



CEMI 20

20^{ème} 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 ± infections respiratoires ± 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 |

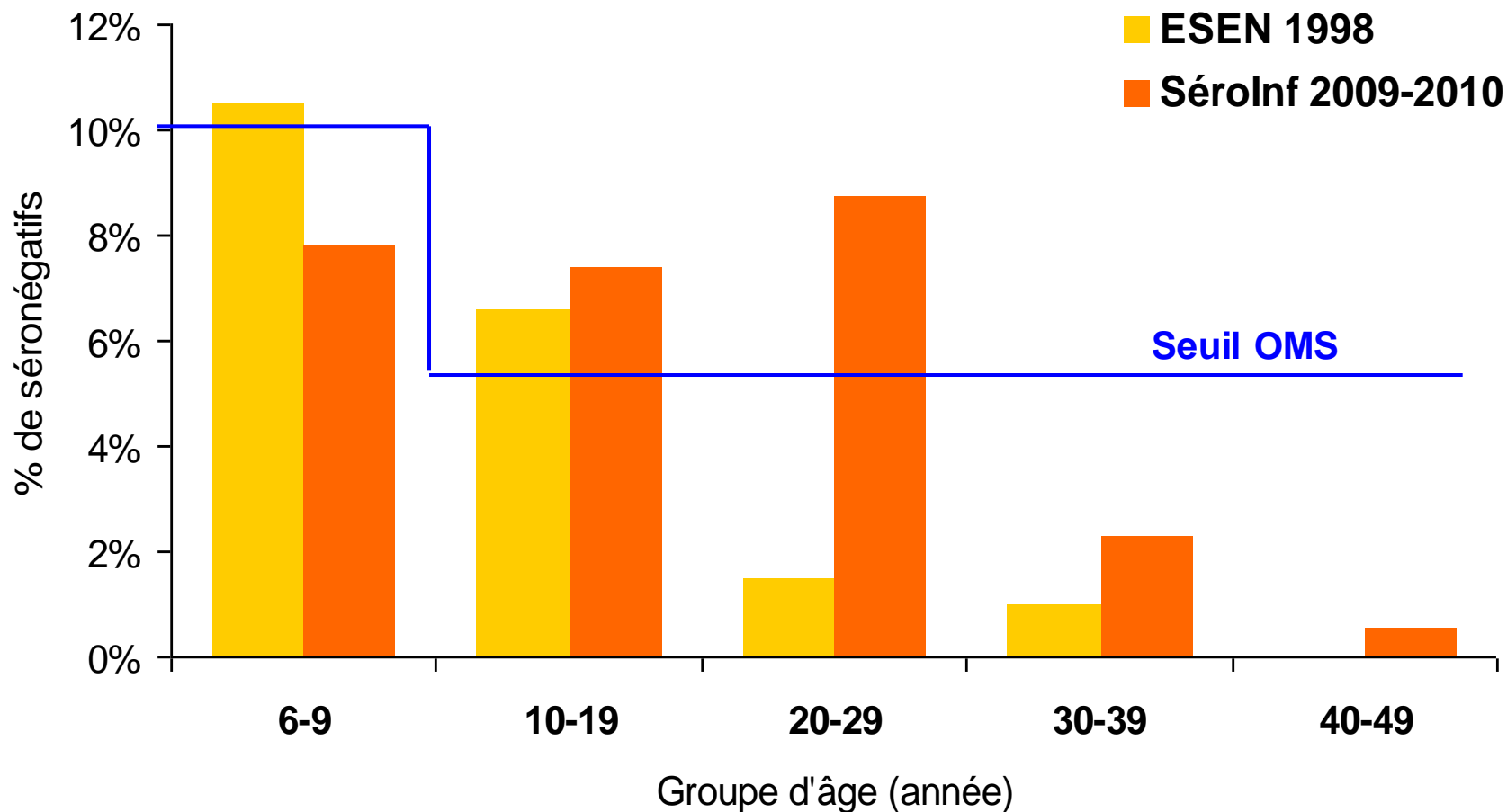
La rougeole, maladie éradicable...en théorie


