



# CEMI 20

20<sup>ème</sup> Colloque sur le  
Contrôle Epidémiologique des Maladies Infectieuses  
27 mars 2015 - Institut Pasteur Paris

## Définition et conditions d'éradication d'une maladie infectieuse

Daniel Lévy-Bruhl  
Institut de Veille Sanitaire



# Un peu d'histoire pour débiter

Echec de 4 des 5 objectifs d'éradication d'une maladie humaine

- Ankylostomiase (1907) : échec du traitement de masse pour éradiquer le parasite
- Fièvre jaune (1915) : découverte d'un réservoir animal
- Pian (1955) : arrêt des campagnes de traitement par pénicilline retard
- Paludisme (1955) : apparition de résistance (du parasite aux traitements, du vecteur aux insecticides) et coût du programme

# Un peu de sémantique pour continuer

- Différence entre élimination et éradication (conclusions du Dahlem Workshop 1997)
- **Eradication:** « Réduction permanente à 0 du nombre **mondial** de cas dus à un agent spécifique, en conséquence de mesures; mesures de contrôle ne sont plus nécessaires »
- **Elimination:** « Réduction à 0 du nombre de cas dus à un agent spécifique en conséquence de mesures, **dans une zone géographique définie** »
- Pb: avec cette définition, pas d'élimination sans éradication
- En l'absence d'éradication, importations de cas => petits foyers tant que totalité population pas immune (impossible!)

# Définition récente de l'élimination

- Transmission secondaire à une importation doit être auto-limitée et s'interrompre naturellement
- Ou s'arrête la transmission auto-limitée / commence la transmission autochtone ? Combien de générations de cas sont-elles acceptables ?
- Que dit l'importance de la transmission secondaire quant au statut d'élimination ?
- Exemple: critère en Europe élimination de la rougeole et de la rubéole : taux d'incidence  $< 1$  cas /1 000 000 hbts
- Taux quelque peu arbitraire...
- Y a-t-il des considérations plus scientifiques ?

# Puis un peu de mathématiques

- Dans une population totalement susceptible:  $C_{t+1} = C_t \times R_0$ 
  - $C_t$  = nombre de cas au temps  $t$
  - $R_0$  = nombre moyen de cas secondaires induits par un infectieux = nombre de reproduction de base
- $C_{t+1} = C_t \times R_0 \times S_t$  si seule une fraction  $S_t$  est susceptible
- Si  $R_0 \times S_t < 1$ ,  $C_{t+1} < C_t \Rightarrow$  l'incidence diminue à chaque génération de cas  $\Rightarrow$  la maladie finira par être éliminée
- $R = R_0 \times S_t$ , nombre de reproduction effectif
- $R < 1 \Leftrightarrow R_0 < 1$  ou  $S_t < 1 / R_0$
- Véritable critère d'élimination : Maintien de  $R < 1$
- 2 possibilités: agir sur  $R_0$  ou sur  $S_t$

# Comment faire baisser $R_0$ ?

$$R_0 = \begin{matrix} \mathbf{1} \\ \text{Nbre de} \\ \text{contact} \\ \text{par unité} \\ \text{de temps} \end{matrix} \times \begin{matrix} \mathbf{2} \\ \text{Probabilité de} \\ \text{transmission} \\ \text{par contact} \end{matrix} \times \begin{matrix} \mathbf{3} \\ \text{Durée de la} \\ \text{période} \\ \text{infectieuse} \end{matrix}$$

## Mesures de contrôle possibles

- **1: isolement des cas, réduction des contacts sociaux (fermeture des écoles)**
- **2: Masques, préservatifs, hygiène personnelle (lavage des mains), hygiène hospitalière**
- **3: dépistage des cas, isolement et traitement**

# Et si on ne peut diminuer $R_0$ au dessous de 1

- Pour les maladies à  $R_0$  élevé (maladies virales  $\pm$  infections respiratoires  $\pm$  contagieuses avant signes...)
- $S_t < 1 / R_0 \Rightarrow 1 - S_t > 1 - 1 / R_0 \Rightarrow I_t > 1 - 1 / R_0$   
avec  $1 - S_t = I_t = \%$  de la population immune
- $1 - 1 / R_0 =$  **Seuil d'immunité de groupe (H)**: % de la population qui devra être immune (par une infection passée ou par la vaccination) pour éliminer la maladie
- La vaccination est la mesure la mieux à même d'augmenter  $I_t$  pour atteindre H

# Ro et niveau d'immunité de groupe pour différentes maladies évitables par la vaccination

Maladie	Ro	Seuil immunité de groupe
Variole	5	80 %
Diphtérie	5	80 %
Polio	6	80 - 85 %
Rubéole	6	80 - 85 %
Oreillons	8	85 - 90 %
Coqueluche	15	90 – 95 %
Rougeole	15	90 – 95 %

$1 - 1 / R_0 = \text{Seuil d'immunité de groupe}$

# Niveaux moyen d'immunité de groupe pour différentes maladies évitables par la vaccination

Maladie	Seuil immunité de groupe	Statut
Variole	80 %	Eradiqué
Diphtérie	80 %	Éliminée – éradicable ?
Polio	80 - 85 %	Éliminée – en cours d'éradication
Rubéole	80 - 85 %	Objectif d'élimination 2015 – éradicable
Oreillons	85 - 90 %	Éliminable avec vaccins actuels?
Coqueluche	90 – 95 %	Non éliminable avec vaccins actuels
Rougeole	90 – 95 %	Objectif d'élimination 2015 – éradicable

