



Contents

341 Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009

Sommaire

341 Modélisation mathématique de la grippe pandémique H1N1 2009

Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009

Background and objectives of an informal network coordinated by WHO

Mathematical and computational models are useful tools for elucidating the non-linear transmission dynamics of epidemics, for analysing epidemiological data and for examining the potential impact of possible intervention options. Real-time mathematical modelling from an informal network of academic mathematical modellers coordinated by WHO during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in 2003 yielded valuable insights, which informed strategy and control measures.

Soon after WHO declared that the emergence of a novel influenza A (H1N1) strain in Mexico and the United States represented a “public health emergency of international concern”, WHO convened another informal network of mathematical modellers with the following goals: (a) to describe and predict the behaviour and impact of the pandemic H1N1 2009 and demonstrate the potential outcome of proposed pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions in different settings; (b) to present these analyses in formats suitable for various audiences, including technical experts, policy-makers and the general public; and (c) to adapt models and interpret experiences from developed countries so they can be applied in low-resource countries.

The mathematical modelling network met in Geneva in early July 2009. The network consists of representatives from infectious disease modelling groups (academic and public health institutions), professionals from national public health agencies, and WHO staff responding to the pandemic H1N1 2009. Because of escalating outbreaks in several countries, other invited participants were unable to attend. This report summarizes discussions held at the meeting and presents some preliminary results of ongoing modelling of the pandemic H1N1 2009.

Public health priorities of the modelling network

Past pandemic plans have made use of results from mathematical modelling. However, because these plans were based on

Modélisation mathématique de la grippe pandémique H1N1 2009

Conditions générales et objectifs d'un réseau informel coordonné par l'OMS

Les modèles mathématiques et statistiques sont des instruments utiles permettant d'élucider la dynamique de transmission non linéaire des épidémies, d'analyser les données épidémiologiques et d'examiner les effets potentiels des diverses possibilités d'intervention. La modélisation mathématique en temps réel par un réseau informel de spécialistes de cette discipline, coordonnée par l'OMS au cours de l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) de 2003, avait permis d'obtenir des indications précieuses, qui avaient servi de base à la stratégie et aux mesures de lutte appliquées.

Aussitôt après la déclaration par l'OMS de l'émergence d'une nouvelle souche de grippe A (H1N1) au Mexique et aux Etats-Unis constituant une «urgence de santé publique de portée internationale», l'Organisation a constitué un autre réseau informel de modélisation mathématique dont les objectifs étaient les suivants: a) décrire et prévoir l'évolution et les effets de la grippe pandémique H1N1 2009 et mettre en évidence les résultats que pourraient avoir les interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques proposées dans les différentes situations; b) présenter ces analyses sous des formes adaptées aux divers publics visés, à savoir les experts techniques, les responsables de l'élaboration des politiques et le grand public; c) adapter les modèles et interpréter les expériences des pays développés de façon à pouvoir les appliquer dans les pays disposant de peu de ressources.

Les participants au réseau de modélisation mathématique se sont réunis à Genève début juillet 2009. Ils comprenaient des représentants des groupes de modélisation des maladies infectieuses (institutions universitaires et de santé publique), des professionnels des organismes nationaux de santé publique et l'équipe de l'OMS chargée de la lutte contre la grippe pandémique H1N1 2009. En raison de l'intensification des flambées dans plusieurs pays, d'autres participants invités à cette réunion n'ont pas pu y assister. Le présent rapport résume les discussions tenues lors de la réunion et présente certains des résultats préliminaires de la modélisation en cours de la grippe pandémique H1N1 2009.

Priorités de santé publique du réseau de modélisation

Dans le passé, les plans d'action en cas de pandémie ont utilisé les résultats de la modélisation mathématique. Cependant, comme ces plans étaient basés

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

8.2009
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

scenarios of more severe pandemics than the current one, revision is required. In consultation with WHO and public health ministries in several affected countries, the network has decided that its public health priorities are to:

- better understand the transmission dynamics of the pandemic virus in various settings (for example, estimate the reproductive number [R_0] and secondary attack rates in schools, households and more widely in communities in affected countries), and better understand the effects of seasonality on the growth of the epidemic in the Northern and Southern Hemispheres;
- characterize severity at an individual level and a population level; and
- evaluate the impacts of pharmaceutical interventions (vaccines, antivirals) and non-pharmaceutical interventions (for example, school closures, mask wearing) on transmission and severity in different settings.

Transmission dynamics of the H1N1 pandemic 2009

Several presentations at the meeting characterized the transmission dynamics of the pandemic virus, providing preliminary estimates of the basic reproduction number (R_0),¹ secondary attack rates, incubation period² and generation time.³ Presentations also focused on epidemics in Australia; China, Hong Kong, Special Administrative Region (SAR); Japan; and several countries in Europe and North America. Although most presentations described national-scale epidemics, some work also focused on smaller-scale transmission within subnational regions (for example, Victoria, Australia) or localized outbreaks (for example, within schools).

Most analyses of data from Europe and the USA suggest that R_0 is most likely to be 1.2–1.7, with higher estimates in specific contexts (for example, in Japan $R_0=2.3$; 95% confidence interval [CI], 2.0–2.6; in New Zealand $R_0=1.96$; 95% CI, 1.80–2.15; in Victoria, Australia, R_0 was initially >2 but dropped during the containment phase; in Argentina and Chile $R_0>1.7$). Differences in R_0 , even in this range, may have a profound impact on the extent to which interventions can control an epidemic (Fig. 1).

Groups from the United Kingdom and the USA presented estimates of generation time that were fairly consistent across groups and settings, with agreement that the mean generation time of the pandemic H1N1 2009 is 2.5–3 days. Fewer data were available regarding the median incubation period, but 1 estimate suggested that the incubation period is 1.4 days (95% CI, 1.0–1.8), which is similar to previously circulating influenza strains. These estimates have implications for estimating transmission parameters (for example, estimates of R_0 derived from epidemic curves depend on the generation time assumed) and for public health (for example, the incubation period informs quarantine periods).

