

Summary:
Update of transmission modelling and projections of *gambiense* human African trypanosomiasis in the Mandoul focus, Chad

Authors: 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

Objective

There are numerous questions surrounding current transmission and reporting in the Mandoul focus: (i) given there were 6 reported cases in 2018 and 11 in 2019, what does this tell us about underlying transmission? (ii) how effective were the new vector control and enhanced passive surveillance measures that were introduced in 2014 and 2015? (iii) when can we expect to observe zero cases reporting? (iv) when should active screening and vector control be stopped to limit risk of resurgence of infection?

To represent the transmission biology between humans and tsetse flies, we previously developed a transmission model, fitted to data between 2000-2013 that suggested that transmission was interrupted by 2015. The present study describes model improvements to: 1. Assess whether elimination of transmission has already been achieved despite the low level of cases; 2. quantify the role of scaled-up interventions in reducing transmission; and 3. predict the trajectory of gHAT in Mandoul for the next decade under different strategies.

Methods

Our previous gHAT transmission model for Mandoul has been updated using human case data and a series of model improvements. These include how diagnostic specificity is incorporated into the model and improvements to the fitting method (increased variance in reporting of observed cases and how underreporting and passive screening improvements are taken into account). A side-by-side comparison of the fit to case data was performed between the models.

We fitted our model to historical staged human case data from the WHO HAT Atlas (2000-2018) and PNLTHA (for 2019) aggregated by year. We used staging data (early or late stage disease) where available.

1. Firstly, we assessed the previous model fits (using 2000-2013 data) and their projections to assess how good the model was at predicting (2014-2019).
2. Secondly, we updated the model itself and fitting procedures to see if we could achieve better fits (to 2000-2013) through technical improvements alone. We compared the predictions to 2014-2019 data again.
3. We used the updated model fitted to the whole data set (2000-2019) to improve future predictions (2020 onwards) and estimated the impact of vector control and enhanced passive surveillance.
4. Finally, we used the newly fitted model to make future projections.

Results

1. Our previous model was slightly over optimistic about the lack of case reporting in the last few years, but captured the trends fairly well. Overall the credible and prediction intervals (boxes and

whiskers showing the prediction range) were small and didn't capture all the observed variation in reporting. See Figure 1.

2. The new model fitted to 2000-2013 data produces wider credible and prediction intervals (bigger boxes and whiskers) for the whole period 2000-2019 and therefore covers the data better. The average trends are quite similar to the previous model, but we do better at predicting recent low-level but non-zero case reporting through our larger prediction intervals and our use of imperfect specificity in the active screening algorithm. Using this model we didn't match active case staging (annual cases reported in each stage) very well, but we did much better at matching total active cases. See Figure 1.
3. The updated model fitted to all data (2000-2019) matches the trends in case data well (see Figure 1). The fitting included estimation of the focus-wide reduction in tsetse population (instead of using the reduction measured by **apparent** trap density) - estimated to be 97.6% (95% CI: 90.2-98.8%) - and the improvement in passive detection rate (which was unable to be quantified directly) - estimated to be a 2.10 (95% CI: 1.18-4.09) times improvement for stage 1 and a 1.52 (95% CI: 1.04-9.25) times improvement for stage 2. We also estimated the specificity of the current active screening algorithm to be 99.93% (95% CI: 99.91-99.95%) and suggest that >94% of active cases in 2017-2019 could have been false positives.

We also used "counter-factual" modelling to compute the relative role of different intervention types in reduction of transmission in Mandoul - i.e. we asked "what would we have expected if vector control and/or enhanced passive surveillance had not been implemented?". Results are shown in Table 1 and Figure 2.

We estimate that transmission was likely to have been interrupted in Mandoul during 2015 (95% 2015-2016) and since then medical interventions have been detecting previously infected individuals. We predict low level case reporting to continue due to imperfect specificity unless the algorithm is modified.

4. Future projections were performed to look at the impact of new confirmatory testing of treated individuals as well as different coverage of screening and cessation of interventions (Figure 3). Imperfect specificity, whilst high at ~99.93%, would still be expected to lead to small numbers of false positive reporting every year active screening is conducted (see grey boxes). If confirmatory testing is done for monitoring (using Trypanolysis or similar) it would be easier to understand whether true infection remains and enable robust decisions about stopping to be made. Currently simulations suggest that stopping active screening and vector control is unlikely to lead to resurgence, however we are conducting ongoing work to test the outcome if the tsetse population bounces back. Furthermore, WHO may require continued active screening to verify elimination of transmission.
5. Another estimated parameter was the basic reproduction number, R_0 , which is a measure of the potential for spreading infection. Here, the R_0 was estimated in the focus of Mandoul at 1.06 (a 95% confidence interval: 1.04-1.10) in the absence of all interventions other than basic passive screening. This value is comparable to estimates for other gHAT outbreaks that have been quantified - with the value only slightly exceeding the critical threshold of one, which is needed to maintain endemic levels of infection.

