

Les ingrédients d'une réussite d'une épidémie

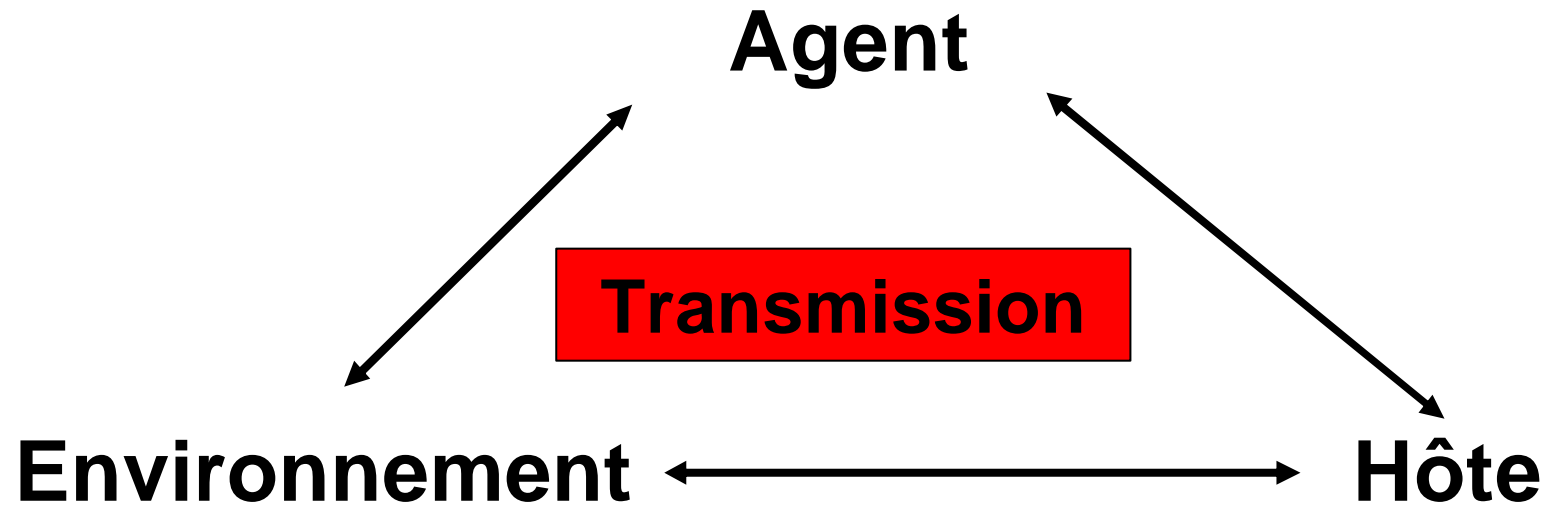
JC Desenclos

**Département Maladies infectieuses, Institut de Veille Sanitaire
Saint Maurice**

Plan

- **Quelques définitions et rappels**
- **Epidémie par transmission à partir d'une source commune**
- **Transmission de personne à personne**
 - **dynamique de la transmission**
 - **facteurs déterminants**
 - **exemples: SRAS, rougeoles, grippe**

