

# Estimation de l'impact d'une pandémie grippale et analyse de stratégies

**Aoife Doyle, Isabelle Bonmarin, Daniel Lévy-Bruhl, Yann Le Strat, Jean-Claude Desenclos**

## 1. Introduction

Une pandémie grippale, forte augmentation mondiale des cas de grippe due à un nouveau virus et accompagnée d'une mortalité élevée, survient 3-4 fois par siècle. La grippe peut entraîner des complications fatales liées au virus lui-même ou/et aux surinfections bactériennes. La dernière pandémie grippale remonte à 1968 et a entraîné en 18 000 décès directs avec une surmortalité globale estimée à plus de 30 000 en France (décès directs et liés aux complications [1]). A la demande de l'OMS, chaque pays doit élaborer un plan de lutte contre les pandémies. Ce plan inclut les points suivants : organisation, alerte, surveillance, prise en charge des patients, mesures de prévention, information et communication. En France, il existe depuis 1997 un plan de lutte contre une pandémie grippale qui a été révisé récemment.

Les interventions à mettre en oeuvre pendant une pandémie ont pour but de diminuer la transmission du virus et de diminuer le nombre de formes cliniques graves.

Différentes interventions peuvent être envisagées. La vaccination grippale est l'option de choix mais le délai de plusieurs mois pour la production d'un vaccin contre un nouveau virus ne la rend pas opérationnelle en tout début de pandémie. La vaccination contre le pneumocoque peut diminuer le nombre d'infections sévères et de décès liés à la surinfection. Le traitement antiviral curatif et prophylactique sont également des mesures de contrôle à considérer et les inhibiteurs de la neuraminidase sont alors préférables à l'amantadine car il y a peu de résistance. Les autres interventions telles que fermetures des endroits publics (écoles), restriction des voyages, port de masques, etc. sont des mesures importantes à ne pas négliger. L'impact des interventions dépend d'un grand nombre de facteurs : leur efficacité intrinsèque, leur couverture, le stade de la pandémie et ses caractéristiques épidémiologiques.

Pour connaître l'impact épidémiologique qu'aurait une pandémie, plusieurs pays ont choisi de faire une modélisation afin d'estimer les nombres de cas, d'hospitalisations et de décès qui surviendraient [2-6]. Trois de ces pays ont, de la même manière, mesuré l'impact de différentes interventions. Aux Etats-Unis, un modèle incluant des simulations de type Monte Carlo a été utilisé afin d'estimer l'impact économique d'une vaccination grippale [3]. Aux Pays-Bas, un groupe d'experts a participé à une réunion 'delphi-like' afin de décider des scénarios et des valeurs à mettre dans leur modèle [2]. Les interventions étudiées ont été l'utilisation des antiviraux en curatif [2-6] en prophylaxie [6] et la vaccination contre le pneumocoque [2].

En France et afin de répondre à la demande de la DGS, un modèle incluant des simulations de type Monte Carlo a été conçu afin d'étudier l'impact d'une pandémie et de comparer plusieurs interventions dont les traitements antiviraux en prophylaxie ou en curatif et les vaccinations grippales et pneumococciques.

## 2. Objectifs

Estimer en France, l'impact, mesuré en nombre de cas, d'hospitalisations et de décès, d'une pandémie grippale en fonction de la mise en œuvre de différentes stratégies de contrôle, préventives ou curatives.

- A. Fournir un intervalle de valeurs du nombre de cas, d'hospitalisations et de décès attendus lors d'une pandémie grippale
- B. Estimer et comparer le nombre total de cas, d'hospitalisations et de décès évités selon différentes stratégies d'intervention

## 3. Méthodes

- A. Fournir un intervalle de valeurs du nombre de cas, d'hospitalisations et de décès attendus lors d'une pandémie grippale

Un modèle statistique d'analyse de risques a été développé. Ce modèle, proche de celui décrit par Meltzer aux Etats-Unis [3] repose sur des hypothèses de distributions des paramètres. Des simulations de Monte Carlo ont été réalisées permettant de tirer aléatoirement 10 000 valeurs, à partir de distributions essentiellement triangulaires, choisies *a priori*. L'intérêt de cette approche est de prendre en compte l'incertitude associée à chaque paramètre et de disposer ainsi d'une distribution pour chaque statistique d'intérêt. Le modèle a été mis en œuvre avec le logiciel S-plus, permettant de générer des simulations de Monte Carlo via une écriture matricielle.

S'agissant par définition d'une épidémie liée à un nouveau virus, les valeurs des variables-clé du modèle sont à ce jour inconnues (ex : taux d'attaque et d'hospitalisation ou létalité par classe d'âge). Nous avons estimé les intervalles de valeur les plus probables à partir des données de la littérature ou après consultation d'experts.

- **Le taux d'attaque** dans la pandémie de 1918-19 a été estimé à 50 % mais le taux d'attaque clinique, correspondant aux formes symptomatiques, a été d'environ 25 %. Des taux d'attaque cliniques similaires ont été observés lors des pandémies de 1957-58 et 1968-69 [7]. Nous avons utilisé des taux d'attaque variant de 15 % à 35 %. Nous avons considéré comme cas, tous les sujets symptomatiques, qu'ils consultent ou non les services de santé.

- **La population** de la France, estimée à 59,6 millions au 1<sup>er</sup> janvier 2003, a été divisée en trois classes d'âge (tableau 1).

- **La distribution d'âge des cas** utilisée est basée sur les estimations faites lors des pandémies de 1918 et de 1957 et de l'épidémie de 1928-29 [3] (tableau 1).

**Tableau 1 : Proportion de cas dans chaque classe d'âge**

	Population de la France <sup>1</sup>	% des cas par classe d'âge <sup>2</sup>
0-19 ans	14,98 millions	40 %
20-64 ans	34,93 millions	50 %
65+ ans	9,72 millions	10 %

<sup>1</sup>Population totale au 1<sup>er</sup> janvier 2003, France métropolitaine. Source Insee (évaluation provisoire basée sur les résultats du recensement de 1999)

<sup>2</sup>Meltzer [3]

Chaque classe d'âge a été divisée en population à **faible et haut risque de complications** liées à la grippe.

