JNI 2015
N°SP7

MODELISATION MATHEMATIQUE D'UNE EPIDEMIE DE VARIOLE AU 21è SIECLE EN FRANCE

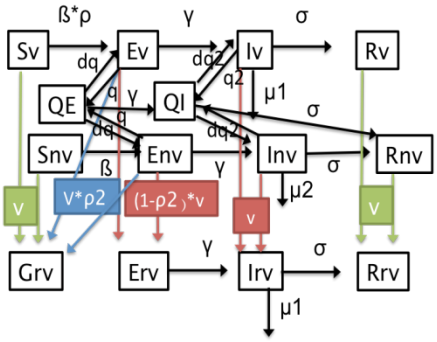
B. Davido[1], A. Dinh[1], A. Lagrange[1], A. Saleh-Mghir[1], C. Perronne[1]
[1]CHU R. Poincaré, Garches, GHU Île de France Ouest, AP-HP

INTRODUCTION - OBJECTIFS:

La modélisation est une science qui permet de simuler des expériences non réalisables en réalité pour des raisons de coût ou d'éthique, et ainsi de prédire des scénarios.
Elle nécessite la construction d'un système composé d'équations différentielles, représentant la transmission de la maladie étudiée. Nous avons basé notre travail sur la dernière épidémie européenne de variole au Kosovo en 1972, afin d'en estimer les effets d'une telle épidémie en France de nos jours.

MATERIEL ET METHODE:

Utilisation d'un modèle mathématique fermé S.E.I.R (Susceptible, Exposed, Infected and Recovered) conformément au mode de transmission connue de la variole (Figure 1).
Données récupérées des rapports de l'OMS concernant l'épidémie en ex-Yougoslavie (Kosovo) en 1972, qui rapporte 124 cas de patients atteints de variole sur 56 jours.
Implémentation des données (équations différentielles, paramètres) dans le logiciel R-Project v3.1.2 pour simulation et résultats.
A partir de cette courbe épidémique, transformation logarithmique pour calcul du R0 selon la tangente entre tmax et tmin (Figure 2 et Tableau 1).



Sv : pop vaccinée = 80%

Snv : pop non vaccinée = 20%

Rv : individus re-vaccinés Primo-vaccination et rappels

Grv : individus protégés vaccinés

QE : quarantaine des latents

QI : quarantaine des infectés

V : vaccination selon 1972

Figure 1 : modèle SEIR imaginé pour la variole, selon les données recueillies et modélisées

Paramètres	Notation	Source	Valeur
Population totale exposée (village de Daskovica et des alentours) en 1972	pop	Littérature (4)	36,000
Population non vaccinée	Snv	Littérature (3)	20% pop = 7200
Taux de reproduction de base	R0	Calculé (courbe p11)	9,54
Mortalité moyenne à la fin épidémie	μ moyenne	Littérature (3)	20%
Taux de transmission chez les non vaccinés	ß	Calculé	R0*(sigma+μ moyenne)=3,27
Population non vaccinée en phase d'incubation	Env	Calculé	NA
Durée d'incubation de la variole en jours	1/Gamma	Littérature (3)	11,3
Taux de progression phase latente à infectieuse	Gamma	Calculé	1/11,3
Population infectée parmi les non vaccinés	Inv	Calculé	NA
Mortalité chez les non vaccinés	μ2	Littérature (3)	35%
Durée de contagiosité/infectiosité (en jours)	1/Sigma	Estimé Littérature (2)	7
Taux de guérison de la variole	Sigma	Calculé	1/7
Population guérie chez les non vaccinés	Rnv	Calculé	NA
Population vaccinée	Sv	Littérature	28,800
Taux de transmission chez les vaccinés	ß*ρ	Calculé	NA
1 - l'efficacité vaccinale variolique	ρ	Littérature (5)	0.025
Population vaccinée en phase d'incubation	Ev	Calculé	NA
Population infectée parmi les vaccinés	Iv	Calculé	NA
Mortalité chez les vaccinés	μ1	Littérature (3)	8%
Efficacité vaccinale en phase latence ou incubation	ρ2	Littérature (5)	30%
Population guérie chez les non vaccinés	Rv	Calculé	NA
Population revaccinée et immunisée	Grv	Calculée	NA
Population revaccinée en phase d'incubation	Erv	Calculé	NA
Population infectée re-vaccinée	Irv	Calculé	NA
Population guérie malgré la re-vaccination	Rrv	Calculé	NA
Durée de quarantaine pour les latents= 1/durée max de l'incubation	dq	Estimé	1/14 jours
Durée de quarantaine pour les infectés = 1/durée max de l'infectiosité	dq2	Estimé	1/21 jours
Quarantaine des latents (dès J35)	q	Estimé	50%
Quarantaine des infectés (dès J35)	q2	Estimé	100%
Taux de re-vaccination à l'instant t = 1/durée de la vaccination	v	Littérature (3)	1/15

$$\begin{cases} dSv/dt = -ß*\rho*Sv*(Iv+Inv+Irv)/N - v*Sv - q*Sv \\ dEv/dt = ß*\rho*Sv*(Iv+Inv+Irv)/N - \gamma Ev - v*Ev - q*Ev + dq*QE \\ dIv/dt = \gamma Ev - \mu 1*Iv - \sigma*Iv - v*Iv - q2*Iv + dq2*QI \\ dRv/dt = \sigma*Iv - v*Rv \end{cases}$$

