

# Modélisation d'une pandémie et choix stratégiques qui en découlent

Isabelle Bonmarin  
Institut de Veille Sanitaire  
CMIT - 10 octobre 2005

# Les inhibiteurs de la neuraminidase

- Oseltamivir
  - 2 modalités : en curatif ou en prophylaxie (continue ou post-exposition)
  - En curatif,
    - réduction de la durée des symptômes ( $\approx$  1 jour) et du taux de complications (de  $\approx$  30 % à 70 %)
    - Peu de données sur l'impact en terme de réduction de la mortalité
  - En préventif : efficacité, si administré dans les 48 heures suivant l'exposition, estimée  $\approx$  60 à 85 %
- Zanamivir : A ce jour AMM uniquement en curatif

# Quelle place accorder aux antiviraux (AV)

- Modalité d'administration (curatif/préventif) ?
- Stade de la pandémie (naissante, installée) ?
- Stocks disponibles
- Autres mesures de lutte médicales (vaccination) ou sociales (isolement, quarantaine, restriction des rassemblements /déplacements)
- En l'absence très probable d'un vaccin spécifique dans les premiers mois de la pandémie

*1 travail de modélisation publié en 2004 + 5 durant l'été 2005*

# Pourquoi des modèles ?

- Impact populationnel et non, efficacité individuelle
- Modification la dynamique globale de la transmission avec AV (même en curatif)
- Plusieurs mesures de contrôle testées
- Prise en compte l'incertitude sur les valeurs des paramètres

# Les questions abordées

Les AV peuvent-ils :

- 1) Contenir/éradiquer la pandémie à sa source ?
- 2) En cas d'échec, contenir la pandémie à son arrivée dans un pays ?
- 3) En cas d'échec, avoir un impact significatif sur la réduction de la morbidité et/ou la mortalité ?
- 4) La constitution d'un stock d'AV constitue-t'il un investissement pertinent en phase pré-pandémique ?

# Les principaux paramètres épidémiologiques

- **Ro, taux de reproduction de base** : synthétise le potentiel de transmission d'un agent infectieux
  - Cas secondaires induits par un infectieux dans une population totalement réceptive
  - Extinction si  $Ro < 1$ , potentiel épidémique si  $Ro > 1$
  - Estimé à partir des épidémies de grippe saisonnières ( $\approx 1,5$  à  $2,5$ )
  - Estimations pour les pandémies passées :
    - Entre 2 et 3 pour la pandémie de 1918
    - Entre 1,5 et 2 pour les pandémies de 1957-8 et 1968-9
- **Histoire naturelle de la maladie**
  - Période d'incubation et de latence : 1 à 2 jours
  - Durée de la phase infectieuse : variable dans littérature,  $\leq 4$  jours

# Les AV peuvent-ils contenir la pandémie à sa source ?

*N Ferguson et al, Nature, septembre 2005*

- Stratégies testées (modèle stochastique, Thaïlande)
  - Traitement des cas + prophylaxie ciblée (PC) ou en anneau (PA)
  - Mesures sociales (fermetures lieux publics, quarantaine)
- Principaux résultats
  - Echec de la PC si  $R_0 \cong$  pandémies passées, sauf si  $R_0$  juste  $< 1,25$
  - En zone rurale, PA sur 5 kms autour des cas contient une épidémie si  $R_0 \leq 1,5$  avec 2 millions de traitements
  - Efficacité d'une combinaison PA + mesures sociales  $\rightarrow R_0 = 1,9$
- Conditions
  - Détection rapide du cluster initial et rapidité et couverture élevée des interventions (90 % pour PC/PA)
  - Nécessité d'un stock suffisant d'AV (3 millions de traitements)
  - Même si conditions remplies, échec prévisible si  $R_0 > 1,8$

# Les AV peuvent-ils contenir la pandémie à la source?

*M. Longini, Science, août 2005*

- Stratégies testées (modèle stochastique, Thaïlande rurale)
  - Prophylaxie AV ciblée ou en anneau
  - Quarantaine et pré-vaccination (efficacité vaccin pré-pandémique  $\approx 30-50\%$ )
- Résultats
  - Epidémie contenue avec PC (80 %) ou PA (90%) si  $R_0 < 1,6$  (1 million)
  - Avec pré-vaccination, contrôle tant que  $R_0 < 1,7$
  - 80 % PC + 70 % quarantaine, contrôle tant que  $R_0 < 2,4$
  - Efficacité décroît en cas de retard important de mise en oeuvre des interventions (délai de base 2 semaines après cas index)
  - 1 million de traitements suffisant même en cas de foyers multiples, si intervention dans les 3 premières semaines

# Les AV peuvent-ils contenir la pandémie à son arrivée dans un pays ?

*Longini, AJE, avril 2004*

- Communauté américaine de 2000 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 ( $R_0 = 1,7$ )

## AV en prophylaxie et prévention d'une épidémie en fonction de la durée et du délai

Durée de la prophylaxie (semaines)	Délai de mise en oeuvre (jour)	Efficacité à prévenir une épidémie
1	1	6%
4	1	61%
8	1	79%
8	3	19%