Les groupes à risque de complication sont :

- 50 % des personnes âgées de plus de 65 ans.
  - Les sujets atteints d'une affection de longue durée :
    - . diabète (type 1 et 2) ;
    - . insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves ;
    - . insuffisance respiratoire chronique grave ;
    - . accident vasculaire cérébral invalidant ;
    - . formes graves des affections neurologiques et musculaires, épilepsie grave ;
    - . déficit immunitaire primitif grave, infection par le virus de l'immunodéficience humaine ;
    - . néphropathie chronique grave ;
    - . hémoglobinopathies, hémolyses chroniques, mucoviscidose.
- L'estimation de leur nombre provient du Groupe d'études et d'informations sur la grippe (GEIG) et de l'assurance maladie [8]. Le nombre de personnes de moins de 65 ans affectées est estimé par le GEIG à 1 400 000 et le ratio 1 :2.25 (données de Meltzer) a été utilisé pour les partager en deux classes d'âge (2-19, 20-64).
- . Les femmes enceintes [1] avec 2,5 % des grossesses touchant des femmes de moins de 20 ans
  - Les patients vivant en institution [9].
  - Les enfants de moins de 2 ans.

**Tableau 2 : Effectif et proportion de la population à risque de complications liées à la grippe en France**

	<b>50 % des personnes 65+ ans</b>	<b>Maladie de longue durée</b>	<b>Patients vivant en institution</b>	<b>Femmes enceintes</b>	<b>Enfants 0-1 an</b>	<b>Nombre à risque</b>	<b>% à risque / âge</b>
<b>0-19 ans</b>		387 000	96 300	19 000	1 524 500	<b>2 027 000</b>	<b>14 %</b>
<b>20-64 ans</b>		970 000	94 000	731 000		<b>1 795 000</b>	<b>5 %</b>
<b>65+ ans</b>	4 860 000					<b>4 860 000</b>	<b>50 %</b>
<b>Total</b>		1 357 000		750 000		<b>8 682 000</b>	<b>15 %</b>

**Le taux d'hospitalisations et la létalité** attendus dans une pandémie dépendent, entre autres, de la gravité de la maladie et des ressources disponibles. Les données fournies dans la littérature sont issues d'épidémies importantes ou de pandémies grippales passées. Elles sont exprimées en taux d'hospitalisations ou de mortalité en excès. Des données de létalité sont parfois disponibles. A cause d'une grande incertitude dans ces taux, des distributions triangulaires ont été utilisées avec une borne inférieure, une valeur plus probable et une borne supérieure. Nous avons utilisé les taux d'hospitalisation et les données de létalité issus des travaux hollandais et américains pour la borne inférieure [2,3]. Pour la borne supérieure des décès, nous avons considéré, sur la base de l'expérience de la pandémie de 1918-20, une létalité de 2 % pour les personnes à faible risque et de 3 % pour les personnes à risque élevé [7,10]. Pour la borne supérieure des taux d'hospitalisation, nous avons multiplié la létalité pour les personnes à faible risque par 4 et pour les personnes à risque élevé par 10. Le choix des valeurs 'plus probables' pour ce modèle a été arbitraire.

**Tableau 3 : Létalité pour 1 000 malades et taux d'hospitalisation pour 1 000 malades (borne inférieure - valeur la plus probable - borne supérieure)**

	<b>Létalité</b>	<b>Taux d'hospitalisation</b>
	<i>Distribution triangulaire</i>	<i>Distribution triangulaire</i>
<b>Faible risque</b>		
0-19 ans	0,1 - 5,0 - 20	1 - 20 - 80
20-64 ans	0,2 - 7,5 - 20	2 - 30 - 80
65+ ans	3,0 - 15 - 20	10 - 50 - 80
<b>Risque élevé</b>		
0-19 ans	1 - 10 - 30	5 - 100 - 300
20-64 ans	1 - 15 - 30	5 - 125 - 300
65+ ans	15 - 20 - 30	50 - 150 - 300

**B. Estimer et comparer le nombre total de cas, d'hospitalisations, et de décès évités selon différentes stratégies d'interventions**

Quatre interventions ont été étudiées et comparées.

Il s'agissait de :

- Utilisation en **prophylaxie des inhibiteurs de la neuraminidase** pour :
  - les populations à protéger de façon prioritaire, **en prophylaxie saisonnière** ;
  - les personnes à risque **en post-exposition**.
- Utilisation en **curatif des inhibiteurs de la neuraminidase** pour :
  - les populations à protéger de façon prioritaire ;
  - les populations à risque ;
  - toute la population.
- **Vaccination contre le pneumocoque** des populations à risque.
- **Vaccination antigrippale** spécifique pour :
  - les populations à protéger de façon prioritaire ;
  - les populations à risque ;
  - toute la population.

Le même modèle mathématique a été utilisé afin d'estimer l'impact en terme de nombre de cas, d'hospitalisations et de décès évités pour chacune des différentes interventions. Les efficacités des interventions dans une situation de pandémie sont incertaines et nous les avons fait varier en utilisant des distributions triangulaires. Afin d'éviter un modèle produisant des résultats trop complexes, nous avons travaillé avec des taux d'hospitalisation et des létalités fixes ; la valeur la 'plus probable' des taux d'hospitalisation et de décès utilisés dans le modèle « sans intervention » décrit dans la section A a été reprise (Tableau 4). Nous avons également utilisé un **taux d'attaque** constant à 25 %.