Analyses of household secondary attack rates from Hong Kong SAR, Italy, Mexico, the United Kingdom and the USA were reasonably consistent, at 18–30%. Attack rates in schools in Japan were low, ranging from <1 –5.3%, (H. Nishiura, personal communication).

¹ R_0 : the average number of secondary cases generated from 1 case at the start of an epidemic.

² Incubation period: the time between infection and symptom onset.

³ Generation time: the mean delay between the time of infection of an index case and the times of infection of secondary cases infected by the index case.

sur des scénarios relatifs à des pandémies plus graves que la pandémie actuelle, une révision est nécessaire. En consultation avec l'OMS et avec les ministères de la santé publique de plusieurs pays touchés, le réseau a décidé que ses priorités de santé publique sont les suivantes:

- mieux comprendre la dynamique de la transmission du virus pandémique dans divers lieux (par exemple estimer le taux de reproduction de base [R_0] et les taux d'atteinte secondaire, dans les écoles, les ménages et plus largement, les communautés des pays touchés), et mieux comprendre les effets de la saisonnalité sur l'extension de l'épidémie dans les hémisphères Nord et Sud;
- caractériser la gravité de la maladie à l'échelon individuel et à l'échelle de la population; et
- évaluer les effets des interventions pharmaceutiques (vaccins, antiviraux) et non pharmaceutiques (par exemple fermeture des écoles, port du masque) sur la transmission et sur la gravité de l'épidémie dans différents endroits.

Dynamique de la transmission de la grippe pandémique H1N1 2009

Lors de la réunion, plusieurs exposés ont caractérisé la dynamique de la transmission du virus pandémique, fournissant des estimations préliminaires concernant le taux de reproduction de base (R_0),¹ les taux d'atteinte secondaire, la période d'incubation² et le temps de génération.³ Des communications ont également été axées sur les épidémies sévissant en Australie, à Hong Kong (région administrative spéciale de Chine), au Japon et dans plusieurs pays d'Europe et d'Amérique du Nord. Bien que la plupart d'entre elles aient fait état d'épidémies à l'échelle nationale, certains travaux se sont également intéressés à une transmission locale à plus petite échelle dans des régions (par exemple dans l'État de Victoria en Australie) ou à des flambées localisées (par exemple dans des écoles).

La plupart des analyses des données provenant d'Europe et des États-Unis laissent à penser que le R_0 se situe très probablement entre 1,2 et 1,7, avec des estimations plus élevées dans des contextes particuliers (par exemple, au Japon $R_0 = 2,3$; intervalle de confiance à 95% [IC]: 2,0 2,6; en Nouvelle Zélande $R_0 = 1,96$; IC à 95%: 1,80 2,15; dans l'État de Victoria (Australie) le R_0 était initialement >2 mais a chuté au cours de la phase d'endiguement; en Argentine et au Chili $R_0 >1,7$). Des différences dans le R_0 , même de cet ordre, peuvent avoir des répercussions profondes sur la mesure dans laquelle les interventions peuvent permettre de maîtriser une épidémie (Fig. 1).

Plusieurs groupes du Royaume-Uni et des États-Unis ont présenté des estimations du temps de génération qui étaient assez cohérentes d'un groupe et d'un endroit à l'autre, et ont convenu que le temps de génération moyen pour la grippe pandémique H1N1 2009 était de 2,5 à 3 jours. On a disposé de moins de données concernant la période d'incubation médiane, mais une estimation laisse à penser qu'elle est de 1,4 jour (IC à 95%: 1,0 1,8), ce qui correspond aux souches de virus grippal ayant circulé précédemment. Ces estimations ont une incidence sur l'estimation des paramètres de transmission (par exemple, les estimations des R_0 tirées des courbes épidémiques sont fonction du temps de génération supposé) et sur la santé publique (par exemple, la période d'incubation sert de base à la détermination des périodes de quarantaine).

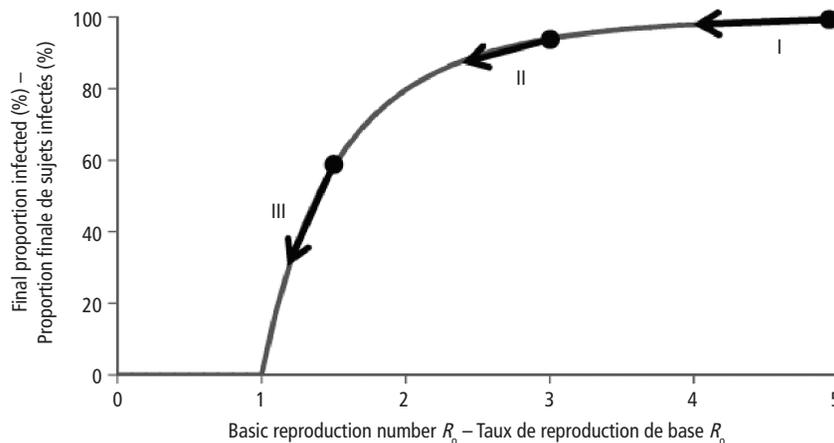
Les analyses des taux d'atteinte secondaire dans les ménages, effectuées à Hong Kong (région administrative spéciale de Chine), en Italie, au Mexique, au Royaume-Uni et aux États-Unis, ont été relativement concordantes, ces derniers se situant entre 18 et 30%. Au Japon, les taux d'atteinte dans les écoles ont été faibles, se situant entre $<1\%$ et 5,3% (H. Nishiura, communication personnelle).

¹ R_0 : nombre moyen de cas secondaires générés par un cas au début d'une épidémie.

² Période d'incubation: durée écoulée entre l'infection et l'apparition des symptômes.

³ Temps de génération: durée moyenne écoulée entre le moment où un cas initial est infecté et celui où ce dernier infecte les cas secondaires.

