

## Résumé:

### Mise à jour de la modélisation de la transmission et des projections de la trypanosomiase humaine africaine *gambiense* en Mandoul, Tchad

**Auteurs :** Kat S Rock, Ching-I Huang, Ron E Crump, Paul R Bessell, Paul E C Brown, Inaki Tirados, Philippe Solano, Marina Antillon, Albert Picado, Severin Mbainda, Justin Darnas, Emily Crowley, Steve J Torr et Mallaye Peka

#### Objectif

Il y a de nombreuses questions concernant la transmission et les rapports actuels en Mandoul : (i) étant donné qu'il y a eu 6 cas rapportés en 2018 et 11 en 2019, qu'est-ce qu'il indique sur la transmission sous-jacente ? ii) dans quelle mesure les nouvelles interventions de lutte antivectorielle et de dépistage passif amélioré mis en œuvre en 2014 et 2015, sont-elles été efficaces? iii) quand pouvons-nous espérer à observer zéro cas rapporté? iv) quand faut-il arrêter le dépistage actif et la lutte antivectorielle pour limiter le risque de résurgence de l'infection?

Représenter la biologie de transmission entre les humains et les glossines, nous avons précédemment développé un modèle de transmission mécanique, ajusté aux données entre 2000-2013 qui suggère que la transmission a été interrompue d'ici 2015. La présente étude décrit améliorations du modèle pour : 1. Évaluer si l'élimination de la transmission a déjà été atteint malgré le faible niveau de notification des cas; 2. quantifier le rôle de des interventions intensifiées dans la réduction de la transmission ; et 3. prédire la trajectoire de gTHA à Mandoul pour la prochaine décennie sous différentes stratégies

#### Méthodes

Notre précédent modèle de transmission gTHA pour Mandoul a été mis à jour en utilisant des données de cas humains et une série d'améliorations du modèle. Ceux-ci incluent comment la spécificité diagnostique est incorporée dans le modèle et les améliorations apportées à la méthode d'ajustement (variance accrue dans la déclaration des cas observés et comment la sous-déclaration et les améliorations du dépistage passif sont prises en compte). Une comparaison côte à côte de l'ajustement aux données de cas a été effectuée entre les des modèles.

Nous avons utilisé les données de cas humains (annuels) de l'Atlas de THA de OMS (2000-2018) et de la PNLTHA (2019) pour comparer notre modèle aux données. Nous utilisons les données sur la stadification de la maladie (maladie à un stade précoce ou tardif) lorsqu'elles sont disponibles.

1. Premièrement, nous avons évalué les ajustements du modèle précédent (à l'aide des données de 2000-2013) et leurs projections pour évaluer la qualité du modèle à prévoir des cas (2014-2019).
2. Deuxièmement, nous avons mis à jour le modèle lui-même et les procédures d'ajustement pour voir si nous pouvions obtenir de meilleurs ajustements (à 2000-2013) grâce aux améliorations techniques seulement. Nous avons de nouveau comparé les prévisions aux données de 2014-2019.
3. Nous avons utilisé le modèle mis à jour ajusté à l'ensemble des données (2000-2019) pour améliorer les prévisions futures (2020) et pour estimer l'impact de la lutte antivectorielle et du dépistage passif amélioré.
4. Enfin, nous avons utilisé le modèle nouvellement ajusté pour faire des projections futures.

