

# Aperçu:

## Une évaluation de la modélisation des risques à court et moyen terme d'interruptions de programme pour la trypanosomiase humaine africaine *gambiense* en RDC

Ching-I Huang<sup>1,2</sup>, Ronald E Crump<sup>1,2,3</sup>, Emily H Crowley<sup>1,2</sup>, Andrew Hope<sup>4</sup>, Paul R Bessell<sup>5</sup>, Chansy Shampa<sup>6</sup>, Erick Mwamba Miaka<sup>6</sup>, Kat S Rock<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Zeeman Institute for System Biology and Infectious Disease Epidemiology Research, The University of Warwick, Coventry, U.K.

<sup>2</sup> Mathematics Institute, The University of Warwick, Coventry, U.K.

<sup>3</sup> The School of Life Sciences, The University of Warwick, Coventry, U.K.

<sup>4</sup> Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM), Liverpool, U.K.

<sup>5</sup> Epi Interventions, Edinburgh, U.K.

<sup>6</sup> Programme National de Lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine (PNLTHA), Kinshasa, D.R.C.

### Abstrait

La trypanosomiase humaine africaine *gambiense* (THAg) est une maladie tropicale négligée et mortelle transmise par des vecteurs présente en Afrique de l'Ouest et du Centre qui a pour objectif d'élimination de la transmission (EdT) d'ici 2030. À la lumière de la récente pandémie mondiale, il est important de quantifier l'impact que les interruptions imprévues des activités du programme peuvent avoir sur la réalisation de l'EdT. Nous avons utilisé un modèle de THAg précédemment développé et ajusté aux données de la République Démocratique du Congo (RDC), un pays avec le fardeau de morbidité mondiale la plus élevée, pour explorer comment les interruptions des activités d'intervention, dues à par exemple COVID-19, Ebola ou l'instabilité politique, pourraient avoir un impact sur les progrès vers l'EdT. Nous avons simulé la dynamique de la transmission et des rapports de cas dans 38 zones de santé de l'ancienne province du Bandundu sous six scénarios d'interruption d'une durée de neuf ou 21 mois. Les scénarios d'interruption incluent tous l'arrêt du dépistage actif (DA), et certains incluent également une réduction des taux de détection passive et un retard ou une suspension des déploiements de la lutte antivectorielle (LAV). Nos résultats indiquent que, même dans le scénario d'interruption de 21 mois le plus extrême, l'EdT ne devrait pas être retardé de plus d'une année supplémentaire par rapport à la durée de l'interruption. Si les déploiements de LAV existants se poursuivent, nous prévoyons un impact marginal sur l'année de l'EdT même lorsque les activités de DA et DP sont interrompues. Si le DP reste pleinement fonctionnel, nous pensons que le délai de l'EdT sera plus court, mais cela dépend de la force du DP dans chaque zone de santé. Nous prévoyons une augmentation prononcée du fardeau supplémentaire de la maladie du THAg (morbidité et mortalité) dans de nombreuses zones de santé lorsque le DA et DP est interrompu par rapport à l'interruption du DA seul. La capacité à poursuivre la LAV existante pendant l'interruption de l'activité médicale devrait également éviter une proportion modérée du fardeau de la morbidité.

## Introduction

Bien que la pandémie de COVID-19 ait provoqué une perturbation généralisée de nombreux programmes de lutte contre les maladies infectieuses, il existe également une série d'autres facteurs qui continuent de risquer d'interrompre les programmes, notamment d'autres épidémies, par exemple Ebola, choléra, fièvre jaune et rougeole et le potentiel d'instabilité politique. Dans cette étude, nous examinons l'impact des interruptions dues à des facteurs externes sur le programme d'élimination de la trypanosomose humaine africaine *gambiense* (THAg, maladie du sommeil) de la République Démocratique du Congo (RDC), un pays qui a le fardeau de morbidité mondiale la plus élevée. Nous utilisons notre modèle THAg précédemment ajusté pour simuler comment la dynamique de transmission pourrait être affectée par la perturbation des interventions médicales et (le cas échéant) des activités de lutte antivectorielle (LAV) dans 38 zones de santé de l'ancienne province de Bandundu. Pour chacun des six scénarios d'interruption, nous utilisons le modèle pour prévoir le nombre de cas et les années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI) ainsi que pour estimer les années attendues et les probabilités d'élimination de la transmission (EdT). Cette analyse fournit un aperçu inestimable de l'impact que les interruptions, quelle que soit leur nature, pourraient avoir sur le fardeau, le rapport des cas et l'EdT du THAg en RDC.