- 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

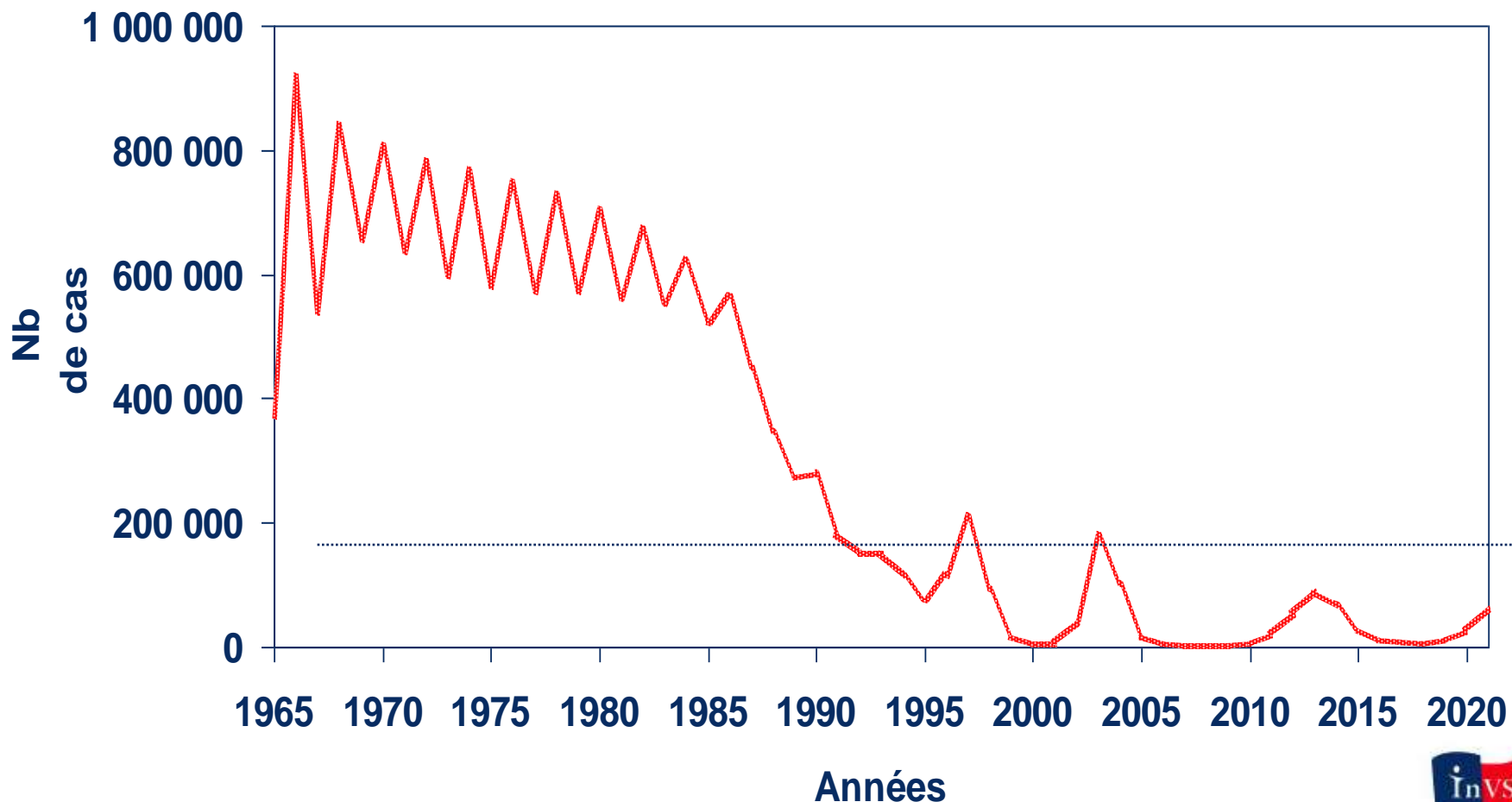
| | 2 ans | 6 ans | 11 ans |
|-----------|--------------|--------------|---------------|
| 1ère dose | 89 % | 93 % | 97% |
| 2ème dose | 53 % | 44 % | 85 % |

