

Liste des priorités et calcul des contingents

Préparation aux pandémies en Suisse

Une étude mandatée par l'Office fédéral de la santé publique

Titre	Liste des priorités et calcul des contingents – Préparation aux pandémies en Suisse
Version	2eme version révisée d’octobre 2018
Auteurs	Pius Krütli ¹ , Timo Smieszek ² , Rudolf Füchslin ³ , Patrik Eschle ³
Maquette	Sandro Bösch
Donneur d’ordre	l’Office fédéral de la santé publique (OFSP)

¹ Transdisciplinarity Lab, Dept. Environmental Systems Science ETH Zürich

² Imperial College London

³ Applied Complex Systems Science, ZHAW

Contenu

Résumé	2
1 Introduction	6
1.1 Situation de départ	6
1.2 Objectifs et méthodes	6
1.3 Echanges avec les cantons	7
2 Sous-projets	8
2.1 Bases éthiques	8
2.1.1 Situation de départ : plan de pandémie influenza	8
2.1.2 Méthode	9
2.1.3 Discours éthique	9
2.1.4 Etudes empiriques	12
2.1.5 Méthodes de modélisation tenant compte des principes éthiques	14
2.1.6 Plans d'urgence: comparaison entre les pays	15
2.1.7 Critères de priorisation (résumé)	16
2.2 Bases médicales	18
2.2.1 Contexte	18
2.2.2 Méthode	18
2.2.3 Aspects temporels	18
2.2.4 Magnitude d'une épidémie	20
2.2.5 Sous-populations importantes pour la dynamique d'infection	22
2.2.6 Groupes présentant les plus grands risques en cas d'infection	24
2.2.7 Résumé	24
2.3 Propagation de la maladie – Modèle	26
2.3.1 Modèle de base – SIR (Susceptibles – Infectious – Recovered)	26
2.3.2 Modèle choisi	28
2.3.3 Résultats du modèle	33
2.3.4 Incertitudes – modèle, paramètres, données	42
3 Intégration des sous-projets	44
3.1 Discussion générale	44
3.2 Priorisation: comparaison plan de pandémie – modèle	48
3.3 Application des résultats à d'autres maladies	49
3.4 Contingents cantonaux	49
3.5 Principales questions en suspens	51
3.6 Procédure pour la mise en place d'un régime de priorisation	53
4 Conclusions	54
Annexes	56
Annexe 1 – Principes de priorisation	56
Annexe 2 – Modèle mathématique	60
Annexe 3 – Bibliographie	65

Résumé

Motivation et objectifs

Des questions d'ordre éthique se posent lors de la distribution de substances et services médicaux en cas de pénurie : Qui, et sur la base de quels critères, doit par exemple recevoir en priorité des doses vaccinales pendant une épidémie de grippe, lorsque la pénurie guette et que toutes celles et ceux pour qui une vaccination se justifie ne peuvent recevoir une dose ? Les dilemmes liés à la distribution de vaccins et d'autres moyens de prévention médicale ou de traitement des maladies infectieuses en cas de pénurie ne peuvent être considérés de manière isolée comme problème de l'éthique de la santé. Il s'agit bien plus de prendre en compte un ensemble de facteurs médico-biologiques, de facteurs liés aux coûts de la santé et de réflexions éthiques.

La Loi et l'Ordonnance sur les épidémies réglementent en principe la distribution des substances thérapeutiques ;

Bases éthiques

La littérature indique en tout 17 principes distincts permettant de distribuer de manière équitable les prestations de soin en cas de pénurie. La plupart de ces 17 principes correspondent à des procédures individuelles de distribution telles que le tirage au sort (loterie). Ils sont applicables au domaine médical et en partie aussi au cas de la pandémie. Certains principes comme « Les plus malades en premier » ou « Liste d'attente », mais aussi « Âge » font l'objet de controverses dans la littérature. Il existe en outre quelques systèmes de distribution qui requièrent l'examen de plusieurs aspects lors de la distribution de prestations médicales en cas de pénurie. Les arguments en faveur de certains ordres de priorité tels que « Les

le Plan suisse de pandémie esquisse des directives pour l'élaboration de priorités. La présente étude vise à concrétiser de possibles ordres de priorité en case de pandémie et préciser la répartition entre les cantons. Les buts de l'étude sont donc :

- (i) l'élaboration d'une liste de priorités, qui satisfait à des critères médicaux et éthiques reconnus ;
- (ii) ainsi que la définition de profils de besoins et contingents propres à chaque canton.

L'étude contient la description : (1) des bases éthiques et médicales ; (2) des scénarios de pandémies élaborés en fonction de ces dernières ; (3) d'algorithmes de distribution reflétant différents principes de priorités ; ainsi que (4) des profils de besoins et des contingents de chaque canton.

plus jeunes d'abord » relèvent souvent de l'utilitarisme. Cette perspective consiste à maximiser les bienfaits à l'ensemble de la société.

S'appuyant sur cette discussion éthique ainsi que sur la dynamique de propagation et d'endiguement des maladies et sur des questions de faisabilité, nous nous sommes restreints aux 7 principes suivants : Tirage au sort ; liste d'attente ; les plus malades d'abord (ou groupes à risque) ; les plus jeunes d'abord ; sauver le plus grand nombre de vies ; fonctions importantes (par exemple, les professions médicales) ; ainsi qu'une combinaison de critères (par exemple, âge, groupes à risque et fonctions importantes).

Les facteurs médico-biologiques, qui peuvent largement contribuer à une situation de pénurie, sont : (1) l'échelle de temps à laquelle une maladie infectieuse se propage ; (2) le nombre total ou maximal attendu de personnes infectées ; (3) l'importance que peut avoir différents groupes de population pour la propagation d'une telle maladie, ainsi que (4) des différences entre les groupes de population en matière de gravité de l'infection et de taux de mortalité. Les variables de la dynamique de la maladie utiles à l'évaluation du niveau d'équité de chaque régime de distribution sont donc les suivantes

Le modèle SIR (S = personnes susceptibles ; I = personnes infectées ; R = personnes saines) fournit la base nécessaire au développement du modèle de propagation de la maladie, qui comporte une dimension supplémentaire : la vaccination. Les paramètres et plages de valeurs (entre parenthèses) suivants sont pris en compte dans le modèle : R_0 (1.5; 2.0; 2.5); T_G (2; 4 jours); *début de la vaccination* (t_0 = premier patient tombe malade; $T_{I_{max}}$ = nombre maximal de personnes infectées; $T_{I_{max}}/2$ = moitié de la durée t_0 - $T_{I_{max}}$); *groupes d'âge* (0-2; 3-9; 10-19; 20-64; 65+); *types de contact* (différents types de contact selon les groupes d'âge); *groupes à risque* (65+; femmes enceintes; enfants 0-2); *pendulaires* (pendulaires pour raisons professionnelles ou de formation); *régions* (7 régions NUTS, Début CH04 Zurich); *population résidente CH 2014*; *nombre de vaccinations* (2; 1); *efficacité des vaccins* (80%; 60%; 40% pour tous les groupes d'âge hormis 65+ et 60%; 40%; 20% pour le groupe d'âge 65+; première vacci-

: temps de génération T_G (temps moyen entre le cas primaire et les cas secondaires) ; taux de reproduction de base R_0 (nombre moyen de cas secondaires qu'une personne infectée cause au sein d'une population pleinement susceptible); temps de doublement T_D (des nombres de cas); couverture vaccinale critique q_c (au-delà duquel une épidémie est entièrement endiguée); proportion infectée de la population P ; groupes d'âge à taux élevé d'infection (par exemple enfants scolarisés et adolescents); morbidité/mortalité au sein des groupes à risque.

nation 10%; 75% de l'efficacité finale); temps entre la première vaccination et la deuxième (21 jours); *délai de l'efficacité du vaccin* (7; 14 jours); *Ordre de priorité* (aucun = scénario de base; *tirage au sort*; *âge*, à savoir « Les plus jeunes d'abord » 1^{ère} priorité: 0-19; 2^{ème} priorité: 20-64; 3^{ème} priorité: 65+; *groupes à risque* enfants 0-2; femmes enceintes; personnes âgées 65+; *personnes importantes* ici personnel médical; *Proposition du Plan de pandémie, adaptée* 1^{ère} priorité: enfants/adolescents et personnel médical; 2^{ème} priorité: groupes à risque; 3^{ème} priorité: autres; *disponibilité des doses vaccinales* (0.8; 1; 1.2 mio. doses/semaine); *mortalités* (scénario optimiste/pessimiste).

Effets principaux de la modélisation. L'effet de vaccination est en général d'autant plus grand que :

(1) le début de la vaccination est anticipé ($t_0 > T_{peak}/2 > T_{peak}$);

Bases médicales

Modèle de propagation de la maladie

(2) l'efficacité du vaccin est grande (80%/60% > 60%/40% > 40%/20%) ou 1ère vaccination 75% > 10%;

(3) R_0 est bas (1.5 > 2.0 > 2.5);

(4) T_G est grand (4 > 2 jours);

(5) le vaccin présent dans le corps produit rapidement une réponse immunitaire (7 > 14 jours) et:

(6) de nombreuses doses vaccinales sont disponibles (1'200'000 > 1'000'000 > 800'000).

En outre,

(1) lorsque la vaccination commence au pic ($T_{I_{max}}$, maximum des personnes infectées), chaque régime de vaccination est presque sans effet ;

(2) une stratégie de vaccination unique avec un vaccin hautement efficace (75% de l'efficacité totale de 80/60) atteint de bien meilleurs résultats qu'une stratégie à deux vaccinations ; Dans le cas d'un vaccin peu efficace (10% de l'efficacité to-

tale de 80/60), une stratégie à vaccination unique avec un début anticipé de la vaccination est efficace ; cet effet s'efface au profit de la stratégie à deux vaccinations à partir de $T_{I_{max}}/2$;

(3) Les stratégies de vaccinations avec ordres de priorité « Les jeunes d'abord » et dans une certaine mesure « La proposition du Plan de pandémie, adaptée » a un effet significativement plus avantageux sur la dynamique de propagation de la maladie que les autres stratégies de priorité « Tirage au sort », « Professions médicales » (ici, le personnel hospitalier et des cabinets) ainsi que « Groupes à risque ». Cet effet disparaît cependant – comme les effets de tous les autres paramètres – quand la vaccination ne commence qu'à $T_{I_{max}}$.

Le modèle développé dans cette étude permet de couvrir un large spectre de scénarios. Les résultats du modèle sont plausibles. Des incertitudes persistent néanmoins en raison du modèle lui-même et des agents pathogènes. Ces derniers sont a priori inconnus.

Discussion

Le régime de vaccination « Les plus jeunes d'abord » a l'effet le plus avantageux sur la dynamique de propagation. Ce principe est donc remarquable du point de vue médical ; discutable, en revanche, du point de vue éthique. Le régime de vaccination s'inspirant du Plan de pandémie a des effets légèrement moins avantageux que le régime visant les plus jeunes, mais

est probablement mieux accepté par la population. Les autres principes de priorités reflètent d'autres régimes de vaccination, qui sont cependant moins efficaces en ce qui concerne la population. Une pesée des intérêts s'impose en fin de compte, car chaque régime de vaccination possède ses avantages et inconvénients.

Un début de vaccination plus tardif n'a guère d'effet sur la dynamique de propagation. Par contre, il faut être conscient du fait que, suivant les circonstances, un vaccin ne se révèle efficace que lors d'une seconde vague.

La présente analyse s'est concentrée sur une pandémie de grippe. Les réflexions éthiques et médicales de fond valent cependant aussi pour d'autres maladies transmissibles à dimension épidémique.

De point de vue de cette étude, le « besoin effectif des cantons » doit en principe être défini en fonction des principes de priorités appliqués, soit en fonction du régime de vaccination choisi. Le besoin des cantons pour un certain groupe (par exemple 65+) est ensuite proportionnel à la part cantonale de ce groupe dans la population totale. Les doses de vaccination disponibles doivent donc être distribuées aux cantons selon ce principe de proportionnalité.

Sept principes ou combinaisons de principes ont été jugés comme en principe éthiquement acceptables dans le cas d'une vaccination contre une pandémie. Du point de vue médical, le meilleur principe est « Les plus jeunes d'abord ». D'autre part, il y a de très bonnes raisons d'aussi traiter en priorité les « Groupes importants » pour la lutte contre la pandémie, comme le personnel de la santé ou d'autres groupes. Il s'agit donc d'établir un ordre hiérarchique de priorités, similaire à celui proposé par le Plan de pandémie.

Il reste toute une série de questions en suspens : Lieu de la vaccination (lieu de travail ou de domicile) ? Comment prendre en compte les frontaliers (non pris en compte dans le modèle) ? Mise en œuvre pratique du régime de vaccination ? poursuite du contrat malgré une efficacité limitée, en particulier lors d'un début tardif de la vaccination ? Appliquer une stratégie à une ou deux vaccinations ? Choix d'une méthode alternative de lutte ? etc.

La présente étude jette les bases d'un processus de mise en œuvre d'un ordre de priorité en cas d'épidémie. Différents ordres de priorités ont été identifiés et leurs effets ont été analysés au moyen de modèles épidémiologiques. L'étude ne répond cependant pas à la question de savoir si tel principe peut et devrait être appliqué dans telles circonstances. Il s'agit là de définir différents événements (scénarios). Une Task Force dotée d'une grande expertise pourrait accomplir au mieux ce travail.

Pourtant, l'urgence médicale et les principes éthiques doivent être encore mieux intégrés, afin d'atteindre l'effet le plus avantageux possible sur la dynamique de la maladie.

Une stratégie de vaccination devrait refléter l'état de la menace et le bénéfice présumé. Si nécessaire, la stratégie de vaccination devrait compléter d'autres mesures de lutte contre la pandémie, ce qui peut mener à l'adaptation de l'ordre de priorité.

Conclusion

1 Introduction

1.1 Situation de départ

Sur la base de la loi sur les épidémies (LEp) du 28 septembre 2012 et de l'ordonnance sur les épidémies (OEp) du 29 avril 2015 (toutes deux en vigueur depuis le 1^{er} janvier 2016), l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et les cantons sont chargés d'élaborer des plans d'urgence pour la protection de la santé publique. Ceux-ci peuvent notamment concerner la préparation de vaccinations de masse, ainsi que les infrastructures nécessaires à cet effet dans les cantons. Dans ces situations, il convient de définir comment et selon quels critères, les produits thérapeutiques doivent être distribués en cas d'épidémie, au cas où ils ne seraient pas disponibles en quantités suffisantes pour couvrir la

demande. L'OEp spécifie le mode d'attribution des produits thérapeutiques dans son art. 61 et en fixe les quantités par canton dans son art. 62.

Une procédure d'attribution équitable des produits thérapeutiques ou des moyens prophylactiques (p. ex. vaccins) dans les situations de ce genre (disponibilité restreinte) doit être établie en concertation avec les cantons. Sur la base de celle-ci, des contingents seront attribués à chaque canton.

Les travaux présentés ci-dessous se focalisent sur une pandémie d'influenza (prévention).

1.2 Objectifs et méthodes

La présente étude vise à poser les bases pour la procédure décrite ci-dessus.

Les objectifs du projet sont les suivants:

- (i) élaboration d'une liste des priorités remplissant des « critères médicaux et éthiques reconnus » (cf. OEp, art. 61), en concertation avec les cantons;
- (ii) attribution de contingents cantonaux selon les « besoins effectifs », c.-à-d. en tenant compte de la disponibilité des produits thérapeutiques et des besoins spécifiques par canton (cf. OEp, art. 62).

La liste des priorités comprend la description des critères permettant de prioriser certains groupes de personnes en cas de pandémie, et selon lesquels les moyens prophylactiques (vaccins) seront attribués, en cas de disponibilité restreinte.

Dans cette optique, les sous-objectifs, autrement dit les sujets abordés dans ce projet sont définis comme suit:

1. Description des
 - a. bases éthiques
 - b. et médicales.
2. Description de scénarios de pandémie (détermination des cadres

des scénarios) et de leur dynamique d'expansion (spatiale et temporelle) sur la base des critères éthiques et médicaux identifiés.

3. Description d'algorithmes de répartition correspondant au contenu du projet fixé au-paravant. L'ordre de priorité détaillé est utilisé comme input pour les algorithmes de manière à présenter les effets des différentes priorisations.
4. Description des besoins caractéristiques des cantons sur la base de statistiques et des groupes de personnes à prioriser.

Pour l'essentiel, ce travail contient une recherche sur l'état actuel de la littérature spécialisée (cf. Chap. 2.1 et 2.2). Sur la base de ces données, plusieurs scénarios de propagation des maladies sont modélisés (cf. Chap. 2.3). Associés aux principes déjà cités, ceux-ci permettront de faire des propositions sur les priorités à mettre en place pour les vaccins, et aideront à fixer les contingents cantonaux (cf. Chap. 3). Les cantons sont associés à ce processus de manière consultative.

Le présent rapport présente les travaux réalisés et les résultats du projet. Celui-ci s'est déroulé entre octobre 2016 et juillet 2017.

L'élaboration de la liste des priorités et le calcul des contingents ont été réalisés en concertation avec les cantons. Les cantons ont été associés au projet de la manière suivante:

- Direction de l'Association des médecins cantonaux¹ (AMCS): présentation du projet;
- Consultation écrite de tous les médecins/pharmaciens cantonaux. Informations sur le projet et

questions concrètes concernant la pandémie de H1N1 de 2009 et la stratégie en cas de future pandémie (réponse de 22 cantons sur 26);

- Consultation de trois cantons (médecins/pharmaciens cantonaux) pour le rapport final (ZH, LU, AR).

Le projet a, par ailleurs, été discuté en détail avec la Commission fédérale pour la préparation et la gestion en cas de pandémie (CFP).

1.3 Echanges avec les cantons

¹ Dans le rapport, on utilisera si possible une formule neutre et asexuée pour les personnes et les professions, et, pour simplifier, la forme masculine si cela n'est pas possible.

2 Sous-projets

On distingue trois sous-projets qui se présentent comme suit: (1) bases éthiques; (2) bases médicales; (3) modélisation de la dynamique de propagation des maladies.

2.1 Bases éthiques

Dans cette partie du projet, on analysera, dans la littérature scientifique, le discours éthique au sujet de l'attribution des prestations médicales, en cas de disponibilité restreinte, de manière générale et plus spécifiquement pour une pandémie d'influenza. L'objectif est notamment d'identifier et de discuter les principes de priorisation applicables en cas de pandémie (en particulier d'influenza).

2.1.1 Situation de départ: plan de pandémie influenza

La LEp et l'OEp réglementent la répartition générale des produits thérapeutiques.

Le Plan suisse de pandémie influenza (version 12.2016) discute notamment des questions éthiques et spécifie les « principes régissant l'allocation de moyens prophylactiques limités » [p. 92 et suivantes]. Il identifie les groupes de personnes prioritaires. Le principe de base est que « chaque personne bénéficie des mêmes chances d'accès aux soins » [p. 95]. Ceci peut être interprété comme une « equality of opportunity » c'est-à-dire comme un principe d'égalité; le hasard (tirage au sort) pourrait être une façon d'appliquer ce principe éthique. Les auteurs restreignent toutefois ce principe en arguant que la pandémie doit être considérée

comme une situation exceptionnelle et que, du point de vue éthique, il est donc permis de viser la plus grande utilité pour la collectivité (p. ex. minimiser le nombre de nouveaux malades) (= principe d'utilité). Les besoins des individus et l'utilité pour la collectivité peuvent donc, ici, entrer en conflit. Se basant sur le principe d'utilité, les auteurs proposent qu'en cas de pénurie, on commence par exclure de la distribution « ceux qui ne sont pas, ou que peu, désavantagés » [ibid.]. Par ailleurs, « le rationnement doit se fonder sur des critères raisonnables, qui garantissent le caractère éthique des décisions prises » [ibid.]. Selon les auteurs, du point de vue éthique, les priorités suivantes doivent être respectées. (1) *Fréquence des contacts*, c'est-à-dire que les prestations doivent être allouées prioritairement aux personnes qui, par la fréquence de leurs contacts, sont exposées à un plus grand risque de contagion ou qui, par leurs contacts, risquent de contribuer de manière particulièrement importante à la propagation de la pandémie. Les groupes cibles potentiels cités sont les catégories professionnelles actives dans le domaine de la santé et les enfants placés en crèche ou en âge de scolarité obligatoire. (2) *Groupes à risque*, c'est-à-dire personnes à qui, en raison de leur état de santé (p. ex.

personnes présentant de graves comorbidités), l'épidémie fait courir de plus grands risques de tomber gravement malades ou de mourir qu'aux personnes des autres groupes. (3) *Groupes de personnes indispensables au maintien des services publics*. Le plan de pandémie ne spécifie rien de plus en la matière. (4) Le reste de la population vient en dernière position.

2.1.2 Méthode

La procédure se base sur une analyse non-systématique de la littérature spécialisée (axée sur les pandémies et les principes d'attribution). Les recherches ont été faites dans les banques de données de Web of Science et complétées avec Google Scholar. Période de recherche: 1990–2016. Les termes recherchés étaient *ethics / fair allocation / pandemic / scarce medical allocation / ressources / vaccine*. Un premier tri a été réalisé sur la base des titres et des abstracts. Les études sélectionnées pour le présent travail ont été analysées (majoritairement sur la base des abstracts) selon des critères tels que: objectifs de l'étude; type de données (p. ex. étude empirique); pays auquel la recherche se réfère; ressources à distribuer (p. ex. vaccins en cas de pandémie); destinataire (à qui la prestation est-elle destinée); principes de priorité/d'attribution. Des plans d'urgence d'autres pays ont été inclus dans l'analyse, l'accent étant mis, ici également, sur les stratégies de priorisation. La littérature sélectionnée a été classifiée comme suit: discours éthiques (paragraphe 2.1.3); recherches empiriques (2.1.4); méthodes de

modélisation tenant compte des principes éthiques (2.1.5). Pour une meilleure lisibilité, les plans d'urgence sont présentés dans une catégorie spécifique (2.1.6).