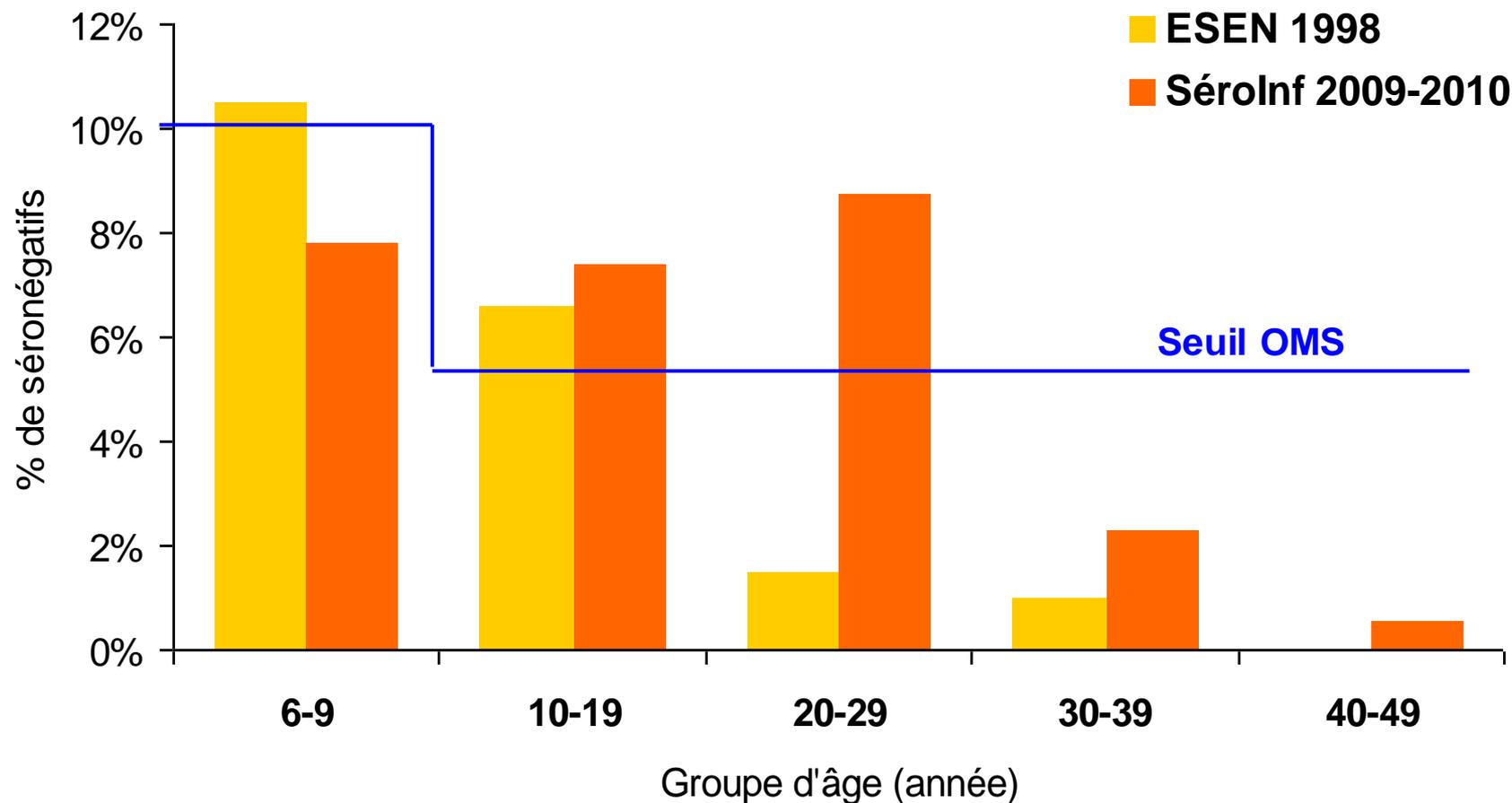
# La rougeole, maladie éradicable...en théorie

- Propriété de la maladie
  - Maladie aiguë, sans portage, ni persistance
  - Cas asymptomatiques ou atypiques peu fréquents
  - Transmission inter-humaine, sans réservoir animal
- Propriété du système de santé
  - outils diagnostics utilisables en pratique sensibles et spécifiques
- Propriétés du vaccin
  - Très efficace après 2 doses
  - Longue durée de protection
  - Possibilité d'atteindre une couverture vaccinale élevée (coût abordable, absence de contre-indication)
- Mais  $R_0 \Rightarrow$  seuil immunité de groupe  $H$  très élevés

# Un petit retour à la théorie

- $H = 1 - 1 / R_0 = CV_{el} \times EV$  (CV: couverture, EV: efficacité)
- $CV_{el} = (1 - 1 / R_0) / EV$
- $R_0 \approx 16$
- $H = (1 - 1 / 16) / EV = 0,94 / EV$
- EV pour 1 dose  $< 95 \% \Rightarrow CV_{el} > 0,94 / 0,95 > 99 \%$
- EV pour 2 doses  $\approx 99 \% \Rightarrow CV_{el} > 94 \% / 99 \% > 95 \%$
- $\Rightarrow$  consensus international sur la nécessité de 2 doses et d'une CV  $\geq 95 \%$  pour 2 doses pour éliminer la rougeole