## Résultats

1. Notre modèle précédent était légèrement plus optimiste quant à l'absence de rapports de cas au cours des dernières années, mais il a plutôt bien saisi les tendances. Dans l'ensemble, les intervalles crédibles et de prédiction (les boîtes à moustache montrent la plage de prédiction) étaient petits et ne saisissent pas toutes les variations observées dans les rapports. Voir la figure 1.
2. Le nouveau modèle, qui est ajusté aux données de 2000 à 2013, produit des intervalles crédibles et de prédiction plus larges (plus grandes boîtes à moustache) pour l'ensemble de la période 2000-2019 et couvre donc mieux les données. Les tendances moyennes sont assez semblables au modèle précédent, mais nous faisons mieux pour prédire les rapports récents de cas de faible niveau mais non nuls grâce à nos intervalles de prédiction plus importants et notre utilisation de la spécificité imparfaite dans l'algorithme de dépistage actif. En utilisant ce modèle, nous ne correspondons pas très bien à la stadification active des cas (cas annuels rapportés à chaque stade), mais nous avons fait beaucoup mieux pour faire correspondre le nombre total de cas actifs. Voir la figure 1.
3. Le modèle mis à jour adapté à toutes les données (2000-2019) correspond bien aux tendances des données de cas (voir la figure 1) et a été utilisé pour estimer la réduction pour toute la concentration géographique de la réduction de tsé-tsé (au lieu d'utiliser la réduction mesurée par densité de piège apparente) - estimée à 97.6% (intervalle de confiance (IC) à 95%: 90.2-98.8%) - et l'amélioration du taux de détection passive (qui n'a pas pu être quantifiée directement) - estimée à une amélioration de 2.10 fois (95% IC: 1.18-4.09) pour le stade 1 et une amélioration de 1.52 fois (95% IC: 1.04-9.25) pour le stade 2. Nous estimons également que la spécificité de l'algorithme du dépistage actif actuel est de 99.93% (IC à 95% : 99.91-99.95%) et suggèrent que >94% des cas actifs en 2017-2019 auraient pu être de faux positifs.

Nous avons également utilisé la modélisation « contrefactuelle » pour calculer le rôle relatif des différents types d'intervention dans la réduction de la transmission en Mandoul - c'est-à-dire que nous demandons « qu'est ce que nous aurions prévu si la lutte antivectorielle et/ou le dépistage passif amélioré n'avaient pas été mises en œuvre? ». Les résultats sont indiqués aux tableaux 1 et 2.

Nous estimons que la transmission a probablement été interrompue en Mandoul en 2015 (95% 2015-2016) et depuis lors, les interventions médicales ont détecté des individus précédemment infectés. Nous prévoyons que les rapports de cas de faible niveau se poursuivront en raison d'une spécificité imparfaite à moins que l'algorithme ne soit modifié.

4. Des projections futures ont été réalisées pour examiner l'impact des nouveaux tests de confirmation sur les personnes traitées ainsi que la couverture différente du dépistage et de l'arrêt des interventions (Figure 3). Une spécificité imparfaite, bien que élevée à ~ 99,93%, devrait encore conduire à un petit nombre de rapports de faux positifs chaque année de dépistage actif (voir encadrés gris). Si des tests de confirmation sont effectués pour la surveillance (à l'aide de la trypanolyse ou similaire), il serait plus facile de comprendre si la véritable infection persiste et de prendre des décisions solides sur l'arrêt. Les simulations actuelles suggèrent que l'arrêt du dépistage actif et de la lutte antivectorielle ne conduira probablement pas à une résurgence, mais nous menons des travaux en cours pour tester les résultats si la population de glossines rebondit.

En outre, l'OMS peut exiger un dépistage actif continu pour vérifier l'élimination de la transmission.

5. Un autre paramètre estimé était le nombre de reproduction de base,  $R_0$ , qui est une mesure du potentiel de propagation de l'infection. Ici, le  $R_0$  a été estimé dans le foyer de Mandoul à 1,06 (un intervalle de confiance à 95 %: 1,04-1,10) en l'absence de toutes les interventions autres que le dépistage passif de base. Cette valeur est comparable aux estimations pour d'autres foyers de gTHA qui ont été quantifiés - avec une valeur ne dépassant que légèrement le seuil critique de un, qui est nécessaire pour maintenir des niveaux endémiques d'infection