Conclusions

In this study we used a mathematical transmission model of gHAT to update previous predictions for the pathway to elimination in the Mandoul focus of Chad. This present study served several purposes including critiquing previous modelling work, demonstrating the improvements made to the updated model using a censoring validation step, and using additional years of data to further improve the updated model fit for making projections. Through fitting the tsetse reduction parameter and passive surveillance improvement parameters, we have obtained estimates of these values. Our previous assumption of a doubling of the stage 1 passive detection rate appears to have been reasonable, while the stage 2 passive detection rate was lower (1.52-fold improvement). Our inferred tsetse reduction of 97.6% is similar to that measured by apparent trap density in the field.

We conclude that, in line with our previous paper, transmission is likely already interrupted in Mandoul, and now go on to suggest that a substantial proportion of newly detected active cases are false positives due to the large number of people screened and an imperfect diagnostic algorithm. We recommend that, if the few remaining reported cases are confirmed by extra measures (such as trypanolysis), zero case reporting may occur shortly and could be used to carefully guide cessation of active screening and vector control activities if passive surveillance remains strong.

Screening coverage has been high in Mandoul in recent years which has been important for success in transmission reduction in the focus, as well as to provide valuable information on whether elimination of transmission is likely. WHO have not confirmed how elimination of transmission would be certified for a focus or a country, although we believe that the coverage seen to date should support future assessment of this. Increasing coverage of populations that have previously refused to participate in screening (such as fisherman and hunters) could improve our knowledge of remaining infection in the focus, and lead to safe cessation of interventions sooner, however we don't believe that these groups are currently contributing to transmission.

	Transmission 2013–2015	Transmission 2013–2019
Total reduction (%)	100.0 (99.6–100.0)	100.0 (100.0–100.0)
% of reduction attributed to AS and baseline PS	18.8 (12.2–26.2)	39.9 (26.4–52.9)
% of reduction attributed to enhanced PS	6.0 (1.2–19.6)	26.0 (8.4–45.2)
% of reduction attributed to VC	74.5 (57.6–85.3)	33.8 (13.8–60.0)

Table 1. **Estimated percentage reduction in transmission by intervention since intensified strategy began.** Attributions to each strategy are based on counterfactual strategy simulations. Medians are given with 95% credible intervals in brackets. AS=active screening, PS=passive surveillance and VC=vector control.

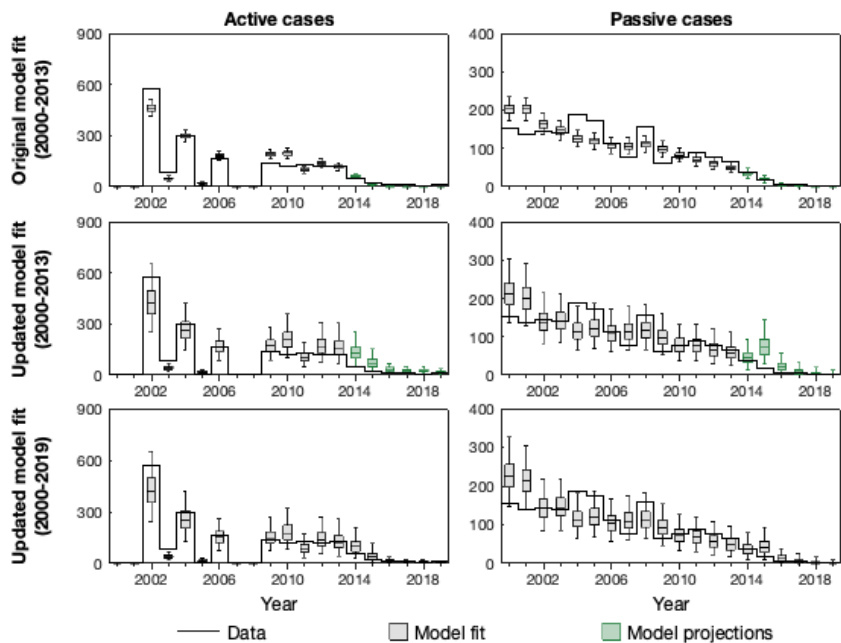


Figure 1. **Comparison of previous and new model outputs.** This figure panel shows the results of fitting to case data during (A) 2000–2013 using the previous model, (B) 2000–2013 using the new model, and (C) 2000–2019 using the new model. The solid black lines show the case data. Grey box and whiskers indicate years of model fits (median for centre line and 95% credible intervals for whiskers) and green box and whiskers denote model projections based on known active screening coverage.