2.1.3 Discours éthique

L'éthique distingue l'éthique déontologique et l'éthique conséquentialiste. La première affirme, en premier lieu, que certaines actions, indépendamment des conséquences qui en résultent, peuvent être considérées comme moralement justifiables ou même comme un devoir moral. La deuxième se concentre sur les conséquences des actions [1]. Cette discussion n'est pas abordée explicitement dans la littérature retenue et n'est pas non plus développée ici. Il convient toutefois de relever que dans le cas de la disponibilité restreinte de ressources médicales, on prendra plutôt en compte la position conséquentialiste. Le principe d'utilité est une forme spécifique de cette théorie. Ce principe défend la position éthique selon laquelle, les actes doivent contribuer à maximiser le bien-être, la santé et le bonheur des populations [2].

Les directives de l'organisation mondiale de la santé (OMS) concernant l'utilisation des vaccins et des médicaments antiviraux, en cas de pandémie d'influenza, se basent également sur le principe d'utilité. Elles fixent comme objectifs de réduire la mortalité et la morbidité, de minimiser le désordre social, de préserver le fonctionnement du système de soins et l'intégrité des infrastructures collectives et, enfin, de

minimiser les coûts économiques. Pour atteindre ces buts, il faut fixer des priorités. L'OMS préconise de vacciner en priorité les personnes qui fournissent des services essentiels, notamment le personnel sanitaire. La deuxième catégorie citée par ces directives comprend les groupes à risque, c'est-à-dire les personnes qui présentent un risque de mortalité plus élevé ou qui doivent être hospitalisées en raison de graves complications. En troisième lieu, viennent les personnes ne présentant pas de risques particuliers de complications [3].

Ces propositions de priorisation ont été reprises par de nombreux pays, notamment les Etats-Unis, le Royaume-Uni, le Canada ou l'Australie (voir plus loin); elles ne font toutefois pas l'unanimité. Ainsi, le philosophe britannique Peterson [2] soutient que certains de ces principes de priorisation pour la vaccination en cas de pandémie d'influenza ne sont moralement pas défendables, car trop fortement axés sur le principe d'utilité (utilitarisme). Peterson déplore notamment que l'OMS n'explique pas pourquoi le personnel médical, les services d'urgence ou les décideurs devraient être prioritaires. Même si cela semble plausible au premier abord, l'auteur estime qu'il manque des preuves montrant que cette « approche utilitariste » permet d'atteindre un « better overall health or well-being » [ibid., p. 322] que les autres méthodes. Globalement, il considère comme « ethically unacceptable » [ibid., p. 324] de donner la priorité à certains groupes de personnes par rapport à d'autres. Il propose d'appliquer le prin-

cipe du hasard (« tirage au sort ») qui permet de garantir une égalité des chances. Toutefois, certains groupes tels que les médecins et les infirmiers, en raison de leur plus forte exposition à la contagion, devraient disposer d'un « larger number of lottery tickets » [ibid., p. 324] que les autres groupes professionnels. L'auteur ne donne cependant aucune preuve que le principe de tirage au sort permet d'optimiser la santé et le bien-être globaux.

Verweij [4], un philosophe hollandais, a comparé le principe d'utilité avec le principe d'égalité. Alors que l'un met en avant l'utilité collective, l'autre place l'individu au centre. L'auteur défend l'idée qu'en cas de pandémie, le principe d'utilité est défendable dans une perspective morale et que des groupes déterminés tels que le personnel sanitaire peuvent être priorités. Cela n'est toutefois valable que si l'on privilégie l'utilité médicale (p. ex. pour sauver un maximum de vies). Il explique cela par le fait qu'une pandémie peut, potentiellement, toucher de nombreuses personnes. Dans une telle situation, il est permis de s'écarter de l'éthique médicale généralement admise qui consiste à prioriser ceux qui en ont le plus besoin (= les plus malades) (cf. également [5]). Ce principe de maximisation de l'utilité pour la collectivité peut toutefois entrer en conflit avec le principe d'égalité (« equal rights to equal claims », [4] p. 163). Le principe d'utilité risque notamment d'être appliqué de manière abusive en privilégiant certaines personnes par rapport à d'autres, bafouant ainsi le principe d'égalité. Il est également possible de donner la priorité

aux personnes plus jeunes, mais dans une perspective « d'équité ». Pour le justifier, l'auteur se base sur le principe de « favoring the worst-off » de John Rawls [6]. Les jeunes font partie des « worst-off » (moins favorisés) parce qu'ils n'ont pas encore vécu autant que leurs aînés. De la même manière, pour des raisons d'équité, les personnes qui ont pris plus de risques en remplissant des tâches spécifiques pour la collectivité, devraient percevoir une compensation.

Emanuel et Wertheimer [7] ont comparé trois principes d'attribution pour la distribution des vaccins en cas de pandémie d'influenza: les recommandations du (US) National Vaccine Advisory Committee (NVAC) et du Advisory Committee on Immunization Policy (ACIP), le principe de cycle de vie (opportunité de passer par toutes les phases de la vie) et l'Investment Refinement (principe du cycle de vie adapté), en combinaison avec le Public Order Prinzip (IRPOP). Le premier principe (NVAC/ACIP) propose de donner la première priorité aux personnes impliquées dans la production et la distribution des vaccins, suivies immédiatement par le personnel de santé et quelques autres (notamment les personnes malades, les femmes enceintes et les principales autorités). En deuxième position viennent, entre autres, les personnes de plus de 65 ans et les enfants entre 6 et 23 mois. La troisième position revient à d'autres responsables des services sanitaires. En quatrième position, on retrouve les personnes saines de 2 à 64 ans. Le principe de cycle de vie priorise en premier lieu également

les personnes impliquées dans la production et la distribution des vaccins, ainsi que les personnes qui se trouvent en première ligne dans le domaine de la santé. En deuxième position viennent les enfants sains dès 6 mois, suivis des enfants dès 12 mois, etc. En troisième lieu, on traitera les personnes malades souffrant d'une affection limitant la durée de vie, en priorisant celles dont l'espérance de vie est la plus longue. Enfin, l'IRPOP donne le même ordre de priorité que le principe de cycle de vie. Pour les Etats-Unis, les auteurs préconisent le principe de cycle de vie.

Persad et al. [8] analysent une série de principes moraux individuels appliqués à la distribution de ressources médicales limitées (tirage au sort; liste d'attente; les plus malades d'abord; les plus jeunes d'abord; nombre de vies sauvées; pronostic ou nombre d'années supplémentaires à vivre; importance de la fonction; services rendus dans le passé) ainsi que des systèmes à plusieurs principes (années de vie pondérées par la qualité, QALY; espérance de vie corrigée de l'incapacité, DALY; UNOS, United Network for Sharing Organs, système à points comprenant trois principes: les plus malades d'abord, liste d'attente et pronostic). Les auteurs se réfèrent explicitement aux organes et aux vaccins en cas de pandémie. Fondamentalement, les auteurs considèrent qu'aucun des critères cités ne permet de répondre à lui seul à une situation de pénurie, même s'il peut être en partie justifié sur le plan moral (voir plus bas). D'après les auteurs, même les trois systèmes à plusieurs principes présentent des faiblesses, et ils pro-

posent comme alternative le « Complete Lives System » qui incorpore trois principes d'attribution: l'âge (c.-à-d. les plus jeunes d'abord), le pronostic (= chance de survie), le hasard (tirage au sort), la maximisation du nombre de vies sauvées, et en cas de pandémie, l'importance de la fonction (= instrumental value).

Kerstein et Bognar [9] critiquent le système préconisé par Persad et al. Ils soutiennent qu'un système acceptable doit se baser sur des principes qui remplissent au moins les deux conditions suivantes: premièrement, les principes qui le composent doivent reposer sur des bases morales sûres et, deuxièmement, il doit être en mesure de fixer des directives pratiques, essentiellement dans les cas où différents principes entrent en conflit et qu'il faut faire un choix. Ils considèrent que le « Complete Lives System » de Persad et al. pêche précisément par ces deux points, ne s'appuyant pas sur des bases morales adéquates et ne proposant aucune solution pratique applicable permettant de faire un choix entre deux principes contradictoires. Kerstein et Bognar proposent à leur tour une méthode (algorithme pondéré) pour équilibrer les principes de « maximisation du nombre de vies sauvées » (« saving the most lives ») et de « maximisation du nombre d'années de vie » (« maximizing life-years ») comme proxy pour le pronostic). Toujours est-il qu'une pondération entre les deux principes cités ne permet pas non plus de résoudre le dilemme éthique.

2.1.4 Etudes empiriques

Dans la littérature judiciaire écrite par des chercheurs en psychologie sociale/sociologie² qui travaillent généralement de manière empirique, les principes d'attribution généraux tels que les besoins (« need »), la contribution (« equity ») et l'égalité (« equality ») sont très abondamment discutés [10-12]. Ces trois principes font l'objet de nombreuses études expérimentales, mais plutôt d'une façon générale et non pas spécifiquement appliquées à la répartition des prestations médicales (pour un exemple dans le domaine médical, cf. [12]). La plupart des principes d'attribution proposés par Persad et al. peuvent être ramenés à ces trois principes (Tab. 1 et Annexe 1).

Globalement, il existe assez peu d'études empiriques concernant la répartition équitable de prestations médicales disponibles en quantité limitée. La plupart concernent la répartition des organes ou des médicaments antiviraux [12-15], en mettant l'accent sur la comparaison entre les groupes [16-17], les caractéristiques individuelles des receveurs telles que le sexe, l'âge, le style de vie ou l'état de santé et d'autres principes de priorisation [18-24]. Seuls quelques articles discutent et comparent les différents principes

² Ce domaine de la recherche judiciaire se différencie clairement de l'approche éthico-philosophique. Si cette dernière analyse les conditions et les normes d'une répartition équitable en utilisant la méthode de l'argumentation, la psychologie sociale, elle, se base sur des observations et des expériences et examine comment les individus évaluent la répartition des biens dans une perspective d'équité.

d'attribution appliqués à une situation de pandémie [7-8, 25-26]. Les études analysées dans le cadre du présent travail permettent d'énumérer les principes de justice suivants valables pour la priorisation: âge, les plus malades d'abord, liste d'attente, pronostic (« life-years saved »), contribution financière, tirage au sort, importance de la fonction (instrumental value), services rendus à la société par le passé (reciprocity), comportement.

Le reste de ce chapitre se concentre sur les travaux de Persad et al. et Krütli et al. [8, 25]. Le premier détaille un large éventail de principes d'attribution, tandis que le second se focalise sur la Suisse. Persad et al. considèrent que les deux principes « les plus malades d'abord » et « liste d'attente » (« first-come, first-served ») sont moralement indéfendables. Ils affirment que la liste d'attente présente, certes, des avantages pratiques, puisqu'elle nécessite peu d'informations sur les receveurs potentiels, mais que ce principe avantage les personnes bien situées, bien connectées et les individus les plus forts. Pour ce qui est des plus malades, leur travail soulève qu'il s'agit là d'une évaluation ponctuelle, et que, par la suite, la situation d'autres individus qui se portent encore mieux à l'heure actuelle, pourrait devenir bien pire. Pour tous les autres principes, les auteurs écrivent que d'autres principes importants ne sont pas pris en compte, mais qu'ils demeurent, néanmoins, défendables sur le plan moral. Dans une enquête sur l'attribution des lits d'hôpital en cas de pandémie réalisée en Suisse auprès de médecins, d'étudiants en médecine, de

personnel médical et de personnes étrangères au domaine médical, Krütli et al. ont démontré que les principes considérés comme moralement indéfendables par Persad et al. font partie des principes le plus souvent favorisés par les participants à l'enquête. Ainsi, pour cette situation, le principe « les plus malades d'abord » est clairement considéré comme le plus équitable des principes cités par tous les groupes, à l'exception des médecins. Les médecins considèrent, quant à eux, le principe de « pronostic » comme un peu plus équitable. En deuxième place des principes les plus équitables, les « profanes » et le personnel médical citent la « liste d'attente » et les étudiants en médecine le « pronostic ». Dans ce groupe, la liste d'attente est controversée, alors que, dans cette situation, ce principe est plutôt considéré comme inéquitable par les médecins. Les médecins et les étudiants en médecine considèrent la « combinaison de principes » (dans le cas présent: âge, pronostic et hasard) comme équitable; chez les profanes et le personnel médical, l'évaluation n'est pas unanime et cette combinaison de principes est donc soumise à controverse. Le principe de « l'importance de la fonction » (p. ex. groupes de personnes tels que le personnel médical dont la fonction est particulièrement importante en cas de pandémie) est controversé dans tous les groupes sondés, « les plus jeunes d'abord » est toujours considéré comme plutôt inéquitable, et tous les autres principes comme le « hasard », la « contribution financière » et les « services rendus à la société par le passé », comme très inéquitables.

2.1.5 Méthodes de modélisation tenant compte des principes éthiques

Il existe quelques rares études dans lesquelles les effets de certains principes de priorisation pour l'attribution de vaccins lors d'une pandémie (d'influenza) ont été modélisés. Les principaux résultats sont présentés brièvement ci-après.

Le tirage au sort et la liste d'attente font partie des mécanismes d'attribution les plus répandus [27], le tirage au sort étant plus efficace que la liste d'attente, dans une perspective économique [28]. Un tirage au sort traditionnel donne les mêmes chances à chaque personne et il est donc considéré comme une procédure très équitable. Mais, avec ce mécanisme, il est très peu probable que tous les membres d'une famille soient vaccinés. Pour répondre aux « besoins de la famille », Chen et al. [27] proposent un « mécanisme de tirage au sort collectif ». Celui-ci permettrait d'attribuer des paquets de vaccins de manière tout aussi équitable et efficiente qu'un tirage au sort traditionnel, tout en offrant la même probabilité de chance à toute la famille. Cette méthode offrirait un meilleur optimum de Pareto qu'un tirage au sort traditionnel et familial. Selon les auteurs, ce tirage au sort ne serait, toutefois, appliqué que pour le groupe de quatrième priorité (« population générale »), lorsqu'aucun autre critère de priorité médical ou éthique ne doit être appliqué.

Pour la répartition des vaccins en cas de pandémie, une étude de simulation de Yi et Marathe [29] propose une combinaison de la taille des ménages (« largest first ») et de l'âge (« youngest first »). Ces principes maximisent à la fois l'équité et l'efficacité (principe d'utilité) et permettent ainsi d'atteindre l'objectif fixé. Alors que la taille du ménage joue le rôle de proxy pour le réseau de contacts et constitue donc un principe d'efficacité, « youngest first » garantit l'équité en donnant la priorité à ceux qui sont le moins favorisés quant au nombre d'années de vie.

D'autres études ont comparé différentes stratégies d'attribution. Cao et al. [30] ont p. ex. analysé quatre principes de rationnement au niveau de leur efficacité (liste d'attente, tirage au sort, les plus malades d'abord, les plus sains d'abord). Globalement, cette étude a démontré que la priorisation « least serious » (les plus sains d'abord) était plus utile en ce qui concerne le « nombre de vies sauvées », alors que le principe des « plus malades d'abord » apportait les moins bons résultats sur ce plan. Mais le résultat dépend, en fait, de l'ampleur de la pénurie de ressources. Les résultats mentionnés sont valables en cas d'importante pénurie. Toutefois, ce résultat ne dispense pas de prendre en compte l'éthique dans le processus de décision, le principe ayant obtenu les meilleurs résultats présentant tout de même des inconvénients à cet égard, comme l'écrivent les auteurs.

Lee et al. [31] ont couplé un modèle mathématique de la transmission des maladies avec un modèle de file d'attente des vaccins et un processus d'optimisation, afin de déterminer une liste des priorités optimale dans une stratégie de vaccination hétérogène. Cela devrait permettre de vérifier l'efficacité de la priorisation vaccinale durant une pandémie. Les auteurs concluent que ce couplage permet de minimiser l'infection et la mortalité par l'influenza. Les auteurs discutent de trois stratégies: (1) stratégie sans aucune priorisation (c.-à-d. qu'on ne fait aucune distinction entre les facteurs de risque dans la population); (2) stratégie de priorisation totale (c.-à-d. que les vaccins sont d'abord administrés à toutes les personnes à haut risque); (3) stratégie mixte. Celle-ci stipule qu'un certain pourcentage de vaccins est utilisé pour vacciner, d'abord, le groupe à haut risque; les vaccins restants sont, ensuite, utilisés pour vacciner la population générale. Le groupe à haut risque se compose des enfants de 10 ans et moins, des professionnels et des bénévoles actifs dans le domaine de la santé, des femmes enceintes et des patients souffrant de maladies sous-jacentes. L'étude démontre qu'avec une priorisation optimale des groupes à haut risque, on atteint les taux de transmission et de mortalité les plus bas.

Cet axe de recherche sera à nouveau abordé dans le paragraphe 2.3.

2.1.6 Plans d'urgence: comparaison entre les pays

Mounier-Jack et al. [32] ont analysé les plans de pandémie de 25 pays de l'UE, de deux pays en voie d'adhésion et de trois pays ne faisant pas partie de l'UE dont la Suisse. A l'exception d'un pays, tous disposent de plans de vaccination en cas de pandémie. Dans l'ensemble, ces plans comportent des données concernant l'approvisionnement en vaccins, ainsi que des informations sur la distribution et l'administration des vaccins à la population. 18 pays planifient explicitement la vaccination de toute la population; seuls trois pays ne fixent aucun groupe à prioriser en cas de pénurie de vaccins. Les « Essential workers » obtiennent la première priorité dans 23 pays et 19 pays priorisent les personnes âgées et la population présentant des risques de complications graves. Au total, la priorité est accordée au personnel médical dans 16 pays, aux travailleurs « essentiels » dans quatre pays et aux personnes risquant des complications graves dans trois pays. Huit pays qui ont défini des groupes prioritaires pour la vaccination n'ont pas indiqué explicitement l'ordre de priorité de ces groupes. Dans certains plans, la vaccination des enfants et celle des travailleurs et des personnes qui représentent un risque pour les groupes menacés est particulièrement priorisée. La plupart des plans ont fixé un ordre de priorité explicite pour les différents groupes de manière à maintenir le fonctionnement des services de santé et des fonctions publiques et à protéger ceux qui

présentent le plus grand risque de mortalité. L'argumentation éthique sur laquelle reposent les priorités est rarement explicitée.

2.1.7 Critères de priorisation (résumé)

La littérature a permis d'identifier 17 critères/principes (Tab. 1) selon lesquels les prestations médicales peuvent être attribuées (de manière équitable) en cas de pénurie. Ces critères peuvent être classés en cinq catégories: principe d'égalité; favoriser les plus mal lotis (principe du besoin); maximiser l'utilité globale (principe d'utilité); favoriser l'utilité pour la société; plusieurs critères associés. Pour un tableau complet avec argumentation et références, voir annexe 1.

La plupart des 17 critères/principes reflètent une unique mesure d'attribution comme p. ex. le hasard (tirage au sort), et présentent leurs avantages et leurs inconvénients. Ils sont, en général, applicables dans le domaine médical et parfois, également, en cas de pandémie. Certains principes tels que « les plus malades d'abord » ou « liste d'attente », mais également « âge », sont sujets à controverse dans la littérature. Il existe, par ailleurs, quelques systèmes d'attribution qui tiennent compte de plusieurs aspects pour l'attribution de prestations médicales limitées. Ceux-ci présentent également leurs avantages et leurs inconvénients.

Il faut, en outre, relever que l'attribution peut reposer sur différents postulats (éthiques). On peut, par exemple, s'appuyer sur le principe d'égalité où l'égalité entre les individus est mise au centre. Cela réduit le champ pour certains principes d'attribution. La perspective utilitariste qui vise la maximisation de l'utilité pour la société en générale représente un autre point de vue. Les deux approches sont discutées dans la littérature sur les pandémies, mais on trouve nettement plus d'arguments en faveur de l'application du principe d'utilité. Celui-ci stipule que, dans certaines circonstances, (p. ex. pénurie de vaccins), certains groupes peuvent être priorités.

Sur cette base, on peut faire une première sélection dans les 17 critères pouvant être appliqués pour les mesures prophylactiques lors d'une pandémie (Tab. 1, fond vert). Il s'agit des critères suivants: hasard (tirage au sort); liste d'attente; les plus malades d'abord; les plus jeunes d'abord; sauver le plus de vies; importance de la fonction; combinaison de critères. Cette sélection n'est pas fondée sur une vision purement éthique. La dynamique de la propagation, respectivement de l'enraiment de la maladie, ainsi que les aspects pratiques ont également été pris en compte (cf. 3.1 et Annexe 1).

Tableau 1

Aperçu des principes de priorisation discutés dans la littérature. En vert: critères appropriés en cas de pandémie (prévention). Source: sur le modèle de [8].

Principe de base / classification	Critère de priorisation	Description / critères concernés
Principe d'égalité (equality principle)	Tirage au sort (lottery) ; (tirage au sort familial)	Le critère attribue les prestations médicales au hasard parmi ceux qui en ont besoin
	Liste d'attente (first-come, first-served)	Répartit les prestations médicales selon la position des individus dans la liste d'attente
Favoriser les plus mal lotis (favoring the worst-off, need principle)	Les plus malades d'abord (sickest first; the most vulnerable)	Priorité aux plus malades, donc à ceux qui en ont le plus besoin à un moment donné. Sous ce critère, on peut également comprendre « groupes à risque »
	Les plus jeunes d'abord (youngest first; life-cycle principle)	Favoriser les plus jeunes par rapport aux plus âgés
	Taille du ménage (household size)	Priorité aux plus grands ménages (= proxy pour réseau ou nombre de contacts)
	Les groupes stigmatisés d'abord	Groupes stigmatisés (p. ex. détenus; personnes en surpoids; sans-abris; migrants)
Maximisation de l'utilité collective (maximizing total benefit)	Sauver le plus de vies (saving the most lives)	Priorité aux groupes qui devraient permettre de sauver le plus de vies
	Maximiser le nombre d'années de vie en bonne santé (save the most quality-life years)	Prioriser les personnes susceptibles de générer le plus d'années en bonne santé
	Pronostic (life-years saved; save those most likely to fully recover)	Favoriser les personnes qui présentent le pronostic le plus favorable
	Comportement (behavior)	Favoriser les personnes qui ne se sont pas mises dans la situation d'urgence médicale par des erreurs de comportement
Favoriser l'utilité collective (Promoting social usefulness)	Importance de la fonction (instrumental value)	Prioriser les personnes qui remplissent une fonction collective importante
	Services rendus à la société (dans le passé) (reciprocity)	Favoriser les personnes qui ont servi la société par le passé
	Contribution financière pour de meilleures prestations (monetary contribution; tax-payer)	Favoriser les personnes qui participent aux coûts de manière significative
Combinaison de critères	Prise en considération de la vie entière (complete lives system)	Critères considérés: les plus jeunes d'abord; pronostic; sauver le plus de vies; tirage au sort; importance de la fonction
	Années de vie pondérées par la qualité (QALY)	Critère considéré: pronostic
	Espérance de vie corrigée de l'incapacité (DALY)	Critères considérés: pronostic; importance de la fonction
	United Nations Network for Organ Sharing (UNOS)	Critères considérés: liste d'attente; les plus malades; pronostic

2.2 Bases médicales

2.2.1 Contexte

Le dilemme autour de la répartition des vaccins et d'autres moyens de prévention médicamenteux ou de traitements contre les maladies infectieuses, disponibles en quantités restreintes ne peut pas être considéré isolément, en tant que problème relevant uniquement de l'éthique médicale. Bien plus largement, il faut aussi bien prendre en compte des facteurs relevant de la biologie médicale, que de l'économie de la santé et de l'éthique; ces facteurs s'influencent mutuellement.