# Pourcentage de personnes 6-49 ans réceptives au virus de la rougeole, France (InVS, 1998 vs 2009-2010)



# Couverture vaccinale rougeole 2006-2008

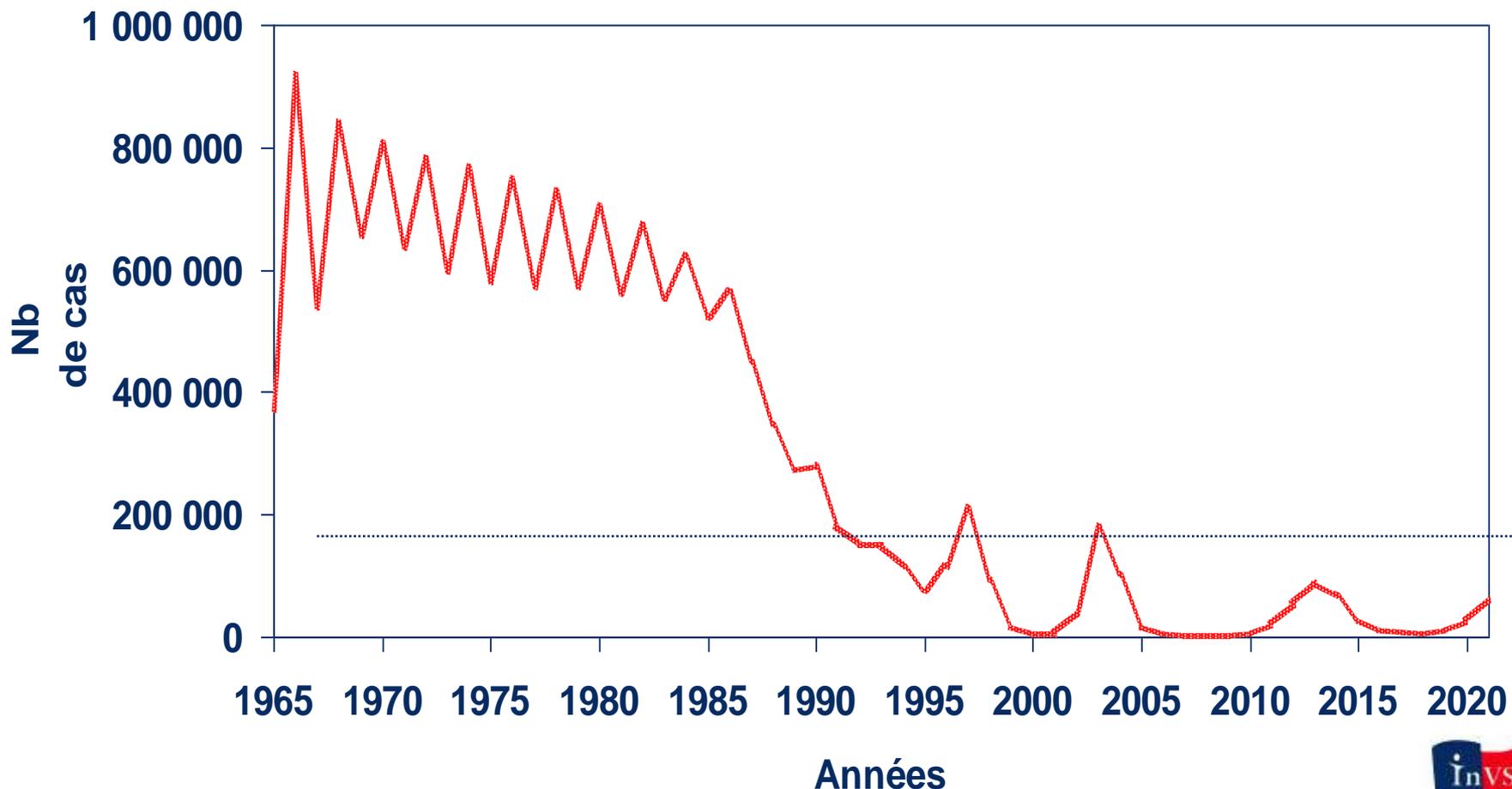
	2 ans	6 ans	11 ans
1ère dose	89 %	93 %	97%
2ème dose	53 %	44 %	85 %

Source : Echantillon généraliste des Bénéficiaires, InVS/ CNAM-TS (2 ans)

Enquêtes en milieu scolaire, InVS, Ministère de la Santé, Ministère de l'Education (6 et 11 ans)