Interaction entre l'agent, l'hôte et l'environnement



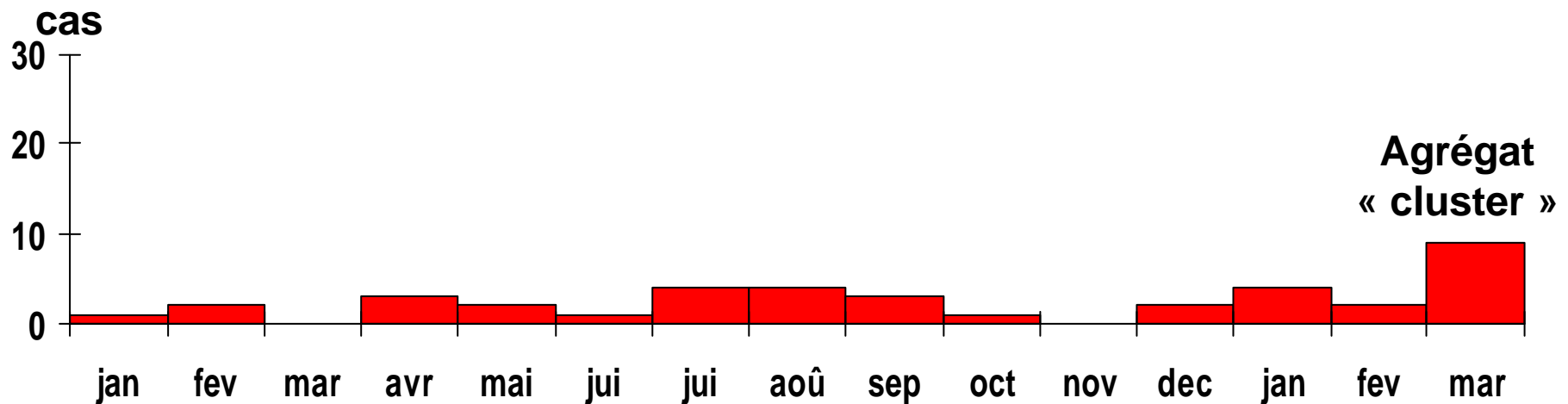
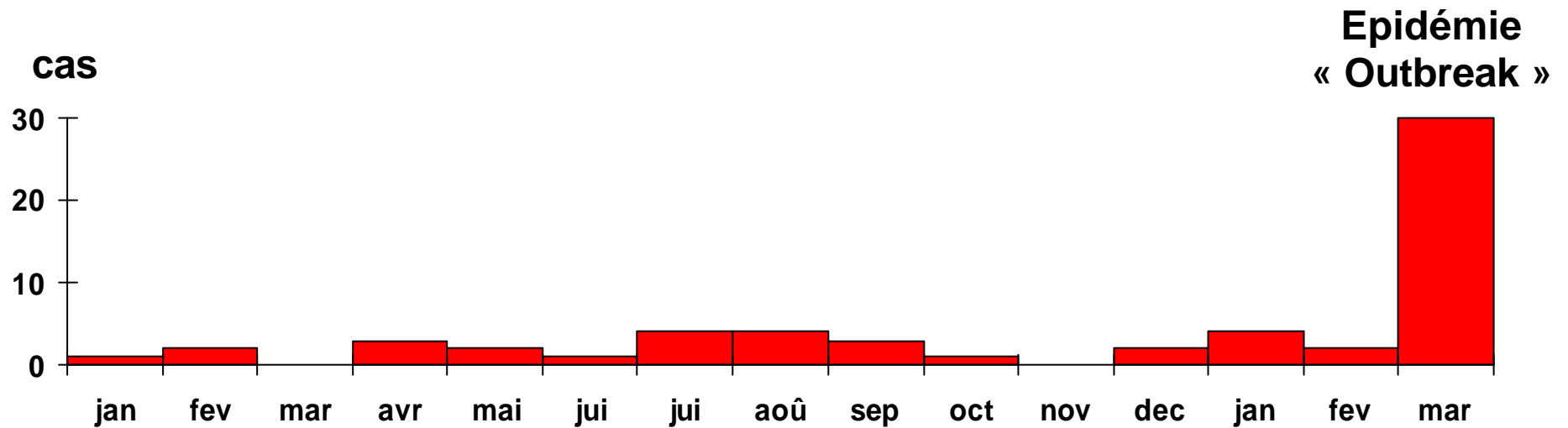
- La transmission de l'agent résulte de l'interaction entre ces éléments fondamentaux
- Ces 3 éléments évoluent ainsi que leur l'interaction

Définition d'une épidémie

- **« Plus de cas d'une maladie en un temps et lieu donnés qu'habituellement »**
- **Plus ?**
 - trop
 - combien (seuil) ?
- **Maladie infectieuse ou non, connue ou non**
- **Unités de temps et de lieu définies**
- **Habituellement : suppose un taux de base**