## Méthodes

### Modèle

Nous avons utilisé notre modèle THAg mécaniste et déterministe, précédemment ajusté au niveau de la zone de santé [1], pour effectuer des projections selon six scénarios d'interruption, qui ont été comparés à un scénario de référence (base) dans 38 zones de santé de l'ancienne province de Bandundu. Les résultats du modèle comprennent les cas actifs et passifs prévus annuellement, le nombre de nouvelles infections chaque année et les AVCIs annuels qui sont une mesure de le fardeau de morbidité.

### Scénario de référence/ la base (aucune interruption)

Le scénario de référence (base) représente les plans d'intervention pour la zone de santé en l'absence d'interruptions. Pour les zones de santé sans LAV antérieurs ou plans futurs, la stratégie de référence utilisée était Moyen DA représentant une couverture moyenne de dépistage actif (DA) avec le nombre moyen de personnes dépistées dans chaque zone de santé calculé en utilisant données d'OMS Atlas THA de 2014 à 2016 et données du DA de PNLTHA-RDC de 2017 à 2018. Pour les zones de santé avec des plans de LAV antérieurs ou futurs, la stratégie de base est *Moyen DA+LAV*. Toutes les zones de santé ont été supposées avoir un dépistage passif (DP) dans les établissements de santé fixes avec des taux de détection déduits par ajustement aux données historiques (2000–2016).

### Scénarios d'interruption

Nous avons considéré deux durées différentes d'interruption des activités THAg en RDC sur la base de la récente pandémie de COVID-19 (voir Figure 1 pour plus de détails). Les scénarios commencent à partir d'avril 2020, coïncidant avec l'annonce faite par le gouvernement d'un verrouillage national et d'une interdiction de voyager faite le 28 mars 2020, jusqu'à la fin de 2020 (9 mois) ou 2021 (21 mois). Nous avons pris en compte trois catégories de restrictions avec différents niveaux d'impact sur les interventions en cours:

1. *Pas de DA* - Suspension de DA
2. *Pas de DA et DP réduit* - Suspension de DA et réduction du taux de DP en raison de la capacité

limitée des établissements de santé ou des niveaux réduits de patients THAg se présentant d'eux-mêmes dans les établissements

3. *Pas de DA ni de LAV et DP réduit* - Suspension de DA, taux de détection de DP réduit et aucun déploiement de LAV (si en cours ou prévu)

Nous avons supposé que DA s'est poursuivie comme prévu entre janvier et mars 2020 et, par conséquent, la couverture de DA en 2020 représente un quart de la stratégie de référence. L'interruption de DP est supposée être partielle et nous avons donc réduit les taux de détection de DP au niveau d'après 1998 pour les scénarios dans lesquels DP est interrompue. Pour les zones de santé qui avaient LAV avant la période d'interruption, nous supposons que les déploiements prévus pour juillet 2020 sont suspendus dans le scénario de 9 mois sans LAV, et les déploiements prévus pour juillet 2020, janvier 2021 et juillet 2021 sont suspendus dans le scénario de 21 mois sans LAV. Dans les régions où le déploiement de LAV est prévu en 2020 ou 2021, nous avons supposé que les déploiements seraient suspendus jusqu'en juillet 2021 et juillet 2022, pour les scénarios de 9 et 21 mois, respectivement.

## Résultats

### Zone de santé sans LAV antérieure ou prévue: Mosango

Nous avons sélectionné Mosango, en tant que zone de santé sans LAV antérieure ou prévue, pour illustrer l'impact des scénarios d'interruption de 9 et 21 mois sur le nombre de cas actifs et passifs, les AVCIs, la probabilité d'EdT d'ici 2030 (PEdT) et l'année prévue d'EdT (AEdT). Nous avons mis en évidence nos principales conclusions pour Mosango ci-dessous:

1. **Scénario d'interruption *pas de DA***: Le nombre de cas passifs et de nouvelles infections augmente légèrement pendant et après la période d'interruption. Le modèle prédit une moyenne de 35,2 et 76,3 AVCIs supplémentaires accumulées au cours des dix prochaines années dans les scénarios d'interruption de 9 et 21 mois (Figure 2). Le AEdT médian estimé reste le même entre les scénarios "Pas de DA" et de base, mais le PEdT devrait être abaissé de 2,7 et 5,9% lorsque DA est interrompu de 9 et 21 mois, respectivement.
2. **Scénario d'interruption *pas de DA et DP réduit***: Le modèle prévoit un plus grand nombre de cas actifs et passifs et de nouvelles infections après l'interruption que dans le scénario "Pas de DA". Ce scénario pourrait également entraîner une augmentation des AVCIs accumulées d'environ 2 fois par rapport à l'interruption de DA seule (61,4 et 152,7 AVCIs, 9 et 21 mois, respectivement). Cela met en évidence l'importance de la DP dans la gestion du fardeau de la maladie en l'absence de LAV. Le retard du AEdT médian ne se produit que dans le scénario d'interruption de 21 mois pour Mosango (délai d'un an). Le modèle prédit une réduction de 4,6 et 11,2% du PEdT d'ici 2030 pour les interruptions de 9 et 21 mois, respectivement.

### Zone de santé avec LAV existant: Kwamouth

Nous avons sélectionné Kwamouth, en tant que zone de santé avec LAV existante, pour illustrer l'impact des scénarios d'interruption de 9 et 21 mois sur le nombre de cas actifs et passifs, AVCIs, PEdT et AEdT. Nous avons mis en évidence nos principales conclusions pour Kwamouth ci-dessous:

1. **Scénario d'interruption *pas de DA***: Le modèle prédit que si le DA est interrompu, il y a très peu de nouvelles infections supplémentaires ( $< 1$ ) et un impact limité sur la PEdT. Les AVCIs supplémentaires accumulés au cours des dix prochaines années sont de 160,4 et 268,8, pour des périodes d'interruption de 9 et 21 mois, respectivement, ce qui est supérieur par rapport aux 35,2 et 76,3 AVCIs supplémentaires accumulés (9 et 21 mois, respectivement) à Mosango. Cependant, l'augmentation, en pourcentage du total des AVCIs dans le cadre du scénario de

base, sont inférieures à Kwamouth par rapport à Mosango en raison de la LAV existante et continue. (Figure 3).

2. **Scénario d'interruption *pas de DA et DP réduit***: Comme dans le scénario ci-dessus, les réductions des interventions médicales entraînent très peu de nouvelles infections supplémentaires ( $< 1$ ) et un impact limité sur la PEdT (réduite jusqu'à 20,4% en 2021 uniquement). Les scénarios *pas de DA et DP réduit* est prévu de s'accumuler 365,9 et 727,5 AVCIs supplémentaires en 2020–2030, pour des périodes d'interruption de 9 et 21 mois, respectivement, ce qui est supérieur par rapport aux 61,4 et 152,7 AVCIs supplémentaires accumulés (9 et 21 mois, respectivement) à Mosango. Cependant, l'augmentation, en pourcentage du total des AVCIs dans le cadre du scénario de base, sont inférieures à Kwamouth par rapport à Mosango en raison de la LAV existante et continue. (Figure 3).
3. **Scénario d'interruption *pas de DA ni de LAV et DP réduit***: Les nouvelles infections ne tombent pas aussi rapidement dans ce scénario par rapport à la base ou à d'autres scénarios d'interruption où LAV continue. Le modèle prédit également une augmentation substantielle des nouvelles infections (11,4 et 36,2 cumulés sur 2020-2024). Cela s'explique par le fait qu'il n'y a eu que deux séries de déploiements de LAV à Kwamouth avant le début des interruptions. Par conséquent, une petite, mais non nulle, population de tsé-tsé restante et peut rebondir, et provoquer de nouvelles infections chez l'homme pendant que les déploiements de LAV sont interrompus. Les courbes PEdT décalées montrent que la zone de santé de Kwamouth devrait être en mesure d'atteindre l'EdT dans les deux ans suivant la reprise de la LAV et les délais moyens estimés jusqu'à AEdT sont égaux à la durée des interruptions (c'est-à-dire un an pour une interruption de 9 mois et deux ans pour une interruption de 21 mois).