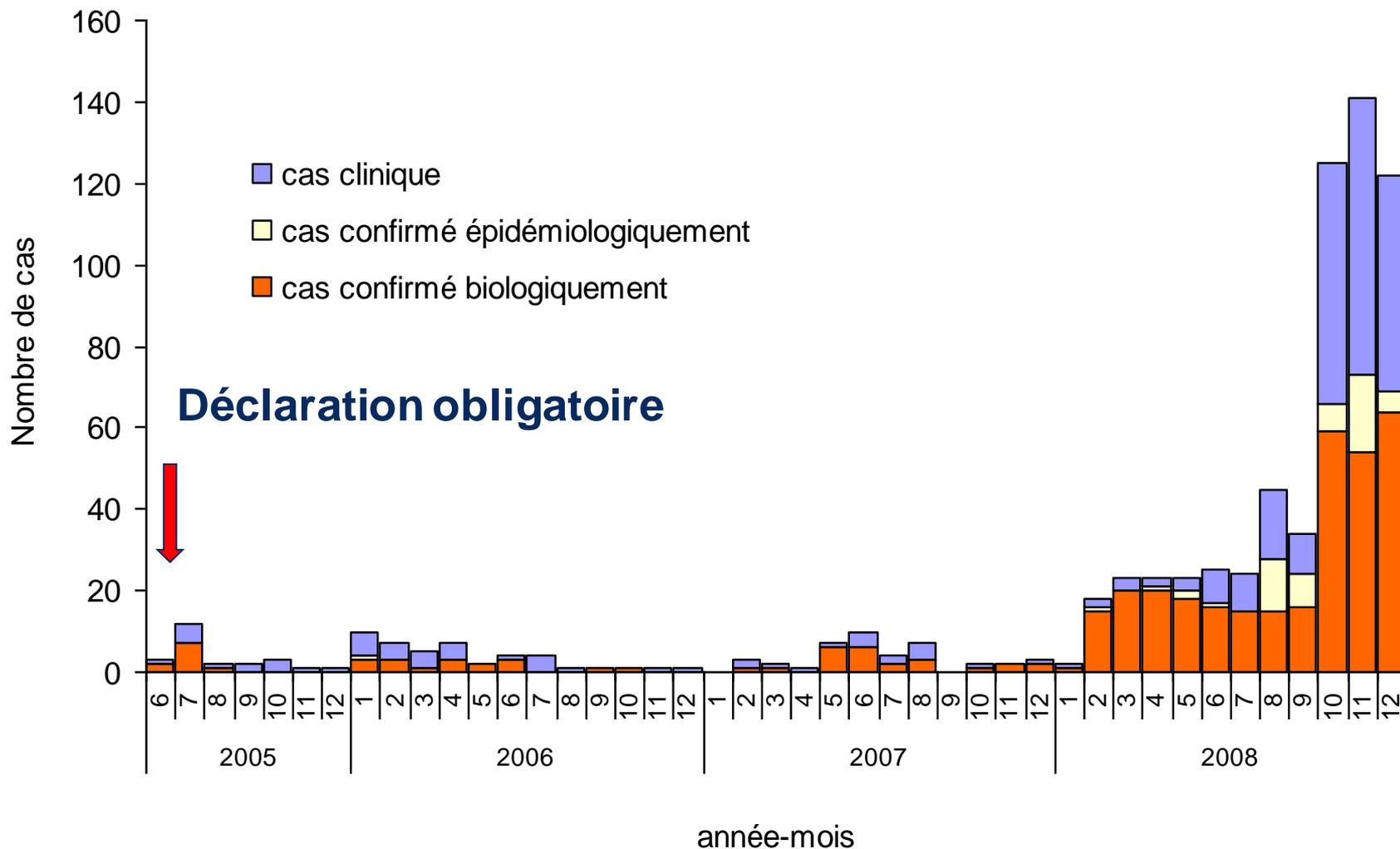
# Modélisation de la rougeole en France

**Couverture vaccinale à 2 ans dose 1 : 90 %,  
Dose 2 : 75 % chez vaccinés , 50 % chez non vaccinés (11-13 ans)**



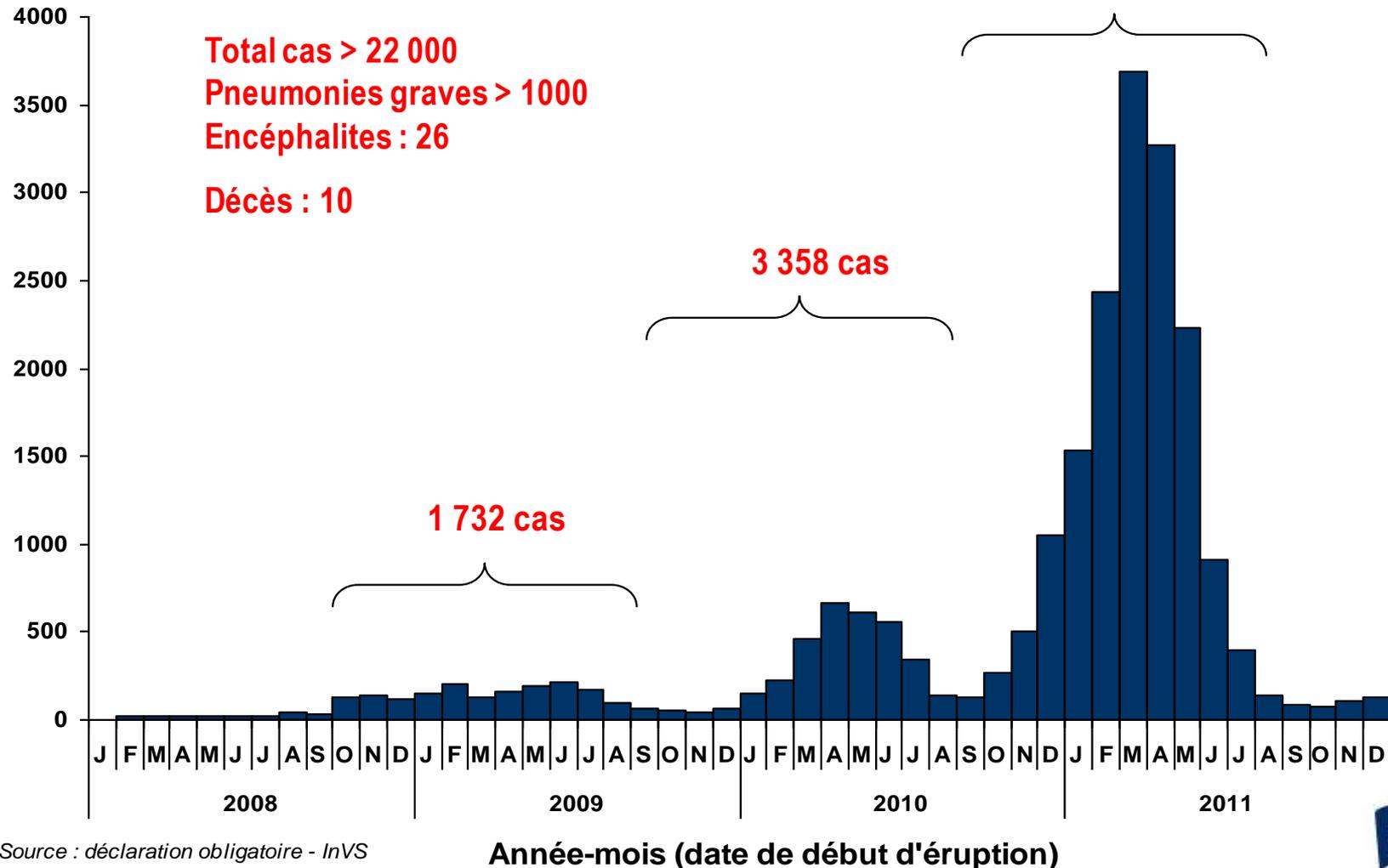
Lévy-Bruhl, Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 1997