## Conclusions

Dans cette étude, nous avons utilisé un modèle de transmission mathématique de gTHA pour mettre à jour les prédictions précédentes pour la voie à l'élimination en Mandoul, Tchad. Cette étude a servi à plusieurs fins, y compris une critique des travaux de modélisation précédents, une démonstration des améliorations apportées au modèle mis à jour à l'aide d'une étape de validation de censure, et l'utilisation des données des nouvelles années pour améliorer davantage le modèle mis à jour ajusté à faire des projections. Grâce à l'ajustement du paramètre de réduction de tsé-tsé et des paramètres d'amélioration du dépistage actif, nous avons pu estimer ces valeurs et nous avons constaté que notre hypothèse antérieure d'un doublement du taux de détection passive du stade 1 semble approprié, le taux de détection passive du stade 2 était plus faible (amélioration de 1,52 fois) et une réduction présumée de 97,6 % de tsé-tsé pour être similaire à celle mesurée par la densité apparente de piège dans le champ.

Nous concluons que, conformément à notre article précédent, la transmission est probablement déjà interrompue en Mandoul, et maintenant nous suggérons qu'une proportion importante de cas actifs nouvellement détectés sont de faux positifs en raison du grand nombre de personnes examinées et d'un algorithme diagnostique imparfait. Nous recommandons que, si les quelques cas restants rapportés sont confirmés par des mesures supplémentaires (comme la trypanolyse), aucun rapport de cas peut se produire sous peu et pourrait être utilisé pour guider soigneusement l'arrêt des activités du dépistage actif et de la lutte antivectorielle si le dépistage passif reste forte.

La couverture du dépistage a été élevée à Mandoul ces dernières années, ce qui a été important pour le succès de la réduction de la transmission dans le foyer, ainsi que pour fournir des informations précieuses sur la probabilité d'élimination de la transmission. L'OMS n'a pas confirmé comment l'élimination de la transmission serait certifiée pour un foyer ou un pays, même si nous pensons que la couverture observée à ce jour devrait étayer une évaluation future de cela. L'augmentation de la couverture des populations qui ont précédemment refusé de participer au dépistage (comme les pêcheurs et les chasseurs) pourrait améliorer nos connaissances sur l'infection restante dans le foyer, et conduire à une cessation sans risque des interventions plus tôt, mais nous ne pensons pas que ces groupes sont actuellement contribuer à la transmission.

	Transmission 2013–2015	Transmission 2013–2019
La réduction totale (%)	100.0 (99.6–100.0)	100.0 (100.0–100.0)
% de la réduction attribuée au DA et au DP de base	18.8 (12.2–26.2)	39.9 (26.4–52.9)
% de la réduction attribué à l'augmentation du DP	6.0 (1.2–19.6)	26.0 (8.4–45.2)
% de la réduction attribué à la LAV	74.5 (57.6–85.3)	33.8 (13.8–60.0)

Tableau 1. La réduction en pourcentage estimée de la transmission pour chaque intervention depuis le début de la stratégie améliorée. Les attributions à chaque stratégie sont basées sur des simulations de stratégie contrefactuelles. Les médianes sont données avec d'intervalles crédibles à 95% entre parenthèses. DA=dépistage actif, DP=dépistage passif et LAV=lutte antivectorielle.