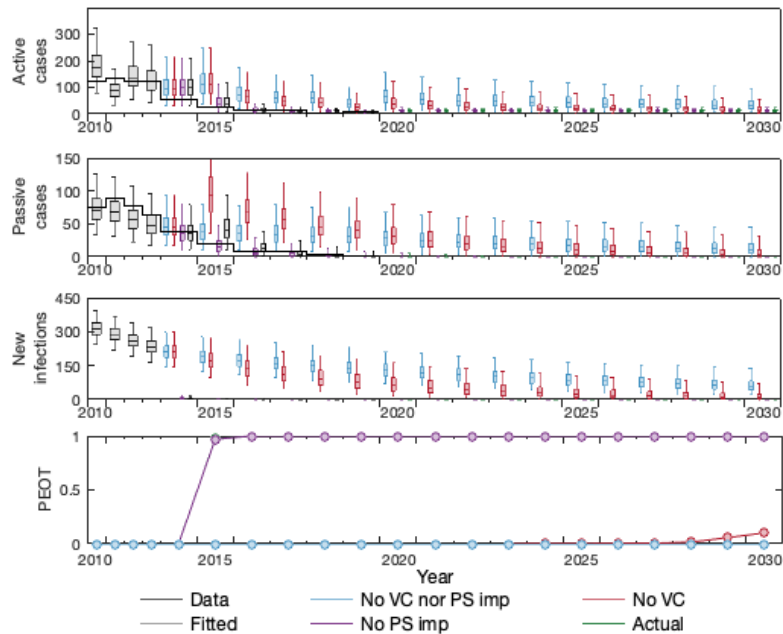


Figure 2. **Counterfactual strategy predictions 2013-2030.** The first and second rows show the active and passive case data as a solid black line, with grey-filled box and whisker plots denoting the median (centre line), 50% (box edges) and 95% (whiskers) credible intervals for the updated model fit (2000--2019). Counterfactual scenarios (CFSs) are shown from 2014 in other colours. Blue boxes denote the CFS in which no improvements to either vector control (VC) or passive surveillance (PS) were made, red boxes denote the CFS in which VC was not deployed but enhanced PS was started in 2015, and purple boxes denote the CFS where VC was deployed in 2014, but no enhanced PS was begun in 2015. From 2020 the projections are run under an assumption of mean active screening. The actual strategy switches from grey to green boxes from that year to reflect that it is a projection rather than fitted. The third row displays the inferred new infections under each scenario, and the last row gives the computed probability of elimination of transmission (EOT) by each year for the different scenarios.