Les facteurs biomédicaux qui peuvent être déterminants dans une situation de pénurie sont les suivants:

- l'échelle de temps durant laquelle une maladie infectieuse se répand;
- le nombre total et le nombre maximal de personnes infectées auxquels il faut s'attendre;
- le rôle que les différents groupes de personnes pourraient jouer dans la propagation de la maladie;
- les différences de gravité (moyenne) de l'infection et de taux de mortalité entre les différents groupes de population.

2.2.2 Méthode

Une analyse non-systématique de la littérature a été réalisée pour identifier les travaux qui apportent des connaissances sur les facteurs susmentionnés. La recherche sur Web of Knowledge complétée par Google Scholar s'est portée sur les

années 2005 à 2016. Ici encore, un certain nombre d'articles qui paraissaient intéressants ont été identifiés sur la base des titres et des abstracts. Les textes sélectionnés ont été grossièrement analysés selon les critères suivants: objectifs, maladie, temps de génération, temps de reproduction, potentiel de contagion, risque d'infection.

2.2.3 Aspects temporels

Les maladies infectieuses se propagent de manière plus ou moins rapide. Au niveau des paramètres à prendre en compte, cela signifie que, dans une situation de pénurie, les maladies qui se propagent lentement laissent plus de temps au système de santé et à la société pour se préparer à la situation de crise et, si possible, pour prendre des mesures permettant de remédier à la pénurie. En même temps, la question d'équité liée à l'aspect temporel se pose de manière particulièrement claire dans le cas des maladies à propagation lente: si la pénurie ne peut être évitée, les ressources médicales restreintes risquent d'être intégralement utilisées au cours de la phase initiale de l'épidémie et ne seront plus du tout disponibles pour les personnes qui en auront besoin ultérieurement.

Au niveau clinique, le temps d'incubation, c'est-à-dire le temps moyen qui s'écoule entre l'exposition et l'apparition des premiers symptômes cliniques, est particulièrement important dans ce contexte (Fig. 1). Le temps (moyen) qui s'écoule entre l'apparition des symptômes d'un cas primaire et l'apparition des symp-

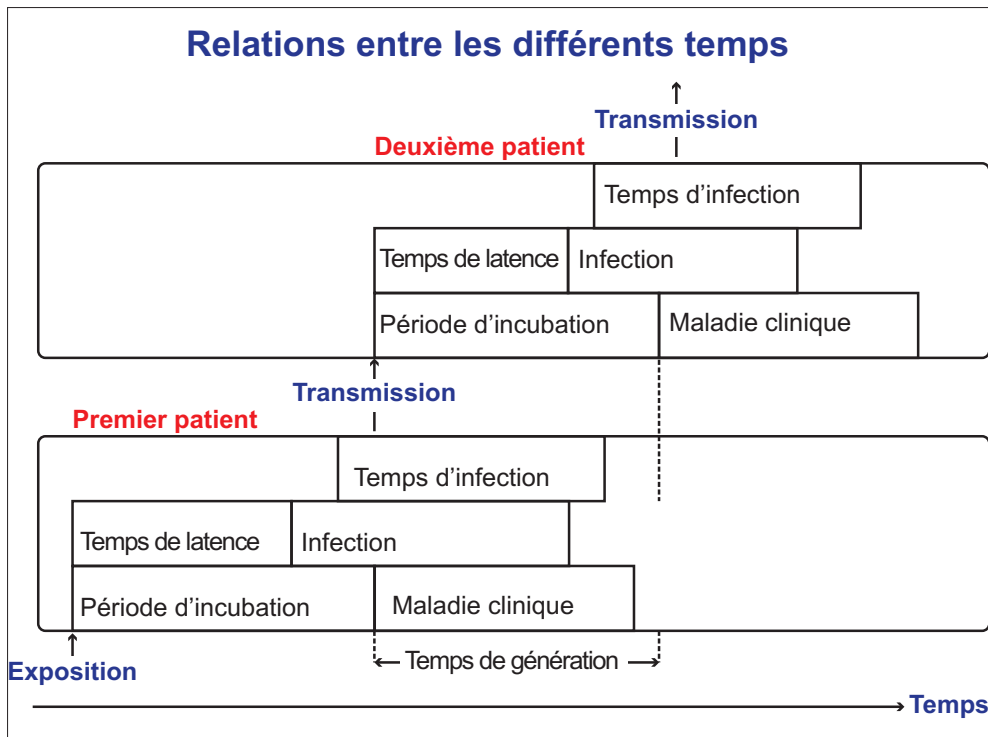


Figure 1

Délais d'exposition-transmission de l'agent pathogène (source: <https://wiki.ecdc.europa.eu/fem/w/wiki/incubation-period-latent-period-and-generation-time>). Explications voir texte.

tômes du cas secondaire est appelé temps de génération (en anglais « generation time » ou « serial interval »), et détermine l'échelle de temps d'une épidémie. Un temps de génération court signifie une croissance rapide du nombre de cas et une propagation rapide de l'épidémie. Un temps de génération long signifie donc qu'elle se propage lentement. Le temps de génération n'a, par conséquent, aucun lien direct avec l'ampleur finale (nombre de cas cumulés) d'une épidémie ou avec le degré d'infectiosité de l'agent pathogène. Le temps de génération de la varicelle est, par exemple, particulièrement long, alors qu'elle est très contagieuse.

Le temps de génération peut aussi être approximativement déterminé à partir du temps de latence³ et du temps durant lequel une personne malade est contagieuse. En admettant que la personne malade présente le même risque de contagion pendant toute cette période, le temps de génération peut être calculé en additionnant le temps de latence et la moitié du temps d'infection. Cette approximation

³ Le temps de latence est le temps qui s'écoule entre la contamination et le moment où la personne infectée devient contagieuse. Il peut être assimilé au temps d'incubation; souvent, les symptômes cliniques n'apparaissent cependant qu'après l'apparition de la contagion et le temps d'incubation est donc plus long que le temps de latence.

a tendance à surestimer le temps de génération car, généralement, la charge virale ou bactérienne est la plus élevée au début de l'infection – et cette dernière est habituellement corrélée à l'infectiosité – puis diminue peu à peu jusqu'à la guérison.

L'influenza, p. ex., a un temps de génération très court, de deux à quatre jours au maximum [33-38]. Il n'y a pas de différence substantielle entre les temps de génération des différentes souches d'influenza ou entre les gripes pandémiques et saisonnières⁴.

2.2.4 Magnitude d'une épidémie

Que ce soit pour la prévention ou pour le traitement des maladies infectieuses, la magnitude (nombre total de cas) d'une épidémie joue un rôle essentiel dans des conditions de pénurie.

Lorsque les moyens thérapeutiques sont limités, l'importance du nombre total de cas apparaît immédiatement: si le nombre total de personnes infectées dépasse celui des moyens thérapeutiques disponibles, on est confronté à une pénurie et les moyens thérapeutiques disponibles doivent être attribués à une partie des malades, au détriment des autres. Cependant, même en cas de pénurie (potentielle) des moyens de prévention, une estimation du nombre total de cas à at-

tendre peut être utile. En fonction du degré de contagiosité de l'agent pathogène, il est possible de protéger toute la population en ne vaccinant qu'une partie des personnes, grâce au phénomène d'immunité grégaire. Si cela n'est pas possible, les doses de vaccin (ou d'autres moyens prophylactiques) peuvent au moins être attribuées de manière à obtenir une protection maximale pour une grande partie de la population.

Une donnée épidémiologique particulièrement importante, dans le cas présent, est le taux de reproduction de base R_0 , à savoir le nombre moyen de cas d'infections secondaires produits par un seul cas primaire au sein d'une population pleinement susceptible d'attraper la maladie. Cela correspond approximativement aux conditions que l'on trouve au début d'une pandémie. Les maladies infectieuses hautement contagieuses ont, en général, un R_0 élevé, alors que celui-ci est plutôt bas pour les maladies peu contagieuses.

Généralement, on estime le taux de reproduction de base R_0 de la grippe saisonnière entre 1.2 à 1.3 [34, 36, 39-44]. Les pandémies grippales sévères sont extrêmement rares et leur taux de reproduction de base peut être très variable. En se basant sur le peu d'exemples observés dans l'histoire, leur R_0 est, généralement, considéré comme plus élevé que celui des gripes saisonnières, estimé à environ 3.0 [34, 37, 40-41, 43, 45-46].

⁴ La définition officielle d'une pandémie diffère de celle d'une épidémie par le fait qu'une pandémie touche le monde entier alors qu'une épidémie est localisée. Dans le cas de la grippe, on considère, par ailleurs, qu'une pandémie touche plus fortement les populations (plus de personnes malades) que la grippe saisonnière.

Il est important de relever que le taux de reproduction (de base) n'est pas une constante biologique, même pas pour une souche spécifique d'influenza. Il s'agit plutôt d'une combinaison entre des facteurs biologiques et sociaux. Une plus forte infectiosité d'une souche d'agent pathogène spécifique augmente le taux de reproduction de base attendu. Mais une telle augmentation peut également être due à une plus forte fréquence des contacts entre les individus de la population concernée (cf. équation ci-dessous). Ainsi, dans des populations différentes (avec des structures des interactions différentes), un même virus peut aboutir à des taux de reproduction de base différents.

$$R_0 = \frac{\text{probabilité de transmission}}{\text{contact}} \cdot \frac{\text{contacts}}{\text{durée de l'infection}} \cdot \text{durée de l'infection}$$

En outre, le taux de reproduction effectif peut se différencier du taux de reproduction de base dès le début d'une épidémie/pandémie, si une bonne part de la population est entièrement ou partiellement immunisée contre la souche de l'agent pathogène responsable.

Le taux de reproduction de base combiné avec le temps de génération permet d'évaluer la vitesse de propagation d'une épidémie, par exemple la vitesse à laquelle le nombre de cas va doubler:

$$T_D \approx \frac{T_G \ln 2}{R_0 - 1}$$

T_D étant le temps de doublement, T_G le temps de génération et R_0 le taux de re-

production de base. Avec un temps de génération relativement long de quatre jours et un taux de reproduction de base de 1.2 (typique pour une grippe saisonnière), le nombre de cas double environ chaque 14 jours. Avec un temps de génération plus court de seulement deux jours, le doublement se fait en une semaine. Si l'on considère maintenant une grippe pandémique avec un R_0 de 1.8 et un T_G de trois jours, il faut compter avec un doublement du nombre de cas tous les deux jours et demi.

Le taux de reproduction de base permet également d'évaluer quel pourcentage de la population (la plupart du temps, sans considérer les interventions) sera touché par une épidémie. Moyennant quelques hypothèses simplificatrices, ce taux se calcule à partir de l'équation suivante:

$$R_0 + P^{-1} \log(1-P) = 0$$

où P est le taux relatif de la population qui sera touché par la maladie au cours de l'épidémie. La solution de cette équation est représentée dans la figure 2 sous forme de courbe. Les symboles représentent les résultats de simulations réalistes d'une pandémie d'influenza qui sont quasiment toutes « plus optimistes » quant au pourcentage de la population touchée, puisque le résultat de l'équation ci-dessus correspond au scénario le plus pessimiste (« worst-case »). Cette formule simplifiée permet de prévoir qu'une grippe saisonnière touchera 10 à 20 % de la population, alors qu'en cas de pandémie d'influenza non contrôlée, 60 à 80% de la population risque d'être contaminée.

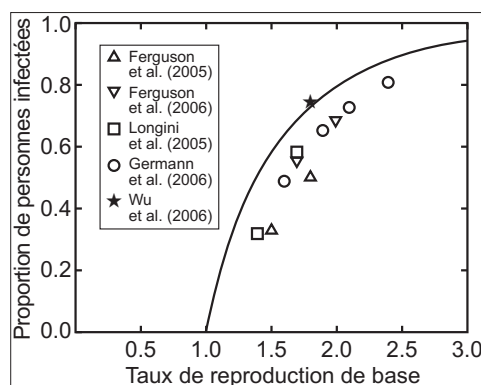


Figure 2

Taux de reproduction vs. taux d'infection pour l'exemple d'influenza (source: adapté de [47], Fig. 2). Explications voir texte.

R_0 permet également d'évaluer quelle proportion de la population doit être immunisée (c.-à-d. vaccinée ou immunisée suite à une contraction antérieure de la maladie), afin de pouvoir stopper la propagation de la maladie dans cette population, au moyen de l'immunité grégaire. Cette couverture vaccinale critique q_c qui doit être atteinte se calcule ainsi:

$$q_c = 1 - R_0^{-1}$$

D'après ces hypothèses simplifiées, il suffirait donc qu'un peu moins d'un quart de la population soit vaccinée pour stopper la propagation d'une grippe saisonnière. En cas de grippe pandémique, il faudrait vacciner entre un tiers ($R_0 = 1.5$) et deux tiers ($R_0 = 3.0$) de la population.

2.2.5 Sous-populations importantes pour la dynamique d'infection

Les données citées jusqu'ici étaient généralement basées sur des valeurs moyennes et sur un brassage de population homogène. Cela ne correspond pas à la réalité. Ainsi, il faut s'attendre à ce que des groupes de population avec plus de contacts entre individus aient un plus grand risque d'être touchés par une maladie contagieuse et que cette dernière sera transmise plus rapidement et à plus d'individus dans ces groupes que dans des groupes avec peu de contacts.

En se basant sur un grand nombre de pays européens, la recherche empirique sur les contacts a démontré que (i) les contacts sont plus nombreux entre personnes d'âge similaire, (ii) les enfants en âge de scolarité et les adolescents ont beaucoup plus de contacts que les autres groupes d'âge, (iii) les personnes âgées ont, en moyenne, beaucoup moins de contacts que les autres groupes d'âge et que (iv) la garde des enfants par les parents ou par des professionnels représente un « pont de contact » important entre les générations (cf. Fig. 3) [48]. La probabilité de transmission d'une maladie infectieuse croît avec la durée de l'exposition [30, 36]. C'est pourquoi une longue durée de contact (cumulée) entre des groupes de population augmente le nombre moyen de nouvelles infections. En conséquence, en se basant uniquement sur le nombre de

contacts, on peut s'attendre à ce que les enfants et les adolescents soient proportionnellement plus touchés par le virus influenza que les adultes et que les personnes âgées soient moins touchées que tous les autres groupes de population. On peut également en conclure que les enfants et les adolescents jouent un rôle plus important que les autres groupes d'âge dans la propagation de la maladie.

Un autre facteur qui pourrait expliquer que les enfants sont plus souvent malades du virus influenza que les autres groupes d'âge est l'absence d'exposition préalable, dans les années passées. Une ancienne infection que l'on a surmontée confère une immunité contre une nouvelle contagion par les agents pathogènes de la même souche, et même une immunité croisée contre d'autres agents pathogènes (qui peut protéger de manière plus ou moins efficace d'une nouvelle infection). Une étude allemande a démontré qu'à 12 ans, tous les enfants testés présentaient un taux accru d'anticorps contre influenza A, alors que seulement 25% des jeunes adultes de 18 ans avaient formé des anticorps contre influenza B [49].

Les conséquences de ces mécanismes se retrouvent dans la littérature, avec les résultats d'études empiriques et de modélisation. Dans leurs travaux, Cauchemez et al. [33] rapportent que les mineurs sont deux fois plus susceptibles de tomber malades que les 19–50 ans. A contra-

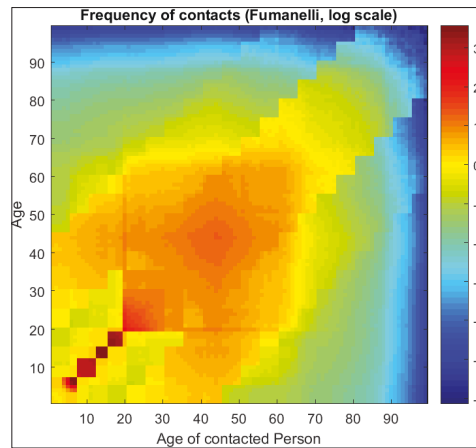


Figure 3

Matrice représentant les contacts en fonction du groupe d'âge. Les plages bleues montrent que les groupes d'âge concernés ont, en moyenne, peu de contacts avec le même groupe ou les autres groupes; les plages rouges montrent qu'il y a beaucoup de contacts (source: [50], tableau S1).

rio, les personnes de plus de 50 ans sont moins susceptibles. Nicholson et al. [51] estiment qu'en cas de grippe saisonnière, 20% des enfants, mais seulement 5% des adultes tombent malades. Towers et Feng [52] affirment que chez les personnes âgées, le taux d'infection pourrait être diminué de 60% si on limitait drastiquement les contacts entre les enfants et les personnes âgées, pendant la durée de l'épidémie. Plusieurs auteurs recommandent de vacciner en priorité les enfants et les adolescents (en cas de pénurie), de manière à freiner la propagation de la maladie dans toute la population [46, 53-54].

Il convient toutefois de relever qu'un taux de reproduction de base (R_0) plus élevé, diminue l'importance relative des différents groupes d'âge dans la propagation de la maladie: si une souche d'agents pathogènes pandémique est très contagieuse, tous les groupes d'âge, même ceux qui ont peu de contacts, contribuent de manière substantielle à la propagation de la maladie et la protection relative conférée par l'immunité grégaire diminue sensiblement en cas de pénurie (vaccin très efficace pour moins de 60–70% de la population).

Par ailleurs, des schémas immunitaires inhabituels peuvent être observés lorsqu'apparaît une souche très semblable à un agent pathogène en circulation auparavant. Dans ce cas, certaines cohortes d'âge peuvent être nettement mieux protégées contre la contagion que d'autres.

2.2.6 Groupes présentant les plus grands risques en cas d'infection

Pour la grippe saisonnière, le taux de mortalité est le plus élevé chez les personnes âgées [53, 55-57]. L'évolution plus grave et la mortalité plus élevée chez les personnes âgées s'explique, en partie, par la présence de comorbidités, par exemple de maladies chroniques des voies respiratoires, du cœur, des reins, du foie ou du système nerveux, de diabète ou d'im-

munosuppression [58] qui peuvent rendre l'évolution de la grippe influenza (ou d'autres maladies infectieuses) plus compliquée. La grossesse peut aussi entraîner une progression plus défavorable de la maladie. Enfin, les risques sont également plus élevés pour les jeunes enfants.

Dans ce contexte, il pourrait sembler judicieux de protéger en priorité les groupes à risque. Il faut cependant tenir compte du fait que l'efficacité des vaccins est plus faible chez les personnes âgées [59] et que la vaccination des enfants et des adolescents confère également une protection indirecte substantielle aux groupes à risque [53].

En outre, il est important de savoir que, dans le cas de pandémies passées, le profil de risque a déjà été inversé avec les risques les plus élevés et une plus forte mortalité chez les jeunes et les adultes en bonne santé [55-56, 60-61].

2.2.7 Résumé

Si la disponibilité des vaccins ou des médicaments thérapeutiques est limitée lors d'une épidémie/pandémie d'une maladie infectieuse, les paramètres suivants liés à la dynamique de la maladie sont importants pour évaluer l'équité d'un régime d'attribution (Tab. 2).

Tableau 2

Aperçu des paramètres médicaux.

Paramètre	Variable	Description
Temps de génération	T_G	Le temps de génération est le temps moyen qui s'écoule entre un cas primaire et les cas secondaires. Il contribue à l'évaluation de la vitesse de propagation d'une épidémie/pandémie. Dans le cas d'influenza: $T_G = 2-4$ jours
Taux de re-production de base	R_0	Le taux de reproduction de base est le nombre moyen de cas secondaires générés par une personne infectée dans une population totalement sensible. Influenza saisonnière: $R_0 = 1.2 - 1.3$ Influenza pandémique: $R_0 < 3.0$ (plutôt moins)
Temps de doublement	T_D	Peut être calculé si T_G et R_0 sont connus et permet d'évaluer les capacités de traitement qui devraient être disponibles et dans quels délais. Influenza saisonnière: $T_D \sim 14$ jours Influenza pandémique: $T_D < 3$ jours
Couverture vaccinale critique	q_c	Taux de vaccination au-delà duquel une épidémie peut être totalement enrayerée (dans l'hypothèse d'un mélange homogène de la population et de l'existence d'un vaccin parfait qui protège efficacement contre l'infection). Influenza saisonnière: $q_c < 0.25$ Influenza pandémique: $0.33 < q_c < 0.66$
Proportion de la population infectée	P	Proportion de la population qui sera infectée (sans intervention). Influenza saisonnière: $P = 10\%-20\%$ Influenza pandémique: $P = 60\%-80\%$
Groupes d'âge présentant un taux d'infection élevé		Les enfants en âge de scolarité et les adolescents ont, en moyenne, un nombre de contacts substantiellement plus élevé que les adultes et surtout que les personnes âgées. Les enfants bénéficient également plus rarement d'une immunité acquise que les adultes. On peut donc s'attendre à ce que les enfants et les adolescents tombent plus souvent malades et qu'ils contribuent plus fortement à la propagation de la maladie. En 2009, pour H1N1, on estimait que les enfants étaient deux fois plus réceptifs à la grippe que les adultes. En cas de pandémie plus contagieuse, ce chiffre peut prendre des proportions nettement plus importantes.
Morbidité/mortalité dans les groupes à risque		En cas de grippe saisonnière, les groupes à risque tels que les personnes âgées, les femmes enceintes et les personnes présentant des comorbidités sont exposés à un risque plus élevé de complications et de mortalité. Lors des dernières pandémies (p. ex. celle de 1918/19) on a toutefois observé des anomalies telles qu'une morbidité plus élevée chez les jeunes adultes masculins.