$$\begin{cases} dSnv/dt = -ß*Snv*(Iv+Inv+Irv)/N - v*Snv \\ dEnv/dt = ß*Snv*(Iv+Inv+Irv)/N - \gamma Env - v*Env - q*Env + dq*QE \\ dInv/dt = \gamma Env - \mu 2*Inv - \sigma*Inv - v*Inv - q2*Inv + dq2*QI \\ dRnv/dt = \sigma*Inv - v*Rnv + \sigma*QI \end{cases}$$

$$\begin{cases} dGrv/dt = v*Sv + v*Snv + \rho 2*v*Ev + \rho 2*v*Env \\ dErv/dt = -\gamma Erv + (1-\rho 2)*v*Ev + (1-\rho 2)*v*Env \\ dIrv/dt = \gamma Erv - \mu 1*Irv - \sigma*Irv + v*Inv + v*Iv \\ dRrv/dt = \sigma*Irv + v*Rnv + v*Rv \end{cases}$$

$$\begin{cases} dQI/dt = q*Iv + q*Inv - 2*dq*QI - \sigma*QI + \gamma*QE \\ dQE/dt = q*Ev + q*Env - 2*dq*QE - \gamma*QE \\ dInc/dt = \gamma*Ev + \gamma*Env + \gamma*Erv + v*Iv + v*Inv + 2*dq2*QI \end{cases}$$

Ro=9,54 => ß=3,27

Durée de quarantaine = durée max. des phases d'incubation et de contagiosité

Tableau 1 : paramètres et équations du modèle selon les données OMS recueillies durant l'épidémie de 1972

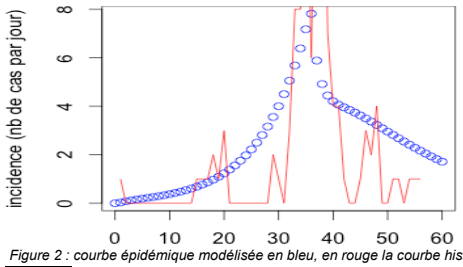


Figure 2 : courbe épidémique modélisée en bleu, en rouge la courbe historique de 1972

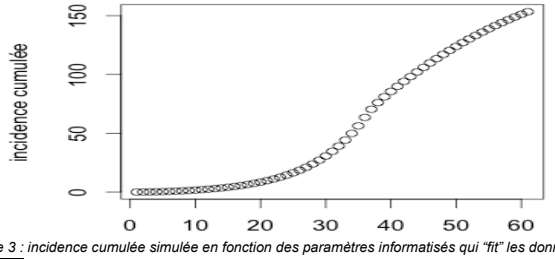


Figure 3 : incidence cumulée simulée en fonction des paramètres informatisés qui "fit" les données historiques (150 cas)

Selon les données et les paramètres historiques, avec une population estimée à 36,000 habitants et vaccinée à 60%, et mesures de quarantaine dès J35, on estime notre taux de transmission β nous permettant de modéliser mathématiquement notre épidémie avec un nombre de cas similaire proche de 150 individus malades en 1972 (Figure 3).
Selon les données de l'InVS de 2005 en France, on estime que 60% de la population est immunisée contre la variole. Sachant que le vaccin contre la variole est quasi parfait (Ev=0,975) nous allons pouvoir estimer l'intérêt des mesures de quarantaine et de vaccination massive, tout en faisant varier le délai de mise en place de ces mesures de Santé Publique.

RESULTATS:

En considérant, idéalement que le diagnostic du cas index posé immédiatement, avec mise en place de mesure de quarantaine et de vaccination de l'ensemble de la population à J7 on obtient une épidémie de seulement 20 cas (Figure 4).
Dans le cas d'une vaccination de la population à J21 (délai d'incubation de la maladie), on estime le nombre de cas à 450 individus en 60 jours. Sans ces mesures de quarantaine, l'incidence cumulée passe à environ 8000 cas (Figure 5).
En cas de non mise en place de mesure de Santé Publique, on estime à 100 jours le délai pour infecter l'ensemble du territoire avec au total 40 millions d'individus (Figure 6) atteints dont 90% âgés de moins de 50 ans.

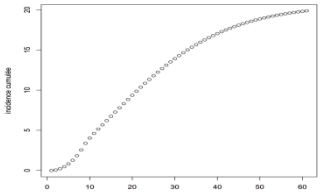


Figure 4 : estimation de l'incidence cumulée en France à J7

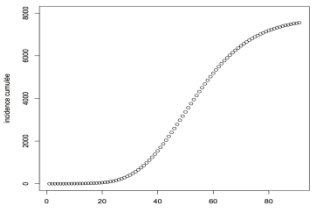


Figure 5 : estimation de l'incidence cumulée en l'absence de quarantaine mais toujours avec vaccination à 60%

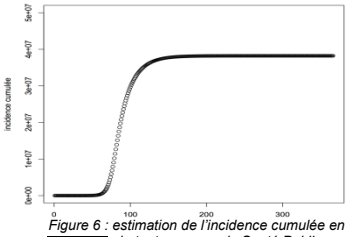


Figure 6 : estimation de l'incidence cumulée en l'absence de toute mesure de Santé Publique en France

Dr Benjamin DAVIDO
Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Raymond Poincaré
benjamin.davido@aphp.fr

UNIVERSITÉ DE VERSAILLES ST-QUENTIN-EN-YVELINES

Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest Site RAYMOND POINCARÉ

CONCLUSION:

Malgré les limites de ce travail, induite par tout modèle mathématique, il a l'originalité de tenir compte de facteur comme l'immunisation au sein de la population, et de pouvoir faire varier les mesures de Santé Publique tel que la quarantaine et la vaccination de l'ensemble de la population. Ce modèle nous montre ainsi, qu'il n'existe pas une solution à une épidémie, mais une multitude de paramètres à prendre en compte afin d'obtenir un R0<1 permettant son extinction.