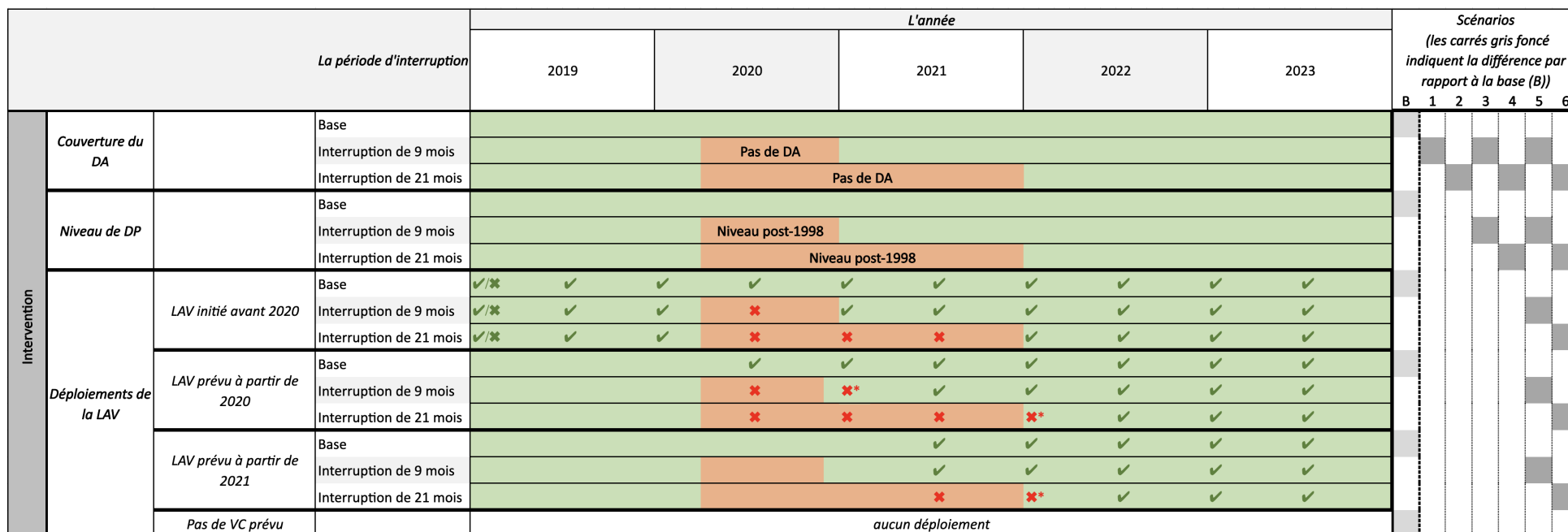
Dans les 38 zones de santé de l'ancienne province de Bandundu, nous montrons l'impact prévu des trois types d'interruption d'une durée de 9 ou 21 mois sur l'année prévue d'EdT (Figure 4). Il existe plusieurs zones de santé à faible incidence où il pourrait n'y avoir aucun délai à AEdT (en moyenne) même pour des interruptions de 21 mois, et pour les zones de santé "les pires cas", nous prévoyons un délai à EdT serait de deux ans (similaire au délai d'interruption).

## Conclusion

Dans cette étude, nous avons simulé six scénarios d'interruption du programme d'élimination de la THAg en RDC pour prédire l'impact sur le rapport des cas, le fardeau et l'EdT pour les zones de santé de l'ancienne province de Bandundu. Nous avons prédit que l'EdT pourrait être retardé d'un maximum de la durée des interruptions dans les pires scénarios considérés (c'est-à-dire Pas de DA et taux de détection réduit dans DP pour la période d'interruption, et, si une zone de santé avait eu des LAV antérieurs or planifié, une interruption des déploiements de LAV). Cependant, les AVCIs supplémentaires accumulés en raison des interruptions varient de  $< 0,1$  à 1069,3% par rapport à la base (aucune interruption) en fonction de l'endémicité, de la force et de la couverture des interventions médicales, et de l'historique de LAV de la zone de santé.