Fig. 1 **How the efficacy of interventions that limit transmission depends on the basic reproduction number, R_0**
 Figure 1 **Comment l'efficacité des interventions visant à limiter la transmission est conditionnée par le taux de reproduction de base R_0**



The final proportion infected in a pandemic for a general class of models with homogeneous population mixing is plotted as a function of R_0 . The arrows highlight the effect of an intervention that reduces transmission by 20% for 3 different baseline values of R_0 . This curve can be used, for example, to predict the effect of a vaccine that directly protects 20% of individuals on those who are not directly protected. In scenario I, R_0 is 5 and the intervention reduces the attack rate by about 1%. In scenario II, R_0 is 3 and the reduction is 6%. In scenario III, R_0 is 1.5 and the reduction is 27%. – La proportion finale de sujets infectés lors d'une pandémie pour une classe générale de modèles comportant un ensemble homogène de population est représentée sous la forme d'une fonction de R_0 . Les flèches soulignent l'effet d'une intervention qui réduit la transmission de 20% pour trois valeurs de départ différentes de R_0 . Cette courbe peut être utilisée par exemple pour prévoir l'effet d'un vaccin qui protège directement 20% des sujets sur ceux qui ne sont pas directement protégés. Dans le scénario I, R_0 est égal à 5 et l'intervention permet de réduire le taux d'atteinte d'environ 1%. Dans le scénario II, R_0 est égal à 3 et la réduction est de 6%. Dans le scénario III, R_0 est égal à 1,5 et la réduction est de 27%.

The influence of seasonality on transmission dynamics was identified as being poorly understood but an important issue for the network. As the pandemic progresses in countries in the southern hemisphere, it is important to collect accurate data on the growth of the epidemic and household attack rates to identify differences in the transmission of the pandemic H1N1 2009.

Characterizing severity

The severity of a pandemic virus can be evaluated from 2 perspectives: that of the individual who has been infected and from the population level – that is, how many complications and deaths might be expected as a whole. The individual perspective is related to the pathogenicity of the virus and host determinants in affected patients, such as the proportion who are at increased risk of developing severe disease (for example, people with underlying conditions such as asthma, obesity, pregnancy), and it is related to whether there is access to appropriate medical treatment. Population severity is a function of individual pathogenicity and the clinical attack rate,⁴ which may be affected by measures limiting transmission, such as the widespread use of antivirals or implementation of effective non-pharmaceutical interventions. Measuring severity from either perspective in real time is a major challenge, yet is of interest to policy-makers.

The most common measures of severity from the individual's perspective are the case-fatality rate (CFR) and the hospitalization rate. However, there are challenges associated with estimating these rates in real time. One problem is that the denominator (the number of cases) may be underestimated since subclinical or asymptomatic cases will be missed if surveillance focuses on severe cases, leading to inflated estimates of hospitalization (if patients are hospitalized for illness rather than isolation) and CFRs. Furthermore, there may be delays before accurate discharge diagnoses are available.

⁴ Clinical attack rate: the proportion of the population infected and showing clinical symptoms.

Le réseau a admis qu'il comprenait mal l'influence de la saisonnalité sur la dynamique de la transmission mais qu'il s'agissait là d'une question importante. Au fur et à mesure de la progression de la pandémie dans les pays de l'hémisphère Sud, il est important de recueillir des données précises sur son extension et sur les taux d'atteinte dans les ménages afin de repérer les différences qui peuvent exister dans la transmission de la grippe pandémique H1N1 2009.

Caractérisation de la gravité

La gravité d'une pandémie peut être évaluée sous 2 angles: celui du sujet infecté et celui de la population – à savoir quel est le nombre de complications et de décès auquel on peut s'attendre en tout. L'angle individuel est lié au pouvoir pathogène du virus et aux déterminants de l'hôte, par exemple à la proportion de sujets qui présentent un risque accru de maladie grave (c'est-à-dire les personnes ayant des affections sous-jacentes comme de l'asthme ou une obésité et les femmes enceintes) et est également lié au fait qu'il existe ou non un accès à un traitement médical approprié. À l'échelle de la population, la gravité est fonction du pouvoir pathogène du virus à l'échelon individuel et du taux d'atteinte clinique,⁴ sur lesquels peuvent agir des mesures visant à limiter la transmission, tel l'usage répandu des antiviraux ou la mise en œuvre d'interventions non pharmaceutiques efficaces. Cette détermination de la gravité en temps réel sous ces deux angles comporte des difficultés importantes, mais intéresse les responsables de l'élaboration des politiques.

Les mesures les plus courantes de la gravité sous l'angle individuel sont le taux de létalité et le taux d'hospitalisations. Toutefois, il est difficile d'estimer ces taux en temps réel. L'un des problèmes qui se pose est que le dénominateur (nombre de cas) peut être sous-estimé puisque l'on va passer à côté des cas infracliniques ou asymptomatiques si la surveillance est axée sur les cas graves, d'où une surestimation des hospitalisations (si les sujets sont hospitalisés pour la maladie et non pour être isolés) et du taux de létalité. En outre, il peut y avoir des retards avant que l'on ne dispose des diagnostics précis au moment de la sortie.

⁴ Taux d'atteinte clinique: proportion de la population infectée montrant des symptômes cliniques.

A population perspective on pandemic severity requires estimates of the clinical attack rate. Models can give an upper bound on attack rates if an accurate estimate of R_0 is available, but such models provide estimates of the serological attack rate (the proportion infected), rather than the proportion of those infected who display clinical symptoms. It is not possible to measure the symptomatic fraction of all infections in real time. While serological testing of cohorts may provide this information, sensitive and specific serological tests for the human infection with pandemic A (H1N1) influenza virus are still under development, and useful results even from validated serological testing would be available only after the peak of the epidemic. Alternatively, investigation of community outbreaks, focusing on the first populations affected, may provide estimates; these cases should ideally be confirmed by a laboratory.

Summary measures of severity may hide potentially important heterogeneity (by age group or risk group, for instance). Although determining the role of such co-factors is more challenging, it should be done to enable evidence-based prioritization of resources. The outbreak in La Gloria, Mexico, gives an example of a community where the highest clinical attack rate appeared to be among children aged ≤ 15 years, although only 1 case was confirmed as human infection with pandemic A (H1N1) influenza virus, and other influenza viruses were isolated from this community concurrently.