**Tableau 4 : Létalité pour 1 000 malades et taux d'hospitalisation pour 1 000 malades**

	<b>Létalité</b>	<b>Taux d'hospitalisation</b>
<b>Faible risque</b>		
0-19 ans	5,0	20,0
20-64 ans	7,5	30,0
65+ ans	15,0	50,0
<b>Risque élevé</b>		
0-19 ans	10,0	100,0
20-64 ans	15,0	125,0
65+ ans	20,0	150,0

## Population prioritaire à protéger

Sur la base des travaux de la cellule de lutte contre une pandémie grippale, les membres des professions suivantes ont été considérés comme devant être protégés prioritairement : les professionnels de santé et apparentés (1,3 millions), les personnels de sécurité et de secours (600 000) ainsi que certaines catégories de personnel de services publics nationaux ou locaux indispensables (45 000), de transport et de communication (1,2 millions) et du secteur industriel (500 000). Le nombre de personnes à protéger a été estimé à 3 645 000. Nous avons estimé pour chaque classe d'âge la proportion de sujets à risque et non à risque (Tableau 5).

**Tableau 5 : Estimation de l'effectif de la population prioritaire à protéger en fonction de l'âge et du niveau de risque**

		Estimation %	Nombre prioritaire à protéger
<b>0-19 ans</b>	<i>Faible risque</i>	0,95	34 628
	<i>Risque élevé</i>	0,05	1 823
<b>20-64 ans</b>	<i>Faible risque</i>	89	3 247 695
	<i>Risque élevé</i>	10	360 855
<b>65+ ans</b>	<i>Faible risque</i>	0	0
	<i>Risque élevé</i>	0	0
<b>Total</b>		100	3 645 000

## Couverture

Il a été assumé que la disponibilité des ressources pendant la pandémie (médicaments et vaccins) était totale et que chacune des interventions couvrait 100 % de la population cible.

La population cible pour l'oseltamivir, inhibiteur de la neuraminidase, est celle définie dans les recommandations du Groupe de travail anti-infectieux sur l'usage, y compris hors autorisation de mise sur le marché (AMM), des antiviraux, en situation de pandémie [11], à savoir en curatif les sujets de un an ou plus et en prophylaxie les sujets de 5 ans ou plus. Le vaccin grippal inactivé est administré aux sujets âgés de 6 mois ou plus et le vaccin contre le pneumocoque aux sujets d'un an ou plus.

Pour comparer les stratégies entre elles, nous avons fait l'hypothèse que toutes les stratégies étaient applicables et que donc, le vaccin était disponible en début de pandémie. Il a également été estimé que la pandémie se déroulerait en deux vagues, de 10 semaines chacune.

## Efficacité

Les données d'**efficacité du traitement par les inhibiteurs de la neuraminidase** sont basées sur les études menées pendant les périodes inter-pandémiques [6,12-14]. Les distributions des estimations d'efficacité **en curatif** pour éviter les hospitalisations et les décès et **en prophylaxie** pour éviter les cas, les hospitalisations et les décès quel que soit la classe d'âge sont présentées dans le tableau 6. Les hypothèses ont été faites que la prophylaxie post-exposition serait moins efficace que la prophylaxie saisonnière à cause du délai probable entre exposition et prise de traitement et qu'il n'existait pas de différence d'efficacité pour les personnes à risque et non à risque.

**Tableau 6 : Efficacité du traitement par les inhibiteurs de la neuraminidase**

	<b>Prophylaxie saisonnaire</b>	<b>Prophylaxie post-exposition</b>	<b>Curatif</b>
	<i>Distribution triangulaire</i>	<i>Distribution triangulaire</i>	<i>Distribution uniforme</i>
<b>Cas</b>	0,60 - 0,70 - 0,80	0,50 - 0,60 - 0,70	-
<b>Hospitalisation</b>	0,70 - 0,75 - 0,85	0,60 - 0,65 - 0,75	0,25 - 0,30
<b>Décès</b>	0,75 - 0,80 - 0,90	0,65 - 0,70 - 0,80	0,30 - 0,35

La même approche a été utilisée pour déterminer l'efficacité du vaccin antigrippale spécifique. Les valeurs utilisées sont présentées dans le tableau 7 [15-19].

**Tableau 7 : Efficacité de la vaccination antigrippale spécifique**

	<b>0-19 ans</b>	<b>20-64 ans</b>	<b>65 ans et +</b>
<b>Cas</b>	0,40 - 0,60 - 0,80	0,40 - 0,55 - 0,75	0,40 - 0,45 - 0,60
<b>Hospitalisation</b>	0,50 - 0,70 - 0,85	0,50 - 0,65 - 0,80	0,45 - 0,55 - 0,70
<b>Décès</b>	0,60 - 0,80 - 0,90	0,60 - 0,75 - 0,85	0,60 - 0,70 - 0,80

L'efficacité du **vaccin contre le pneumocoque** pour éviter des hospitalisations et des décès a été estimée à 5 %, sur la base d'une part, des données d'efficacité du vaccin contre le pneumocoque vis-à-vis des pneumonies bactériémiques, d'autre part d'une estimation de la part attribuable au pneumocoque dans les hospitalisations et les décès en cas de grippe.

Pour comparer les interventions, hormis les chiffres bruts, la proportion des cas, hospitalisations et décès évités parmi ceux attendus sans intervention a été calculée. De même, la part représentée par les cas, hospitalisations et décès évités par chaque intervention a été calculée par rapport à ceux attendus en population générale sans intervention.

L'efficience des interventions a été estimée à partir du calcul du ratio du nombre de doses d'antiviraux ou de vaccin utilisés par cas, hospitalisations et décès évités. Le traitement curatif comprend 10 doses (gélule de 75 mg) chez les plus de 13 ans et un nombre de doses adapté à l'âge chez les enfants de 1 an ou plus. Le traitement préventif comprend 7 doses. Il a été considéré que la prophylaxie saisonnière serait étalée sur 20 semaines (2 fois 10 semaines) et que, dans la population à risque, la prophylaxie post-exposition comprenait 6 cures. Deux doses sont utilisées lors de la vaccination. Une estimation des coûts a été réalisée, en tenant compte du prix d'une boîte d'oseltamivir de 10 comprimés de 10 €, de celui d'une dose de vaccin anti-grippal de 6 € et d'une dose de vaccin anti-pneumococcique de 20 €.