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)

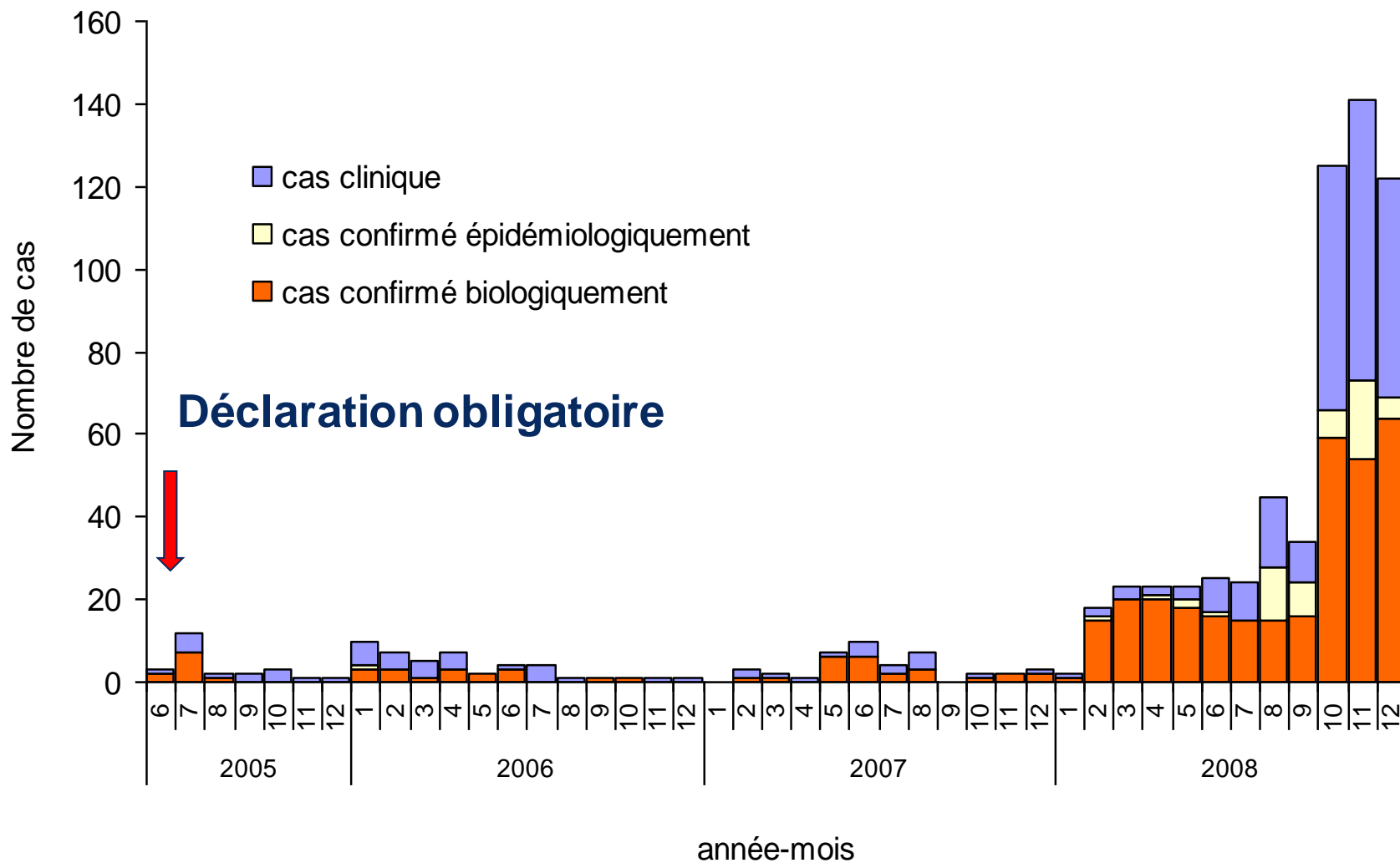
Modélisation de la rougeole en France