Epidémie, agrégat

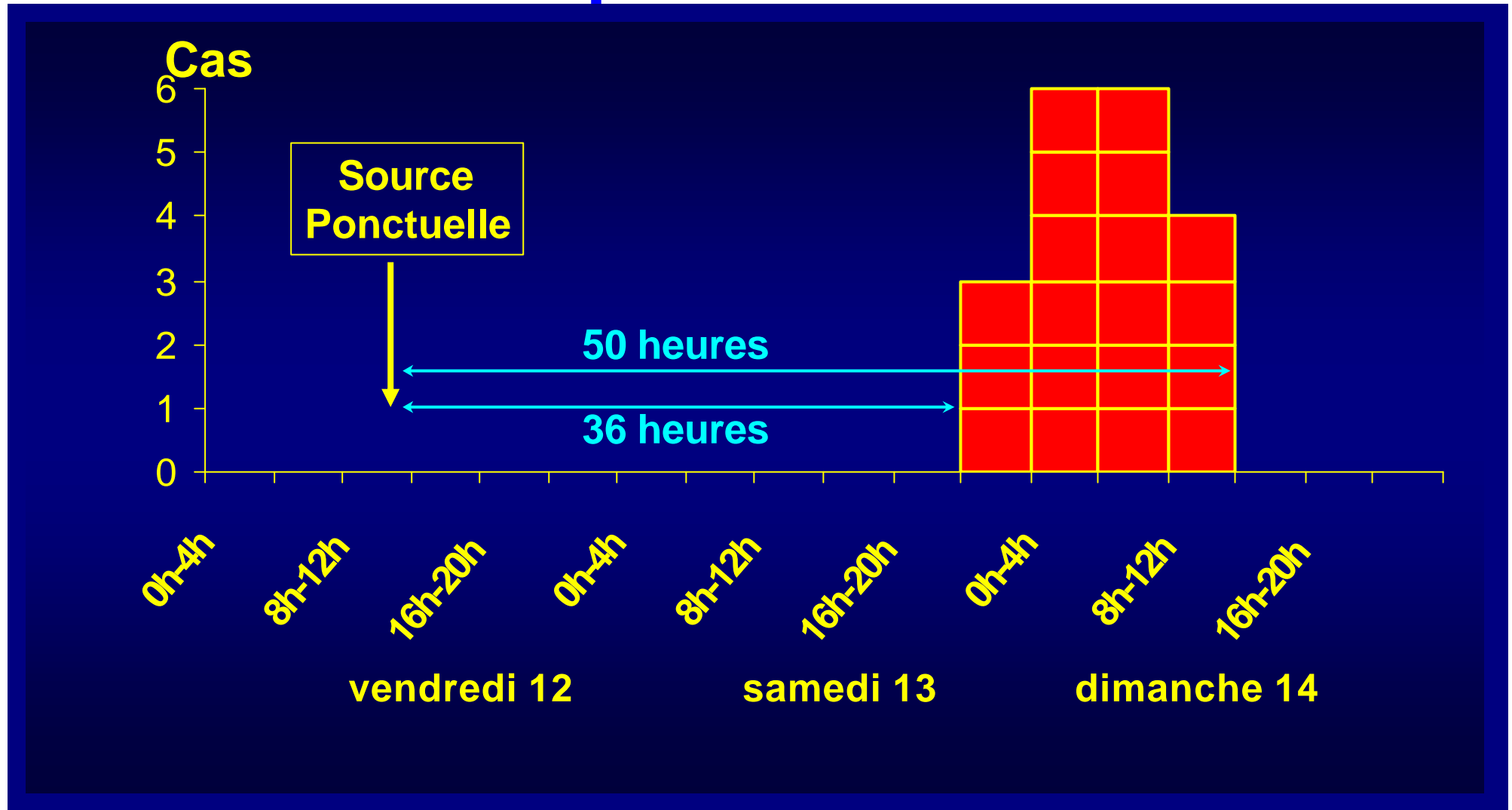
« Epidemic », « Outbreak », « Cluster »