## 4. Résultats

### A. Intervalle de valeurs du nombre de cas, d'hospitalisations et de décès attendus lors d'une pandémie grippale

Lors d'une pandémie en France avec un taux d'attaque compris entre 15 et 35 %, le nombre total de cas varierait entre 8,9 et 20,9 millions de cas (Tableau 8).

**Tableau 8 : Nombre de cas attendus lors d'une pandémie grippale en France**

Classe d'âge		Taux d'attaque 15 %	Taux d'attaque 35 %
<b>0-19 ans</b>	Risque élevé	484 000	1 129 000
	Faible risque	3 094 000	7 219 000
	<b>Total</b>	<b>3 578 000</b>	<b>8 348 000</b>
<b>20-64 ans</b>	Risque élevé	230 000	536 000
	Faible risque	4 242 000	9 899 000
	<b>Total</b>	<b>4 472 000</b>	<b>10 435 000</b>
<b>65+ ans</b>	Risque élevé	447 000	1 044 000
	Faible risque	447 000	1 044 000
	<b>Total</b>	<b>894 000</b>	<b>2 088 000</b>
<b>Total</b>	Risque élevé	1 168 000	2 710 000
	Faible risque	7 776 000	18 160 000
	<b>Total</b>	<b>8 944 000</b>	<b>20 870 000</b>

Lors d'une pandémie en France avec un taux d'attaque compris entre 15 % et 35 %, le nombre total de décès cas varierait entre 91 000 [56 000 à 129 000] et 212 500 décès [130 500 à 301 500] (Tableau 9).

22 % [14 à 36 %] des décès surviendraient parmi les personnes à risque. Les proportions des 3 tranches d'âge 0-19 ans, 20-64 ans et 65 ans et plus parmi les décès seraient respectivement de 36 % [17 à 56 %], 47 % [24 à 66 %] et 16 % [14 à 36 %].

**Tableau 9 : Nombre de décès attendus lors d'une pandémie grippale en France [moyenne, 5<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> quantile]**

Classe d'âge		Taux d'attaque de 15 % Moyenne [5 <sup>e</sup> , 95 <sup>e</sup> ]	Taux d'attaque de 35 % Moyenne [5 <sup>e</sup> , 95 <sup>e</sup> ]
<b>0-19 ans</b>	Risque élevé	6 500 [2 000, 12 000]	15 500 [5 000, 28 000]
	Faible risque	26 000 [7 000, 50 000]	60 500 [16 000, 117 000]
	<b>Total</b>	<b>32 500 [13 000, 57 000]</b>	<b>76 000 [30 000, 133 000]</b>
<b>20-64 ans</b>	Risque élevé	3 500 [1 000, 6 000]	8 000 [3 000, 13 500]
	Faible risque	39 500 [12 500, 70 000]	92 500 [29 000, 163 500]
	<b>Total</b>	<b>43 000 [16 000, 74 000]</b>	<b>100 500 [37 500, 172 000]</b>
<b>65+ ans</b>	Risque élevé	9 500 [7 500, 12 000]	22 500 [17 500, 28 000]
	Faible risque	5 500 [3 000, 8 000]	13 000 [6 500, 19 000]
	<b>Total</b>	<b>15 000 [12 000, 19 000]</b>	<b>35 500 [27 500, 44 000]</b>
<b>Total</b>	Risque élevé	20 000 [14 000, 26 000]	46 500 [33 500, 60 500]
	Faible risque	71 000 [36 500, 109 000]	166 000 [85 500, 254 500]
	<b>Total</b>	<b>91 000 [56 000, 129 000]</b>	<b>212 500 [130 500, 301 500]</b>

Lors d'une pandémie en France avec un taux d'attaque compris entre 15 % et 35 %, le nombre d'hospitalisations varierait entre 455 500 et environ 1,06 million (Tableau 10).

38 % des hospitalisations surviendraient parmi les personnes à risque. Les proportions des 3 tranches d'âge 0-19 ans, 20-64 ans et 65 ans et plus parmi les hospitalisations seraient respectivement de 37 %, 42 % et 21 %.

**Tableau 10 : Nombre d'hospitalisations prévu lors d'une pandémie grippale en France [moyenne, 5<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> quantile]**

Classe d'âge		Taux d'attaque de 15 % Moyenne [5 <sup>e</sup> , 95 <sup>e</sup> ]	Taux d'attaque de 35 % Moyenne [5 <sup>e</sup> , 95 <sup>e</sup> ]
<b>0-19 ans</b>	Risque élevé	65 000 [20 500, 119 000]	152 000 [47 500, 278 100]
	Faible risque	104 000 [30 500, 199 500]	243 000 [71 500, 465 500]
	<b>Total</b>	<b>169 000 [81 000, 274 500]</b>	<b>395 000 [189 500, 641 000]</b>
<b>20-64 ans</b>	Risque élevé	33 000 [1 100, 57 500]	77 000 [25 500, 134 000]
	Faible risque	158 000 [53 500, 281 000]	369 000 [125 000, 655 500]
	<b>Total</b>	<b>191 000 [84 000, 315 000]</b>	<b>446 000 [196 000, 735 000]</b>
<b>65+ ans</b>	Risque élevé	74 000 [39 000, 115 000]	173 000 [90 500, 268 000]
	Faible risque	21 000 [9 500, 31 500]	49 000 [22 500, 73 000]
	<b>Total</b>	<b>95 000 [57 500, 137 000]</b>	<b>222 000 [134 500, 319 500]</b>
<b>Total</b>	Risque élevé	172 500 [109 500, 241 000]	402 500 [256 000, 562 000]
	Faible risque	283 000 [149 500, 431 500]	660 500 [349 500, 1 006 500]
	<b>Total</b>	<b>455 500 [307 500, 618 000]</b>	<b>1 063 000 [718 000, 1 442 000]</b>

#### B. Estimation et comparaison du nombre total de cas, d'hospitalisations et de décès évités selon différentes stratégies d'intervention

Pour cette partie de l'analyse, le taux d'attaque a été fixé à 25 %. Les distributions des hospitalisations et des décès ont été calculées à partir des données du tableau 4 et sont les suivantes (Tableau 11).