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



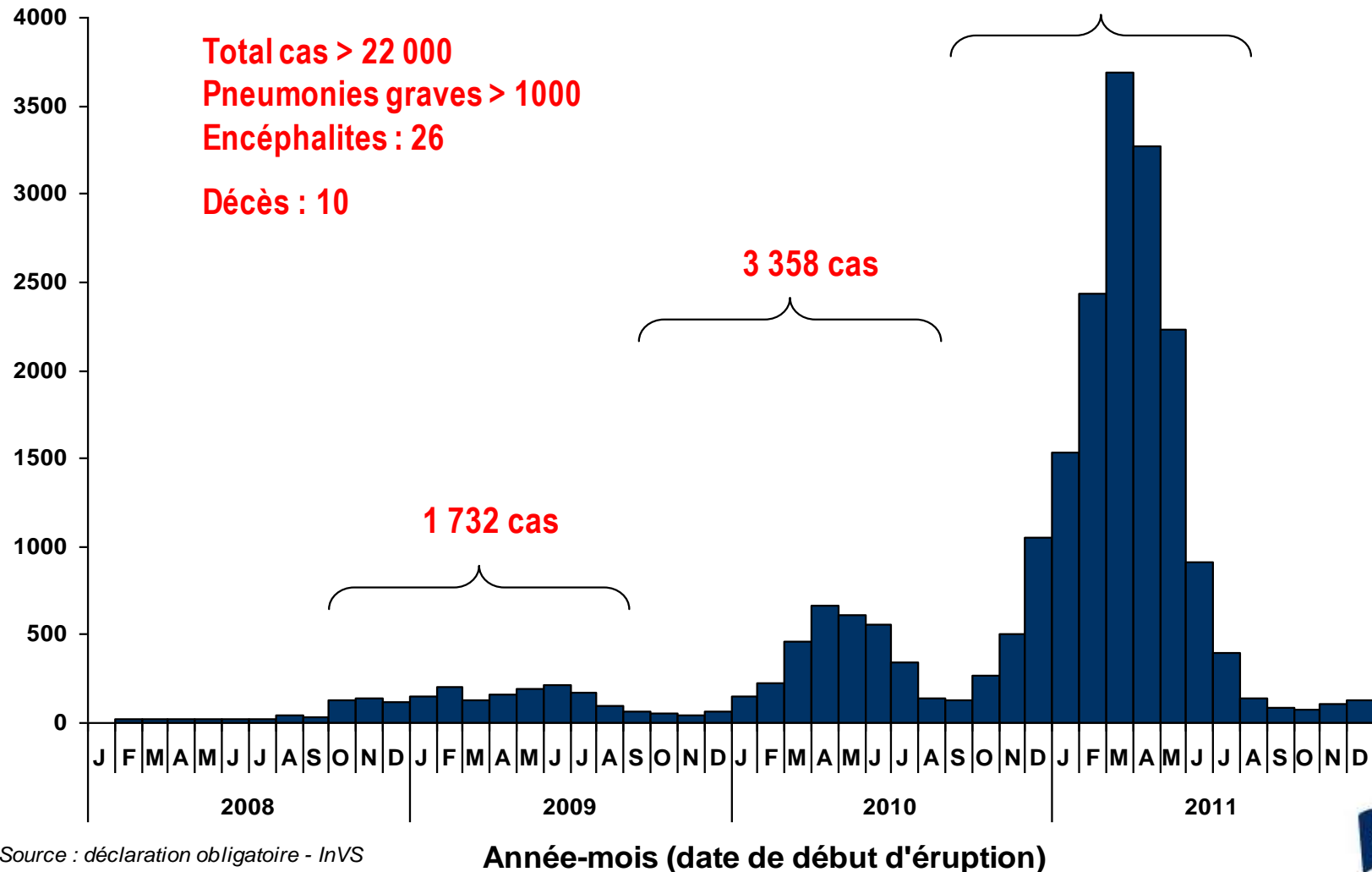
Lévy-Bruhl, Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 1997