2.3 Propagation de la maladie – Modèle

Les modèles peuvent avoir différentes fonctions, p. ex:

1. Représentation d'évènements passés (répondre à la question: tous les mécanismes importants ont-ils été compris et correctement représentés?);
2. Analyse en temps réel d'un événement en cours, possiblement avec pronostic du développement futur (répondre à la question: quelle alternative opérationnelle choisir dans le cas concret ?);
3. Analyse des différents scénarios, c.-à-d. analyse d'un large éventail de possibilités d'évolution de la situation dans le futur (répondre à la question: comment planifier les stratégies et les procédures pour pouvoir réagir au plus grand nombre de scénarios possible). Il convient ici de relever que les différents scénarios peuvent être pondérés.

Le modèle utilisé dans le présent rapport permet d'atteindre le troisième objectif de cette liste. Concrètement, ce chapitre décrit les différents scénarios selon lesquels une pandémie (d'influenza) pourrait se propager en Suisse, sur les plans spatial et temporel, en tenant compte des critères éthiques (cf. 2.1), des bases médicales (cf. 2.2), ainsi que d'autres modèles évoqués plus haut. L'objectif du modèle mathématique présenté ci-dessous est donc de motiver la décision de prioriser certains groupes de population dans une perspective médicale et éthique.

Ce modèle permet d'évaluer certaines variables comme le nombre de malades ou la mortalité en fonction de différents paramètres. Certains de ces paramètres (p. ex. infectiosité) sont déterminés par les caractéristiques de l'agent pathogène, alors qu'il est possible d'agir sur certains autres (p. ex. le nombre de doses de vaccin disponibles par semaine ou le concept de priorisation). Le but de ce modèle est d'évaluer l'influence des différentes variables et de contribuer à la mise au point d'une stratégie en comparant différents scénarios.

Il convient ici de relever qu'un modèle ne permet pas de décrire la réalité dans son entier. Il est important que le nombre de paramètres reste limité; des hypothèses structurelles doivent être admises et la valeur exacte de certains paramètres n'est souvent pas connue avec précision. Le processus de modélisation exige une réflexion et une justification des hypothèses; il aide à identifier les incertitudes et les schémas et à justifier les décisions. A partir des données, on ne peut pas déduire quelle stratégie de priorisation est la « meilleure », mais plutôt quel régime de vaccination permet d'influencer de manière plus ou moins avantageuse la dynamique de la pandémie dans l'optique d'objectifs définis tels que la minimisation du nombre de malades ou de la mortalité.

2.3.1 Modèle de base – SIR (Susceptibles – Infectieux – Recovered)

Le modèle utilisé pour le présent travail est un modèle SIR (Fig. 4) complété par quelques composantes supplémentaires.

Le modèle de base, développé au début du XX^e siècle, fournit des informations sur la dynamique de propagation d'une maladie épidémique [62]. Le modèle SIR comprend trois compartiments: les individus sains (ou susceptibles d'être infectés) (Susceptibles), les individus infectés (Infectious) et les personnes rétablies (ou immunisées) (Recovered). Puisque derrière les trois dimensions S, I et R, on retrouve des taux de variation en fonction du temps,

$$\frac{dS}{dt} = -pS \frac{I}{N}; \quad \frac{dI}{dt} = +pS \frac{I}{N} - \mu I; \quad \frac{dR}{dt} = +\mu I$$

$dS, dI, dR/dt$ = taux de variation de S, I, R; N = population totale; p = probabilité de transmission; μ = durée de l'infection

à partir du début de la propagation t_0 , donc à partir du moment où le premier cas apparaît, une épidémie classique se développe d'abord de manière exponentielle avant d'atteindre une valeur maximale, dans une dynamique de saturation, puis de décliner (Fig. 5). Des personnes infectées guérissent régulièrement. Le modèle de base utilisé ici ignore les processus démographiques (naissances et décès), mais il est complété par le paramètre de la vaccination V .



Figure 4

Modèle S I R. S = réservoir de personnes saines (susceptibles d'être infectées) (Susceptibles); I = personnes infectées (Infectious); R = personnes rétablies (Recovered). Explications voir texte..

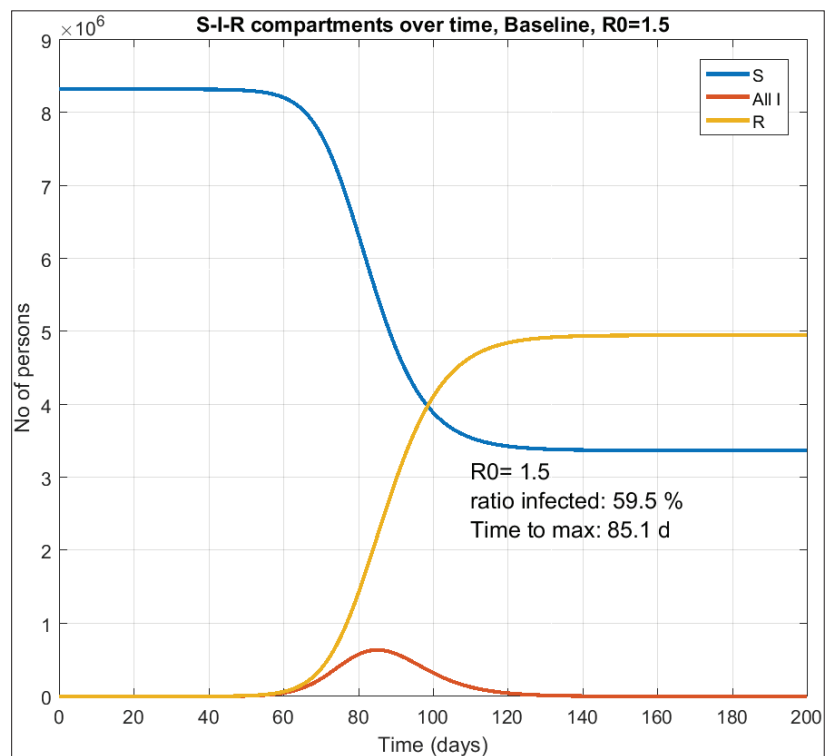


Figure 5

Variations des réservoirs S, I, R dans le temps. S = personnes saines (susceptibles d'être infectées) (Susceptibles); I = personnes infectées (Infectious); R = personnes rétablies (Recovered). Explications voir texte.

2.3.2 Modèle choisi

2.3.2.1 Modèle de base sans vaccination

Dans un premier temps, le modèle de base susmentionné est élargi avec la dimension I qui comporte deux états possibles: I_{clin} et I_{subc} . Ainsi, une personne infectée peut (i) présenter des symptômes cliniques ou (ii) ne pas développer de symptômes, l'infection restant à un stade subclinique. Le présent modèle classe toujours la moitié des personnes qui passent de l'état S à l'état I dans les sous-

groupes I_{clin} et I_{subc} [36]. Les deux groupes amènent au compartiment R (Fig. 6). Cette distinction est faite pour permettre de représenter le processus de vaccination de manière plus réaliste (cf. 2.3.2.2).

2.3.2.2 Modèle avec vaccination

Le modèle est maintenant élargi avec la dimension V, vaccination. Le modèle prévoit deux régimes de vaccination, (i) une vaccination, (ii) deux vaccinations (Fig. 7).

Le modèle part du principe d'une vaccination complète, conforme au plan de priorisation (voir plus loin) c.-à-d. que les vaccins prévus pour les différents groupes de personnes sont bel et bien administrés. Les refus de vaccination ne sont pas représentés dans ce modèle.

Les personnes des groupes S et I_{subc} reçoivent une première dose de vaccin (VE1, vaccination exposed). Les vaccins administrés au groupe I_{subc} peuvent être considérés comme des vaccins « perdus ». En pratique, cela est inévitable, car les personnes qui sont infectées mais qui ne présentent pas de symptômes cliniques ou seulement des symptômes très atténués ne peuvent pas être distingués des personnes susceptibles d'être infectées et sont donc également vaccinées. La réponse immunitaire des personnes vaccinées n'apparaît qu'après un certain laps de temps. Le modèle est donc calculé avec des délais de 7 et de 14 jours (eff. delay) pour couvrir tout le spectre. Un vaccin peut alors être efficace avec une certaine probabilité p_1 ($VE1 \rightarrow V1e$) ou inefficace avec une probabilité $1-p_1$ ($VE1 \rightarrow V1n$).

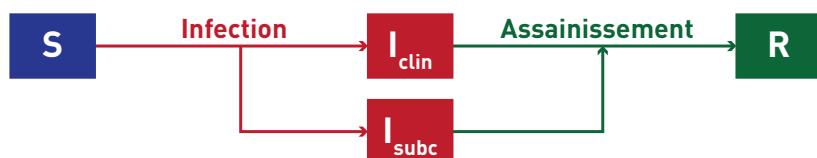


Figure 6
Modèle S I R élargi. I_{clin} = personnes infectées avec symptômes; I_{subc} = personnes infectées sans symptômes.

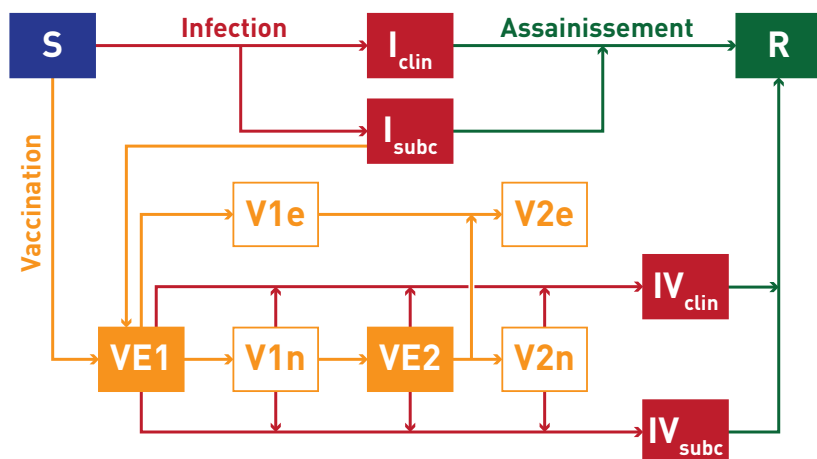


Figure 7
Modèle de vaccination basé sur le modèle SIR. Explications voir texte.

Le deuxième vaccin (VE2) (s'il est administré) a lieu 21 jours après le premier. En principe, cela signifie que, durant les trois premières semaines de la campagne de vaccination, le réservoir des personnes vaccinées (VE1) peut être élargi. Ces personnes doivent ensuite être vaccinées une deuxième fois (VE2) et, pendant trois semaines, on ne peut donc pas vacciner de nouvelles personnes. Une première vaccination réussie amène automatiquement à une deuxième vaccination, et celle-ci sera à nouveau déclarée réussie (V1e → V2e). La vaccination VE2 sera à nouveau efficace avec une probabilité de p_2 (VE2 → V2e) ou inefficace avec une probabilité de $1-p_2$ (VE2 → V2n). Les personnes infectées ou dont la vaccination n'a pas été efficace des groupes VE1/VE2 ou V1n/V2n sont réparties dans les groupes IV_{clin} et IV_{subc} , à nouveau à raison de 50% dans chacun des deux groupes.

2.3.2.3 Variables et données

Le modèle présenté ci-dessus contient une série d'autres paramètres qui, combinés avec les variables déjà mentionnées, déterminent les résultats du modèle.

2.3.2.3.1 Propagation

Le **temps de génération** T_g et le **taux de reproduction de base** R_0 sont des paramètres permettant d'évaluer la vitesse de propagation. Pour T_g , on choisit deux valeurs (2; 4 jours). Pour R_0 , on imagine trois scénarios différents: 1.5; 2.0; 2.5. Il faut relever que R_0 est déterminé par des paramètres du système (cf. 2.2.4).

Le **début de la vaccination** est déterminant pour l'efficacité de la campagne de vaccination. Les temps suivants sont modélisés: $t_0, T_{lmax}/2, T_{lmax}$, où t_0 représente le moment où le premier patient tombe malade en Suisse, T_{lmax} le moment où, en l'absence de vaccination, la pandémie atteindrait son maximum en matière de personnes infectées et $T_{lmax}/2$ la moitié du temps écoulé entre t_0 et T_{lmax} .

La **structure des interactions**, c.-à-d. le nombre et le type de contacts, joue un rôle central dans la propagation d'une maladie. Nous savons que les enfants et les adolescents p. ex. ont nettement plus d'interactions que les adultes. Le présent travail se base sur la matrice des interactions de Fumanelli et al. [50]. Cette étude réalisée dans plusieurs pays englobe également des données d'interactions spécifiques pour la Suisse.

La population est répartie en **cinq groupes d'âge**: 0-2; 3-9; 10-19; 20-64; 65+. A cela s'ajoutent **les femmes enceintes** (font partie des groupes à risque, voir plus loin) ainsi que **le personnel des hôpitaux et des cabinets médicaux** (3.25% du groupe d'âge 20-64; ce groupe a une probabilité de contagion passive augmentée de 50%) qui forment des groupes séparés dans le modèle.

Les mouvements de pendulaires sont une autre variable importante pour la propagation de la maladie. Des données concernant les pendulaires sont disponibles pour chaque commune. On distingue les **pendulaires pour des raisons de travail et pour des raisons d'études**.

Les personnes qui pendulent pour des raisons de travail font partie du groupe d'âge 20–64. Celles qui pendulent pour des raisons d'études devraient faire partie d'un groupe 15–25 ans, ce qui empiète sur deux groupes d'âge utilisés dans le modèle. Les pendulaires pour des raisons d'études sont donc répartis pour moitié dans les groupes d'âge 10–19 et 20–64.

Important: même si leur importance épidémiologique n'est pas négligeable pour un petit pays de la force économique de la Suisse, les **frontaliers** ne sont pas pris en compte dans ce modèle.

Pour la propagation spatiale, le modèle a recours aux sept **grandes régions** de Suisse définies par l'Office fédéral de la

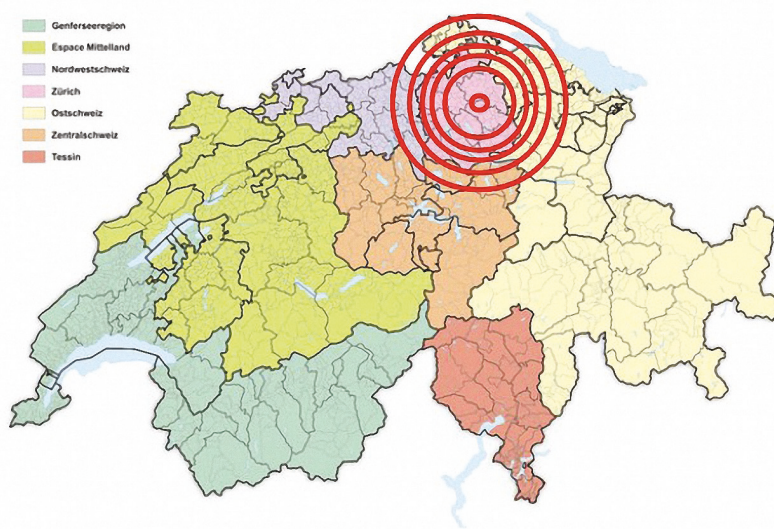


Figure 8

Grandes régions de Suisse définies par NUTS (source: https://www.atlas.bfs.admin.ch/maps/13/de/237_236_235_227/135.html). Les cercles rouges représentent le point de départ de la propagation de la maladie: Zurich. Voir également Fig. 9, Exemple d'évolution SIR dans les régions représentées.

statistique (OFS). Celles-ci correspondent à la nomenclature NUTS⁵-2 de l'Union européenne. **Point de départ de la propagation:** canton de Zurich (cf. Fig 8).

Pour le modèle, on utilise les **données démographiques de l'OFS de 2014**, séparées par canton, sexe et âge (tranches de 5 ans).

2.3.2.3.2 Vaccination

Une variable très importante concernant le vaccin est son **efficacité** (efficacy). Celle-ci dépend de l'agent pathogène et du degré de « (pré-)immunisation », c.-à-d. de l'âge. Puisque le modèle prévoit deux scénarios de vaccination (deux doses de vaccin; une seule dose de vaccin), deux cas doivent être pris en compte. Les scénarios suivants sont modélisés (en prenant une valeur inférieure de 20% pour les personnes de 65+ par rapport aux autres groupes d'âge), à savoir: 80%; 60%; 40% (groupes d'âge autres que 65+) ou 60%; 40%; 20% pour les personnes âgées de plus de 65 ans. Ces valeurs correspondent à l'efficacité finale après les deux doses de vaccin. Pour la première dose de vaccin, on envisage deux valeurs, 10% et 75% de l'efficacité finale. Pour la solution à une seule dose de vaccin, les mêmes valeurs sont admises à la différence près que la 2^e vaccination n'a pas lieu et que l'efficacité finale n'est donc pas atteinte.

Dans le scénario de base, comme déjà mentionné, il n'y a pas de vaccination. Par rapport à cette situation, on introduit **cinq**

⁵ Nomenclature des unités territoriales statistiques

scénarios de vaccination qui représentent chacun un régime de priorités différent: Hasard; Âge (les plus jeunes d'abord, c.-à-d. d'abord le groupe d'âge 0–19 qui réunit les groupes 0–2, 3–9 et 10–19; puis 20–64; puis 65+); *Groupes à risque*⁶ (c.-à-d. enfants 0–2; femmes enceintes; personnes âgées 65+); *Personnes importantes* (ici: personnel médical, employés des hôpitaux publics et des cliniques spécialisées ainsi que des cabinets médicaux de médecins généralistes et de spécialistes); *Proposition du plan de pandémie adapté* (1^{re} priorité: enfants/adolescents et personnel médical; 2^e priorité: groupes à risque; 3^e priorité: autres).

Outre la **disponibilité en doses de vaccin** de 800 000/semaine garantie contractuellement, le modèle introduit encore deux scénarios supplémentaires, à savoir 1 000 000/semaine et 1 200 000/semaine.

2.3.2.3.3 Mortalité

Une mortalité excessive est un bon indicateur de l'efficacité d'un vaccin. Deux scénarios ont été modélisés: (a) optimiste et (b) pessimiste.

Le scénario (a) optimiste s'appuie sur la pandémie de H1N1 en 2009 et sur un article de Wong et al. [63] → pour tous les groupes d'âge < 65 = 10/100 000 individus infectés (symptomatiques) et pour les personnes âgées (65+) = 1000/100 000 individus infectés (symptomatiques).

Le scénario (b) pessimiste se réfère, notamment, à la pandémie d'influenza de 1918 (cf. Taubenberger et Morens [64]) → pour tous les groupes d'âge < 65 = 5000/100 000 individus infectés (symptomatiques) et pour les personnes âgées (65+) = 10 000/100 000 individus infectés (symptomatiques).

2.3.2.4 Résumé

Le modèle choisi correspond à un modèle SIR auquel s'ajoute la dimension vaccination (avec structures géographique et d'âge explicites). Le tableau 3 récapitule les paramètres et les modalités utilisés.

La figure 9 représente la dynamique de propagation dans les sept grandes régions. Point de départ Zurich (région NUTS CH04). Pour un aperçu du modèle mathématique (cf. Annexe).

2.3.3 Résultats du modèle

Avec le présent modèle, on obtient trois résultats différents: nombre de malades / nombre de décès / nombre de personnes sauvées.

Le nombre de malades sous les différents régimes de priorisation et en tenant compte des valeurs fixées pour les différents paramètres est exprimé sous forme de proportion (ratio) par rapport au scénario de base sans vaccin. Une valeur de 45% signifie p. ex. qu'avec un régime de priorisation spécifique, le nombre de malades n'est plus que de 45% par rapport au scénario de base. Autrement dit, plus le pourcentage est bas, plus le régime de vaccination ou les valeurs fixées pour

⁶ Les personnes présentant une comorbidité en font également partie. Les données manquent à ce sujet. Le groupe d'âge 65+ représente toutefois un bon proxy.

Tableau 3

Aperçu des paramètres du modèle et de leurs modalités.

Paramètre	Modalité du modèle
Temps de génération T_G	2; 4 jours
Taux de reproduction de base R_0	1.5; 2.0; 2.5
Début de la vaccination	t_0 = début de la propagation de l'infection; $T_{I_{max}}$ = moment où le nombre de personnes infectées atteint son maximum; $T_{I_{max}}/2$ = moitié du temps entre t_0 - $T_{I_{max}}$
Structure des interactions	Différentes structures des interactions selon les groupes d'âge 0-2; 3-9; 10-19; 20-64; 65+ [50]
Groupes (d'âge)	0-2; 3-9; 10-19; 20-64; 65+; ainsi que femmes enceintes (1.2%) et personnel des hôpitaux et des cabinets médicaux (3.25%) comme groupes spécifiques
Pendulaires	Matrice des pendulaires pour des raisons de travail et des raisons d'études par commune/canton; Remarque: les frontaliers ne sont pas pris en compte dans le présent modèle
Grandes régions	Sept grandes régions selon l'OFS (compatible avec NUTS-2 de l'UE)
Lieu du départ de la propagation	NUTS région CH04 (Zurich)
Données démographiques	Population de la Suisse, 2014
Efficacité	Deux doses de vaccin: efficacité globale 80%; 60%; 40% (tous les groupes d'âge autres que 65+) et 60%; 40%; 20% pour le groupe d'âge 65+; première dose de vaccin 10%; 75% de l'efficacité finale Une seule dose de vaccin: idem ci-dessus, mais en l'absence de la 2 ^e dose de vaccin, l'efficacité finale n'est pas atteinte
Nombre de vaccins	2 ou 1 (c.-à-d. 2 doses de vaccin administrées alors que la personne n'est pas malade)
Temps entre la 1 ^{re} et la 2 ^e vaccination	21 jours
Délai d'efficacité vaccinale	7; 14 Tage
Priorisation	Aucune: scénario de base (référence) Vaccination: <ul style="list-style-type: none"> • Hasard • Âge (les plus jeunes d'abord, c.-à-d. 1^{re} priorité: 0-19; 2^e priorité: 20-64; 3^e priorité: 65+) • Groupes à risque (enfants 0-2; femmes enceintes; personnes âgées 65+) • Personnes importantes (ici: personnel médical, c.-à-d. employés des hôpitaux publics et des cliniques spécialisées ainsi que des cabinets médicaux de médecine générale et de spécialistes) • Proposition du plan de pandémie adapté (1^{re} priorité: enfants/adolescents et personnel médical; 2^e priorité: groupes à risque; 3^e priorité: autres)
Doses de vaccin disponibles	800 000; 1 000 000; 1 200 000 par semaine réparties sur 7 jours
Mortalité	Scénario optimiste: tous les groupes d'âge < 65 = 10/100 000 individus infectés; groupe d'âge 65+ = 1000/100 000 individus infectés Scénario pessimiste: tous les groupes d'âge < 65 = 5000/100 000 individus infectés; groupe d'âge 65+ = 10 000/100 000 individus infectés

les paramètres sont efficaces; à l'inverse, plus le pourcentage est élevé, plus l'efficacité du vaccin est limitée. 100% signifie donc aucun effet (Fig 4a-c et document Excel séparé).