# Nombre de cas de rougeole déclarés en France par mois Juin 2005 - décembre 2008



# Cas de rougeole par mois – France Janvier 2008 – Décembre 2011

Nb de cas

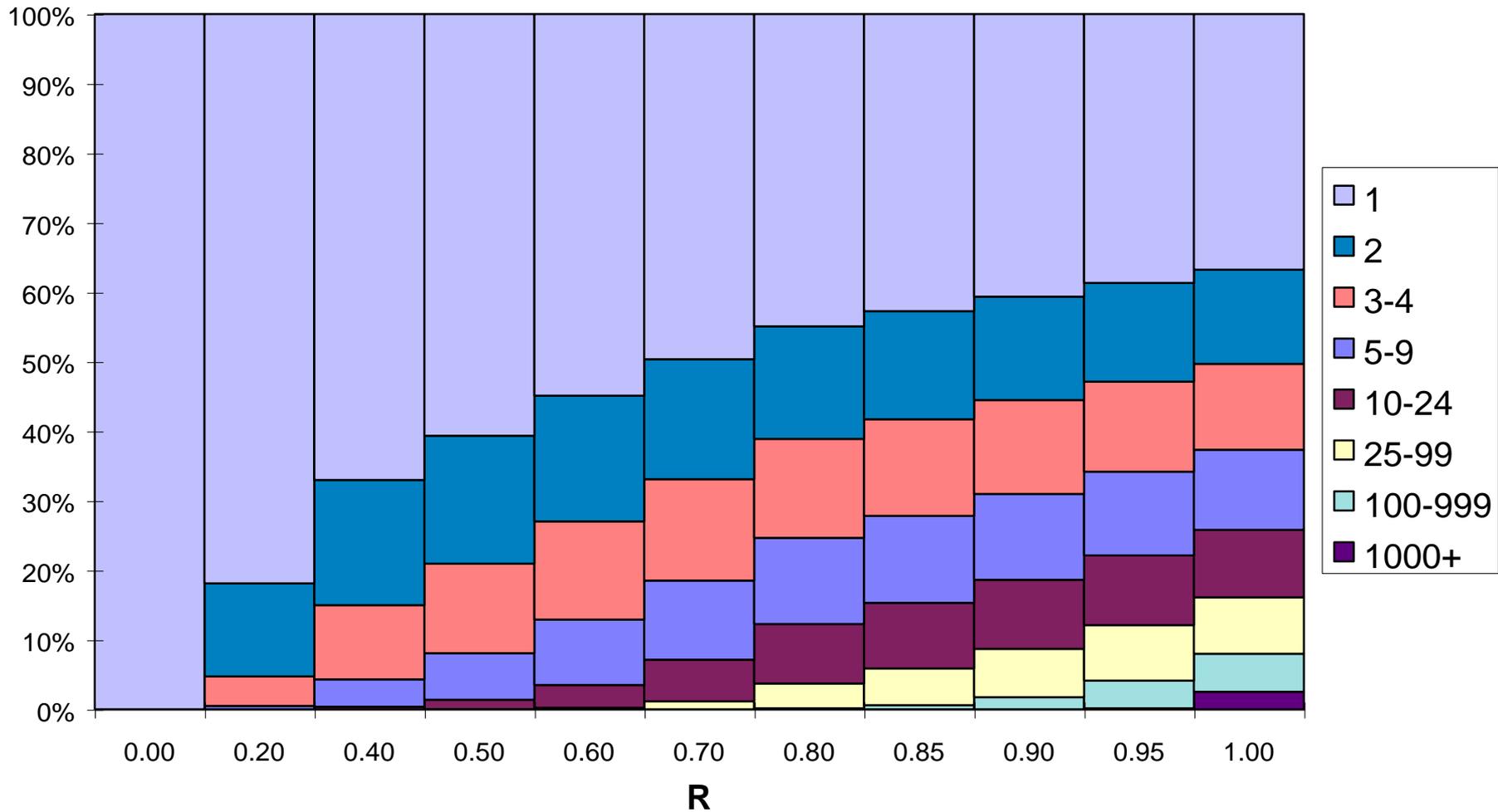




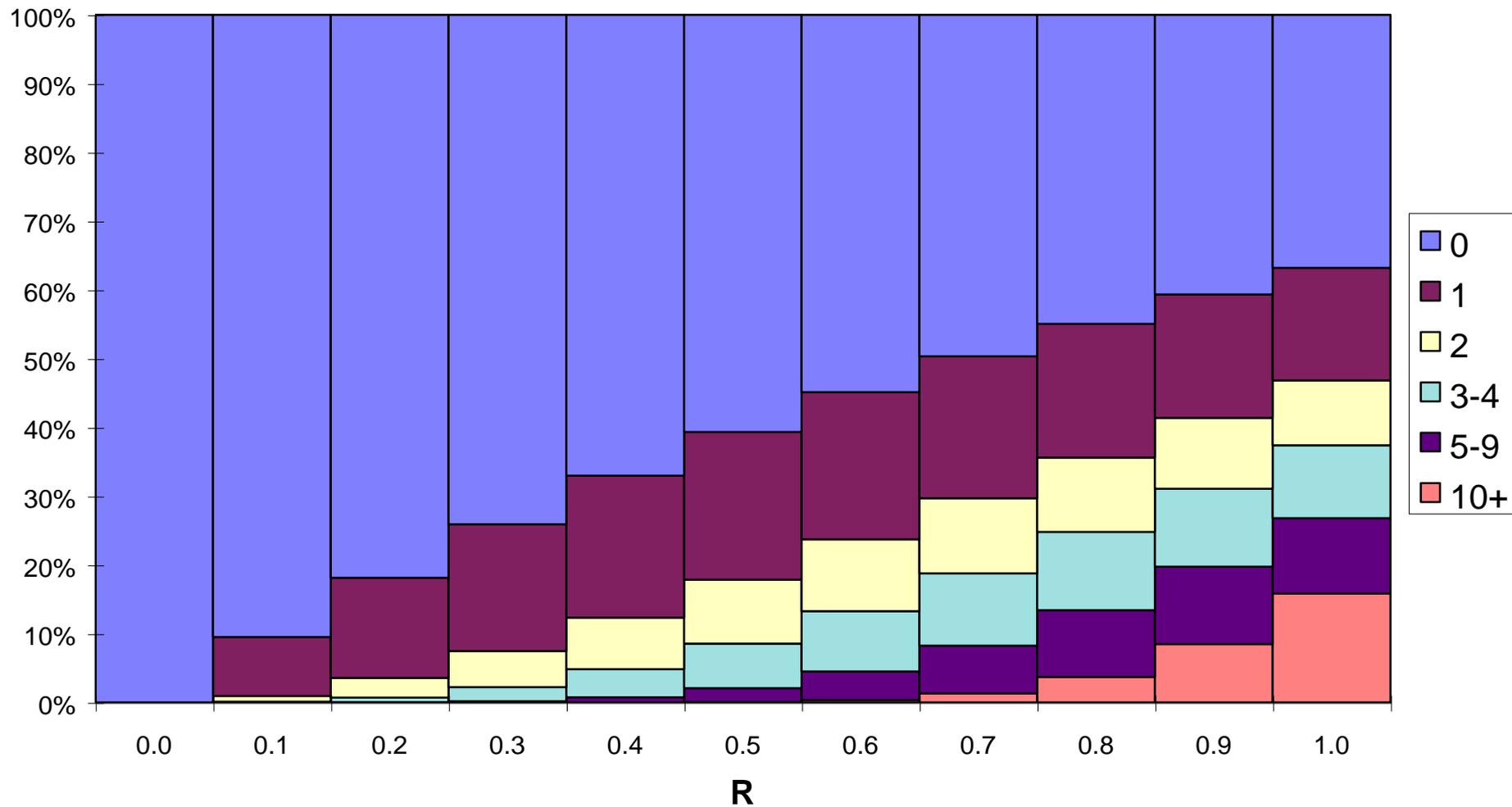
# Comment saurons nous si l'objectif d'élimination est atteint ?