**Tableau 11 : Proportion des hospitalisations et décès dans chaque classe d'âge et selon le groupe à risque**

		Hospitalisations (%)	Décès (%)
<b>0-19 ans</b>	Risque élevé	13,6	6,8
	Faible risque	17,4	21,7
<b>20-64 ans</b>	Risque élevé	8,1	4,8
	Faible risque	35,8	44,7
<b>65+ ans</b>	Risque élevé	18,8	12,6
	Faible risque	6,3	9,4
<b>Total</b>		<b>100</b>	<b>100</b>

Pour un taux d'attaque de 25 %, le nombre de décès évités varie entre 1 300 et 86 000 selon la mesure envisagée et le type de population concernée (Tableau 12). Le nombre d'hospitalisations évitées varie de la même façon entre 8 500 et 368 500 et le nombre de cas évités entre 446 000 et 8,4 millions.

Si on considère la population prioritaire à protéger, on voit que les mesures peuvent éviter en moyenne entre 57 et 70 % des cas, 27 à 76 % des hospitalisations et 31 à 83 % des décès dans cette population. Dans la population à risque, à l'exclusion de la vaccination contre le pneumocoque qui n'a d'intérêt que si elle est associée à d'autres interventions, les mesures évitent en moyenne entre 40 % et 50 % des cas, 24 % à 58 % des hospitalisations et 29 % à 68 % des décès attendu dans cette population (Tableau 13).

Ces mesures ont d'autant plus impact que la population cible est large. Au maximum, elles éviteraient 73 % des décès, 62 % des hospitalisations et 57 % des cas. Il faudrait alors que toute la population française reçoive un vaccin efficace, rapidement après le début de la pandémie.

Il faudrait entre 7,8 millions de doses d'oseltamivir pour traiter la population prioritaire en curatif et 510 millions de doses pour traiter la même population en prophylaxie saisonnière (Tableau 14). Le traitement en prophylaxie post-exposition, ou en curatif des populations à risque nécessite respectivement 295 millions et 15 millions de doses.

Le nombre de doses d'oseltamivir par hospitalisations et décès évités est le plus favorable pour la stratégie utilisant les inhibiteurs en curatif dans les populations à risque. Le ratio le plus défavorable concerne la stratégie utilisant les inhibiteurs en prophylaxie saisonnière des populations prioritaires.

Si on prend en compte les coûts, incluant uniquement le prix des produits de santé, le ratio coût par cas évité reste le plus favorable pour l'intervention utilisant le vaccin en début de pandémie dans la population générale. Par contre, le ratio coût par décès ou hospitalisation évités est le plus favorable pour l'intervention utilisant les inhibiteurs en curatif dans la population à risque (Tableau 14). L'intervention la moins efficiente en terme de coût par événement évité est la prophylaxie saisonnière de la population prioritaire.

Dans chacune des populations cibles, le ratio coût par hospitalisation ou décès évités est plus favorable pour l'intervention utilisant les inhibiteurs en curatif, suivi par l'intervention utilisant le vaccin et enfin, celle utilisant les antiviraux en prophylaxie. Par contre, le ratio coût par cas évité de la stratégie utilisant la vaccination est meilleur que celui de la stratégie utilisant les antiviraux en prophylaxie.

**Tableau 12 : Cas, hospitalisations et décès évités selon l'intervention et les populations cibles, taux d'attaque à 25 %**

	<b>Population prioritaire</b>	<b>Population à risque</b>	<b>Toute la population</b>
<b>Pas d'intervention</b>			
Nombre de cas attendus	784 500	1 935 000	14 907 500
Nombre d'hospitalisations attendues	31 000	240 500	593 000
Nombre de décès attendus	6 400	28 500	118 500
<b>Inhibiteur de la neuraminidase en prophylaxie</b>			
Nombre de cas évités	549 500 [496 000, 603 500]	778 600 [689 500, 866 000]	
Nombre d'hospitalisations évitées	23 600 [22000, 25500]	117 700 [109 500, 127 500]	
Nombre de décès évités	5 300 [4900, 5600]	16 000 [15 000, 17 500]	
<b>Inhibiteur de la neuraminidase en curatif</b>			
Nombre d'hospitalisation évitées	8 500 [7 800, 9 000]	57 900 [53 000, 62 700]	154 800 [142 000, 167 500]
Nombre de décès évités	2 000 [1 900, 2 200]	8 400 [7 800, 8 900]	37 600 [35 000, 40 000]
<b>Vaccination contre le pneumocoque</b>			
Nombre d'hospitalisation évitées		10 500	
Nombre de décès évités		1 300	
<b>Vaccination antigrippale spécifique</b>			
Nombre de cas évités	446 000 [357 600, 542 500]	968 000 [857 500, 1 080 000]	8 430 500 [7 276 000, 9 628 000]
Nombre d'hospitalisations évitées	20 000 [17 000, 23 000]	139 500 [126 000, 152 500]	368 500 [333 500, 403 800]
Nombre de décès évités	4 700 [4 000, 5 000]	19 500 [18 500, 21 000]	86 000 [79 600, 92 000]