Le nombre de décès (mortality) est explicite en lui-même et il se réfère au taux de mortalité expliqué plus haut (excess mortality); on fait une distinction entre un scénario « optimiste » et un scénario « pessimiste » (cf. document Excel séparé).

La dernière valeur représente le nombre de vies sauvées (« lives saved »). Elle est exprimée en pourcentage par rapport au scénario de base. Il existe un scénario « optimiste » et un scénario « pessimiste » (cf. 2.3.2.3.3). Mais, contrairement à ce que l'on observe avec le nombre de malades, dans ce cas, plus le pourcentage est élevé, plus les vies sauvées sont nombreuses (Tab. 6 et document Excel séparé).

Les résultats complets sont présentés dans un document Excel séparé.

2.3.3.1 Principaux effets

Les schémas suivants apparaissent (Tableaux 4a-c; 5; 6 et document Excel séparé):

L'effet du vaccin est généralement d'autant plus grand que:

(1) la vaccination commence

$$\text{tôt } (t_0 > T_{\text{peak}}/2 > T_{\text{peak}});$$

(2) l'efficacité du vaccin est élevée
(80%/60% > 60%/40% > 40%/20%)
ou pour le 1^{er} vaccin 75% > 10%;

(3) R_0 est faible (1.5 > 2.0 > 2.5);

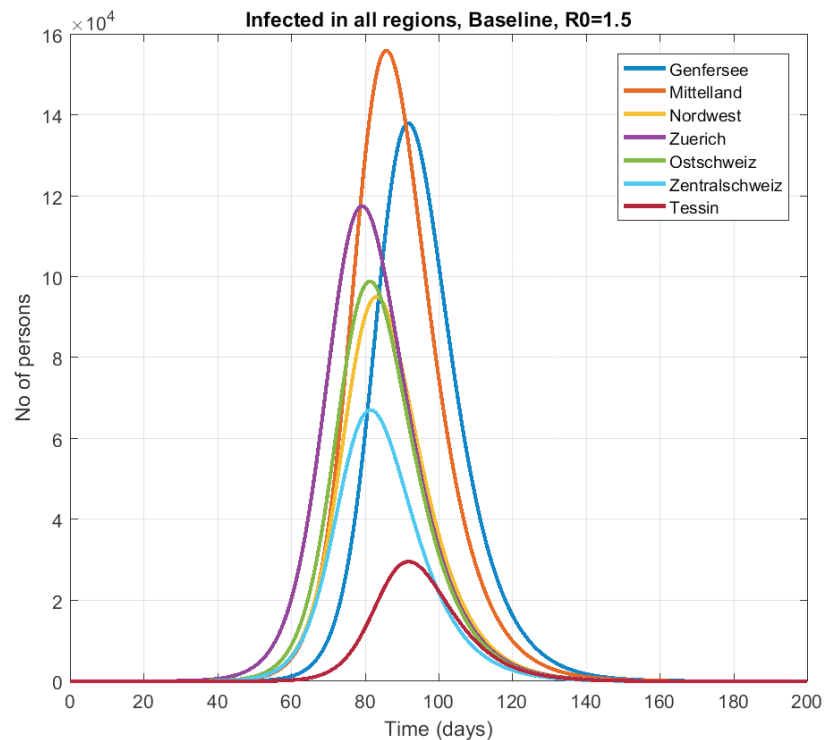


Figure 9

Scénario de base (pas de vaccination) de la dynamique de propagation dans les sept grandes régions de Suisse avec point de départ de la propagation de la maladie à Zurich et $R_0 = 1.5$; N = nombre de personnes infectées dans le temps par tranches de 20 000.

- (4) T_G est grand ($4 > 2$ jours);
- (5) le vaccin entraîne une réponse immunitaire rapide dans l'organisme ($7 > 14$ jours) et;
- (6) le nombre de doses de vaccin est élevé ($1\ 200\ 000 > 1\ 000\ 000 > 800\ 000$).

Par ailleurs:

- (7) Si la vaccination commence au pic de l'infection ($T_{I_{max}}$, moment où le plus de personnes sont infectées), l'efficacité de la vaccination est quasi nulle quel que soit le régime (Tableaux 4a-c et document Excel séparé);
- (8) Si l'efficacité du vaccin est élevée (75% de l'efficacité totale de 80/60) une stratégie vaccinale à une dose donne de nettement meilleurs résultats qu'une stratégie à deux doses (Tab. 5); si l'efficacité est faible (10% de l'efficacité totale de 80/60), une stratégie à une dose donne de meilleurs effets, si la vaccination commence tôt, mais cela s'inverse au bénéfice de la stratégie à deux doses à partir du temps $T_{I_{max}}/2$.
- (9) Les stratégies de vaccination « Les plus jeunes d'abord » et, dans une

moindre mesure, « Proposition du plan de pandémie adapté » ont un effet nettement plus avantageux sur la dynamique de propagation de la maladie que les stratégies « Hasard », « Professionnels de la santé », « Employés des hôpitaux et des cabinets médicaux » et « Groupes à risque » (Tab 4a-c). Cet effet disparaît toutefois – comme les effets de tous les autres paramètres – si la vaccination ne commence qu'à $T_{I_{max}}$.

Les tableaux 4a-c ci-dessous montrent, en tant qu'exemple, les ratios de malades des cinq stratégies de vaccination, par rapport au scénario de base pour les scénarios suivants: efficacité finale du 1^{er} vaccin = 10%; temps entre le 1^{er} et le 2^e vaccin = 21 jours; doses de vaccin par semaine 800 000; 1 mio; 1.2 mio; $T_G = 2$ jours (cf. également document Excel séparé). La trame de couleur évolue de manière linéaire du vert foncé (effet important = faible pourcentage) au rouge foncé (pas d'effet = pourcentage élevé).

Pour d'autres valeurs d'efficacité du premier vaccin (75%) et pour le modèle à une dose de vaccin et temps de génération $T_G = 4$ jours, voir document Excel séparé.

Tableau 4b

Ratio de malades, scénario 1 000 000 doses de vaccin/semaine, efficacité du 1^{er} vaccin: 10%, temps entre 1^{er} et 2^e vaccin: 21 jours; $T_G = 2$ jours.

Doses de vaccin			1 Mio/semaine								
01v1d1_ratio	Début de la vaccination		t_0			$T_{lmax}/2$			T_{lmax}		
	Efficacité finale (%)		80/60	60/40	40/20	80/60	60/40	40/20	80/60	60/40	40/20
R_0	Délai d'eff. vacc.	Stratégie									
1.5	7	Hasard	1%	8%	40%	52%	64%	76%	97%	98%	98%
		Les groupes à risque	2%	10%	39%	64%	73%	82%	98%	98%	99%
		Les plus jeunes d'abord	0%	0%	25%	29%	44%	64%	97%	98%	98%
		Professionnels de la santé	1%	8%	41%	51%	63%	76%	97%	98%	98%
		Plan de pandémie	0%	1%	30%	38%	54%	72%	97%	98%	99%
	14	Hasard	4%	19%	48%	65%	73%	82%	99%	99%	99%
		Les groupes à risque	9%	23%	49%	76%	82%	88%	99%	99%	100%
		Les plus jeunes d'abord	0%	0%	10%	53%	62%	73%	99%	99%	99%
		Professionnels de la santé	3%	17%	47%	63%	72%	81%	99%	99%	99%
		Plan de pandémie	0%	1%	17%	56%	66%	77%	99%	99%	99%
2.0	7	Hasard	65%	75%	84%	90%	92%	95%	99%	100%	100%
		Les groupes à risque	71%	79%	87%	93%	95%	97%	99%	100%	100%
		Les plus jeunes d'abord	44%	64%	78%	90%	92%	95%	100%	100%	100%
		Professionnels de la santé	65%	75%	84%	89%	92%	95%	99%	100%	100%
		Plan de pandémie	60%	73%	84%	89%	92%	95%	100%	100%	100%
	14	Hasard	70%	77%	85%	98%	99%	99%	100%	100%	100%
		Les groupes à risque	77%	83%	90%	98%	99%	99%	100%	100%	100%
		Les plus jeunes d'abord	55%	67%	79%	99%	99%	99%	100%	100%	100%
		Professionnels de la santé	68%	76%	84%	98%	99%	99%	100%	100%	100%
		Plan de pandémie	63%	73%	83%	99%	99%	99%	100%	100%	100%
2.5	7	Hasard	83%	88%	92%	98%	99%	99%	100%	100%	100%
		Les groupes à risque	87%	91%	95%	98%	98%	99%	100%	100%	100%
		Les plus jeunes d'abord	77%	84%	89%	99%	99%	99%	100%	100%	100%
		Professionnels de la santé	82%	87%	91%	98%	99%	99%	100%	100%	100%
		Plan de pandémie	79%	85%	90%	99%	99%	99%	100%	100%	100%
	14	Hasard	93%	95%	97%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
		Les groupes à risque	95%	96%	98%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
		Les plus jeunes d'abord	95%	96%	97%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
		Professionnels de la santé	94%	95%	97%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
		Plan de pandémie	94%	96%	97%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tableau 5

Ratios pour scénario 800 000 doses de vaccin/semaine; $R_0 = 1.5$; $T_0 = 2$ jours; efficacité du 1^{er} vaccin: 10%; 75% de l'efficacité finale, modèle à deux doses de vaccin 1^{er}/2^e vaccin: 21 jours et modèle à une dose de vaccin.

Doses de vaccin		800 000/semaine									
01v1d1_ratio	Début de la vaccination	t_0			$T_{Imax}/2$			T_{Imax}			
	Efficacité finale (%)	80/60	60/40	40/20	80/60	60/40	40/20	80/60	60/40	40/20	
R_0	Délai d'eff. vacc.	Deux vaccins, eff. 1. vacc. 10%									
	Stratégie										
1.5	7	Hasard	4%	21%	52%	62%	71%	81%	98%	98%	99%
		Les groupes à risque	14%	33%	58%	76%	82%	88%	98%	99%	99%
		Les plus jeunes d'abord	0%	3%	35%	44%	58%	73%	98%	98%	99%
		Professionnels de la santé	4%	22%	53%	61%	70%	81%	98%	98%	99%
		Plan de pandémie	1%	10%	47%	53%	66%	79%	98%	98%	99%
	14	Hasard	14%	36%	60%	71%	78%	85%	99%	99%	100%
		Les groupes à risque	29%	46%	65%	83%	87%	92%	99%	100%	100%
		Les plus jeunes d'abord	0%	1%	21%	61%	69%	79%	99%	99%	99%
		Professionnels de la santé	12%	33%	58%	70%	77%	84%	99%	99%	100%
		Plan de pandémie	0%	2%	27%	62%	70%	80%	99%	99%	100%
07v1d2_ratio	Un vaccin, eff. 1. vacc. 10%										
1.5	7	Hasard	1%	16%	48%	70%	78%	86%	99%	99%	99%
		Les groupes à risque	4%	23%	51%	81%	86%	91%	99%	99%	100%
		Les plus jeunes d'abord	0%	3%	41%	55%	68%	80%	99%	99%	99%
		Professionnels de la santé	1%	15%	47%	68%	76%	84%	99%	99%	99%
		Plan de pandémie	0%	5%	42%	58%	71%	82%	99%	99%	99%
	14	Hasard	4%	21%	51%	79%	84%	90%	99%	100%	100%
		Les groupes à risque	11%	30%	55%	87%	91%	94%	100%	100%	100%
		Les plus jeunes d'abord	0%	0%	16%	75%	82%	88%	99%	100%	100%
		Professionnels de la santé	3%	20%	50%	78%	84%	89%	99%	100%	100%
		Plan de pandémie	0%	1%	17%	75%	82%	88%	99%	100%	100%

Tableau 5
suite.

13v2d1_ratio		Deux vaccins, eff. 1. vacc. 75%									
7	Hasard	0%	1%	8%	36%	48%	63%	95%	96%	97%	
	Les groupes à risque	2%	6%	24%	62%	69%	79%	97%	97%	98%	
	Les plus jeunes d'abord	0%	0%	0%	16%	25%	45%	95%	96%	97%	
	Professionnels de la santé	0%	1%	9%	36%	47%	63%	95%	96%	97%	
1.5	Plan de pandémie	0%	0%	1%	22%	34%	55%	95%	96%	97%	
	14	Hasard	0%	2%	19%	51%	60%	72%	98%	98%	99%
		Les groupes à risque	7%	15%	36%	72%	78%	85%	98%	99%	99%
		Les plus jeunes d'abord	0%	0%	0%	33%	43%	58%	98%	98%	99%
Professionnels de la santé		0%	2%	18%	50%	59%	71%	98%	98%	99%	
	Plan de pandémie	0%	0%	1%	37%	47%	63%	98%	98%	99%	
19v2d2_ratio		Un vaccin, eff. 1. vacc. 75%									
7	Hasard	0%	0%	1%	25%	38%	57%	95%	96%	97%	
	Les groupes à risque	0%	0%	3%	47%	57%	71%	97%	97%	98%	
	Les plus jeunes d'abord	0%	0%	0%	11%	19%	38%	95%	96%	97%	
	Professionnels de la santé	0%	0%	1%	25%	37%	56%	95%	96%	97%	
1.5	Plan de pandémie	0%	0%	0%	14%	24%	45%	95%	96%	97%	
	14	Hasard	0%	0%	3%	45%	56%	70%	98%	98%	99%
		Les groupes à risque	0%	1%	8%	64%	72%	81%	98%	99%	99%
		Les plus jeunes d'abord	0%	0%	0%	29%	40%	58%	98%	98%	99%
Professionnels de la santé		0%	0%	3%	45%	55%	69%	98%	98%	99%	
	Plan de pandémie	0%	0%	0%	33%	44%	62%	98%	98%	99%	

Le tableau 5 montre, en tant qu'exemple, les ratios de malades des cinq stratégies de vaccination par rapport au scénario de base pour les modèles à une et à deux doses de vaccin et pour des efficacités de la première dose de vaccin de 10% et 75% (de l'efficacité finale), avec $R_0 = 1.5$ et $T_G = 2$ jours.

Pour d'autres résultats (R_0 ; T_G ; doses de vaccin/semaine) voir document Excel séparé.

Le tableau 6 ci-dessous montre, en tant qu'exemple, les ratios de vies sauvées des cinq stratégies de vaccination par rapport au scénario de base pour les modèles à une et à deux doses de vaccin, pour des efficacités du premier vaccin = 10% et 75% de l'efficacité finale avec $R_0 = 1.5$ ainsi que $T_G = 2$ jours et début de la vaccination à t_0 et $T_{\text{Imax}}/2$.

Tableau 6

Scénario des vies sauvées pessimiste/optimiste 800 000 doses de vaccin/semaine; $R_0 = 1.5$; $T_G = 2$ jours; efficacité du 1^{er} vaccin: 10%; 75% de l'efficacité finale, temps 1^{er}/2^e vaccin: 21 jours et modèle à une dose de vaccin. Début de la vaccination: t_0 ; $T_{Imax}/2$.

Doses de vaccin			800 000/semaine												
Début de la vaccination			t_0						T_{Imax}						
05v1d1_savedmild	06v1d1_savedhard	Effacité finale (%)	80/60 opt.	80/60 pess.	60/40 opt.	60/40 pess.	40/20 opt.	40/20 pess.	80/60 opt.	80/60 pess.	60/40 opt.	60/40 pess.	40/20 opt.	40/20 pess.	
1.5	7	Eff. Delay Impf. Stratégie	Deux vaccins, eff. 1. vacc. 10%												
			Hasard	97%	96%	81%	79%	49%	48%	43%	39%	32%	29%	20%	19%
1.5	7	Eff. Delay Impf. Stratégie	Les groupes à risque	90%	86%	72%	68%	46%	43%	48%	27%	35%	20%	21%	13%
			Les plus jeunes d'abord	100%	100%	97%	97%	65%	65%	50%	56%	35%	41%	22%	26%
1.5	7	Eff. Delay Impf. Stratégie	Professionnels de la santé	97%	96%	80%	78%	48%	47%	43%	40%	32%	30%	20%	19%
			Plan de pandémie	100%	99%	93%	90%	58%	54%	61%	49%	44%	35%	26%	22%
14	7	Eff. Delay Impf. Stratégie	Hasard	88%	86%	68%	65%	41%	40%	32%	29%	24%	22%	16%	15%
			Les groupes à risque	85%	72%	68%	56%	44%	36%	50%	20%	37%	15%	21%	9%
14	7	Eff. Delay Impf. Stratégie	Les plus jeunes d'abord	100%	100%	99%	99%	77%	79%	32%	38%	24%	30%	16%	21%
			Professionnels de la santé	90%	88%	70%	67%	43%	42%	33%	31%	25%	24%	16%	16%
14	7	Eff. Delay Impf. Stratégie	Plan de pandémie	100%	100%	98%	98%	75%	73%	41%	38%	32%	30%	20%	20%
			Un vaccin, eff. 1. vacc. 10%												
1.5	7	Eff. Delay Impf. Stratégie	Hasard	99%	99%	86%	84%	53%	52%	35%	30%	25%	22%	16%	14%
			Les groupes à risque	97%	96%	81%	77%	51%	49%	43%	21%	31%	16%	18%	10%
1.5	7	Eff. Delay Impf. Stratégie	Les plus jeunes d'abord	100%	100%	97%	97%	60%	59%	41%	45%	28%	31%	16%	19%
			Professionnels de la santé	99%	99%	87%	85%	54%	53%	37%	33%	27%	24%	16%	16%
14	7	Eff. Delay Impf. Stratégie	Plan de pandémie	100%	100%	96%	95%	59%	58%	49%	43%	35%	30%	20%	18%
			Hasard	97%	96%	81%	79%	50%	49%	25%	21%	19%	16%	12%	10%
14	7	Eff. Delay Impf. Stratégie	Les groupes à risque	95%	90%	80%	71%	53%	46%	41%	16%	29%	12%	16%	7%
			Les plus jeunes d'abord	100%	100%	100%	100%	85%	84%	20%	24%	15%	18%	9%	12%
14	7	Eff. Delay Impf. Stratégie	Professionnels de la santé	97%	97%	83%	81%	51%	50%	25%	22%	19%	17%	12%	11%
			Plan de pandémie	100%	100%	100%	99%	84%	83%	29%	25%	21%	19%	12%	12%

Tableau 6
suite.

Doses de vaccin		800 000/semaine											
17v2d1_savedmild 18v2d1_savedhard		Deux vaccins, eff. 1. vacc. 75%											
7	Hasard	100%	100%	100%	100%	92%	92%	69%	64%	56%	53%	38%	37%
	Les groupes à risque	99%	98%	96%	94%	80%	77%	72%	41%	58%	34%	37%	23%
	Les plus jeunes d'abord	100%	100%	100%	100%	100%	100%	80%	83%	69%	74%	48%	54%
	Professionnels de la santé	100%	100%	100%	99%	92%	91%	69%	65%	56%	53%	39%	37%
	Plan de pandémie	100%	100%	100%	100%	99%	99%	85%	79%	74%	67%	50%	46%
1.5	Hasard	100%	100%	98%	98%	83%	81%	54%	49%	44%	40%	30%	28%
	Les groupes à risque	98%	94%	92%	86%	71%	64%	70%	32%	55%	26%	34%	17%
	Les plus jeunes d'abord	100%	100%	100%	100%	99%	100%	60%	66%	50%	56%	35%	41%
	Professionnels de la santé	100%	100%	98%	98%	83%	82%	54%	50%	44%	41%	30%	29%
	Plan de pandémie	100%	100%	100%	100%	99%	99%	69%	64%	58%	53%	39%	38%
23v2d2_savedmild 24v2d2_savedhard		Un vaccin, eff. 1. vacc. 75%											
7	Hasard	100%	100%	100%	100%	99%	99%	78%	75%	66%	63%	45%	44%
	Les groupes à risque	100%	100%	100%	100%	97%	97%	78%	56%	64%	45%	42%	31%
	Les plus jeunes d'abord	100%	100%	100%	100%	100%	100%	86%	88%	78%	81%	57%	61%
	Professionnels de la santé	100%	100%	100%	100%	99%	99%	79%	76%	67%	63%	46%	45%
	Plan de pandémie	100%	100%	100%	100%	100%	100%	90%	86%	81%	77%	58%	55%
1.5	Hasard	100%	100%	100%	100%	97%	97%	60%	55%	48%	44%	32%	30%
	Les groupes à risque	100%	100%	99%	99%	93%	92%	69%	40%	55%	31%	35%	21%
	Les plus jeunes d'abord	100%	100%	100%	100%	100%	100%	65%	70%	54%	59%	37%	42%
	Professionnels de la santé	100%	100%	100%	100%	97%	97%	60%	56%	49%	45%	33%	31%
	Plan de pandémie	100%	100%	100%	100%	100%	100%	74%	68%	62%	56%	41%	38%

2.3.4 Incertitudes – modèle, paramètres, données

Au préalable: le présent modèle reflète une pandémie hypothétique qui arriverait dans le futur. Cela implique des incertitudes puisqu'à priori, on ne peut pas savoir quels sont les paramètres, parmi l'éventail

de scénarios possibles, qui se matérialiseront lors de la prochaine pandémie.