- Retour à la question du suivi de R
- Modèle mathématique simple propose un suivi de R à partir de données épidémiologiques (G. De Serres et col, AJE, 2000)
- Dans la situation où la transmission autochtone a été interrompue
  - Proportion de cas importés  $A : R = 1 - A$
  - Distribution de la taille des épidémies
  - Distribution de la durée des épidémies

## Distribution of outbreak size



## Generations of spread



# Au-delà des aspects épidémiologiques...

Quelques considérations éthiques vis-à-vis de l'éradication

- Bénéfices à l'approche de la vaccination augmentent pour la société et diminuent pour l'individu
- Au niveau individuel, les coûts (incluant les effets secondaires) finissent par dépasser les bénéfices
- => Théoriquement impossible d'atteindre l'élimination si les individus se comportent rationnellement dans une perspective individuelle (travaux de modélisation)
- Action publique pas tjrs au bénéfice de chaque individu (différence avec médecine de soins)
- Peut-on justifier l'élimination par le bénéfice des générations futures ?

# Au delà des aspects épidémiologiques (2)

## Quelques aspects économiques

- Le ratio cout/efficacité croit de manière exponentielle dans la phase ultime tant que l'éradication n'est pas atteinte
- Les montants dépensés sur une seule maladie sont totalement disproportionnés au regard des priorités réelles
- Le ratio cout/efficacité dans l'hypothèse de l'atteinte de l'éradication tend vers 0 !
- => Question de l'actualisation centrale: si pas d'actualisation, toutes les ressources dans l'éradication!
- Mais, peut-on considérer un événement de santé (un décès) moins important dans l'avenir que s'il survient aujourd'hui ? (au delà de la prise en compte de l'incertitude)

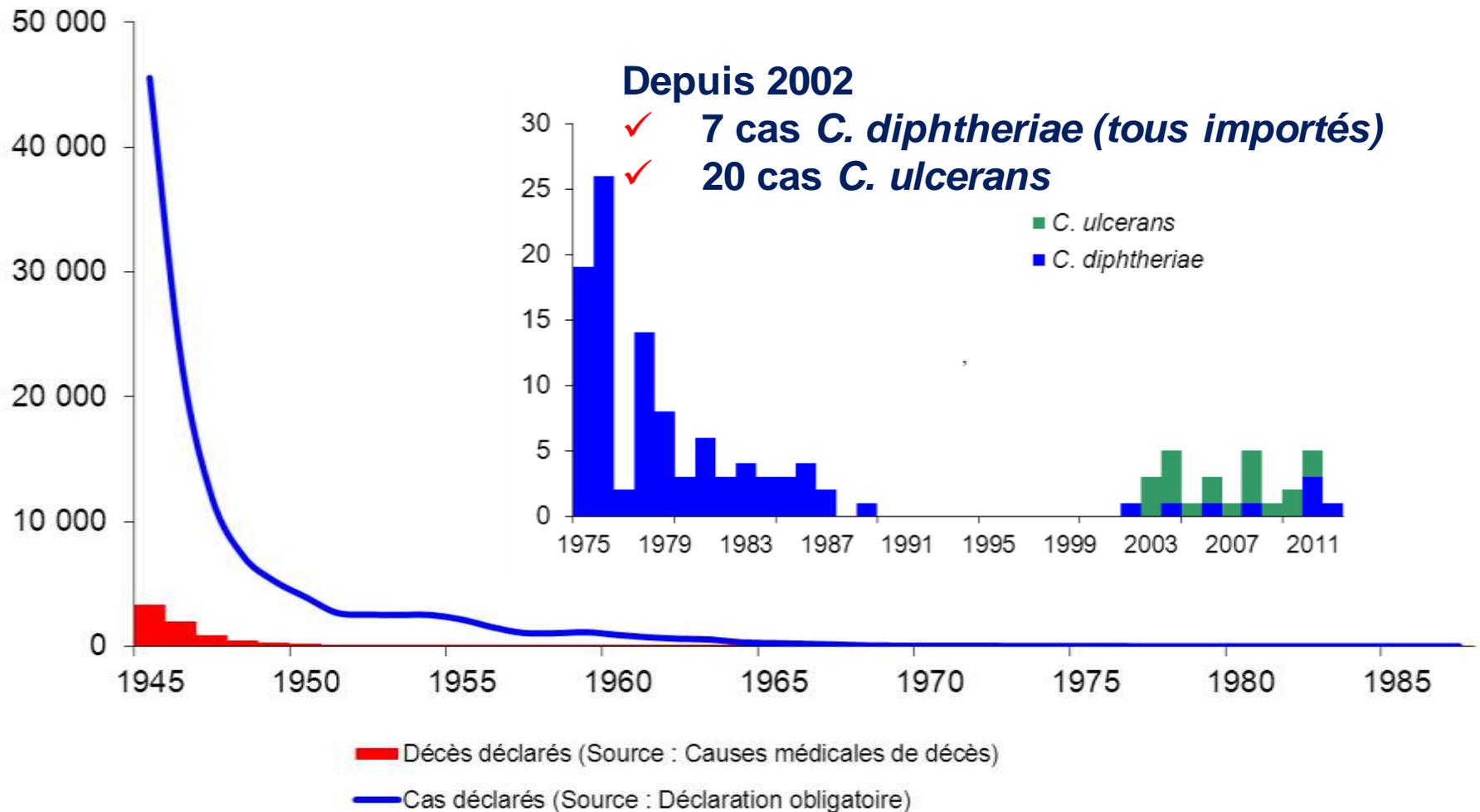
# Au-delà des aspects épidémiologiques (3)