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



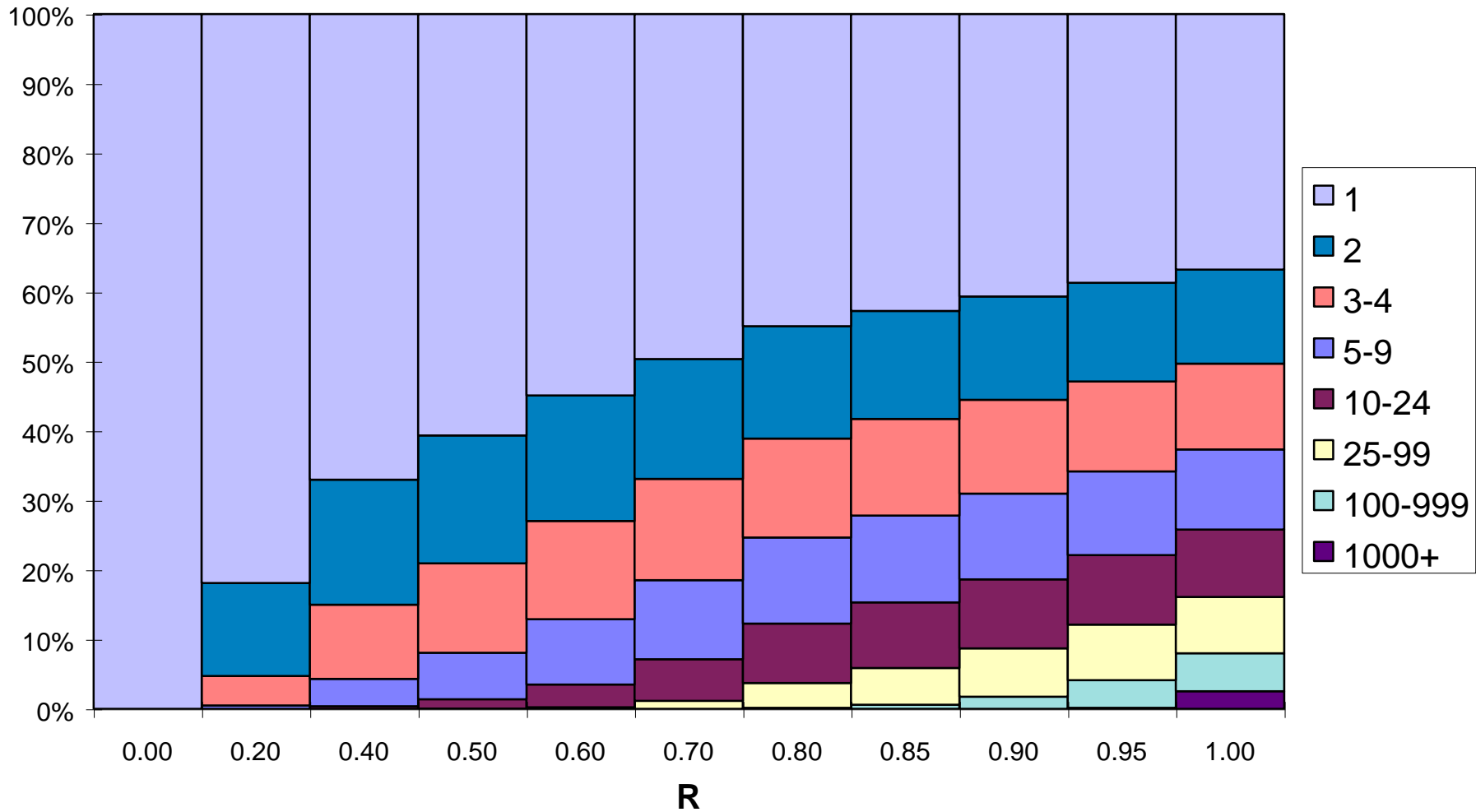
Source : déclaration obligatoire - InVS