The impact of pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions

Non-pharmaceutical interventions

For the vast majority of the world's population, pharmaceutical interventions, such as vaccines and antivirals, will not have a significant role in the current pandemic. For most individuals living in low-resource settings, such pharmaceuticals likely will be in short supply, not available during the peak of the pandemic or too costly for widespread use. Therefore, any coordinated public-health effort to reduce the impact of the pandemic must rely largely on the combined effect of non-pharmaceutical interventions, such as school closures, restrictions on mass gatherings, withdrawal of symptomatic individuals to the home, and increased use of personal protective measures (handwashing and, perhaps, mask wearing). However, it needs to be emphasized that if populations do not have eventual access to pharmaceutical interventions, then public-health measures can achieve only modest reductions in attack rates overall: the epidemic will stop only when enough of the population has been infected to achieve herd immunity (so $R_0 < 1$). Thus, non-pharmaceutical interventions may be too effective: if they reduce transmission so that herd immunity is not reached, then when they are lifted transmission will resume.

Initial observations suggest that the proportion of transmission occurring in school-age children is higher than expected, based on studies of seasonal influenza. A comparison of the age distribution of early pandemic H1N1 2009 cases in Hong Kong SAR and the USA suggests that closing kindergartens and primary schools may have had a considerable effect in reducing transmission (S. Riley, personal communication). In many populations, the economic and community costs associated with school closures are substantial. The timing of school closures is also a consideration. Modelling work suggests that for school closures to have the maximum effect on overall attack

Sous l'angle de la population, la détermination de la gravité d'une pandémie exige de disposer d'estimations relatives au taux d'atteinte clinique. Les modèles peuvent donner une limite supérieure des taux d'atteinte si l'on dispose d'une estimation précise du R_0 , mais de tels modèles fournissent des estimations des taux d'atteinte sérologiques (proportion de sujets infectés) et non la proportion de sujets infectés montrant des symptômes cliniques. Il n'est pas possible de mesurer la fraction symptomatique de l'ensemble des infections en temps réel. Si des tests sérologiques appliqués à des cohortes permettraient d'obtenir cette information, de tels tests à la fois sensibles et spécifiques permettant de dépister l'infection humaine par le virus de la grippe pandémique A (H1N1) sont encore à l'étude et, même avec des épreuves sérologiques validées, on ne disposerait de résultats utiles qu'après le pic de l'épidémie. Autrement, l'étude des flambées communautaires axée sur les premières populations touchées pourrait fournir des estimations; l'idéal serait que ces cas soient confirmés par un laboratoire.

Des mesures récapitulatives de la gravité de la pandémie pourraient cacher une hétérogénéité potentiellement importante (selon la classe d'âge ou le groupe à risque, par exemple). Bien qu'il soit plus difficile de déterminer le rôle que jouent de tels cofacteurs, il convient de le faire pour pouvoir établir un ordre de priorité de l'affectation des ressources reposant sur des bases factuelles. L'exemple de la flambée survenue à La Gloria (Mexique) illustre le cas d'une communauté dans laquelle le taux d'atteinte clinique le plus élevé semblait toucher les enfants âgés de ≤ 15 ans, alors qu'un seul cas a été confirmé comme étant dû au virus de la grippe pandémique A (H1N1) à infection humaine et que d'autres virus grippaux ont été simultanément isolés dans cette communauté.

Les effets des interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques

Les interventions non pharmaceutiques

Pour la grande majorité de la population mondiale, les interventions pharmaceutiques, au moyen des vaccins et des antiviraux, ne joueront pas un rôle important au cours de la pandémie qui sévit actuellement. Pour la plupart des personnes vivant dans des endroits disposant de peu de ressources, ces produits pharmaceutiques ne seront probablement présents qu'en faible quantité, ne seront pas disponibles pendant le pic de la pandémie ou seront trop coûteux pour un usage répandu. Par conséquent, tout effort de santé publique coordonné visant à réduire les effets de la pandémie doit principalement reposer sur l'effet combiné des diverses interventions non pharmaceutiques, comme par exemple la fermeture des écoles, la limitation des rassemblements importants, le confinement des sujets symptomatiques à domicile et l'application accrue des mesures de protection individuelles (lavage des mains et, peut-être, port du masque). Toutefois, il faut souligner que si les populations n'ont aucun accès possible à des interventions pharmaceutiques, alors les mesures de santé publique ne permettront d'obtenir que des réductions modestes des taux d'atteinte généraux: l'épidémie ne s'arrêtera que lorsque suffisamment de sujets auront été infectés pour qu'une immunité collective puisse s'installer (de sorte que $R_0 < 1$). Ainsi, les interventions non pharmaceutiques peuvent être trop efficaces: si elles réduisent suffisamment la transmission pour empêcher de parvenir à une immunité collective, alors la transmission reprendra dès qu'on les interrompra.

Les observations initiales laissent à penser que la proportion de la transmission survenant chez les enfants d'âge scolaire est plus élevée que ce à quoi on s'attendait, d'après les études sur la grippe saisonnière. Une comparaison de la répartition par âge des premiers cas de grippe pandémique H1N1 2009 à Hong Kong (région administrative spéciale de Chine), et aux États-Unis laisse à penser que le fait de fermer les jardins d'enfants et les écoles primaires a pu avoir un effet considérable pour réduire la transmission (S. Riley, communication personnelle). Dans de nombreuses populations, les coûts économiques et communautaires associés à la fermeture des écoles sont importants. Le moment auquel prononcer ces fermetures est également important. Le travail de modélisation laisse à penser que, pour que les fermetu-

rates, schools must be closed before 1% of the population becomes ill. But substantial reductions in peak attack rates (and thus reductions in demands on health-care systems during peak periods) might be achieved with relatively short periods of school closure. Therefore, in this pandemic, which has been mild so far, models may be of immediate use in identifying efficient policies for school closure that achieve the optimal balance of benefit in reducing and slowing transmission with the minimum social disruption.

Improving hand hygiene and increasing mask wearing, if proven effective and if compliance is high, should be emphasized alongside the closure of schools and isolation of symptomatic cases, so that infections are genuinely averted and not just transferred from schools and workplaces to the home. However, empirical studies of the efficacy of these interventions, which recruited infectious individuals at primary health-care clinics, have produced equivocal results. The limited efficacy may be due to late application of the interventions in the trials, and these results do not exclude high efficacy for increased hand hygiene and mask wearing if implemented earlier. In the short term, mathematical models could help estimate the per-unit-time efficacy of these interventions using existing data.