## Quelques aspects socio-politiques

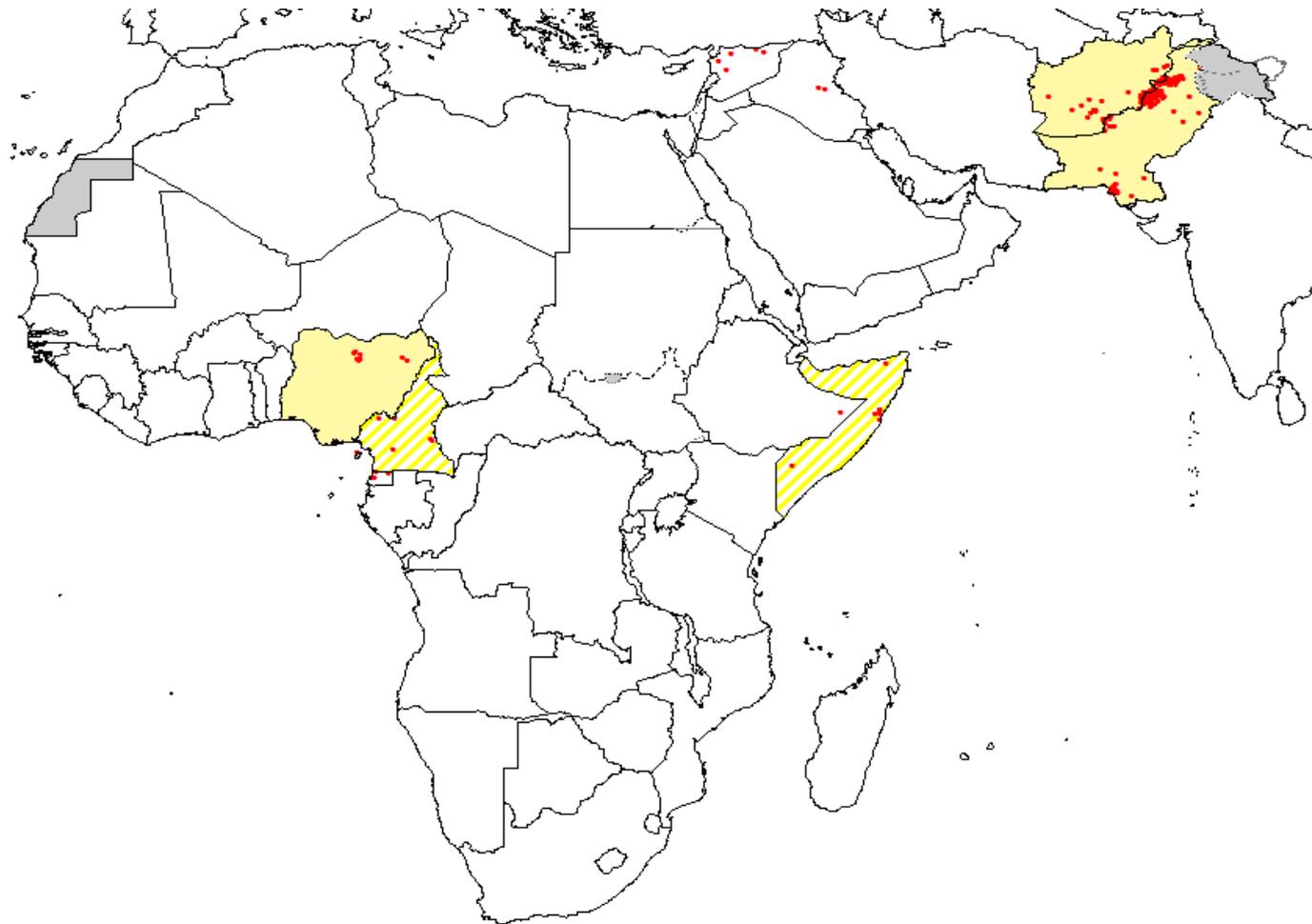
- Difficulté de mobiliser les politiques et les donateurs pour une maladie dont l'incidence est devenu très faible
- Et de mobiliser professionnels de santé et population
- D'autant plus si l'objectif tarde à être atteint ou risque de ne pas l'être (coûts économique et politique élevés)
- Comment concilier les impératifs de santé publique et le libre choix individuel ?
- Au delà de l'attrait de l'éradication d'une maladie meurtrière, la question du contrôle versus élimination est particulièrement d'actualité (échec à ce jour pour la polio, évolution de nos sociétés, bioterrorisme...)



# Nombre de cas et de décès de diphtérie déclarés de 1945 à 2012, France métropolitaine



# Distribution des poliovirus sauvages (Janv. 2014 – Dec. 2014)



- Poliovirus type 1
- Pays endémique
- ▨ Pays avec des cas de PVS, 6 derniers mois ( juillet –décembre 2014)
- ◻ Pays avec des cas de PVS entre janvier et juin 2014