**Tableau 13 : Comparaison des différentes stratégies en terme de cas, d'hospitalisations et de décès évités**

<b>Population prioritaire : 3 645 000 (6 % de la population totale)</b>				
		Nombre (N)	Évènements attendus	
			N/Population cible	N/Population totale
<b>Sans intervention</b>	<i>Cas</i>	784 500	22 %	5 %
	<i>Hospitalisation</i>	31000		5 %
	<i>Décès</i>	6 400		5 %
			Évènements évités	
<b><i>Inhibiteur de la neuraminidase en prophylaxie saisonnière</i></b>				
	<i>Cas</i>	549 500	70 %	4 %
	<i>Hospitalisation</i>	23 600	76 %	4 %
	<i>Décès</i>	5 300	83 %	4 %
<b><i>Inhibiteur de la neuraminidase en curatif</i></b>				
	<i>Hospitalisation</i>	8 500	27 %	1 %
	<i>Décès</i>	2 000	31 %	2 %
<b><i>Vaccination antigrippale</i></b>				
	<i>Cas</i>	446 000	57 %	3 %
	<i>Hospitalisation</i>	20 000	65 %	3 %
	<i>Décès</i>	4 700	73 %	4 %
<b>Population à risque: 8 681 000 (15 % de la population totale)</b>				
		Nombre (N)	Évènements attendus	
			N/Population cible	N/Population totale
<b>Sans intervention</b>	<i>Cas</i>	1 935 000	22 %	13 %
	<i>Hospitalisation</i>	240500		41 %
	<i>Décès</i>	28 500		24 %
			Évènements évités	
<b><i>Inhibiteur de la neuraminidase en prophylaxie post-exposition</i></b>				
	<i>Cas</i>	778 600	40 %	5 %
	<i>Hospitalisation</i>	117 700	49 %	20 %
	<i>Décès</i>	16 000	56 %	14 %
<b><i>Vaccination contre le pneumocoque</i></b>				
	<i>Hospitalisation</i>	10 500	4 %	2 %
	<i>Décès</i>	1 300	5 %	1 %
<b><i>Inhibiteur de la neuraminidase en curatif</i></b>				
	<i>Hospitalisation</i>	57 900	24 %	10 %
	<i>Décès</i>	8 400	29 %	7 %
<b><i>Vaccination antigrippale</i></b>				
	<i>Cas</i>	968 000	50 %	6 %
	<i>Hospitalisation</i>	139 500	58 %	24 %
	<i>Décès</i>	19 500	68 %	16 %
<b>Toute la population: 59 630 000 (100% de la population totale)</b>				
		Nombre (N)	Évènements attendus	
			N/Population cible	N/Population totale
<b>Sans intervention</b>	<i>Cas</i>	14 907 500	25 %	100 %
	<i>Hospitalisation</i>	593000		100 %
	<i>Décès</i>	118 500		100 %
			Évènements évités	
<b><i>Inhibiteur de la neuraminidase en curatif</i></b>				
	<i>Hospitalisation</i>	154 800	26 %	26 %
	<i>Décès</i>	37 600	32 %	32 %
<b><i>Vaccination antigrippale</i></b>				
	<i>Cas</i>	8 430 500	57 %	57 %
	<i>Hospitalisation</i>	368 500	62 %	62 %
	<i>Décès</i>	86 000	73 %	73 %

Tableau 14 : Nombre de doses et prix pour chaque intervention

	Nombre de doses/ événement évité	Coût/ événement évité
<b>Population prioritaire: 3 645 000 (6 % population totale)</b>		
<b>Inhibiteur de la neuraminidase en prophylaxie saisonnière</b>		
<i>510,3 millions doses (1 € /dose)</i>		
<i>Cas</i>	929	929
<i>Hospitalisation</i>	21 623	21 623
<i>Décès</i>	96 283	96 283
<b>Inhibiteur de la neuraminidase en curatif</b>		
<i>7,8 millions doses (1 € /dose)</i>		
<i>Hospitalisation</i>	923	923
<i>Décès</i>	3 923	3 923
<b>Vaccination grippale (2 doses/personnes)</b>		
<i>7,3 millions doses (6 € /dose)</i>		
<i>Cas</i>	16	98
<i>Hospitalisation</i>	365	2 187
<i>Décès</i>	1 551	9 306
<b>Population à risque: 8 681 000 (15 % population totale)</b>		
<b>Inhibiteur de la neuraminidase en prophylaxie post-exposition</b>		
<i>295,3 millions doses (1 € /dose)</i>		
<i>Cas</i>	379	379
<i>Hospitalisation</i>	2 509	2 509
<i>Décès</i>	18 456	18 456
<b>Inhibiteur de la neuraminidase en curatif</b>		
<i>15,2 millions doses (1 € /doses)</i>		
<i>Hospitalisation</i>	263	263
<i>Décès</i>	1 811	1 811
<b>Vaccination contre le pneumocoque</b>		
<i>8,7 millionss doses (20 € /dose)</i>		
<i>Hospitalisation</i>	827	16 535
<i>Décès</i>	6 678	133 554
<b>Vaccination grippale</b>		
<i>17,4 millions doses (6 € /dose)</i>		
<i>Cas</i>	18	108
<i>Hospitalisation</i>	126	756
<i>Décès</i>	938	5 628
<b>Toute la population: 59 630 000 (100 % de la population totale)</b>		
<b>Inhibiteur de la neuraminidase en curatif</b>		
<i>131,6 millions doses (1 € /dose)</i>		
<i>Hospitalisation</i>	850	850
<i>Décès</i>	3 499	3 499
<b>Vaccination grippale</b>		
<i>119,2 millions doses (6 € /dose)</i>		
<i>Cas</i>	14	85
<i>Hospitalisation</i>	324	1 942
<i>Décès</i>	1 387	8 320

## 5. Discussion

Le modèle montre que l'impact d'une pandémie grippale pourrait être potentiellement très important. Ces chiffres sont cependant à prendre avec précaution parce que, comme tout modèle mathématique, celui-ci a été construit sur un ensemble d'hypothèses dont la vraisemblance est inconnue.