Vaccination

A number of modelling studies on vaccine strategy for pandemic influenza have been published. The moderate severity of the current pandemic offers additional vaccination challenges, some of which may be informed by modelling.

If larger stockpiles of vaccines are available before the pandemic starts to spread, the optimal way of reducing morbidity and mortality is to reduce transmission and achieve herd immunity. Children are generally more likely to spread influenza than adults. Hence, targeting children for early vaccination may reduce morbidity and mortality through a combination of direct protection and reduced transmission.

Different countries will be in different positions regarding the amount of pandemic H1N1 2009 vaccine in their possession and the timing of delivery of the vaccines, their population structure, and cultural habits affecting social mixing (Fig. 2). When vaccine supplies are limited and immunization occurs in the face of a pandemic, an alternative strategy to targeting children is to target high-risk groups who are likely to develop severe disease. The trade-off between reducing transmission and targeting high-risk groups depends on whether herd immunity can realistically be achieved. Preliminary results presented at the meeting suggest that coverage of 50–70% of children will be necessary to achieve herd immunity and significantly reduce transmission, coverage levels that participants agreed would be hard to achieve for most countries. However, the high-risk groups in the current pandemic include young children, who are the most efficient at transmitting influenza viruses. Thus, even if achieving vaccination rates high enough to result in indirect protection through population, immunity may be unrealistic, targeting vaccine at children addresses concerns both of decreasing transmission and protecting directly those at greatest risk of serious complications from pandemic H1N1 2009 infection.

There are several uncertainties around pandemic H1N1 2009 vaccines, including the immunogenicity of the vac-

res d'école aient un effet maximum sur les taux d'atteinte généraux, celles-ci doivent être fermées avant que 1% de la population tombe malade. Mais des réductions importantes des taux d'atteinte au moment du pic (et donc de la demande exercée sur les systèmes de soins de santé pendant les périodes de pic) pourraient être obtenues en appliquant des périodes de fermeture des écoles relativement courtes. Par conséquent, durant cette pandémie, qui a jusqu'ici été bénigne, les modèles pourraient être immédiatement utiles pour déterminer des politiques efficaces de fermeture d'écoles qui parviendraient à un équilibre optimal consistant à réduire et à ralentir la transmission avec le minimum de désorganisation sociale.

Renforcer l'hygiène des mains et étendre le port du masque sont des mesures qui, si elles s'avèrent efficaces et si l'observance est élevée, peuvent être préconisées en même temps que la fermeture des écoles et l'isolement des cas symptomatiques, de façon que les infections soient véritablement évitées et pas simplement transférées des écoles et des lieux de travail vers la maison. Cependant, des études empiriques sur l'efficacité de ces interventions, dans lesquelles on a recruté des sujets infectieux dans les dispensaires de soins de santé primaires, ont donné des résultats ambigus. Cette efficacité limitée peut être due à une application tardive des interventions dans les essais, et ces résultats n'excluent pas le fait qu'une hygiène des mains accrue et un port des masques plus fréquent peuvent être très efficaces s'ils sont mis en oeuvre plus tôt. À court terme, les modèles mathématiques permettraient d'estimer l'efficacité par unité de temps de ces interventions à l'aide des données existantes.

Vaccination

Un certain nombre d'études de modélisation relatives à la stratégie vaccinale à appliquer en cas de grippe pandémique ont été publiées. La gravité modérée de la pandémie actuelle présente des difficultés supplémentaires sur le plan de la vaccination, dont certaines peuvent être éclairées par la modélisation.

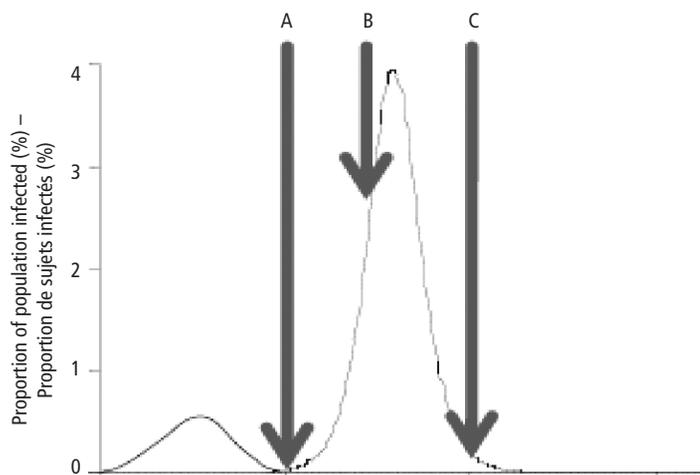
Si l'on dispose de stocks de vaccin plus importants avant que la pandémie ne commence à se propager, la manière optimale de réduire la morbidité et la mortalité consistera à réduire la transmission et à parvenir à ce qu'il y ait une immunité collective. Les enfants sont généralement davantage susceptibles de propager la grippe que les adultes; par conséquent, le fait de cibler les enfants pour une vaccination précoce permettrait de réduire la morbidité et la mortalité en combinant la protection directe et une réduction de la transmission.

Les divers pays se trouveront dans des situations différentes pour ce qui concerne la quantité de vaccins anti grippe pandémique H1N1 2009 en leur possession, le moment auquel administrer ces vaccins, la structure de leur population et les habitudes culturelles ayant des incidences sur la mixité sociale (Fig. 2). Lorsque les réserves de vaccin sont limitées et qu'on est face à une pandémie, une autre stratégie consiste à cibler les groupes à haut risque susceptibles de présenter une maladie grave plutôt que les enfants. L'alternative entre le fait de réduire la transmission et celui de cibler les groupes à haut risque repose sur le fait de savoir si l'immunité collective peut ou non être obtenue de manière réaliste. Les résultats préliminaires présentés lors de la réunion laissent à penser qu'une couverture de 50 à 70% des enfants sera nécessaire pour parvenir à une immunité collective et réduire nettement la transmission, degré de couverture qui serait difficile à obtenir par la plupart des pays, selon les participants. Toutefois, dans la pandémie actuelle, les groupes à haut risque comprennent les jeunes enfants, qui sont les plus efficaces pour transmettre les virus grippaux. Ainsi, même s'il est peu réaliste de penser que l'on puisse parvenir à des taux de vaccination suffisamment élevés pour entraîner une protection indirecte du fait de l'immunité de la population, le fait de cibler la vaccination sur les enfants répond aux préoccupations liées aussi bien à la diminution de la transmission qu'à la protection directe des sujets à plus haut risque de complications graves de la grippe pandémique H1N1 2009.