Le modèle comprend les principaux paramètres qui permettent de décrire la propagation d'une grippe influenza pandémique. Les valeurs des paramètres ont été

choisies de manière à représenter les scénarios les plus plausibles et qui ont le plus de probabilité de se produire. Le modèle compare par ailleurs cinq stratégies de vaccination (priorisations) possibles – et vraisemblablement applicables – par rapport à la situation de référence sans vaccin (scénario de base).

Le modèle a été affiné de manière itérative; il a été soumis à une série de tests dans le but de déceler et de corriger de possibles erreurs et incohérences. Le code du modèle a été examiné de façon critique.

Le modèle est stable et permet d'obtenir des résultats plausibles. Des tests de cohérence supplémentaires (comportement dans les cas limites, invariance réelle des grandeurs constantes selon une loi de conservation) ont été réalisés. Il convient néanmoins de relever que, dans le présent projet, le modèle n'a pas été soumis à un examen qualitatif standardisé.

On peut considérer que les résultats du modèle sont valides et peuvent être utilisés comme base complémentaire pour le choix d'un régime de vaccination.

Avec:

- trois options possibles pour le début de l'intervention (t_0 ; $T_{I_{max}}/2$; $T_{I_{max}}$);
- trois options possibles pour le taux de reproduction de base R_0 (1.5; 2.0; 3.0);

- deux options possibles pour les temps de génération T_G (2; 4 jours);
- trois options possibles pour le degré d'efficacité du vaccin (efficacité finale 80%; 60%; 40% pour les personnes < 65, respectivement 60%; 40%; 20% pour les personnes 65+) et deux pour le taux d'efficacité du 1^{er} vaccin (10%; 75%);
- deux délais possibles jusqu'à ce que le vaccin agisse (7; 14 jours);
- un modèle à deux doses de vaccin et un modèle à une dose de vaccin;
- et trois quantités de vaccins livrables (800 000; 1 000 000; 1 200 000/semaine);
- un large éventail de scénarios est représenté, permettant d'évaluer la sensibilité des résultats du modèle par rapport à ces paramètres.

Dans le présent modèle, le temps de génération T_G (= temps moyen entre les cas primaire et secondaires) a été fixé à 2 jours. Cela correspond à un scénario pessimiste. On peut imaginer qu'en cas de progression plus lente avec un T_G de 4 jours (scénario optimiste), le nombre de malades serait plus faible; qualitativement, le rapport entre les différents régimes de vaccination proposés ne devrait cependant pas être modifié.

Aucun test de sensibilité des structures des interactions et des comportements des pendulaires n'a été réalisé pour le présent modèle. La fréquence des contacts a été évaluée sur la base de données relevées en « conditions normales ». La qualité des contacts (p. ex. longueur, contacts corporels, contacts de pendulaires, etc.) n'est pas prise en compte. Les données sur les pendulaires sont des données réelles qui reflètent également des « conditions normales ». Ces structures des interactions et de pendularité peuvent être profondément modifiées dans des « conditions de pandémie ». C'est particulièrement valable pour les enfants et les adolescents (une modification de la structure des interactions pour ces groupes, en cas de pandémie, peut entraîner d'importants changements dans les résultats du modèle). Il n'existe toutefois pas de données à ce sujet. Par ailleurs, le comportement des pendulaires lié aux loisirs n'est pas représenté dans le présent modèle. Dans un cas extrême, on peut néanmoins imaginer que le nombre de contacts et les mouvements des pendulaires seraient fortement réduits en cas de pandémie. Les hypothèses du modèle doivent donc être considérées avec prudence.

Le modèle attribue 50% des personnes saines/susceptibles (S) ou vaccinées (V) aux personnes infectées sans symptômes cliniques (I_{subc}).

Le modèle part également du principe que les personnes à qui l'on propose un vaccin l'acceptent. En réalité, s'il n'y a pas d'obligation, la situation risque d'être tout autre. L'image que l'on obtient est donc plutôt avantageuse quant à l'effet sur la dynamique de la maladie. Dans les faits, l'effet de la vaccination pourrait être diminué en proportion du nombre de personnes qui refusent le vaccin.

Le présent modèle n'inclut aucune anomalie du genre de celle que l'on a p. ex. observée durant la pandémie de 1918/19, où le risque de maladie et de mortalité de certains groupes est différent de ce qui est prévu par le modèle.

R_0 , T_0 et l'efficacité ne peuvent pas être déterminés a priori, surtout si l'on a affaire à un agent pathogène très différent des souches connues, qui mute rapidement ou à un agent pathogène totalement inconnu jusque-là. D'autre part, on ne sait pas précisément combien de temps il faut, en moyenne, pour qu'un vaccin entraîne une réponse immunitaire (eff. delay). Ce délai se situe vraisemblablement entre les 7 et les 14 jours prévus par le modèle

En résumé, cela signifie que le présent modèle présente un large éventail de scénarios. Les résultats du modèle sont plausibles. Il existe des incertitudes liées au modèle lui-même et des incertitudes concernant les paramètres de l'agent pathogène qui ne peuvent pas être connus à l'avance.

3 Intégration des sous-projets

3.1 Discussion générale

Ce chapitre résume les résultats des sous-projets et les intègre dans une perspective globale.

Sur la base des préceptes éthiques présentés dans le chapitre 2.1, sept principes de priorisation potentiels éthiquement défendables pour la répartition des vaccins en cas de pandémie (d'influenza) ont été sélectionnés: tirage au sort (hasard); liste d'attente (first-served, first-come); les plus malades d'abord (ici: groupes à risque = most vulnerable); les plus jeunes d'abord; sauver le plus de vies (saving the most lives); importance de la fonction (instrumental value); plusieurs critères (ici: proposition plan de pandémie adapté). Cinq d'entre eux ont été intégrés dans le modèle (Tab. 7). « Sauver le plus de vies » et « liste d'attente » n'ont pas été retenus ou sont représentés dans les autres régimes de vaccination. Le premier des deux fait partie des résultats obtenus par le modèle (cf. 2.3.3) et le second est très similaire au principe du hasard et donnerait donc, vraisemblablement, les mêmes résultats avec le modèle.

Du point de vue éthique, il n'est pas possible de déterminer le meilleur principe de priorisation; le jugement doit être pondéré. Le problème est qu'il faut fixer des priorités différentes en fonction de l'objectif poursuivi (minimiser la mortalité en général, minimiser la mortalité des bébés, minimiser le nombre de jours de maladie, etc.). Il faut donc tenir compte de critères médicaux et d'aspects pratiques. Les divers régimes de vaccination basés sur les

cinq principes de priorisation retenus ont des effets différents, surtout si la vaccination commence tôt. Dans ce contexte, la stratégie de vaccination qui donne la priorité aux plus jeunes et celle qui suit les directives de la proposition du plan de pandémie adapté, donnent des résultats nettement meilleurs que les trois autres principes (hasard; groupes à risque; importance de la fonction – ici personnel des hôpitaux et des cabinets médicaux), avec un effet positif sur la progression de la maladie. Il convient de relever que le principe « les plus jeunes d'abord » ne fait pas l'unanimité du point de vue éthique. Par contre, de par leur structure d'interactions, les enfants et les adolescents sont d'une importance capitale pour la propagation de la maladie et donc, pour son endiguement. Du point de vue pratique, cette priorisation présente l'avantage que les enfants et les adolescents peuvent être facilement « isolés » et qu'il est facile de les protéger de manière efficace en procédant à des vaccinations de masse dans les écoles. En outre, comme effet secondaire, les enfants et adolescents vaccinés protègent indirectement les personnes plus âgées. Une stratégie basée sur le plan de pandémie (1^{re} priorité: enfants et adolescents, 3–19 ans et personnel des hôpitaux et des cabinets médicaux, en tant que représentants « des fonctions importantes » ou avec un risque de contagion plus élevé; 2^e priorité groupes à risque, personnes âgées 65+ comme proxy pour les personnes avec comorbidités, femmes enceintes, enfants 0–2; 3^e priorité: autres) présenterait l'avantage d'inclure plusieurs

groupes. Un tel régime est défendable du point de vue éthique, même si l'effet sur la dynamique de la maladie est plus faible que lorsque l'on donne la priorité uniquement aux plus jeunes et que l'on attribue ensuite le reste des vaccins au hasard. Un tel régime avec plusieurs groupes priorités est plus difficile à réaliser du point de vue logistique. Par contre, on suppose qu'il serait mieux accepté par la population.

Le principe du hasard (tirage au sort) correspond au principe d'égalité qui est un principe éthique de base. Si les doses de vaccin disponibles étaient attribuées selon ce principe, la vaccination aurait un effet nettement plus faible qu'avec les deux régimes précédemment cités, mais elle présenterait encore des avantages certains par rapport à la situation de référence « sans vaccin » (scénario de base) (toujours en tenant compte des restrictions signalées dans les remarques générales sous 2.3.3). Du point de vue médical, le principe du hasard présente, par ailleurs, l'avantage d'éviter l'apparition de clusters de groupes de personnes non-vaccinées, contribuant ainsi à l'immunité grégaire. Théoriquement, le principe du hasard pourrait être appliqué en attribuant aléatoirement un chiffre à chaque personne de la population suisse, chiffre qui serait ensuite couplé avec les doses de vaccin disponibles chaque semaine. Cette information devrait être transmise individuellement à chaque personne, ce qui entraînerait une charge administrative conséquente.

Dans une perspective éthique, la priorisation des seuls groupes à risque, donc des personnes qui présentent un risque plus élevé de maladie grave et de mortalité si elles sont exposées au virus influenza (ici: personnes âgées 65+ comme proxy pour les personnes avec comorbidités, p. ex. malades chroniques – cœur, poumons, reins, foie, immunodéficiences, etc. –, femmes enceintes, enfants 0–2), pourrait se justifier; l'effet sur la dynamique de la maladie serait toutefois le plus faible des cinq principes proposés et, par conséquent, son application est sujette à caution. Il faudrait, en outre, définir précisément les groupes à risque, notamment les personnes avec comorbidités, et les identifier. Ces dernières ne sont actuellement pas identifiables, en raison du manque de données, c'est pourquoi toutes les personnes de 65+ sont intégrées dans le modèle en tant que proxy. Les personnes âgées souffrent souvent de multiples comorbidités. Dans ce groupe, il faut s'attendre à une efficacité du vaccin nettement plus faible que dans les autres groupes.

Donner la priorité aux « personnes importantes » (« instrumental value ») est un critère fréquemment discuté dans la littérature. Dans ce contexte, le problème est le suivant: qui sont ces personnes? Selon quels critères sont-elles sélectionnées? Qui fixe les critères? La palette des (groupes de) personnes potentielles est large: les personnes chargées de (i) combattre directement la situation de pandémie (p. ex. personnel médical, producteurs

Tableau 7

Liste des priorisations. En vert: représentées dans le modèle de propagation.

Principe de priorisation	Justification éthique	Effet médical
Hasard (tirage au sort) → représenté dans le modèle	Chaque personne a les mêmes chances; respecte le principe d'égalité et se justifie donc du point de vue éthique.	Discutable, car ne se focalise pas, à priori, sur les groupes à risque et sur les groupes qui contribuent le plus fortement à la propagation de la maladie. Par contre, une vraie répartition aléatoire prévient l'apparition de clusters de personnes non-vaccinées dans la population et contribue ainsi à l'immunité grégaire de manière plus efficace que les processus d'attribution qui peuvent amener à des clusters de personnes non-vaccinées.
Liste d'attente	En principe, la liste d'attente respecte le principe d'égalité. Néanmoins, les personnes bien informées s'inscriront plus rapidement sur la liste d'attente, ce qui signifie que ce principe peut entraîner des abus.	Discutable (voir ci-dessus). Le risque d'apparition de clusters qui diminuent l'immunité grégaire existe également ici.
Les plus malades d'abord → représenté dans le modèle	Ce principe favorise ceux qui ont le moins de chance de survivre à la pandémie sans protection vaccinale.	D'un point de vue médical, ce principe fait sens parce qu'il poursuit le but de sauver le plus de vies. En favorisant les plus malades / faibles, on évite peut-être le plus de morts immédiates, mais on ne gagne certainement pas le plus grand nombre d'années de vie. Celui qui est déjà suffisamment malade pour faire partie des groupes à risque n'a certainement pas une longue espérance de vie, même sans le virus influenza.
Âge (les plus jeunes avant les plus vieux) → représenté dans le modèle	Ce principe favorise également les plus malotins si l'on considère l'ensemble du cycle de vie (les plus jeunes n'ont pas encore accompli tout leur cycle de vie). Ce principe ne fait cependant pas l'unanimité et est sujet à controverse.	D'un point de vue médical, ce principe est justifié car, en raison de la plus grande fréquence de leurs contacts, les plus jeunes contribuent, dans une large mesure, à l'évolution de la pandémie; s'ils sont immunisés, ils protègent également les plus âgés. Suivant les conditions de mortalité liée à l'âge, cette stratégie permet également de sauver le plus grand nombre d'années de vie. La mortalité des personnes âgées doit augmenter drastiquement pour compenser toutes les années de vie perdues par les plus jeunes.
Pronostic	Ce principe est controversé, car il cache une perspective financière. Ce principe pourrait éventuellement être limité à « life years saved »	Ce principe est appliqué dans tous les processus de triage et correspond donc à la pratique médicale.
Saving the most lives	Ce principe est efficace; il donne la priorité aux plus défavorisés; il rend inutile toute comparaison de qualité et d'autres aspects de la vie. Toutefois, ce principe exclut des individus qui devraient être favorisés pour d'autres raisons.	Se justifierait sans problème du point de vue médical, puisqu'il propose de protéger les malades (prévention) et d'éviter les morts prématurées. Priorité aux personnes dont le risque de décès est accru par la maladie et aux personnes qui contribuent fortement à la dynamique de transmission.
Importance de la fonction → représenté dans le modèle	Ce principe peut se justifier éthiquement dans une situation exceptionnelle telle qu'une pandémie. Mais les groupes concernés doivent être clairement spécifiés. Ce qui signifie qu'il faut préciser qu'est-ce que l'importance de la fonction.	Du point de vue médical pratique, on peut argumenter que toutes les personnes qui (i) ont un rôle important pour endiguer la pandémie doivent être prioritaires; et que (ii) les personnes qui sont chargées de traiter les urgences médicales doivent également être vaccinées en priorité.
Combinaison de différents principes. Ici, proposition du plan de pandémie, mais adapté → représenté dans le modèle	Persad et. Al prévoient la chaîne de priorisation hiérarchisée suivante: youngest first; prognosis; save the most lives; lottery; instrumental value	Dans une perspective médicale, on peut se demander si le pronostic et le tirage au sort font sens.

Faisabilité	Concrétisation
<p>Il n'est pas nécessaire d'avoir des connaissances spécifiques sur les personnes. Un numéro aléatoire peut être attribué à chaque personne; numéro qui sera couplé aux doses de vaccin disponibles.</p> <p>Il n'est cependant quasiment pas possible d'obtenir une vraie répartition aléatoire des vaccins. On peut néanmoins approximativement admettre que le principe du premier arrivé, premier servi s'approche fortement du hasard (il s'agit toutefois d'une approximation grossière! Essentiellement en raison du risque d'apparition de clusters à l'intérieur des familles – tous les membres d'une famille vont se faire vacciner ou aucun – mais le présent modèle ne peut pas représenter cela).</p>	<p>Les doses de vaccin sont réparties proportionnellement dans les groupes de population définis par le modèle</p>
<p>Il n'est pas nécessaire d'avoir des connaissances spécifiques sur les personnes. Les questions à poser sont les suivantes: (i) existe-t-il une liste d'attente centralisée ? (ii) qui gère la liste? Il serait également envisageable de faire des listes d'attente cantonales. Qui serait autorisé à s'inscrire sur la liste d'attente? On pourrait également se demander si une telle liste doit vraiment être établie ou si l'on procède simplement selon le principe du premier arrivé, premier servi. La distribution susciterait un peu d'attente afin de rattraper la ruée du départ. Ce principe exigerait que la vaccination commence en même temps dans tous les cantons.</p>	<p>Le principe de « premier arrivé, premier servi », présuppose de savoir quels groupes de personnes s'inscriront en premier. La pandémie de 2009 pourrait donner des indices à ce sujet. Aucune information de ce genre n'est disponible.</p> <p><i>Si ces informations ne sont pas disponibles, répartition proportionnelle dans les groupes de population définis comme ci-dessus</i></p>
<p>Ici se pose la question de savoir qui sont les plus malades/les groupes à risque, et comment le constate-t-on? En principe, les jeunes enfants dont le système immunitaire n'est pas encore totalement différencié, les personnes souffrant de comorbidités et les personnes âgées font partie de ce groupe. Cela peut toutefois varier d'une pandémie à l'autre, comme le montre celle de 1918/19 qui touchait avant tout les jeunes hommes. Il est à prévoir que le nombre de doses de vaccin disponibles sera supérieur à cette population; ce principe devrait donc être appliqué en combinaison avec d'autres principes.</p>	<p>Groupes à risque: enfants 0–2; femmes enceintes; personnes âgées (65+); personnes avec comorbidités. Aucune donnée disponible au sujet de ces dernières.</p> <p>IPour une première approximation personnes âgées 65+ en tant que proxy, enfants 0–2 et femmes enceintes</p>
<p>Ce principe serait simple à appliquer, car il suffit de connaître l'âge des personnes. Pour être efficace, la campagne de vaccination devrait se faire directement à l'école (vaccination de masse). Les enfants ne vont généralement pas chez le médecin sans leurs parents et ils sont donc influencés par la position de ces derniers en matière de vaccination. Ce principe jouirait vraisemblablement d'un fort taux d'acceptation, car il est facile d'expliquer que les enfants/adolescents font partie des plus « efficaces » propagateurs de la maladie.</p>	<p>(1) # Age 0–2; 3–9; 10–19 (traitement identique pour tous) (2) # 20–64 (traitement identique pour tous) (3) # 65+ (traitement identique pour tous)</p>
<p>Ce principe requiert beaucoup de connaissances et, finalement, une évaluation. En tant que tel, il est plus difficilement applicable. Il devrait être remplacé par « les plus malades d'abord » ou « les groupes à risque d'abord ».</p>	<p>N'est pas modélisé</p>
<p>Il s'agit d'un principe de base qui doit être concrétisé de manière adéquate, car on peut y parvenir de différentes manières. Il inclut plusieurs des principes de répartition présentés: les plus jeunes d'abord; les plus âgés; les plus malades; importance de la fonction. Est fondamentalement applicable avec un pragmatisme adapté.</p>	<p>Est modélisé par d'autres principes qui permettent d'atteindre le même but</p>
<p>Ce principe peut concerner les groupes suivants: Personnel médical des hôpitaux (si c'est là que se fait la vaccination), des cabinets médicaux (médecine générale), des centres de distribution pour les vaccinations de masse; fabricants de vaccins; logistique/distribution.</p> <p>On peut se poser la question s'il convient de prioriser d'autres groupes de personnes puisque la pénurie de vaccin ne devrait pas durer très longtemps et que l'objectif premier devrait être d'éviter les morts prématurées. On pourrait envisager d'inclure également le personnel chargé de l'ordre public comme la police, les pompiers, etc.</p>	<p>Pour simplifier, le modèle n'inclut ici que le personnel des hôpitaux et des cabinets médicaux (hôpitaux généraux; cliniques spécialisées; cabinets médicaux de médecine générale; cabinets de spécialistes)</p>
<p>Réduite aux critères « les plus jeunes d'abord », « sauver le plus de vies » et « importance de la fonction », le cas échéant dans un autre ordre de priorisation, cette combinaison fait sens et elle semble également être réalisable d'un point de vue pragmatique.</p>	<p>Le modèle suit ici la proposition du plan de pandémie, mais de manière simplifiée (1) les plus jeunes (0–19) et les employés des hôpitaux et des cabinets médicaux (2) les groupes à risque (voir plus haut) (3) les autres</p>

de vaccins, personnel logistique, etc.), (ii) celles chargées de la lutte indirecte ou du maintien du service public (p. ex. police, pompiers, communications, transports, politique, etc.). Seul le personnel des hôpitaux (généralistes et cliniques spécialisées) et des cabinets médicaux (médecine générale et spécialistes) a été assigné à ce groupe, et ce, pour deux raisons: d'une part, ces personnes contribuent directement à l'endiguement de la maladie sur les plans général et pandémique et, d'autre part, elles sont exposées à un risque de contagion élevé par l'exercice de leurs fonctions. Au point de vue de la population, ce régime de priorisation a un effet comparable à celui du principe du hasard (ce qui n'est pas étonnant, puisqu'en Suisse, plus de 200 000 personnes font partie de ces groupes professionnels). Les chiffres du modèle ne reflètent cependant pas l'effet potentiel de la défaillance d'une partie de ce groupe pour raison de maladie, c.-à-d. que la non-vaccination

de ce groupe pourrait avoir, comme effet secondaire, d'augmenter la mortalité, en raison du manque de soins prodigués aux malades. Du point de vue pratique, cette solution « le personnel médical d'abord » est facile à appliquer et pourrait être mise en œuvre rapidement sur le lieu de travail.

En résumé (Tab. 4a-c), on constate que le régime de vaccination « les plus jeunes d'abord » produit le plus d'effets bénéfiques sur la dynamique de propagation de la maladie, alors que le régime de priorisation calqué sur le plan de pandémie, qui est un peu moins avantageux à cet égard, sera vraisemblablement mieux accepté par la population. Les autres principes de priorisation définissent des régimes de vaccination potentiels moins efficaces sur le plan de la population. Finalement, il convient de toujours procéder à une pesée des intérêts, car chaque régime de vaccination présente des avantages et des inconvénients.