Par ailleurs, la limitation la plus importante de ce travail est que le modèle est statique et qu'il ne prend pas en compte la variation dans le temps de la dynamique de la maladie elle-même et l'impact des mesures de contrôle qui pourraient être mises en place.

Le travail de modélisation a été effectué pour comparer des stratégies de contrôle entre elles. L'hypothèse a été faite que la disponibilité des produits de santé et la couverture des mesures de contrôle seraient de 100 %. Cette situation n'est pas réaliste et des couvertures qui différeraient en fonction des différentes interventions pourraient modifier nos conclusions. Par ailleurs, le choix des stratégies à mettre en œuvre ne sera pas dicté par la seule comparaison des nombres de cas, d'hospitalisations et de décès évités par chacune d'entre elles ou des ratios d'efficacité. Il devra prendre en compte d'autres types de facteurs.

### Objectifs des interventions

Pour les populations prioritaires, l'objectif est essentiellement d'éviter la maladie. En effet ces populations doivent rester en bonne santé pour accomplir leurs tâches, indispensables à la prise en charge sanitaire des conséquences de la pandémie ou au fonctionnement des services essentiels à la société. De plus, il leur sera demandé de poursuivre leurs activités professionnelles et donc de s'exposer sur leurs lieux de travail et lors de leurs trajets dans l'intérêt de la collectivité et au risque de se contaminer. Il sera donc nécessaire de leur garantir le meilleur niveau de protection possible contre l'infection, sur la base des stratégies de contrôle de la maladie disponibles. C'est pourquoi l'option choisie a été la prophylaxie saisonnière, c'est à dire une prophylaxie à prendre pendant toute la durée de la pandémie.

La protection des populations à risque obéit à une logique quelque peu différente. D'une part, ces populations devraient être protégées non pas tant de l'infection par le virus grippal, mais des complications induites par la maladie. D'autre part, pour les populations à risque, des mesures non spécifiques de diminution des risques d'infection pourront être mises en œuvre. En effet, il pourra être demandé à ces personnes, constituées essentiellement de personnes âgées et d'enfants en bas âge de limiter au maximum leurs déplacements et de demeurer autant que possible à domicile et/ou de porter un masque de protection lors de situations de contamination potentielle. C'est pourquoi l'option choisie a été la prophylaxie post-exposition.

### Disponibilité des produits de santé

L'efficacité comparée des différentes stratégies pour les différentes populations-cibles, en terme de nombre et coût des ressources nécessaires à leur mise en œuvre (essentiellement antiviraux et vaccins) est également à prendre en compte. De plus, les stocks disponibles constitueront une contrainte très forte qui pourra conduire à des choix différents de ceux que les résultats du modèle privilégient.

Dès qu'un vaccin sera disponible en quantité suffisante et que les 2 doses vraisemblablement nécessaires à la protection seront administrées, la vaccination constituera, pour toutes les catégories de population envisagées, une intervention globalement aussi efficace que l'utilisation des antiviraux en préventif.

La similitude des estimations pour la population prioritaire de l'impact de la vaccination et de la prophylaxie par des anti-viraux est le reflet de l'hypothèse d'une efficacité proche pour les 2 interventions. En pratique, le choix entre ces 2 interventions devra prendre en compte les stocks disponibles pour les 2 produits et les données disponibles sur leur réel niveau d'efficacité respective. Pour les populations à risque, la supériorité de la vaccination sur la prophylaxie est liée à la possibilité de vacciner les jeunes enfants à un âge où la prophylaxie anti-virale n'est pas possible, à savoir les enfants entre 6 mois et 4 ans. L'autre avantage du vaccin serait la protection continue pendant les vagues pandémiques suivantes.

En l'absence de vaccination et si l'on exclut la vaccination pneumococcique des populations à risque qui ne pourrait constituer une mesure de contrôle suffisante à elle seule, le choix se pose essentiellement en terme d'utilisation des anti-viraux en prophylaxie ou en curatif.

### Populations prioritaires

Pour les populations prioritaires, la prophylaxie limitée aux situations d'exposition ne paraît pas envisageable, de par la fréquence des contacts potentiellement infectieux auxquels seront soumis ces populations, dans l'exercice de leurs missions. La comparaison de l'impact de l'utilisation des anti-viraux selon les deux autres modalités possibles (prophylaxie continue ou stratégie curative) renforce la conclusion en faveur de l'utilisation préventive, reflet de la meilleure efficacité en prophylaxie (~75 %) qu'en curatif (~30 %). En terme de nombre de cas évités, la prophylaxie de cette population évite plus de cas que

la vaccination, même si le vaccin est disponible pour la première vague. Il faudrait cependant prendre en compte d'autres facteurs, notamment l'observance qui sera probablement meilleure pour la vaccination (2 doses) que pour l'oseltamivir (dose quotidienne pendant 20 semaines).

### **Populations à risque**

Pour les populations à risque, tous âges confondus, l'impact de l'utilisation en prophylaxie des anti-viraux pour la prévention des hospitalisations et des décès est plus du double de celui obtenu en curatif, reflet de la différence entre l'efficacité des traitements curatifs et préventifs en post-exposition. Les résultats en terme de nombre d'hospitalisations et de décès évités sont donc en faveur de l'emploi des anti-viraux en prophylaxie, dans les groupes d'âge où ils peuvent être utilisés. Cette conclusion doit être modulée par des considérations d'efficience. Le tableau 14 montre que le nombre de doses nécessaires pour éviter un décès est environ dix fois moindre pour la stratégie curative que pour la stratégie préventive, reflétant le fait que les situations où les signes cliniques conduiront à la prescription d'un traitement curatif seront moins fréquents que les situations d'exposition réelle ou supposée.