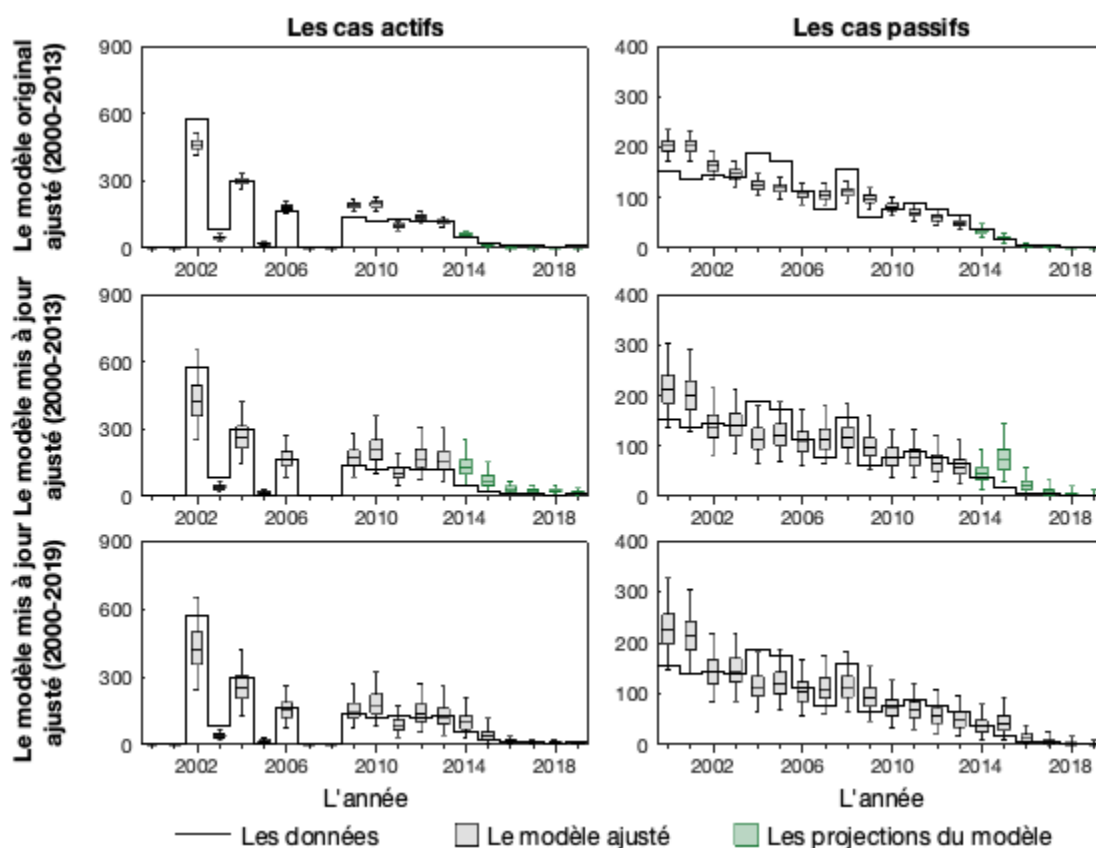


Figure 1. **Comparaison des sorties de modèles précédentes et nouvelles.** Cette figure montre les résultats de l'ajustement aux données de cas de (A) 2000–2013 à l'aide du modèle précédent, (B) 2000–2013 à l'aide du nouveau modèle et (C) 2000–2019 à l'aide du nouveau modèle. Les lignes noires solides affichent les données de cas. Les boîtes grises à moustache indiquent des années d'ajustements de modèle (médiane pour la ligne centrale et intervalles crédibles de 95 % pour les moustaches) et les boîtes vertes à moustache indiquent les projections de modèles basées sur une couverture de dépistage active connue.