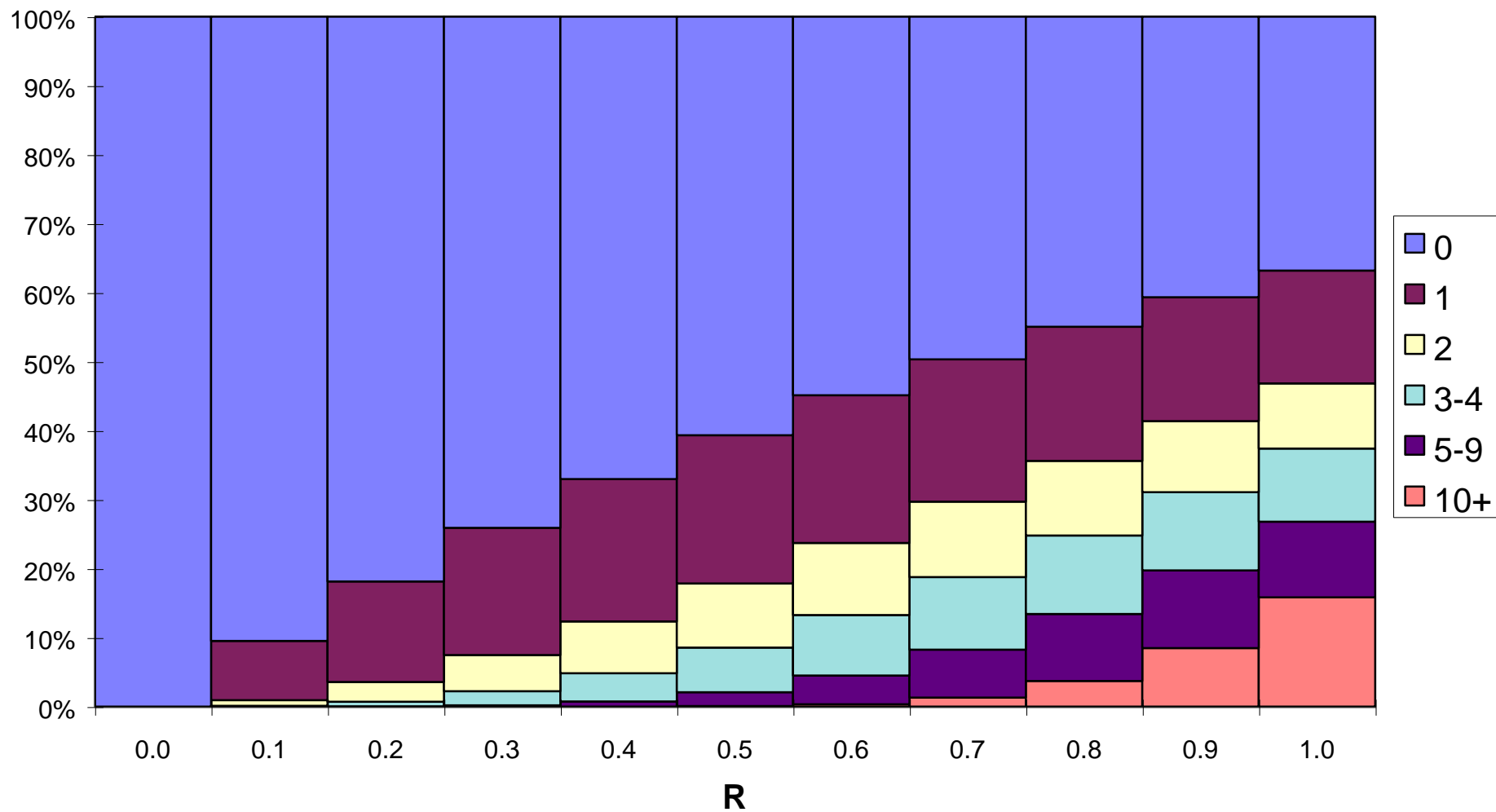
Comment saurons nous si l'objectif d'élimination est atteint ?