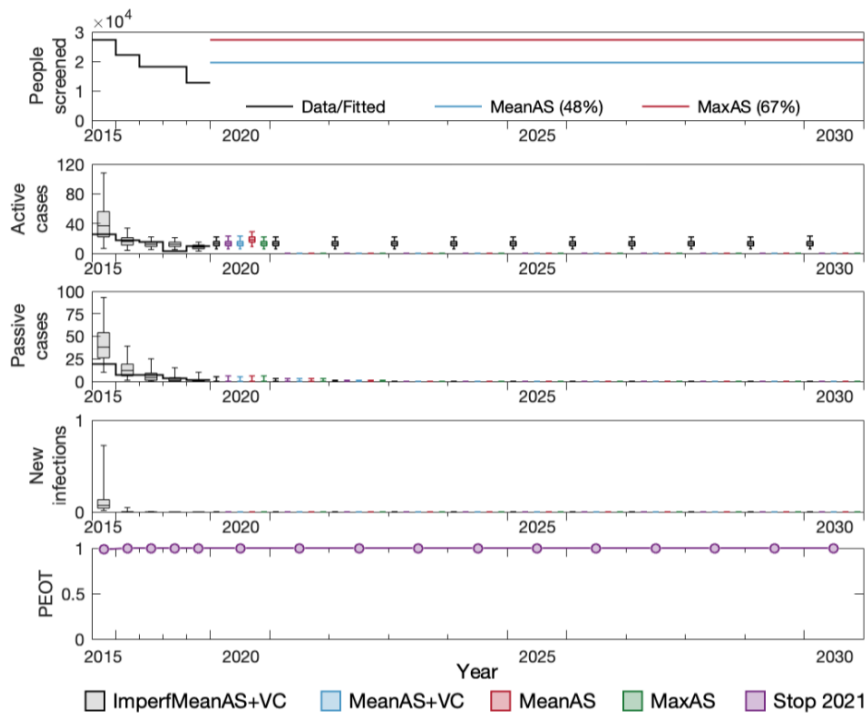


Figure 3. **Five future strategy predictions 2020-2030.** The first row shows the assumptions about the number of people screened in the future under either mean active screening (AS) coverage of the last 5 years (48%) or maximum AS coverage (67%). The second and third rows show the active and passive case data as a solid black line, with grey-filled box and whisker plots denoting the median (centre line), 50% (box edges) and 95% (whiskers) credible intervals for the updated model fit (2015-2019). Five different future strategies from 2020-2030 are shown as different colour boxes. All simulations assume passive surveillance (PS) remains at the level as estimated for 2019 and continues indefinitely. The baseline strategy, ImperfMeanAS+VC, is denoted by grey boxes: this represents continuation of AS at the mean coverage and continued implementation of vector control (VC). Under this strategy we assume that cases will continue to be diagnosed through the algorithm including strong serological suspects. The other coloured boxes all have 100% specific algorithms from 2021. Blue boxes have mean AS and continued VC, red boxes have mean AS, but stop VC, green boxes have maximum AS, but stop VC and finally, purple boxes have only PS from 2021. In all cases, passive case dynamics are virtually the same and there is no transmission during 2020-2030.

Acknowledgements

Steve Torr, PNLTHA of Chad, WHO for data

Résumé:

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

Auteur(s) : Kat S Rock, Ron E Crump, Ching-I Huang, Paul E C Brown, Paul R Bessell, Philippe Solano, Inaki Tirados et Mallaye Peka

*Auteurs et commandez TBC

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, ont-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?

Nous mettons à jour les travaux de modélisation mathématique antérieurs pour répondre à ces questions clés.

Méthodes

Nous avons utilisé les données de cas humains (annuels) de l'OMS HAT Atlas (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.

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.

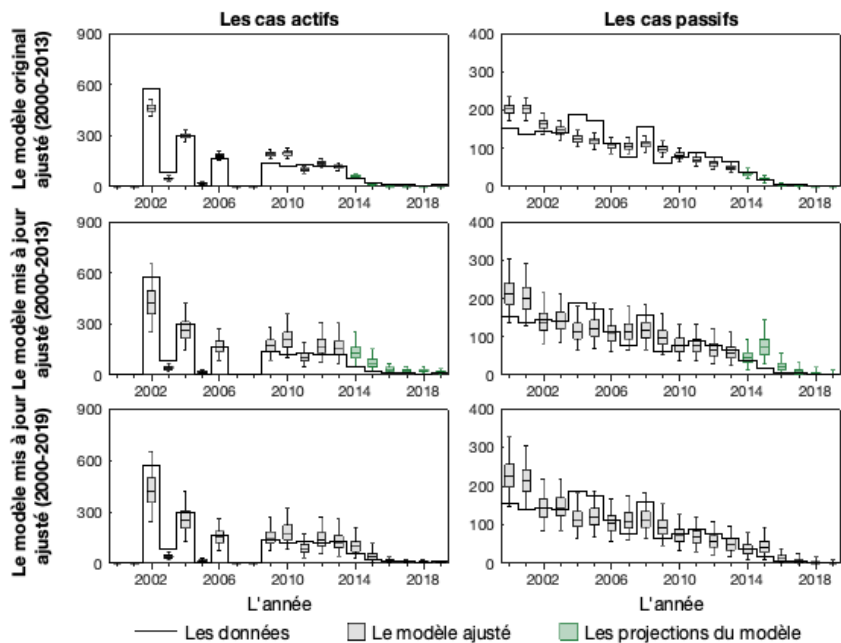


Figure 1. **Comparaison des sorties de modèles précédentes et nouvelles.** Cette figure montre les résultats de l'ajustement aux données de cas de (A) 2000–2013 à l'aide du modèle précédent, (B) 2000–2013 à l'aide du nouveau modèle et (C) 2000–2019 à l'aide du nouveau modèle. Les lignes noires solides 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.