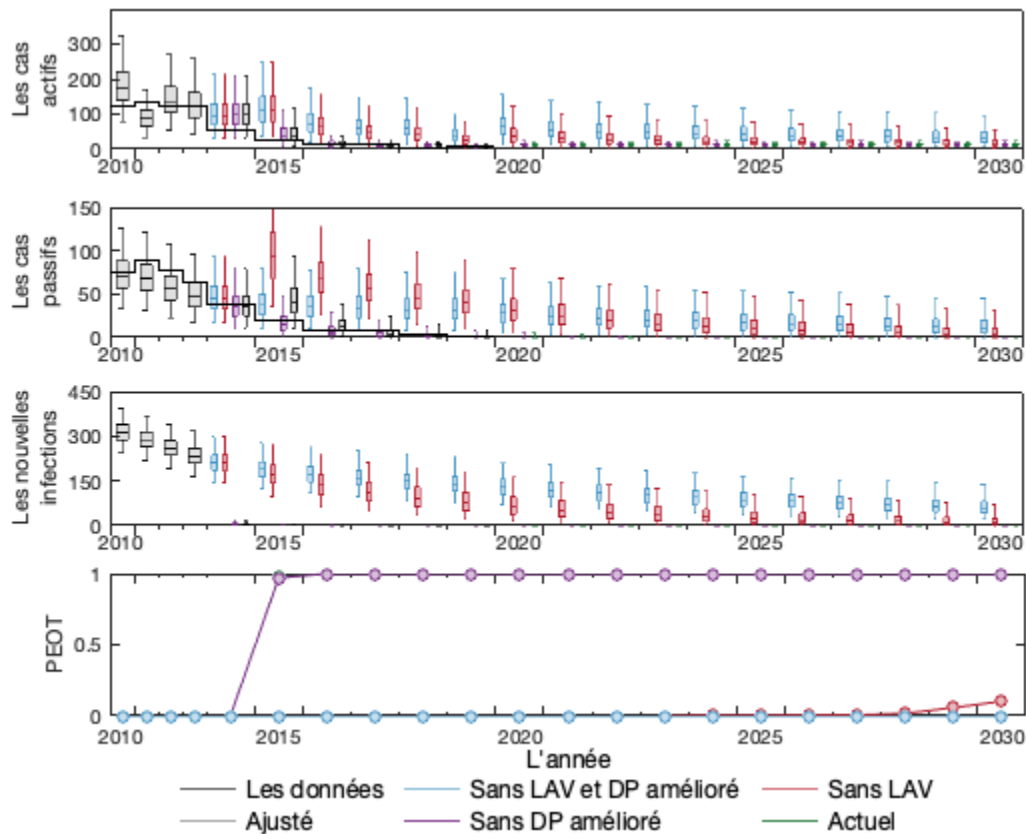


Figure 2. **Les prévisions de stratégie contrefactuelle de 2013-2030.** La première et la deuxième ligne montrent les données de cas actifs et passifs comme une ligne noire solide, avec les boîtes à moustache remplies de gris indiquent la médiane (ligne centrale) et les intervalles crédibles de 50% (bords des boîtes) et de 95% (les moustaches) pour le modèle ajusté mis à jour (2000-2019). Les scénarios contrefactuels (SCF) sont présentés à partir de 2014 dans d'autres couleurs. Les boîtes bleues indiquent les SCF dans lesquels aucune amélioration de la lutte antivectorielle (VC) ou du dépistage passif (DP) n'ont été apportées. Les boîtes rouges indiquent les SCF dans lesquels la LAV n'a pas été déployé mais le DP amélioré a commencé en 2015. Les boîtes violettes indiquent les SCF où la LAV a été déployé en 2014, mais le DP amélioré n'a pas commencé en 2015. À partir de 2020, les projections sont exécutées sous l'hypothèse d'un DA moyen. La stratégie actuelle change des boîtes grises aux boîtes vertes pour refléter qu'il s'agit d'une projection plutôt que d'un ajustement. La troisième ligne montre les nouvelles infections présumées dans chaque scénario, et la dernière ligne donne la probabilité calculée d'élimination de la transmission (EOT) par chaque année pour les différents scénarios.