Plusieurs incertitudes demeurent concernant les vaccins contre la grippe pandémique H1N1 2009, liées notamment à l'immunogénicité

Fig. 2 **Timing of administration of vaccines during waves of the pandemic H1N1 2009**

Figure 2 **Détermination du moment auquel administrer les vaccins pendant les vagues de grippe pandémique H1N1 2009**



The figure illustrates the timing of availability (as indicated by the arrows) of vaccine during waves of the pandemic. Timing A represents a vaccine available after the first wave but before the second wave, a schedule that may occur in some developed countries in the northern hemisphere. Timing B indicates that a vaccine will become available after the start of the second wave, which may be a more likely scenario for developed countries. Timing C indicates that vaccines will not become available until after the second wave of the pandemic. This scenario is likely in many developing and transitional countries in the northern hemisphere and southern hemisphere. – Cette Figure illustre le moment auquel les vaccins seront disponibles (indiqué par les flèches) pendant les vagues de la pandémie. Le moment A représente un vaccin disponible après la première vague mais avant la seconde, un calendrier que l'on pourra rencontrer dans quelques pays développés de l'hémisphère Nord. Le moment B indique qu'un vaccin sera disponible après le début de la deuxième vague, ce qui correspond à un scénario plus probable pour les pays développés. Le moment C indique que les vaccins ne seront pas disponibles avant la fin de la deuxième vague de la pandémie. C'est le scénario probable pour de nombreux pays en développement et en transition de l'hémisphère Nord et de l'hémisphère Sud.

cines entering commercial production, the number of doses likely to be needed for full immunity in children and young adults, and the time required between doses, which may be crucial within the time frame of roll-out and the progression of the epidemic (Fig. 2). Additionally, vaccines may have different effects on immunized individuals; they may reduce susceptibility, infectiousness or severity. Modelling may provide important insights to aid decision-making in response to these issues.

Antiviral resistance

Many countries have stockpiled antivirals (oseltamivir or zanamivir) as part of their containment and mitigation strategies. Resistance against these antivirals could emerge due to point mutations of the pandemic strain or genetic reassortment among the pandemic strain and circulating strains of resistant seasonal influenza.

As of 27 July 2009, oseltamivir resistance has been detected in 6 cases of human infection with pandemic A (H1N1) influenza virus: 5 cases (in Canada, Denmark and Japan) treated with oseltamivir and 1 (Hong Kong SAR) not treated with oseltamivir, indicating possible transmission of oseltamivir-resistant strains. This raises the concern that resistance could become widespread. If transmissibility of the detected resistant strain is comparable to that of wild-type virus, the prophylactic and therapeutic value of oseltamivir stockpiles will be substantially reduced. Surveillance for antiviral resistance among currently circulating influenza viruses is a high priority for the WHO influenza coordinating centres.

Modelling has previously been used to assess the potential impact of the emergence and spread of resistance during large-scale antiviral interventions used for an influenza pandemic and to devise strategies to limit resistance. Similar modelling techniques could be used for real-time surveillance of resistance during the pandemic H1N1 2009.

des vaccins entrant dans des systèmes de production commerciale, au nombre probable de doses nécessaires pour immuniser complètement les enfants et les jeunes adultes et au délai à respecter entre les doses, éléments qui peuvent être décisifs selon le moment où le vaccin va être administré au cours de l'épidémie (Fig. 2). De plus, les vaccins peuvent avoir des effets différents sur les sujets vaccinés; ils peuvent réduire la sensibilité à la maladie et l'infectiosité ou la gravité de cette dernière. La modélisation peut fournir des indications importantes pour aider à la prise de décision concernant ces questions.

Résistance aux antiviraux

De nombreux pays ont stocké des antiviraux (oseltamivir ou zanamivir) dans le cadre de leurs stratégies d'endiguement de la maladie et d'atténuation de ses effets. La résistance contre ces antiviraux pourrait apparaître en raison de mutations ponctuelles de la souche pandémique ou d'un réassortiment génétique survenu entre la souche pandémique et les souches circulantes de virus grippaux saisonniers résistants.

Au 27 juillet 2009, une résistance à l'oseltamivir avait été détectée dans 6 cas d'infection humaine par le virus grippal A (H1N1): 5 cas (au Canada, au Danemark et au Japon) traités par l'oseltamivir et 1 cas (Hong Kong, région administrative spéciale de Chine) non traité par l'oseltamivir, indiquant une éventuelle transmission de souches résistantes à cet antiviral, ce qui suscite des préoccupations relatives au fait que la résistance pourrait se répandre rapidement. Si la transmissibilité des souches résistantes dépistées est comparable à celle du virus de type sauvage, l'intérêt prophylactique et thérapeutique des stocks d'oseltamivir en sera nettement réduit. La surveillance de la résistance aux antiviraux des virus grippaux circulant actuellement est un objectif prioritaire des centres coordonnateurs de l'OMS pour la grippe.

La modélisation a été utilisée antérieurement pour évaluer les répercussions potentielles de l'émergence et de la propagation d'une résistance au cours des interventions à grande échelle au moyen d'antiviraux appliquées en cas de grippe pandémique et pour élaborer des stratégies visant à limiter cette résistance. On pourrait utiliser des techniques de modélisation semblables pour la surveillance en temps réel de la résistance dans le cadre de la grippe pandémique H1N1 2009.