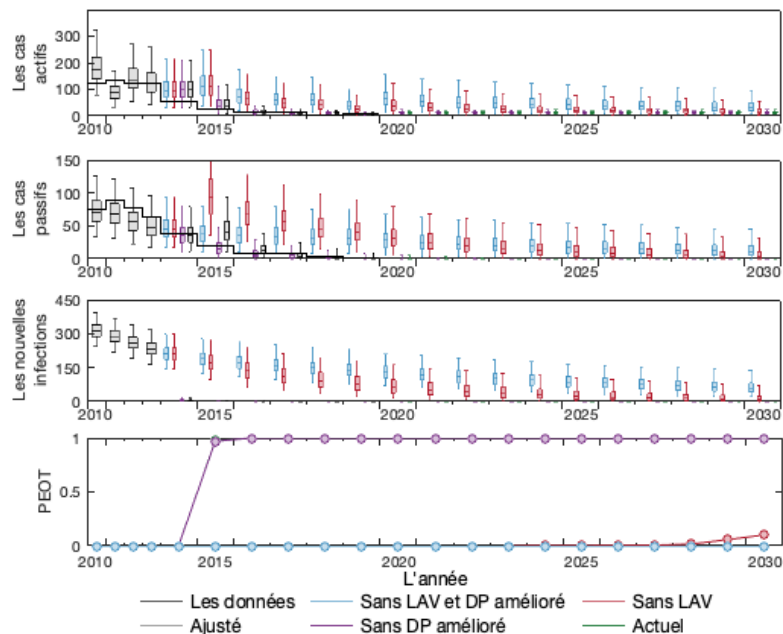


Figure 2. **Les prévisions de stratégie contrefactuelle de 2013-2030.** La première et la deuxième ligne montrent les données de cas actifs et passifs comme une ligne noire solide, avec les boîtes à moustache remplies de gris indiquent la médiane (ligne centrale) et les intervalles crédibles de 50% (bords 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.

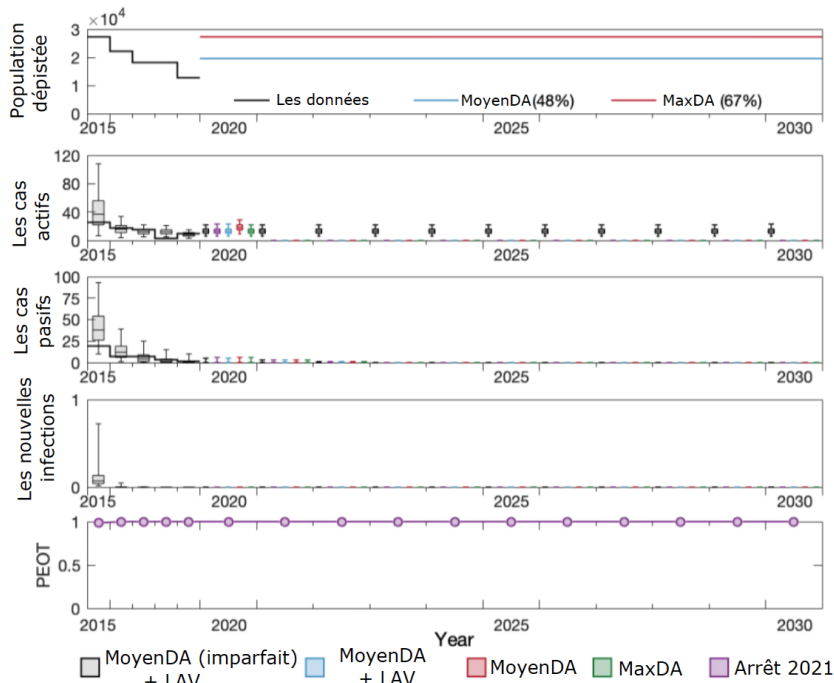


Figure 3. **Cinq prévisions de stratégie future 2020-2030.** La première ligne montre les hypothèses concernant le nombre de personnes dépistées dans le futur sous une couverture moyenne de dépistage actif (DA) des 5 dernières années (48%) ou une couverture maximale de DA (67%). Les deuxième et troisième 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 le 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 passive (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

Steve Torr, PNLTHA du Tchad, OMS pour les données