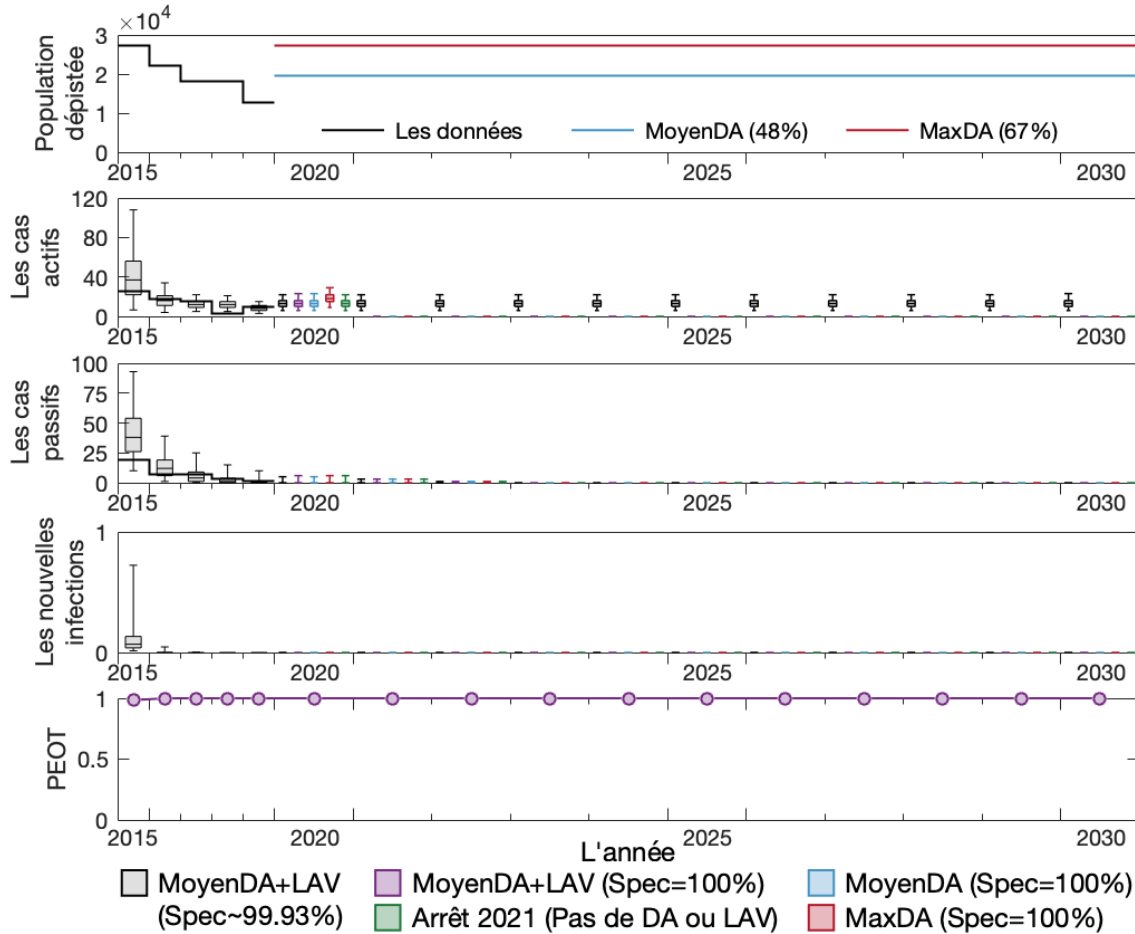


Figure 3. **Cinq prévisions de stratégie future 2020-2030.** La première ligne montre les hypothèses concernant le nombre de personnes dépistées dans le futur sous une couverture moyenne de dépistage actif (DA) des 5 dernières années (48%) ou une couverture maximale de DA (67%). Les deuxième et troisième rangées montrent les données des cas actifs et passifs sous la forme d'une ligne noire continue, avec des cases grises et des graphiques à moustaches indiquant les intervalles crédibles médiane (ligne centrale), 50% (bords de boîte) et 95% (moustaches) pour l'ajustement du modèle mis à jour (2015-2019). Cinq stratégies futures différentes de 2020-2030 sont présentées sous forme de cases de couleurs différentes. Toutes les simulations supposent que le dépistage passif (DP) reste au niveau estimé pour 2019 et se poursuit indéfiniment. La stratégie de base, MoyenAS (imparfait) + LAV, est indiquée par des cases grises: cela représente la poursuite du DA à la couverture moyenne et la poursuite de la mise en œuvre de la lutte antivectorielle (LAV). Dans le cadre de cette stratégie, nous supposons que les cas continueront à être diagnostiqués grâce à l'algorithme, y compris les suspects sérologiques forts. Les autres cases colorées ont toutes des algorithmes 100% spécifiques à partir de 2021. Les cases bleues ont un DA moyen et un LAV continu, les cases rouges ont un DA moyen, mais arrêt LAV, les cases vertes ont un DA maximum, mais arrêt LAV et enfin, les cases violettes ont seulement DP 2021. Dans tous les cas, la dynamique des cas passifs est pratiquement la même et il n'y a pas de transmission pendant 2020-2030.

### Remerciements

PNLTHA du Tchad, OMS pour les données