- 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 croît 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)

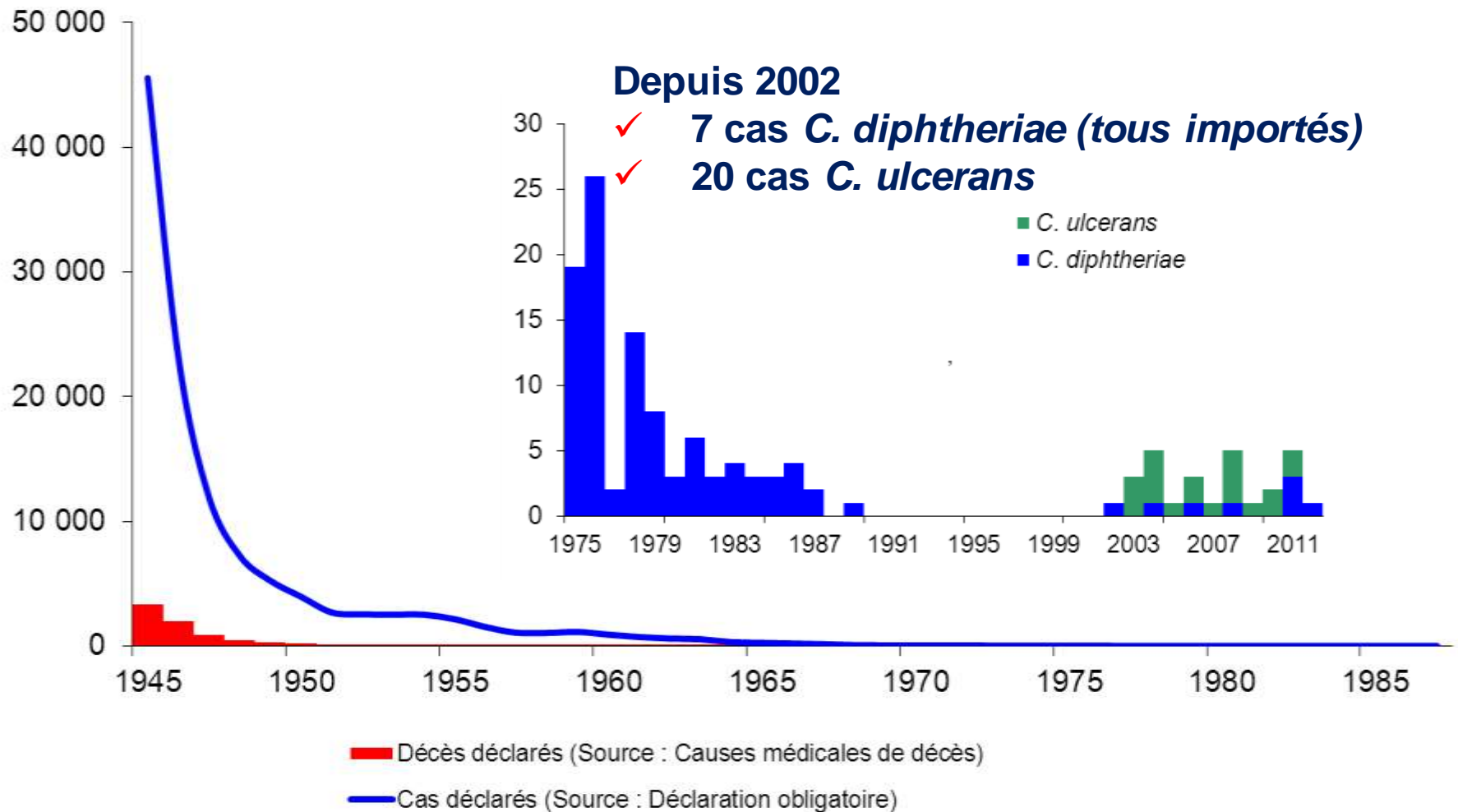
Au-delà des aspects épidémiologiques (3)