Cette analyse a également identifié que l'interruption de la LAV a un impact direct à court terme sur l'EdT car la mise en œuvre de la LAV devrait réduire la population de glossines et donc diminuer considérablement la transmission de la THAg des glossines aux humains. Nous avons également constaté qu'une réduction du taux de détection de DP (scénarios incluant " DP réduit") introduisait généralement plus de AVCIs (fardeau de la maladie) par rapport à l'interruption de LAV pour les zones de santé où LAV avait été précédemment déployée. En résumé, cette étude de modélisation indique que le programme d'élimination de la THAg est assez robuste aux chocs courts si les activités peuvent reprendre par la suite. Nous pensons que cela est dû en grande partie à la lenteur de la progression de l'infection THAg, cependant, on prévoit un fardeau de morbidité supplémentaire avec les interruptions, et plus l'interruption est longue et moins il y a d'interventions pendant l'interruption,

plus on s'attend à accumuler le nombre de AVCIs.



9

Figure 1: Diagramme de Gantt montrant le scénario de référence (base) simulée (aucune interruption) et les scénarios d'interruption. Chaque section montre les présupposés du modèle pour le moment des interruptions des différentes composantes de la stratégie (interventions). Un fond vert indique que l'intervention se déroule normalement. Un fond orange indique que l'intervention a été suspendue (dans le cas de DA ou LAV) ou réduite (dans le cas de DP). Par exemple, une interruption de 9 mois de le DA est supposée durer d'avril 2020 à décembre 2020, de même qu'un fond orange pour cette période. Le côté droit du diagramme montre comment les différents types d'interruptions sont combinés pour constituer le scénario de référence (base) et les six scénarios d'interruption. Chaque zone de santé appartient à l'une des quatre catégories, (i) il y avait la LAV existante avant 2020, (ii/iii) la LAV devait être lancée en 2020/21 ou (iv) aucune LAV n'était prévue. Pour les zones de santé avec LAV existantes ou planifiées, l'interruption est indiquée par des croix pour aucun déploiement alors qu'il y en avait un prévu dans la base. Dans ces zones de santé, il peut y avoir eu ou non des déploiements au début de 2019 - nous simulons les déploiements qui se sont produits dans des zones de santé spécifiques. Dans les régions avec des déploiements LAV existants, seuls les déploiements pendant la période d'interruption sont impactés. Cependant, pour les zones de santé prévoyant de démarrer une nouvelle intervention de LAV, nous supposons que le déploiement initial de LAV dans une nouvelle zone de santé a été repoussé d'une ou deux années complètes et que le déploiement n'a donc pas lieu immédiatement; ces déploiements manqués supplémentaires sont indiqués par des croix avec des étoiles. DA : dépistage actif ; DP : dépistage passif ; LAV : lutte antivectorielle

## References

- [1] Ronald E. Crump, Ching-I Huang, Edward S. Knock, Simon E. F. Spencer, Paul E. Brown, Erick Mwamba Miaka, Chansy Shampa, Matt J. Keeling, and Kat S. Rock. Quantifying epidemiological drivers of *gambiense* human African trypanosomiasis across the Democratic Republic of Congo. *PLOS Computational Biology*, 17:1–23, 2021.
- [2] José R. Franco, Giuliano Cecchi, Gerardo Priotto, Massimo Paone, Abdoulaye Diarra, Lise Grout, Pere P. Simarro, Weining Zhao, and Daniel Argaw. Monitoring the elimination of human African trypanosomiasis: Update to 2016. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12:e0006890, 2018.

## Acknowledgments

Les auteurs remercient le PNLTHA-RDC pour la collection originale des données, et l'OMS pour l'accès aux données (dans le cadre de l'Atlas THA de l'OMS [2]). Ce travail a été soutenu par la Fondation Bill et Melinda Gates ([www.gatesfoundation.org](http://www.gatesfoundation.org)) dans le cadre du projet Human African Trypanosomiasis Modeling and Economic Predictions for Policy (HAT MEPP) [OPP1177824 et INV-005121] (C.H, R.E.C, E.H.C, K.S.R.), par du projet TrypElim-Bandundu [OPP1155293] (A.H., P.R.B., C.S, E.M.M.), et par le NTD Modeling Consortium [OPP1184344] (K.S.R.). Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la préparation du manuscrit.