Discussion

During the next few months the pandemic H1N1 2009 will pose challenges across the world: how to make best use of limited vaccine and antiviral supplies; how to manage demands on health-care resources, which may peak substantially above normal capacity; and how to determine the role that non-pharmaceutical interventions might have, given the observed level of severity and the economic disruption caused by such measures. Thus, while every country shares a common goal of minimizing mortality and morbidity, differences among countries – in health-care capacity, access to vaccines and antivirals, and in the timing of the pandemic – will require each country to tailor its own response. A particular priority for WHO's modelling network is to adapt the experiences and lessons learnt from pandemic planning in developed countries to the needs of developing and transitional countries.

During the meeting, work highlighted the insights into transmission and control that rapid-response modelling can provide. However, participants agreed that fundamental uncertainties (such as the impact of seasonal variation in transmissibility of the influenza virus) made prediction of the likely trajectory of the pandemic uncertain. The limitations of surveillance data make understanding the current situation and short-term extrapolation of recent trends the limit of what modelling may provide in terms of prediction, at least until the pandemic has peaked in a country.

The network agreed that well designed cross-sectional serological surveys are needed to document the actual extent of infection in various populations. In addition, cohort studies, sentinel surveillance and hospital-based syndromic surveillance are vital to track the epidemic in different countries and provide policy-makers with the situational awareness required to make evidence-based decisions.

In considering the intervention options open to policy-makers, the network recognized the many constraints under which governments and public-health agencies are acting (Fig. 3). For example, levels of antiviral supplies are largely fixed, and vaccine production capacity has been commissioned, so the only flexibility is in determining the groups who should be prioritized to receive vaccination. The majority of the world's countries will have limited supplies early on: health-care workers and others deemed critical to the pandemic response system will be the highest priority for vaccination. Only a few developed countries will be able to use vaccine to minimize transmission; in those cases, modelling will determine the risks and benefits of such a strategy. Based on the epidemiological data, children will be a high priority for vaccination both from the perspective of possibly reducing transmission and from the individual-level perspective, given the higher attack rates in children and younger adults when compared with older adults.

More flexibility exists in the range of non-pharmaceutical interventions. Balancing the limited or unknown benefit of different measures against their disruptive effect on society is crucial, especially in the context of a moderate pandemic. This issue is particularly important in developing countries that have limited access to vaccines and where non-pharmaceutical interventions will have limited impact on the overall clinical attack rate or mortality. The modelling of these issues in the next weeks and months will be invaluable in identifying public-health measures

Discussion

Au cours des quelques mois à venir, la grippe pandémique H1N1 2009 va poser des problèmes dans le monde entier: il faudra déterminer comment utiliser au mieux les quantités limitées de vaccins et d'antiviraux dont on disposera; comment gérer la demande exercée sur les ressources de soins de santé, qui risque d'atteindre un pic dépassant nettement les capacités normales de ces services; et comment déterminer le rôle que pourront jouer les interventions non pharmaceutiques, étant donné le degré de gravité de la maladie observé et la désorganisation économique provoquée par ces mesures. Ainsi, si tous les pays ont un objectif commun qui est de réduire au minimum la mortalité et la morbidité, les différences entre pays – s'agissant de la capacité de soins de santé, de l'accès aux vaccins et antiviraux et du moment auquel la pandémie va frapper – exigeront de chacun qu'il adapte sa riposte. Une priorité particulière du réseau de modélisation de l'OMS consiste à adapter les expériences et leçons tirées de la planification de la pandémie dans les pays développés aux besoins des pays en développement et en transition.

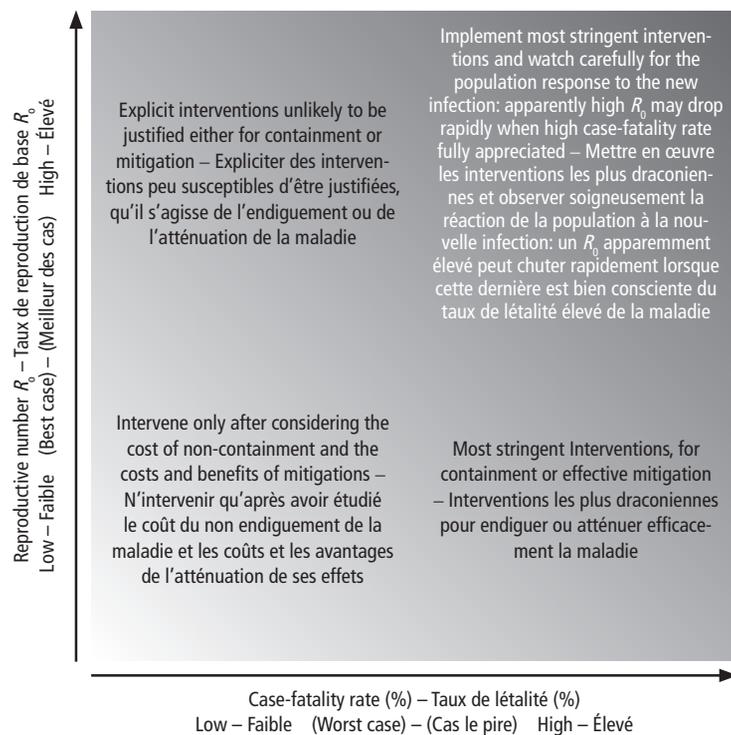
Au cours de la réunion, les travaux ont attiré l'attention sur les informations que la modélisation d'une riposte rapide peut fournir sur le plan de la transmission et de la lutte. Toutefois, les participants ont convenu que des incertitudes fondamentales (telles que l'effet des variations saisonnières dans la transmissibilité du virus grippal) rendaient difficile la prévision de la trajectoire probable de la pandémie. Les insuffisances des données de la surveillance font que la compréhension de la situation actuelle et l'extrapolation à court terme des tendances récentes constituent la limite de ce que la modélisation peut apporter en termes de prédiction, du moins jusqu'à ce que la pandémie ait atteint un pic dans un pays.