3.2 Priorisation: comparaison plan de pandémie – modèle

Le plan de pandémie influenza propose d'attribuer prioritairement les doses de vaccin aux personnes « qui sont en contact fréquent avec le public [...] et présentent un risque accru de propager la maladie » [p. 95]. Cela concerne essentiellement les enfants et le personnel médical. Contrairement au plan de pandémie [p. 96], le présent modèle n'inclut aucun autre groupe de personnes dans la 1^{re} priorité. Cela ne signifie toutefois pas que d'autres groupes ne puissent pas

être inclus dans la 1^{re} priorité, comme le propose le plan de pandémie (p. ex. des personnes remplissant des fonctions clé, comme une partie de la police). Du point de vue épidémiologique, ces groupes sont toutefois d'une importance moindre. En 2^e priorité, le plan de pandémie propose les « groupes à risque », ce qui est également repris par le modèle (enfants <2; femmes enceintes; personnes 65+ comme proxy pour le groupe de personnes avec comorbidités). En 3^e priorité, le plan de pandémie

propose les personnes « indispensables au maintien des services publics » et en 4^e priorité, les autres [p. 96]. C'est ici que le modèle (cf. 2.3.2.2.2) s'écarte le plus du plan de pandémie. En dehors du fait qu'il est difficile de définir précisément ce qui est compris dans les services publics et quelles personnes sont indispensables à leur maintien, ces personnes jouent également un rôle mineur, du point de vue de la dynamique de l'infection. Pour simplifier, toutes les autres personnes, c.-à-d. toutes les personnes du groupe d'âge 20–64 ans qui ne sont pas concernées par

les 1^{re} et 2^e priorités ont donc été incluses dans la 3^e priorité.

Les cinq principes de priorisation présentés sont donc en accord avec les propositions du plan de pandémie et le reproduisent dans une large mesure. Néanmoins, les principes proposés et leurs spécifications ne s'appuient pas uniquement sur des bases éthiques mais, dans une plus forte mesure que le plan de pandémie, également sur des bases épidémiologiques.

La présente étude se focalise sur une pandémie d'influenza et les hypothèses médicales et les calculs du modèle se rapportent explicitement à ce cas. Les réflexions éthiques et médicales de base s'appliquent toutefois également à d'autres maladies contagieuses à dimension épidémiologique. Mais, dans ces autres cas, les paramètres médicaux peuvent être fonda-

mentalement différents et il pourrait être nécessaire d'envisager d'autres principes de priorisation. Le modèle pourrait donc donner des résultats différents. Mais, si l'on en connaît les caractéristiques épidémiologiques (p. ex. R_0 , T_G), le modèle de propagation peut également être appliqué à d'autres maladies contagieuses.

3.3 Application des résultats à d'autres maladies

Selon l'art. 62 de l'OE_p, ce sont les « besoins effectifs des cantons » qui déterminent l'attribution des contingents cantonaux. La question qui se pose immédiatement ici est: quels sont les besoins effectifs des cantons? Comment sont-ils déterminés et par qui? La présente étude ne répond que partiellement à ces questions. Il faut s'attendre à ce que chaque

canton détermine ses besoins effectifs selon ses propres critères. Dans ce sens, les besoins effectifs ne peuvent pas être déterminés dans le cadre de cette étude.

Du point de vue du présent travail, les « besoins effectifs des cantons » doivent être déterminés en fonction des principes de priorisation à appliquer, donc du régime de vaccination choisi. Les besoins

3.4 Contingents cantonaux

d'un canton pour un groupe donné (p. ex. 65+) sont donc proportionnels à la taille de ce groupe dans la population totale du canton. Ce « principe d'équité proportionnelle » est impératif du point de vue éthique et il correspond également au principe fédéraliste de la Suisse. Cela signifie essentiellement que chaque canton reçoit la part de moyens disponibles qui correspond à la part de sa population par rapport à celle de la Suisse. Donc, si un canton compte plus de personnes âgées (65+) que la moyenne suisse, il reçoit également plus de doses, si ce groupe est priorisé. P. ex., dans le canton de Fribourg, le groupe d'âge de 65+ représente 14.7% de la population cantonale alors qu'au Tessin, elle représente 21.4%. L'algorithme d'attribution proposé tient compte de ces différences. Cela signifie que pour chaque régime de vaccination présenté (groupes priorisés), les doses de vaccin disponibles sont réparties dans les cantons en fonction de l'importance proportionnelle du groupe concerné (cf. document Excel séparé).

Un exemple: si c'est le régime de vaccination « les plus jeunes d'abord » qui est appliqué, le canton d'Argovie, recevra, p. ex., 63 280 doses de vaccin sur les 800 000 disponibles par semaine. En effet, la statistique de la population suisse (2014)

indique 1 675 228 enfants et adolescents (0-19). Le canton d'Argovie en compte 132 510 (= 7.9% du total CH). Selon ce régime de vaccination, toutes les doses attribuées au canton (63 280 = 7.9% de 800 000) seront donc utilisées pour ce groupe (1^{re} priorité). Cette attribution ne peut être faite que de manière générale, à savoir sur la base de la première semaine de vaccination. Une attribution dynamique des doses de vaccin, c.-à-d. adaptée à chaque moment de l'évolution de la pandémie, n'est pas possible dans le cadre du modèle utilisé. Cela s'explique notamment par le fait qu'au cours de la pandémie, des paramètres tels que R_0 ne sont généralement pas encore connus et qu'ils ne pourront être déterminés avec certitude qu'à posteriori.

Globalement, cela signifie que, dans cette logique, les différences entre les « besoins effectifs » des cantons peuvent être importantes en chiffres absolus (relatifs à la taille de la population); par contre, au point de vue proportionnel, de grandes différences n'apparaîtront que dans les cantons où la part de certains groupes de population (groupes d'âge) diverge fortement de la moyenne suisse, comme le montre l'exemple du groupe d'âge 65+ dans les cantons du Tessin et de Fribourg.

Une fois les bases éthiques et médicales fixées et les calculs nécessaires pour évaluer les effets théoriques des différents régimes de vaccination sur l'endiguement de la pandémie effectués, il reste **toute une série de questions importantes.**

- **Où procède-t-on à la vaccination, sur le lieu de travail ou de domicile?** Cette question est d'importance pour la répartition des contingents cantonaux. Actuellement, l'attribution se ferait sur la base du lieu de domicile, à l'exception du personnel médical dont les données comptables se rapportent au lieu de travail. On peut imaginer que l'on trouve également, parmi ces personnes, des pendulaires et même des frontaliers.
- Actuellement, les **frontaliers** ne sont pris en compte ni dans le modèle, ni dans les contingents (exception: voir plus haut). Pourtant, plus de 260 000 frontaliers (valeur moyenne 2011–2013, source OFS) pendulent de l'étranger vers la Suisse. Ces mouvements ne concernent pas tous les cantons dans la même mesure, mais ils jouent un rôle important dans les cantons frontaliers tels que Genève, le Tessin ou Bâle. **Comment faut-il procéder avec ces personnes?**
- **Comment un régime de vaccination, quel qu'il soit, sera-t-il appliqué dans la pratique?** Faudra-t-il, le cas échéant, avoir recours aux forces de l'ordre?
- **Un contrat de vaccination, donc une « assurance vaccination »,** comme il en existe aujourd'hui, est-il justifié, sachant que si le début de la vaccination est tardif, c.-à-d. proche du point culminant de la propagation de la maladie (T_{imax}), son efficacité est proche de zéro? Dans ce contexte, il faut toutefois être conscient du fait que, suivant les circonstances, une vaccination tardive peut se révéler efficace lors d'une seconde vague.
- En rapport avec le point précédent, on peut se demander s'il est préférable de suivre une **stratégie à une ou à deux doses de vaccin**, autrement dit, à quel moment faut-il privilégier une stratégie à une dose par rapport à une stratégie à deux doses de vaccin?
- Par rapport à l'assurance-vaccination et à la stratégie à une ou deux doses, il faut se demander quel serait le bénéfice (économique) par rapport à l'effet sanitaire potentiel. Ou autrement dit, **quelle valeur la société accorde-t-elle à une diminution des morts prématurées** (et pour qui?)?

3.5 Principales questions en suspens

- On constate qu'essentiellement en cas de début tardif de la vaccination, l'efficacité de celle-ci tend vers zéro et qu'elle devient alors obsolète. Se pose ainsi la question d'éventuelles **méthodes d'intervention alternatives**. Pourrait-on, par exemple, envisager des fermetures d'écoles? Ou, de manière générale, quelles autres mesures pourrait-on prendre lorsqu'il paraît très vraisemblable qu'une campagne de vaccination n'aura aucun effet bénéfique sur la population, hormis un éventuel effet psychologique ?
- En ce qui concerne le début de la campagne de vaccination, les différences cantonales jouent un rôle puisque le défi logistique est plus important pour les grands cantons que pour les petits. **Faut-il viser de commencer la vaccination simultanément dans tous les cantons** (p. ex. pour éviter toute agitation dans la population), même si un début échelonné serait possible et peut-être même judicieux dans une perspective médicale?
- Le modèle part du principe que les personnes auxquelles on attribue un vaccin l'accepteront; en réalité, ce ne sera pas toujours le cas. La question suivante se pose alors: **comment augmenter le taux de vaccination?**
- En cas de pandémie modérée, l'un ou l'autre des régimes de vaccination pourra être appliqué. Mais si l'on a affaire à une pandémie sévère, avec des conséquences médicales graves, il est probable que certaines personnes, plus ou moins nombreuses, essaieront de contourner le régime de vaccination en vigueur. **Comment réagir dans une situation où les personnes, les centres de vaccination, les cabinets médicaux ou les pharmacies cherchent à tout prix à obtenir un vaccin?** Existe-t-il des stratégies de mise en œuvre solides pour les cas de ce genre?
- Toujours en relation avec les cas ci-dessus, devrait-on, le cas échéant, établir rapidement une **liste d'attente**? Faudrait-il éliminer des contingents les groupes priorités pour la vaccination?
- L'étude s'est concentrée sur le virus influenza. **D'autres maladies contagieuses** à caractère épidémique peuvent être envisagées. La préparation et une priorisation potentielle doivent-elles être élargies à de tels cas?

Ces questions se posent dans la perspective de la présente étude. Il ne s'agit cependant pas d'une liste exhaustive. Dans le cas d'une éventuelle extension de la liste des questions, la Commission fédérale pour la préparation et la gestion en cas de pandémie (CFP) devrait jouer un rôle essentiel.

La présente étude propose les bases nécessaires à la mise en place d'une liste de priorisation en cas de besoin. Cinq principes de priorisation ont été définis et mis en relation avec des modèles épidémiologiques. L'étude ne précise pas quel principe pourrait et devrait être appliqué dans les différentes situations. Cela doit être défini au cas par cas, car cela dépend de facteurs médicaux (épidémiologiques). Raisonnablement, des événements potentiels sont anticipés sous forme de scénarios. Ceux-ci seront idéalement élaborés par une task force composée de personnes de la CFP et du groupe d'experts GExp, dont les travaux seront, au besoin, complétés par d'autres expertises. Les membres d'une telle task force doivent avoir des compétences très étendues en matière de médecine/épidémiologie, d'éthique/droit, de communication, de logistique et doivent également répondre aux besoins des autorités fédérales et cantonales.

Un tel comité est invité à se baser sur les éléments qui ressortent de la présente étude et, notamment, à tenir compte des questions formulées ci-dessus (paragraphe 3.5). Les domaines ou questions ci-dessous devraient servir de guides pour de tels scénarios:

- Caractéristiques de l'agent pathogène: de quel agent pathogène s'agit-il? Influenza ou autre? Nouvelles souches?
- Epidémiologie: comment la maladie va-t-elle vraisemblablement se propager, autrement dit, quels groupes de personnes seront touchés et comment?
- Début de la vaccination: le vaccin est-il disponible à un stade précoce de la propagation?
- Vaccin: une stratégie à une dose de vaccin est-elle possible avec cet agent pathogène, respectivement ce vaccin?
- Autres mesures: le vaccin seul permettra-t-il d'enrayer la pandémie ou faut-il mettre en place d'autres mesures telles que la fermeture des écoles? Comment les mesures de ce genre influencent-elles la stratégie de priorisation?
- Applicabilité d'une priorisation vaccinale: un des principes de priorisation proposés peut-il être mis en place ou faut-il un régime adapté? Un régime de priorisation, le cas échéant adapté, respecte-t-il les exigences éthiques?
- Le régime de priorisation à choisir est-il applicable et peut-il être communiqué ?
- Le régime de vaccination choisi peut-il s'imposer?

3.6 Procédure pour la mise en place d'un régime de priorisation

4 Conclusions

Il existe une série de principes éthiques qui s'appliquent à la répartition équitable de ressources limitées (ici doses de vaccin) dans une population qui en a besoin. De façon générale, sept de ces principes ou combinaisons de principes sont considérés comme éthiquement défendables en cas de pandémie. Des modèles permettent de prévoir les effets de ces sept stratégies de vaccination sur la dynamique de la maladie. Du point de vue médical, la stratégie vaccinale « les plus jeunes d'abord » doit être favorisée, car elle permet d'obtenir le plus grand bénéfice global. Il existe, d'autre part, de très bonnes raisons de traiter prioritairement les « groupes importants » tels que le personnel médical (et, le cas échéant, d'autres groupes de personnes importantes pour la lutte immédiate contre la maladie) ou les « groupes à risque », c.-à-d. les personnes qui risquent de tomber plus gravement malades ou même de mourir sous l'effet d'influenza. Une hiérarchie des priorités très proche de ce que propose le plan de pandémie apparaît ainsi. Pour optimiser les effets sur la dynamique de la maladie, il faudrait néanmoins coordonner encore mieux les nécessités médicales et les exigences éthiques. Une cascade de priorisation potentielle pourrait ainsi se présenter comme suit:

- 1^{re} priorité: enfants et adolescents (0–19 ans) ainsi que les « personnes importantes » pour un endiguement rapide de la pandémie → ce dernier groupe devrait être maintenu aussi restreint que possible, le cas échéant, se limiter au personnel des hôpitaux généraux et des cabinets de médecine générale, ainsi qu'aux personnes directement impliquées dans la fabrication et la distribution des vaccins; on pourrait toutefois envisager d'y inclure des personnes occupant des positions clé dans les services publics tels que la police, les pompiers, etc.;
- 2^e priorité: groupes à risque du groupe d'âge 20–64 → il s'agit des femmes enceintes et des personnes avec des comorbidités; les comorbidités devront être définies de manière précise;
- 3^e priorité: groupes à risque du groupe d'âge 65+ → les personnes avec comorbidités devront être spécifiées pour ce groupe;
- 4^e priorité: autres personnes du groupe d'âge 20–64;
- 5^e priorité: autres personnes du groupe d'âge 65+.

Ce schéma de priorisation poursuit les buts suivants: (i) enrayer une pandémie de manière aussi efficace que possible. (ii) protéger les groupes à risque et (iii) donner la priorité aux plus jeunes (cela se justifie essentiellement par le fait que la vaccination des jeunes réduit efficacement la propagation de la maladie en raison de leur structure d'interactions spécifique; les personnes plus âgées bénéficient également d'une protection indirecte; la priorisation des jeunes se justifie également du point de vue éthique). Que l'on choisisse la stratégie présentée ci-dessus, une des autres stratégies susmentionnées ou même une toute autre stratégie, celle-ci doit être déterminée au départ et communiquée adéquatement (cf. 3.6). Toute forme de priorisation satisfera une partie de la population et en mécontentera une autre. La stratégie vaccinale doit donc être clairement motivée et communiquée de façon détaillée, afin d'être acceptée par la population et de pouvoir être appliquée.

Une stratégie vaccinale doit être adaptée à l'ampleur de la menace et aux bénéfices attendus. En cas de besoin, la stratégie vaccinale doit être mise en place en complément d'autres mesures pour combattre la pandémie, ce qui peut nécessiter une adaptation des priorités.

Pour gérer de façon optimale les doses de vaccin en cas de pandémie, il convient de créer une base de données qui, en période de pandémie, coordonne les quantités de vaccins disponibles et nécessaires en temps réel. Parmi les données à recueillir, on trouve le canton, l'âge, la catégorie de risque, la profession et, éventuellement, d'autres informations. Une telle liste permettrait de connaître en continu le nombre de personnes de chaque groupe qui ont déjà été vaccinées et donc d'intervenir rapidement pour s'adapter à la situation.

Et finalement: une certaine quantité de vaccins disponibles devrait être gardée en réserve, pour pouvoir compenser d'éventuelles spécificités régionales.

Les conflits entre les intérêts de la société et les intérêts individuels sont inhérents à la distribution de biens disponibles en quantité limitée comme, ici, dans le cas d'une épidémie d'influenza. Une distribution équitable doit donc maximiser le principe d'égalité, tout en minimisant l'insatisfaction individuelle – une tâche particulièrement difficile.

Annexes

Le rapport contient deux tableaux de données, qui ne font cependant pas partie de l'annexe:

- bag_prod04_20170622_4d_v01.xlsx ($T_G = 2$ jours)
- bag_prod04_20170652_8d_v01.xlsx ($T_G = 4$ jours)

Le rapport contient également un tableur Excel pour le calcul des contingents cantonaux:

- bag_prod04_kantonszuteilung_v07.xlsx

Annexe 1 – Principes de priorisation

Tableau A1

Aperçu des principes de priorisation dans la littérature éthique.

Principes de base / classification	Critère de priorisation	Description / critères concernés
Principe d'égalité (Equality principle)	Tirage au sort (lottery); tirage au sort familial	Ce critère répartit les prestations médicales au hasard parmi les personnes qui en ont besoin
	Liste d'attente (first-come, first-served)	Répartit les prestations médicales en fonction de la position des individus sur la liste d'attente
Favoriser les plus mal lotis/les plus défavorisés (favoring the worst-off)	Les plus malades d'abord (sickest first; the most vulnerable)	Donne la priorité aux plus malades, donc à ceux qui en ont le plus besoin à un moment donné
	Les plus jeunes d'abord (youngest first; life-cycle principle, [32])	Favoriser les plus jeunes par rapport aux plus âgés
	Taille du ménage (household size)	Donne la priorité aux plus grands ménages (= proxy pour le réseau / le nombre de contacts)
	Les groupes stigmatisés d'abord	Groupes stigmatisés (p. ex. les détenus; les personnes en surpoids ; les sans-abris)

Arguments pour	Arguments contre	Références
Mêmes chances pour tous; nécessite peu de connaissances sur les besoins des receveurs; facile à appliquer; peu sensible à la corruption; accorde la même importance et les mêmes mérites à chacun	Ne prend pas du tout en compte d'autres facteurs ; l'égalité de traitement des personnes échoue souvent à les traiter comme des égaux	[2, 8, 25, 27, 30, 65]
Mêmes chances pour tous; nécessite peu de connaissances sur les besoins des receveurs; protège la relation médecin-patient existante	Ignore les différences existant entre les individus ; favorise les mieux placés; néglige totalement les autres facteurs	[8, 25, 30, 66]
Donner la priorité aux plus malades est intuitivement évident et correspond également, de manière générale, à la pratique médicale; le principe donne également la priorité aux plus défavorisés	Prend en compte le pronostic du traitement	[6, 8, 25, 30, 67]
Donne la priorité aux plus défavorisés en matière d'années de vie; difficilement corrompible	Ne tient pas compte d'autres facteurs importants	[4, 8, 25, 29, 32, 66-67]
Efficace pour contrer la propagation; la taille des ménages est disponible	Jugement basé uniquement sur l'efficacité ; ignore le principe d'égalité	[29]
Donne la priorité aux plus défavorisés.	Peu efficace	[26, 68]

Tableau A1
Fortsetzung

Principes de base / classification	Critère de priorisation	Description / critères concernés
Maximiser le bénéfice global (maximizing total benefit)	Sauver le plus de vies (saving the most lives)	Donne la priorité à ceux qui permettront de sauver le plus de vies (focalisation sur les plus vulnérables et ceux qui ont le plus de contacts)
	Maximisation du nombre d'années de vie en bonne santé → à mettre en relation avec QALY (c'est la même chose) (save the most quality-life years)	Donne la priorité à ceux qui peuvent encore vivre le plus grand nombre d'années en bonne santé
	Pronostic (life-years saved; save those most likely to fully recover)	Favorise les personnes qui ont un meilleur pronostic
	Comportement (behavior)	Favoriser ceux qui ne sont pas eux-mêmes responsables de leur situation d'urgence médicale
Favorisation du bénéfice global pour la société (Promoting social usefulness)	Importance de la fonction (instrumental value)	Donner la priorité à ceux qui exécutent des tâches importantes pour la société
	Services rendus à la société (par le passé) (reciprocity)	Favoriser les personnes qui rendent ou qui ont rendu, par le passé, des services à la société
	Contribution financière pour obtenir un meilleur traitement (monetary contribution; taxpayer, voir Yi et Marathe)	Favoriser ceux qui peuvent apporter une contribution financière substantielle
Combinaison de critères	Prise en compte de la vie dans sa globalité (complete lives system)	Critères inclus: les plus jeunes d'abord; pronostic; sauver le maximum de vies; tirage au sort; importance de la fonction
	Années de vie ajustées par la qualité (QALY)	Pronostic
	Années de vie corrigées de l'incapacité (DALY)	Pronostic; importance de la fonction
	United Nations Network for Organ Sharing (UNOS)	Liste d'attente; les plus malades; pronostic

Arguments pour	Arguments contre	Références
Effacité; donne la priorité aux plus défavorisés; rend inutile toute comparaison de la qualité de vie et d'autres aspects de la vie	Seulement partiellement équitable, car exclut certains groupes ; ignore d'autres facteurs importants	[4, 7-8]
	Efficacité financière au premier plan	NVAC (US National Vaccine Advisory Committee), [7]
Maximise le nombre d'années de vie gagnées	Ignore d'autres aspects, notamment pour la répartition	[8, 25, 69]
Favorise un style de vie sain et la responsabilité individuelle	Les motivations des comportements individuels ne sont pas prises en compte; conflits possibles avec les libertés individuelles	[12, 25]
Permet de maximiser le nombre d'années de vie gagnées/de minimiser la mortalité; tourné vers l'avenir	Peut facilement conduire à des abus car le choix des personnes priorisées peut être "dirigé"	[7, 8, 25, 31, 67]
Rétrocède quelque chose à ceux qui ont rendu de grands services à la société; tourné vers le passé	Nécessite des recherches coûteuses	[8, 25]
Soulage le système de santé; reflète un système social qui offre de meilleures prestations à ceux qui paient plus	Favorise ceux qui ont une meilleure situation ; nuit à la solidarité sociale; s'oppose au soutien aux personnes les plus défavorisées	[29]
Englobe le plus grand nombre de principes importants possible; risque d'abus faible	Les personnes âgées sont défavorisées ; les années de vie ne sont pas importantes pour la santé ; le système nécessite une priorisation hiérarchique	[8, 25]
Maximiser l'utilité future; tient compte de la qualité de vie; système abondamment utilisé	Les mesures axées sur le résultat défavorisent les personnes présentant des handicaps ; se focalise sur l'égalité des QALY plutôt que sur l'égalité des personnes ; des principes importants ne sont pas pris en compte	[8]
Maximise l'utilité future; inclut « l'instrumental value » (importance de la fonction)	Les mesures axées sur le résultat défavorisent les personnes présentant des handicaps ; l'instrumental value est trop fortement axée sur les aspects économiques; des principes importants ne sont pas pris en compte	[8]
Système flexible (combinaison possible entre tous les principes disponibles)	Inclut les principes les moins justifiées au point de vue éthique	[8]

Annexe 2

Modèle mathématique

Algorithm details

Introduction

The following section explains in more detail the implementation of infection and vaccination. It first shows the basis SIR-model, then explains the computation of the infection probability and finally leads through the implementation of the vaccination process.