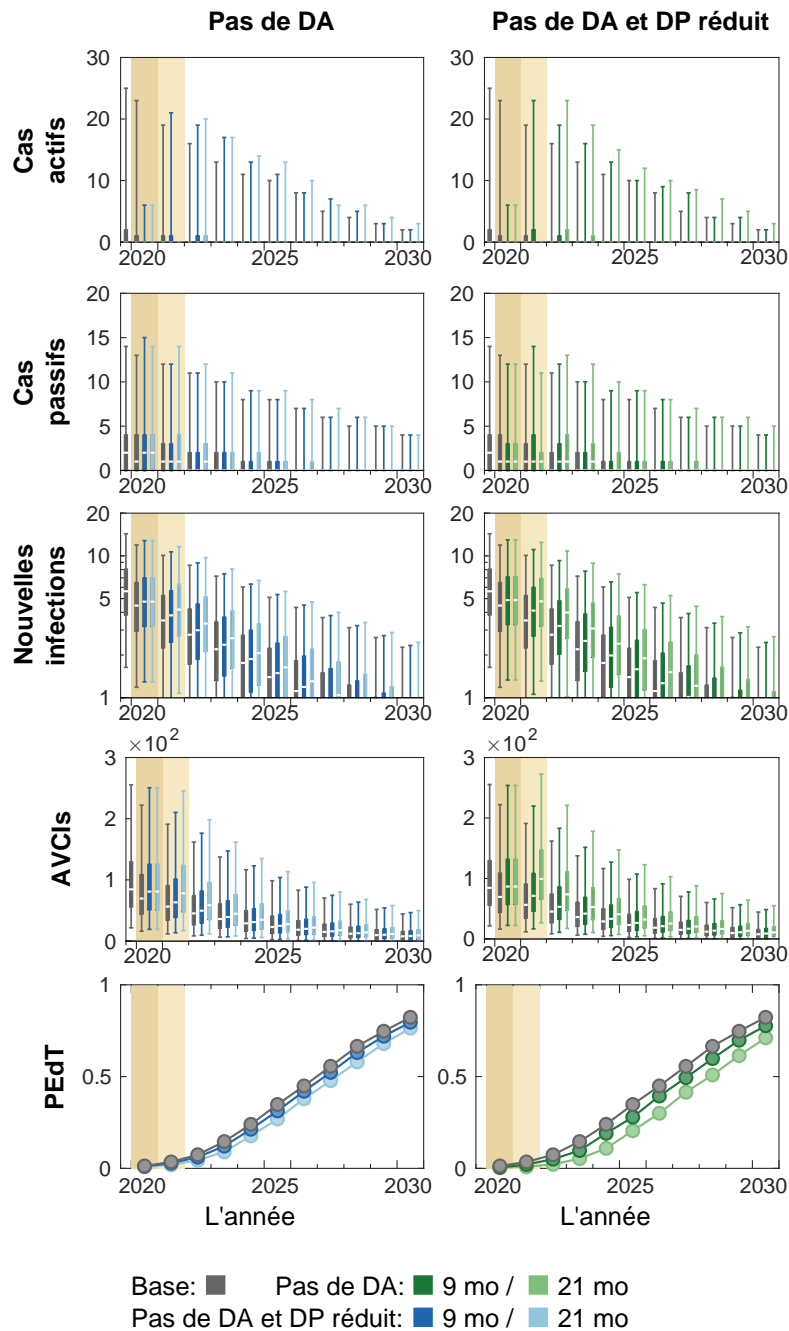


Figure 2: Série chronologique des résultats du modèle dans la zone de santé de Mosango (pas de lutte antivectorielle en cours ou planifiée) dans le cadre du scénario de référence (base) et des six scénarios d'interruption. Une année (2019) de résultats ajustés et la base projetée sont indiqués en gris. Les interruptions, indiquées par un fond coloré, sont supposées avoir lieu en avril 2020 et durer jusqu'à fin 2020 (bronzage plus foncé) ou 2021 (bronzage plus clair) dans nos simulations. Ainsi, les projections des scénarios de référence (base, gris) et d'interruption (en couleur) commencent à partir de 2020. Notez que les résultats des scénarios *pas de DA ni de LAV et DP réduit* sont identiques à *pas de DA et DP réduit* parce qu'il n'y avait pas de lutte antivectorielle (LAV) en cours ou prévue à Mosango et n'est donc pas indiqué. Il y a  $n = 10\,000$  échantillons indépendants, 10 de chacun des 1 000 échantillons indépendants des distributions a posteriori conjointes des paramètres du modèle ajusté. Les boîtes à moustaches résument les paramètres et l'incertitude d'observation. Les lignes dans les cases présentent les médianes des résultats prédits. Les limites inférieure et supérieure des cases indiquent les 25e et 75e centiles. Les valeurs minimales et maximales sont les 2,5e et 97,5e centiles et, par conséquent, les moustaches couvrent des intervalles de prédiction de 95%.