Le réseau a convenu de ce que des enquêtes sérologiques transversales bien conçues sont nécessaires pour documenter l'étendue actuelle de l'infection dans les diverses populations. En outre, des études de cohortes, une surveillance sentinelle et une surveillance syndromique basée à l'hôpital sont indispensables pour suivre l'épidémie dans les différents pays et fournir aux responsables de l'élaboration des politiques l'appréciation de la situation nécessaire pour prendre des décisions reposant sur des bases factuelles.

En analysant les possibilités d'intervention qui s'offrent à ces responsables, les participants au réseau ont reconnu les nombreuses contraintes auxquelles les pouvoirs publics et les organismes de santé publique sont soumis dans leurs actions (Fig. 3). Par exemple, l'approvisionnement en antiviraux n'est pas extensible et presque toute la production de vaccins a été achetée de sorte que la seule marge de manœuvre possible se situe au niveau de la détermination des groupes qui devront recevoir cette vaccination en priorité. La majorité des pays du monde auront dès le début des réserves limitées: les agents de soins de santé et les autres acteurs considérés comme essentiels pour la riposte à la pandémie seront prioritaires pour la vaccination. Seuls quelques pays développés seront en mesure d'utiliser les vaccins pour réduire au minimum la transmission; en pareil cas, la modélisation permettra de déterminer les risques et avantages d'une telle stratégie. D'après les données épidémiologiques dont on dispose, les enfants seront prioritaires pour la vaccination, que l'on se place sous l'angle d'une réduction possible de la transmission ou sur le plan individuel, étant donné le taux d'atteinte plus élevé relevé chez eux et chez les jeunes adultes, par comparaison avec les adultes plus âgés.

Il existe une marge de manœuvre plus importante avec les interventions non pharmaceutiques. Il est indispensable de peser les avantages limités ou inconnus que présentent les différentes mesures au regard de leur effet perturbateur sur la société, surtout dans le contexte d'une pandémie modérée. C'est particulièrement important dans les pays en développement qui ont un accès limité aux vaccins et où les interventions non pharmaceutiques auront des effets limités sur le taux d'atteinte clinique général ou la mortalité. La modélisation de ces problèmes dans les semaines et les mois à venir sera précieuse pour déterminer les mesures de santé publique

Fig. 3 **Setting intervention policy with uncertain information about individual-level severity and transmissibility during an outbreak**
 Figure 3 **Fixer la politique d'intervention lorsque l'information concernant la gravité de la maladie au niveau individuel et sa transmissibilité au cours d'une flambée est incertaine**



In the absence of good information, stringent interventions are justified because the epidemic may be controllable, or the case-fatality rate (CFR) may be high, or both. During the very early stages of the emergence of a novel pathogen, there will always be much uncertainty about its transmissibility and about the CFR. In Fig. 3 we argue that broad policy about whether to attempt containment (roll-back) and about the strength of mitigation should be made based on the worst case CFR (upper bound of plausible ranges) and the best case for the basic reproductive number. In addition, we suggest that population behaviour in the face of a high CFR may reduce transmissibility. For example, if the transmissibility of the 2009 summer epidemic in North America is as low as $R_0=1.3$, with its moderate CFR, then it is unlikely that a similar virus with 2% mortality would have continued to spread. Even if such a drop in transmissibility did not occur, the prudent public health stance in the early stages is to assume that the epidemic will be controllable until it can be demonstrated with good confidence that this is not the case or that severity is sufficiently low. – En l'absence d'informations fiables, des interventions draconiennes sont justifiées parce que l'épidémie peut être maîtrisable, ou que le taux de létalité est élevé, ou les deux. Au cours des tout premiers stades de l'émergence d'un nouveau germe pathogène, il y aura toujours beaucoup d'incertitudes quant à sa transmissibilité et à son taux de létalité. Dans la Fig. 3, nous défendons l'idée qu'il faut appliquer une politique élargie concernant le fait d'essayer d'endiguer la maladie ou non et concernant l'intensité des efforts d'atténuation en se basant sur le taux de létalité le pire (limite supérieure de l'intervalle plausible) et le taux de reproduction de base le meilleur. En outre, nous avançons que le comportement de la population face à un taux de létalité élevé peut permettre de réduire la transmissibilité. Par exemple, si la transmissibilité de l'épidémie de l'été 2009 en Amérique du Nord ne dépasse pas $R_0 = 1,3$, avec un taux de létalité modéré, alors il est peu probable qu'un virus semblable entraînant une mortalité de 2% continuerait de se propager. Même si une telle chute de la transmissibilité ne s'est pas produite, la position de santé publique prudente au cours des premiers stades consiste à supposer que l'épidémie sera maîtrisable jusqu'à ce que l'on puisse démontrer de façon fiable le contraire ou que sa gravité est suffisamment faible.

appropriate for developing countries – for example, using the targeted closure of schools around the peak of the pandemic to reduce peak incidence and thus demand on limited health-care resources.

All members of the network agreed that the network could yield longer-term value in building global capacity in modelling and epidemiological analysis as well as a base of educated consumers of modelling in public-health agencies across the world. In particular, the current crisis offers an unrivalled opportunity to establish long-term collaborative links among academic centres of expertise in modelling and public-health agencies in developing and transitional countries. Participants at the meeting agreed that in order for modelling to influence decisions and policy, it is essential that modellers build long-term trust and collaborative relationships with public-health agencies. ■

appropriées pour les pays en développement – par exemple le recours à la fermeture ciblée des écoles autour du pic de la pandémie afin de réduire l'incidence du pic et ainsi, la demande exercée sur des ressources de santé limitées.

Tous les membres du réseau ont convenu de ce que ce dernier pourrait être intéressant à plus long terme pour créer une capacité mondiale de modélisation et d'analyse épidémiologique, ainsi qu'une base de «consommateurs» avertis de la modélisation dans les établissements de santé publique du monde entier. La crise actuelle offre en particulier une occasion sans précédent d'établir des liens et une collaboration à long terme entre les centres universitaires spécialisés dans la modélisation et les organismes de santé publique des pays en développement et en transition. Les participants à la réunion ont également été d'accord pour dire que si l'on veut que la modélisation influe sur les décisions et les politiques, il est indispensable que les spécialistes de cette discipline établissent des relations de confiance et de concertation à long terme avec les organismes de santé publique. ■