D'après Longini, AJE, avril 2004

# Impact et comparaison des stratégies

	Cas	Décès	Efficacité à prévenir	
	évités/1000 personnes		des cas	une épidémie
80% TAP * 4 semaines	263	0.47	<b>79%</b>	<b>61%</b>
50% vaccination	257	0.5	<b>77%</b>	<b>18%</b>
80% TAP * 1 semaine	<b>122</b>	<b>0.25</b>	36%	6%

D'après Longini, AJE, avril 2004

# La pandémie installée, les AV peuvent-ils réduire la morbidité et/ou la mortalité ?

*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

## Impact de l'utilisation des AV en curatif et stratégie à privilégier en fonction des stocks disponibles / incidence

	Ro	Taux d'attaque clinique sérologique	Stratégie en fonction de la couverture / cas totaux			% population à traiter	Réduction hospitalisation
			Sujets à risque	Enfants et personnes âgées	Tous les cas		
Scénario base	1,4	25% 50%	< 7%	7–10 %	> 10 %	12 %	77 %
Pandémie 1957-8	1,65	31% 67%	< 11 %	11–17 %	> 17 %	20–25 %	67 %
Pandémie 1968-9 (2è vague)	1,85	21% 65%	≤ 12 %	-	> 12	18 %	56 %
Pandémie 1918-19	Variable selon les vagues					20 %	53 % (décès)

D'après Gani, EID, septembre 2005

# Analyse de l'efficacité et de l'efficience des AV selon différentes cibles et modalités d'administration

*Doyle, InVS, soumis à publication*

- Comparaison de l'impact et du ratio coût/événement de santé évité, de l'utilisation des AV en prophylaxie ou en curatif
- Population considérée : générale, à risque et nécessaire au fonctionnement des services de base (*résultats non présentés*)
- Incertitude sur l'efficacité des interventions prise en compte par des simulations de Monte Carlo
- Simulations réalisées pour la population française

## Comparaison de l'efficacité et de l'efficience de l'utilisation des AV dans la prévention des décès

	Population totale	Population à risque	
	Curatif	Curatif	Prophylaxie post-exposition
% de décès évités	32 %	7 %	14 %
Nombre de doses d'AV (millions)	132	15	295
Coût / décès évité (€)	3500	1800	18500

Source Doyle, Rapport InVS, juin 2005

# Aspects économiques de la constitution d'un stock d'antiviraux avant la pandémie

*D. Balicer, Emerg Infect Dis, août 2005*

- 5 stratégies d'utilisation testées
  - curatif (haut risque ou toute la population), prophylaxie saisonnière (haut risque ou toute la population), ou prophylaxie post-exposition
- Résultats
  - Les stratégies curatives et la prophylaxie post-exposition font faire des économies (cost-saving) à la société
  - Le traitement des personnes à risque est économique pour le système de santé
  - Si le stock initial n'excède pas les besoins
  - Tant qu'une pandémie surviendra dans les 8 prochaines décennies
  - Attention à la rupture de stock en cas d'utilisation en prophylaxie

# Conclusions (1)

Pandémie stoppée à sa source,

- Foyer pandémique émergent contenu par AV + limitation des contacts si  $R_0 < 1,9$  (Ferguson) ou  $< 2,4$  (Longini)
- Différence, au moins en partie, expliquée par la prise en compte par Ferguson de la possibilité d'un foyer initial urbain (Bangkok)
- Nécessiterait une mise en oeuvre rapide, une couverture élevée ( $> 80\%$ ) et une surveillance performante pour identifier les cas
- Stock de 1 (Longini) à 3 (Ferguson) millions de traitements suffisant même pour des éclosions multiples

# Conclusions (2)

A l'arrivée dans un pays,

- Prophylaxie de plusieurs semaines en anneau autour des cas pourrait contenir l'épidémie
- Mêmes conditions de détection des cas et de couverture élevée d'administration des AV
- Résultat très sensible au délai de mise en oeuvre
- Stocks nécessaires pour prévenir la diffusion du virus à l'échelle d'un grand pays, avec multiples introductions, seraient en pratique prohibitifs

# Conclusions (3)

En cas de pandémie installée,

- Réduction de 50 à 75 % 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 < 10 % des besoins, traiter les sujets à risque
- Pour cette population, prophylaxie post-exposition, plus efficace que curatif, mais moins efficiente

# Conclusions (4)

- Il ne s'agit que de modélisations d'un phénomène largement imprévisible !
- Quid de l'efficacité réelle des AV ?
- Et si émergence d'une résistance du virus aux AV ?
- Efficacité des mesures fonction des stocks, de la capacité de mise en oeuvre des mesures sur le terrain
- Tension très forte entre une utilisation précoce des stocks limités pour tenter de contenir une pandémie naissante vs conserver les AV pour traiter ultérieurement les cas
- D'autant que le succès de la prophylaxie autour des tous premiers cas de transmission inter-humaine n'est pas garanti et que cette stratégie est peut-être inutile

*Présentation de tous ces travaux aux décideurs et proposition d'utilisation d'un stock élargi d'AV en France*