DA : dépistage actif ; DP : dépistage passif ; LAV : lutte antivectorielle ; AVCIs : années de vie ajustées sur l'incapacité ; PEdT : probabilité d'élimination de la transmission



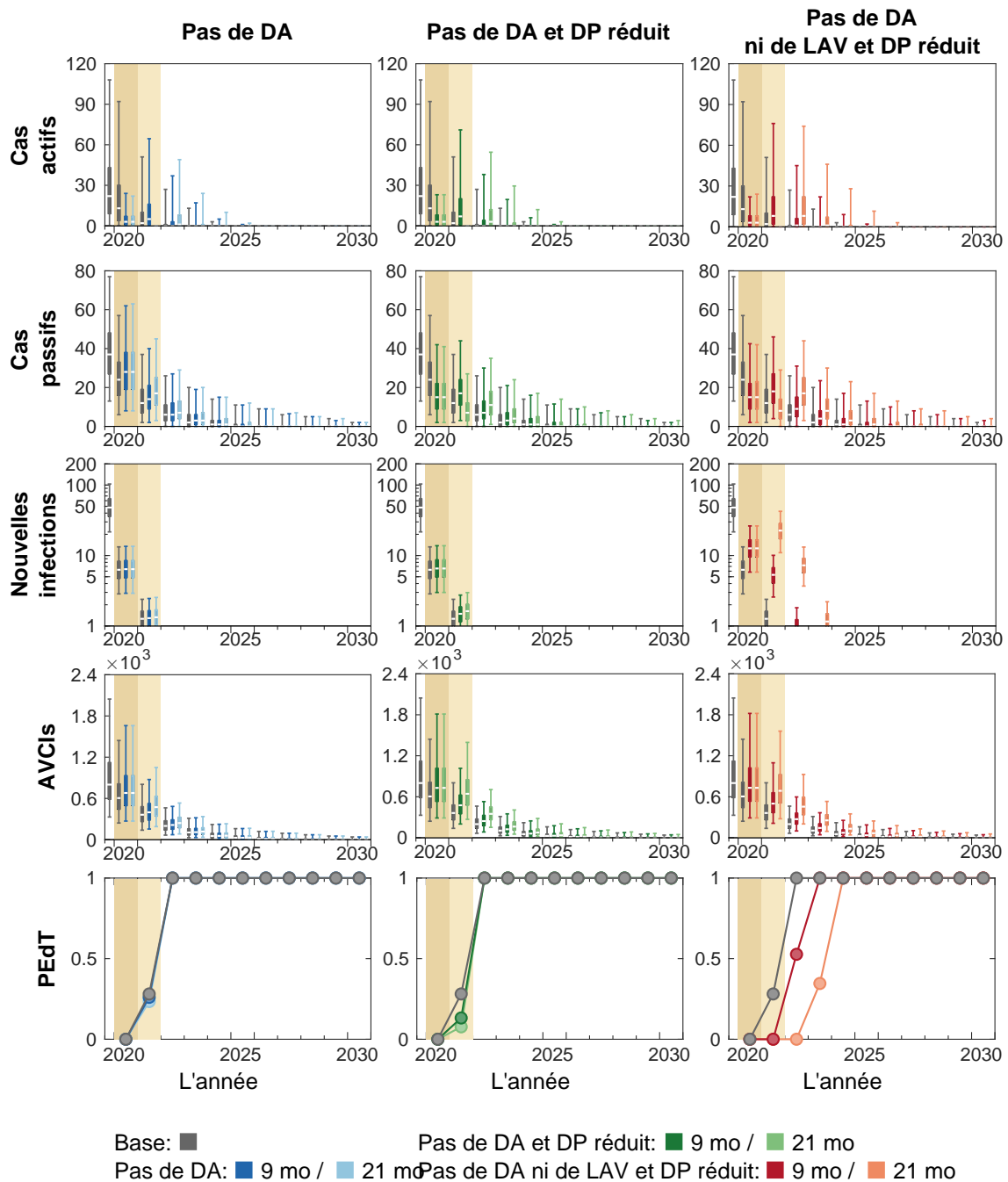


Figure 3: Série chronologique des résultats du modèle dans la zone de santé de Kwamouth (lutte antivectorielle en cours depuis 2019) dans le cadre du scénario de référence (base) et de six scénarios d'interruption. Une année (2019) de résultats ajustés et la base projetée sont indiqués en gris. Les interruptions, indiquées par un fond coloré, sont supposées avoir lieu en avril 2020 et durer jusqu'à fin 2020 (bronzage plus foncé) ou 2021 (bronzage plus clair) dans nos simulations. Ainsi, les projections des scénarios de référence (base, gris clair) et d'interruption (en couleur) commencent à partir de 2020. Il y a  $n = 10\,000$  