Quelques aspects socio-politiques

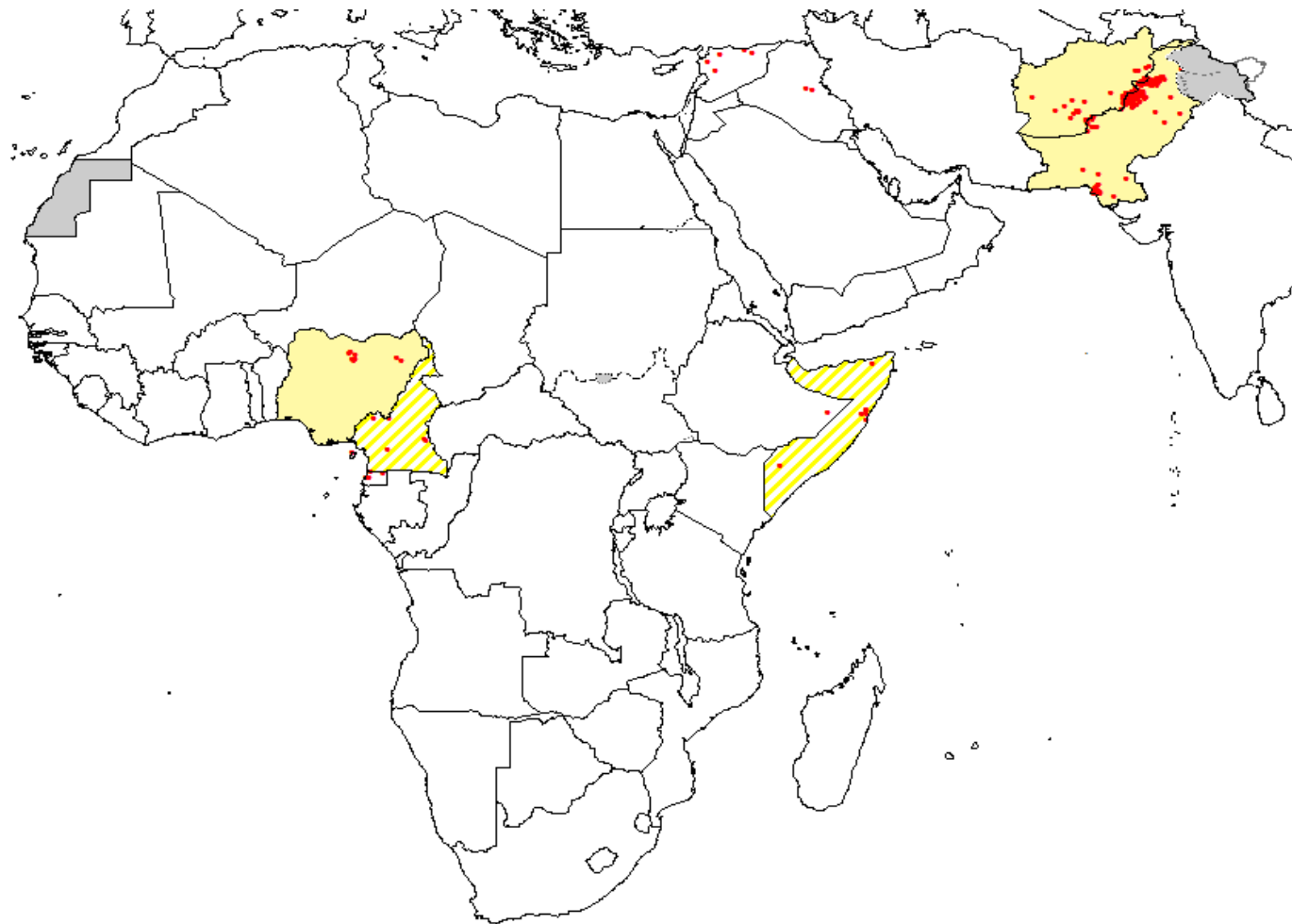
- Difficulté de mobiliser les politiques et les donateurs pour une maladie dont l'incidence est devenu très faible
- Et de mobiliser professionnels de santé et population
- D'autant plus si l'objectif tarde à être atteint ou risque de ne pas l'être (coûts économique et politique élevés)
- Comment concilier 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