The relation between compartments and their names are explained in figure 7 in section 2.3.

The variables used are summarized in the following table. The indices i, j distinguish risk or age groups. The indices k, m runs over all regions

<i>Symbol</i>	<i>Explanation</i>
S_{ik}	Number of susceptibles in risk group i and geographical region k
p_{ik}	Infection probability in risk group i and geographical region k
V_{ik}	Vaccination rate for S and I_s in risk group i and geographical region k
I_c, I_s	Number of clinically (I_c) and subclinically (I_s) infected inside a risk group and region
R	Number of recovered inside a risk group and region
T_{inf}	Duration (in days) of the infection. This is twice the generation time T_G
R_0	Basic reproduction number
N_j	Total population or sum over all compartments in risk group j
Q	Overall scaling factor to match the relationship between R_0 and the ratio of infected
M_{ij}	Contact matrix, contact rate between age groups i and j
C_{ij}	Contact probability matrix, probability of contacts between age groups i and j

All variables are implemented as floating point numbers. In particular, the population in each compartment is not discrete but continuous (within the limits of a 64-bit floating point number).

Basic SIR-model with vaccination

Introduction

The spread of the disease is implemented as an SIR-model. The basic SIR-model consists of three compartments for Susceptibles S, Infected I and Recovered R. The compartment I is here subdivided into the two compartments clinically and subclinically Infected I_c and I_s .

This model is applied to each of the 7 groups (0–2, 3–9, 10–19, 20–64, 65–105, healthcare, pregnant) in each of the 7 regions (CH01–CH07). The groups interact via the contact matrix, the regions interact by exchanging commuters and students.

S-I-R model with vaccinated S and I_s

In the beginning, all compartments are zero, except (1) one infected in the Region CH04 (Zurich) and (2) all the $7 \times 7 = 49$ S compartments filled with the population according to population statistics. Healthcare and pregnant are subtracted as a fixed ratio from the group 20–64 years old, but belong to age group 20–64 with respect to contacts.

The group susceptibles in group i and region k decreases at time t by infection and vaccination:

$$\frac{dS_{ik}(t)}{dt} = -p_{ik}(t)S_{ik}(t) - V_{ik} \quad (1)$$

We use the indices i, j for age or risk groups and the indices k, m for regions. Using four-tuples i, j, m, k for indexing would make the equations rather cumbersome to interpret.

The vaccination rate V_{ik} is the result of the vaccination process detailed below. For clarity, we omit the explicit indices and time dependence.

$$\frac{dS}{dt} = -pS - V \quad (2)$$

There is an infected compartment I_c for clinically infected and I_s for subclinically infected, the ratio q between them is fixed in the model ($q=0.5$). After a constant infection duration T_{inf} , they go to R. The subclinically infected are also vaccinated just like the Susceptibles. The sum $V = V_s + V_i$ is the number of doses left after the second vaccination. During the first three weeks (the delay between first and second vaccination) all doses are applied to the S and I_s .

$$\begin{aligned} \frac{dI_c}{dt} &= +qpS - I_c/T_{inf} \\ \frac{dI_s}{dt} &= +(1-q)pS - V - I_s/T_{inf} \end{aligned} \quad (3)$$

The compartment R of the recovered is filled from all infected compartments. The I_V are infected during the vaccination process.

$$\frac{dR}{dt} = +(I_c + I_s + I_{V_c} + I_{V_s})/T_{inf} \quad (4)$$

Infection probability

Contact probability inside a region

Infections are spread via social contacts. We first look at the contacts between age groups in one region only. The probability for a member of age group i to get in touch with an infected of age group j is:

$$p_{ij} = \sum_j \beta_{ij} \frac{I_j}{N_j} \quad (5)$$

Please note that the double index ij here stands for a different categorization than in eq. [1], as mentioned there.

The infected in age group j are the sum of clinically and subclinically infected: $I_j = I_{Cj} + I_{Sj}$, N_j is the total population in age group j . The factor β_{ij} is the contact probability between members of age group i to age group j . It is the product of an overall scaling factor Q and the contact probability matrix C

$$\beta_{ij} = QC_{ij} \quad (6)$$

The overall scaling factor Q is a function of the basic reproduction number R_0 . We assume a relationship between R_0 and the ratio of infected as shown in figure 2. Typical values are 60 % infected for $R_0=1.5$, 80 % for $R_0=2.0$ and 90 % for $R_0=2.5$. By running a baseline model with different values for Q we get a second order relationship between R_0 and Q .

The contact probability matrix C_{ij} is based on the study by Fumanelli et al. 2012. Fumanelli gives a symmetric contact matrix M_{ij} with the absolute contact rates between age groups i and j . To get contact probabilities, we divide each row i (assuming the matlab convention with rows i and columns j) by the population of age group i :

$$C_{ij} = M_{ij}/N_i \quad (7)$$

The contact matrix M_{ij} is the weighted sum (weights q_s) of four contact matrices for professional contacts (school, work) and private contacts (household, general):

$$M = (q_W M_W + q_S M_S) + (q_H M_H + q_G M_G) = M_{\text{professional}} + M_{\text{private}} \quad (8)$$

We will use these professional and private contacts to handle commuters.

Contacts between Regions: Commuters and Students

We know the number of incoming and outgoing commuters and students for each region. The group of students is assigned 50 % to the age group 20–64 and 50 % to the age group 10–19. We assume that clinically infected do not commute and apply the ratio of commuters to the rest of the commuting age groups. The number of commuters thus varies during the simulation. We do currently not consider any other influences on the number of commuters such as a reduction of traffic caused by fear of infection or breakdown of public transportation. There is also no commuting over the national border.

We assume a professional and a private population, according to the professional and private contact matrices. The professional population includes all influences of commuting, the private population is just the nominal population.

The professional population consists of the nominal population P of a region plus incoming commuters from all regions k minus all outgoing commuters. The professional population for each risk group i in the local region m is thus

$$N_{im,prof} = N_{im,nominal} + \sum_{k,k \neq m} Incoming_{km} - \sum_{k,k \neq m} Outgoing_{mk} \quad (9)$$

$Incoming_{km}$ are the incoming commuters from region k , $Outgoing_{mk}$ are commuting from the local region m to the remote region k . Only the age groups 10–19 and 20–64 are commuting. The size of the other age groups remains constant, but they have contacts inside a different population.

The private population is just the nominal population of a region.

$$N_{im,priv} = N_{im,nominal} \quad (10)$$

The outgoing commuters find themselves as part of the professional population of each region and get infected there.

Infection Probability

For each of the seven groups we sum up the contact probabilities with infected according to equation (Text) for the professional and private population and for the outgoing commuters (only age groups 10–19 and 20–64). This results in the infection probability p used in equation (Text). It is also used to get the number of infections from unsuccessfully vaccinated during the vaccination process.

Vaccination Process

Overview

After a successful vaccination, a part of the population is no longer susceptible to the infection. The process is characterized by (1) the efficacy of the first and eventually second vaccination, (2) the delay between vaccination and possible protection, (3) the interval between the first and possible second vaccination, (4) the start delay and (5) the vaccination rate for a specific group.

The details of (1) - (4) have been described in section 2.3.2.2. The efficacy (1) is implemented with an additional factor $q=[0..1]$ to the infection probability p when computing the number of non-infected (or $(1-q)p$ for the infected). The delays (2) and (3) are programmed as delayed rates inside the differential equation. The start delay (4) is an absolute time where delivery of vaccination doses starts. We currently handle only delays ≥ 0 (vaccination can currently not start before the infection). The vaccination rate (5) is described below.

Vaccination rate

The vaccination rate for a group is given by the number of doses available and the vaccination priority the group. The number of doses available is the difference between the number of doses delivered since the beginning (this is a model parameter) and the number of doses consumed over time. We assume a continuous delivery and consumption, 7 days and 24 hours.

Vaccination priority

The vaccination priority is a model parameter. Each priority level consists of a list of one or more groups, that have all the same priority. There are only group priorities, no region priorities. The available doses are first distributed to the group(s) with highest priorities, proportional to their population over all regions. If there are doses left, they go to the second priority. At the end, doses are equally distributed to the remaining groups.

The available doses for a group are first used for a possible second vaccination (compartment VE1) and only then a first vaccination is applied to susceptibles S and subclinically infected Is of this group. This may lead to an interesting dynamic for a large enough group: During 21 days (the delay between the first and second vaccination) S and Is are vaccinated and go to the compartment VE1 and after 7 days (the time for the vaccination to become effective) to V1n and V1e. After day 21 the doses are applied to all V1n and V1e that are not clinically infected, no S and Is are thus vaccinated for approximately 21 days. Then the cycle restarts, S and Is are vaccinated again.

- 1 Nida-Rümelin J, editor. *Angewandte Ethik. Die Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierung. Ein Handbuch. 2., aktualisierte Auflage ed.* Stuttgart: Kröner; 2005.
- 2 Peterson M. The moral importance of selecting people randomly. *Bioethics.* 2008 Jul;22(6):321-7. PubMed PMID: WOS:000256350400005.
- 3 WHO. WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. World Health Organisation (WHO); 2004.
- 4 Verweij M. Moral Principles for Allocating Scarce Medical Resources in an Influenza Pandemic. *J Bioethic Inq.* 2009 Jun;6(2):159-69. PubMed PMID: WOS:000266911400003. English.
- 5 Scanlon T, et al. Reasons, Responsibility, and Reliance: Replies to Wallace, Dworkin, and Deigh. *Ethics.* 2002;112(3):507-28.
- 6 Rawls J. *A theory of justice.* Original ed. Cambridge, Mass: Belknap Press; 2005. xv, 607 p.
- 7 Emanuel EJ, Wertheimer A. Public health – Who should get influenza vaccine when not all can? *Science.* 2006;312(5775):854-5.
- 8 Persad G, Wertheimer A, Emanuel EJ. Principles for allocation of scarce medical interventions. *The Lancet.* 2009;373(9661):423-31.
- 9 Kerstein SJ, Bognar G. Complete Lives in the Balance. *American Journal of Bioethics.* 2010;10(4):37-45. PubMed PMID: WOS:000277048800010.
- 10 Deutsch M. Equity, equality, and need: What determines which value will be used as the basis of distributive justice? *Journal of Social Issues.* 1975;31(3):137-49.
- 11 Deutsch M. *Distributive justice: a social-psychological perspective.* New Haven: Yale University Press; 1985.
- 12 Skitka LJ, Tetlock PE. Allocating scarce resources: A contingency model of distributive justice. *Journal of Experimental Social Psychology.* 1992;28(6):491-522.
- 13 Furnham A, Ariffin A, McClelland A. Factors affecting allocation of scarce medical resources across life-threatening medical conditions. *Journal of Applied Social Psychology.* 2007 Dec;37(12):2903-21. PubMed PMID: WOS:000251192200008.
- 14 Furnham A, Petrides K, Callahan I. Prioritizing Patients for Surgery: Factors Affecting Allocation of Medical Resources for Kidney Transplantation, IVF, and Rhinoplasty. *Journal of Applied Social Psychology.* 2011;41(3):588-608.
- 15 Furnham A, Thomson K, McClelland A. The allocation of scarce medical resources across medical conditions. *Psychology and Psychotherapy-Theory Research and Practice.* 2002 Jun;75:189-203. PubMed PMID: WOS:000176382600006.

Annexe 3 Bibliographie

- 16 Johnson RE, Lord RG. Implicit effects of justice on self-identity. *Journal of Applied Psychology*. 2010;95(4):681.
- 17 Leavitt K, Reynolds SJ, Barnes CM, Schilpzand P, Hannah ST. Different hats, different obligations: Plural occupational identities and situated moral judgments. *Academy of Management Journal*. 2012;55(6):1316-33.
- 18 Cicognani E, Mancini T, Nicoli MA. Criteria for the allocation of medical resources: Citizens' perspectives. *Journal of Applied Biobehavioral Research*. 2007;12(1):13-34.
- 19 Diederich A, Winkelhage J, Wirsik N. Age as a criterion for setting priorities in health care? A survey of the German public view. *PLoS One*. 2011;6(8):1-10.
- 20 Fortes PA, Zoboli EL. A study on the ethics of microallocation of scarce resources in health care. *Journal of medical ethics*. 2002;28(4):266-9.
- 21 Lenton AP, Blair IV, Hastie R. The influence of social categories and patient responsibility on health care allocation decisions: Bias or fairness? *Basic and applied social psychology*. 2006;28(1):27-36.
- 22 Neuberger J, Adams D, MacMaster P, Maidment A, Speed M. Assessing priorities for allocation of donor liver grafts: survey of public and clinicians. *Bmj*. 1998;317(7152):172-5.
- 23 Wiseman D. Medical resource allocation as a function of selected patient characteristics. *Journal of Applied Social Psychology*. 2006;36(3):683-9.
- 24 Ubel PA, Loewenstein G. Distributing scarce livers: The moral reasoning of the general public. *Social Science & Medicine*. 1996 Apr;42(7):1049-55. PubMed PMID: WOS:A1996UD56100009.
- 25 Krutli P, Rosemann T, Tornblom KY, Smieszek T. How to Fairly Allocate Scarce Medical Resources: Ethical Argumentation under Scrutiny by Health Professionals and Lay People. *PLoS One*. 2016 Jul 27;11(7). PubMed PMID: WOS:000381515900025.
- 26 Buccieri K, Gaetz S. Ethical vaccine distribution planning for pandemic influenza: Prioritizing homeless and hard-to-reach populations. *Public Health Ethics*. 2013:pht005.
- 27 Chen S-T, Yang C-C, Tseng W-C, Chen C-C. Options using a collective lottery to ration vaccines during an influenza pandemic. *Applied Economics*. 2010;42(8):1055-65. PubMed PMID: WOS:000277439300011.
- 28 Taylor GA, Tsui KK, Zhu L. Lottery or waiting-line auction? *Journal of Public Economics*. 2003;87(5):1313-34.
- 29 Yi M, Marathe A. Fairness versus Efficiency of Vaccine Allocation Strategies. *Value in Health*. 2015 Mar;18(2):278-83. PubMed PMID: WOS:000351115300018.

- 30 Cao H, Huang S. Principles of scarce medical resource allocation in natural disaster relief: a simulation approach. *Medical Decision Making*. 2012;32(3):470-6.
- 31 Lee EK, Yuan F, Pietz FH, Benecke BA, Burel G. Vaccine prioritization for effective pandemic response. *Interfaces*. 2015;45(5):425-43.
- 32 Mounier-Jack S, Jas R, Coker R. Progress and shortcomings in European national strategic plans for pandemic influenza. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85(12):923-9.
- 33 Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, Ghani AC, Fraser C, Kent CK, et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Engl J Med*. 2009;(361):2619-27.
- 34 Chowell G, Nishiura H, Viboud C. Modeling rapidly disseminating infectious disease during mass gatherings. *BMC medicine*. 2012;10(1):159.
- 35 Hahné S, Donker T, Meijer A, Timen A, Van Steenbergen J, Osterhaus A, et al. Epidemiology and control of influenza A (H1N1) v in the Netherlands: the first 115 cases. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin*. 2009;14(27):2335-46.
- 36 Smieszek T, Balmer M, Hattendorf J, Axhausen KW, Zinsstag J, Scholz RW. Reconstructing the 2003/2004 H3N2 influenza epidemic in Switzerland with a spatially explicit, individual-based model. *BMC infectious diseases*. 2011;11(1):115.
- 37 Wu JT, Cowling BJ. The use of mathematical models to inform influenza pandemic preparedness and response. *Experimental Biology and Medicine*. 2011;236(8):955-61.
- 38 Santa-Olalla Peralta P, Cortes-Garcia M, Vicente-Herrero M, Castrillo-Villamandos C, Arias-Bohigas P, Pachon-del Amo I, et al. Surveillance Group for New Influenza A (H1N1) Virus Investigation and Control Team in Spain. 2010. Risk factors for disease severity among hospitalised patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Spain, April-December 2009. *Euro Surveill*. 15:19667.
- 39 Ajelli M, Poletti P, Melegaro A, Merler S. The role of different social contexts in shaping influenza transmission during the 2009 pandemic. *Scientific reports*. 2014;4:7218.
- 40 Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC infectious diseases*. 2014;14(1):480.
- 41 Chowell G, Miller M, Viboud C. Seasonal influenza in the United States, France, and Australia: transmission and prospects for control. *Epidemiology and infection*. 2008;136(06):852-64.
- 42 Omori R, Nishiura H. Theoretical basis

- to measure the impact of short-lasting control of an infectious disease on the epidemic peak. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2011;8(1):2.
- 43 Opatowski L, Fraser C, Griffin J, De Silva E, Van Kerkhove MD, Lyons EJ, et al. Transmission characteristics of the 2009 H1N1 influenza pandemic: comparison of 8 Southern hemisphere countries. *PLoS Pathog*. 2011;7(9):e1002225.
- 44 Roberts MG, Nishiura H. Early estimation of the reproduction number in the presence of imported cases: pandemic influenza H1N1-2009 in New Zealand. *PLoS One*. 2011;6(5):e17835.
- 45 Chowell G, Ammon C, Hengartner N, Hyman J. Transmission dynamics of the great influenza pandemic of 1918 in Geneva, Switzerland: assessing the effects of hypothetical interventions. *Journal of theoretical biology*. 2006;241(2):193-204.
- 46 Medlock J, Galvani AP. Optimizing influenza vaccine distribution. *Science*. 2009;325(5948):1705-8.
- 47 Roberts M, Baker M, Jennings L, Sertsov G, Wilson N. A model for the spread and control of pandemic influenza in an isolated geographical region. *Journal of the Royal Society Interface*. 2007;4(13):325-30.
- 48 Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. 2008;5(3):e74.
- 49 Sauerbrei A, Schmidt-Ott R, Hoyer H, Wutzler P. Seroprevalence of influenza A and B in German infants and adolescents. *Medical microbiology and immunology*. 2009;198(2):93.
- 50 Fumanelli L, Ajelli M, Manfredi P, Vespignani A, Merler S. Inferring the structure of social contacts from demographic data in the analysis of infectious diseases spread. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(9):e1002673.
- 51 Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *The Lancet*. 2003 11/22/;362(9397):1733-45.
- 52 Towers S, Chowell G. Impact of week-day social contact patterns on the modeling of influenza transmission, and determination of the influenza latent period. *Journal of theoretical biology*. 2012;312:87-95.
- 53 Baguelin M, Flasche S, Camacho A, Demiris N, Miller E, Edmunds WJ. Assessing optimal target populations for influenza vaccination programmes: an evidence synthesis and modelling study. *PLoS Med*. 2013;10(10):e1001527.
- 54 Wallinga J, van Boven M, Lipsitch M. Optimizing infectious disease interventions during an emerging epidemic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(2):923-8.
- 55 Lemaitre M, Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10(1):162.
- 56 Mathews JD, Chesson JM, McCaw

- JM, McVernon J. Understanding influenza transmission, immunity and pandemic threats. *Influenza and other respiratory viruses*. 2009;3(4):143-9.
- 57 Nishiura H, Chowell G, Safan M, Castillo-Chavez C. Pros and cons of estimating the reproduction number from early epidemic growth rate of influenza A (H1N1) 2009. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2010;7(1):1.
- 58 Public Health England. Immunisation against infectious disease London: Public Health England; 2013.
- 59 Towers S, Feng Z. Social contact patterns and control strategies for influenza in the elderly. *Mathematical Biosciences*. 2012 12//;240(2):241-9.
- 60 Reichert T, Chowell G, McCullers JA. The age distribution of mortality due to influenza: pandemic and peri-pandemic. *BMC medicine*. 2012;10(1):162.
- 61 Yoshikura H. Analytical Review of HIV/AIDS in Japan from 1985 to 2012: Infection detection pattern different in homosexuals and females and in heterosexuals. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2014:JJID. 2014.039.
- 62 Kermack WO, McKendrick AG, editors. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London A: mathematical, physical and engineering sciences*; 1927: The Royal Society.
- 63 Wong JY, Wu P, Nishiura H, Goldstein E, Lau EH, Yang L, et al. Infection fatality risk of the pandemic A (H1N1) 2009 virus in Hong Kong. *American journal of epidemiology*. 2013;177(8):834-40.
- 64 Taubenberger JK, Morens DM. Influenza Revisited-Volume 12, Number 1—January 2006-Emerging Infectious Disease journal-CDC. 2006.
- 65 Broome J. Selecting people randomly. *Ethics*. 1984;95(1):38-55.
- 66 Daniels N. Fair process in patient selection for antiretroviral treatment in WHO's goal of 3 by 5. *The Lancet*. 2005;366(9480):169.
- 67 Arras JD. Rationing vaccine during an avian influenza pandemic: why it won't be easy. *The Yale journal of biology and medicine*. 2005;78(5):287.
- 68 Kaposy C, Bandrauk N. Prioritizing vaccine access for vulnerable but stigmatized groups. *Public Health Ethics*. 2012;5(3):283-95.
- 69 Stein MS. The distribution of life-saving medical resources: equality, life expectancy, and choice behind the veil. *Social philosophy & policy*. 2002;19(2):212.

ETH Zürich
USYS TdLab
CHN K 78
CH-8092 Zürich
info-tdlab@ethz.ch

© 2018 USYS TdLab