échantillons indépendants, 10 de chacun des 1 000 échantillons indépendants des distributions a posteriori conjointes des paramètres du modèle ajusté. Les boîtes à moustaches résument les paramètres et l'incertitude d'observation. Les lignes dans les cases présentent les médianes des résultats prédits. Les limites inférieure et supérieure des cases indiquent les 25e et 75e centiles. Les valeurs minimales et maximales sont les 2,5e et 97,5e centiles et, par conséquent, les moustaches couvrent des intervalles de prédiction de 95%.

DA : dépistage actif ; DP : dépistage passif ; LAV : lutte antivectorielle ; AVCI : années de vie ajustées sur l'incapacité ; PEdT : probabilité d'élimination de la transmission

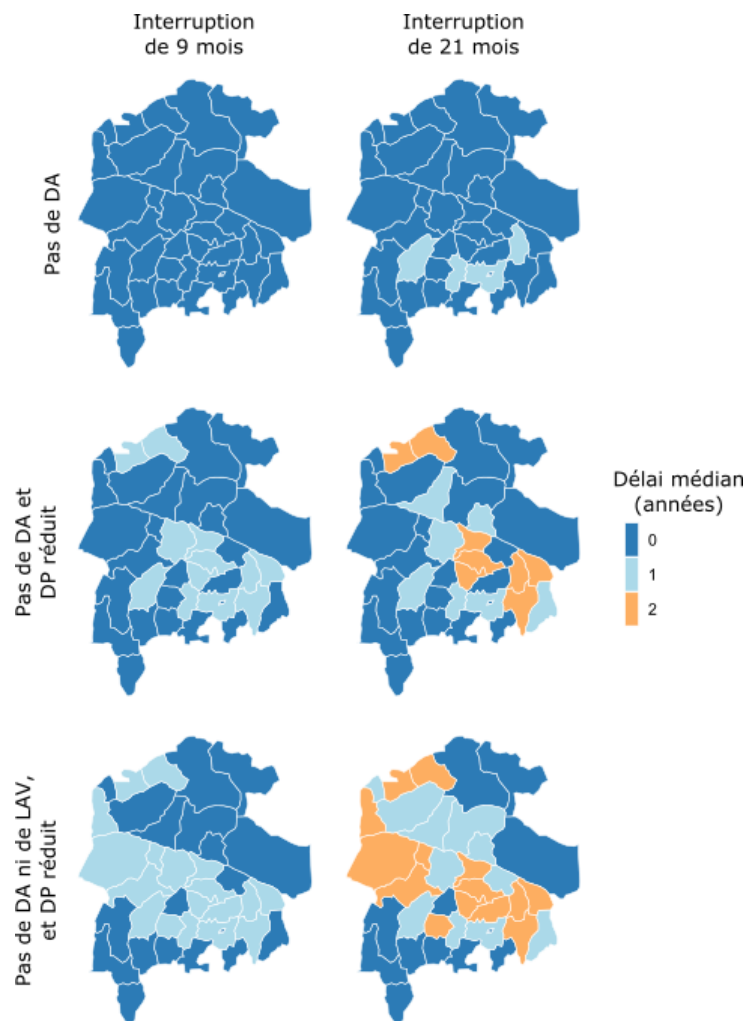


Figure 4: Délai médian de l'EdT dans l'ancienne province de Bandundu selon six scénarios d'interruption.