#### *Prophylaxie saisonnière ou en post-exposition*

La comparaison de l'efficience des prophylaxies continue et post-exposition dépend de la fréquence des situations qui conduiront à la prescription d'un traitement post-exposition et de la durée de la pandémie. Dans la double hypothèse, d'une part, d'une mise en œuvre des mesures de limitation des contacts des personnes à risque conduisant, durant la durée de la circulation du virus pandémique, à 6 épisodes de contact nécessitant la mise sous prophylaxie, d'autre part d'une durée de la pandémie de 20 semaines, le nombre de doses d'anti-viraux nécessaires par décès évité serait 5 fois moindre pour la stratégie de prophylaxie post-exposition dans la population à risque en comparaison avec la stratégie de prophylaxie en continu dans la population prioritaire (18 500 versus 97 000 doses par décès évité). Dans la pratique, la comparaison des 2 ratios d'efficience dépendra de plusieurs facteurs largement méconnus actuellement dont la capacité des sujets à risque à réduire efficacement leur risque de contamination, la fréquence des situations considérées comme devant conduire à une prophylaxie et la fréquence des épisodes fébriles d'autre étiologies conduisant à une prescription thérapeutique.

#### *Disponibilité limitée de l'oseltamivir*

La disponibilité limitée en traitements anti-viraux, ainsi que la difficulté à limiter les prescriptions pour la stratégie de prophylaxie post-exposition pourraient conduire à privilégier la stratégie thérapeutique. Cette dernière présente également l'avantage de permettre l'acquisition d'une immunité spécifique. Elle prévient deux fois moins de décès et d'hospitalisation mais pour une efficience 10 fois meilleure.

## **6. Conclusion**

Pour la population à protéger prioritairement, la stratégie à privilégier est celle d'une prophylaxie en continu de ces populations, tant que durera l'exposition potentielle. Pour les populations à risque, il paraît envisageable, dans l'hypothèse retenue où les antiviraux en curatif seraient efficaces contre les hospitalisations et les décès, de ne proposer la prise d'antiviraux qu'en cas de contact proche avec un malade ou en curatif précoce. Pour les enfants de 1 à 5 ans, seule la stratégie curative est envisageable, l'oseltamivir ne pouvant être utilisée pour les jeunes enfants.

La qualité des résultats fournis par le modèle mathématique dépend essentiellement de la précision des valeurs des variables utilisées et ce modèle n'est qu'une estimation de l'impact d'une pandémie. Il ne doit pas faire oublier l'approche pragmatique nécessaire pour le choix des stratégies de contrôle à mettre en place, choix qui dépendra de la dynamique de l'épidémie et des ressources disponibles au moment de son arrivée sur le territoire.

Ces résultats devront être mis en perspective, avec les conclusions d'un travail de modélisation récent qui montre l'intérêt de la prophylaxie antivirale post-exposition en population générale, dans une optique de limitation de la transmission du virus grippal dans la phase initiale d'une pandémie, en l'absence de vaccin [20]. Des considérations devront être prises en compte, en particulier l'utilisation optimale de stocks limités d'antiviraux et la difficulté d'extrapoler les résultats de ce travail à une situation réelle impliquant une population plus importante que celle considérée dans le modèle ou plusieurs foyers de transmission grippale.

## Références

- [1] Plan de lutte contre une pandémie grippale- plan ministériel. Validé par le conseil supérieur d'hygiène publique de France le 24 juin 2003. 24-6-2003.
- [2] Van Genugten ML, Heijnen ML, Jager JC. Pandemic influenza and healthcare demand in the Netherlands: scenario analysis. *Emerg.Infect.Dis.* 2003;9(5):531-8.
- [3] Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerg.Infect.Dis.* 1999;5(5):659-71.
- [4] Influenza Pandemic Planning Committee of the Communicable Diseases Network Australia New Zealand. A framework for an Australian influenza pandemic plan. Pubmed (Technical Report Series No. 4), 1-179. 1999. Commonwealth of Australia. 4-5-2004.  
<http://www.health.gov.au/pubhlth/publicat/document/influenza.pdf>
- [5] The national Influenza Pandemic Planning Committee. A Model Plan for Influenza Pandemic Preparedness. NDSC website (Version 3.1), 1-119. 2001. 4-5-2004.  
<http://www.ndsc.ie/Publications/ConsultationDocuments/d199.PDF>
- [6] Fock R, Bergmann H, Bussmann H, Fell G, Finke EJ, Koch U et al. Influenza pandemic: preparedness planning in Germany. *Euro.Surveill* 2002;7(1):1-5.
- [7] Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 2003;21(16):1762-8.
- [8] L'Assurance maladie des salariés-sécurité sociale. Vaccination antigrippale: campagne d'information 2003. 2003.
- [9] Dress. Drass-Enquête ES-Finesse 01/01/2000. Dress. 15-9-2003. 15-9-0003.  
<http://www.sante.gouv.fr/drees/statiss>
- [10] Hannoun C. La grippe espagnole (1918-1919): un accident dans l'histoire ? *Virologie* 2002;6(numéro spécial):S83-S90.
- [11] Afsapps. Note de synthèse. Utilisation des antiviraux, zanamivir et oseltamivir, en situation de pandémie, hors des indications de l'AMM - Evaluation des experts du groupe de travail anti infectieux. 2004.
- [12] Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326(7401):1235.
- [13] Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J.Infect.Dis.* 2004;189(3):440-9.
- [14] Roche. Demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics. Tamiflu 75 mg et Tamiflu 12mg/ml. 2003.
- [15] Couch RB. Influenza: prospects for control. *Ann.Intern.Med.* 2000;133(12):992-8.
- [16] Fedson DS. Pandemic influenza and the global vaccine supply. *Clin.Infect.Dis.* 2003;36(12):1552-61.
- [17] Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann.Intern.Med.* 1995;123(7):518-27.
- [18] Influenza vaccines. *Wkly.Epidemiol.Rec.* 2002;77(28):230-9.
- [19] Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Satoh I, Kawashima T, Tsuchimoto T et al. A prospective, Internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. *Vaccine* 2003;21(31):4507-13.
- [20] Longini IM, Jr., Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am.J.Epidemiol.* 2004;159(7):623-33.