacité faible mais autres déterminants des choix de stratégies