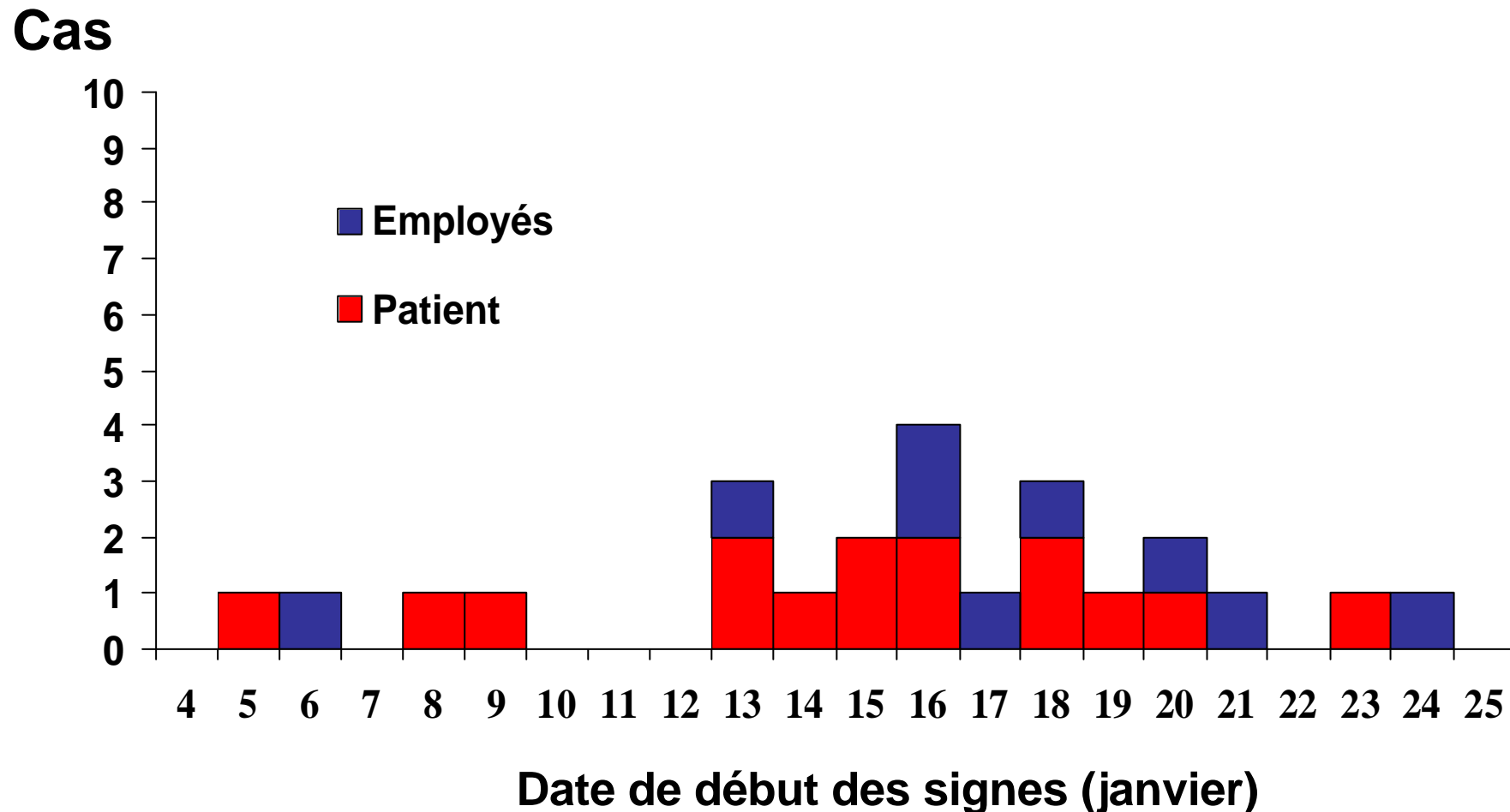
Modes de transmission des agents infectieux

- **Transmission**
 - directe
 - indirecte
 - aérienne
- **Simplification épidémiologique**
 - **Source commune:**
 - aliment, eau, aérosol contaminés
 - patient infectieux
 - **Personne à personne**
 - directe
 - indirecte
 - **Mélange des deux**

Epidémie de source commune ponctuelle

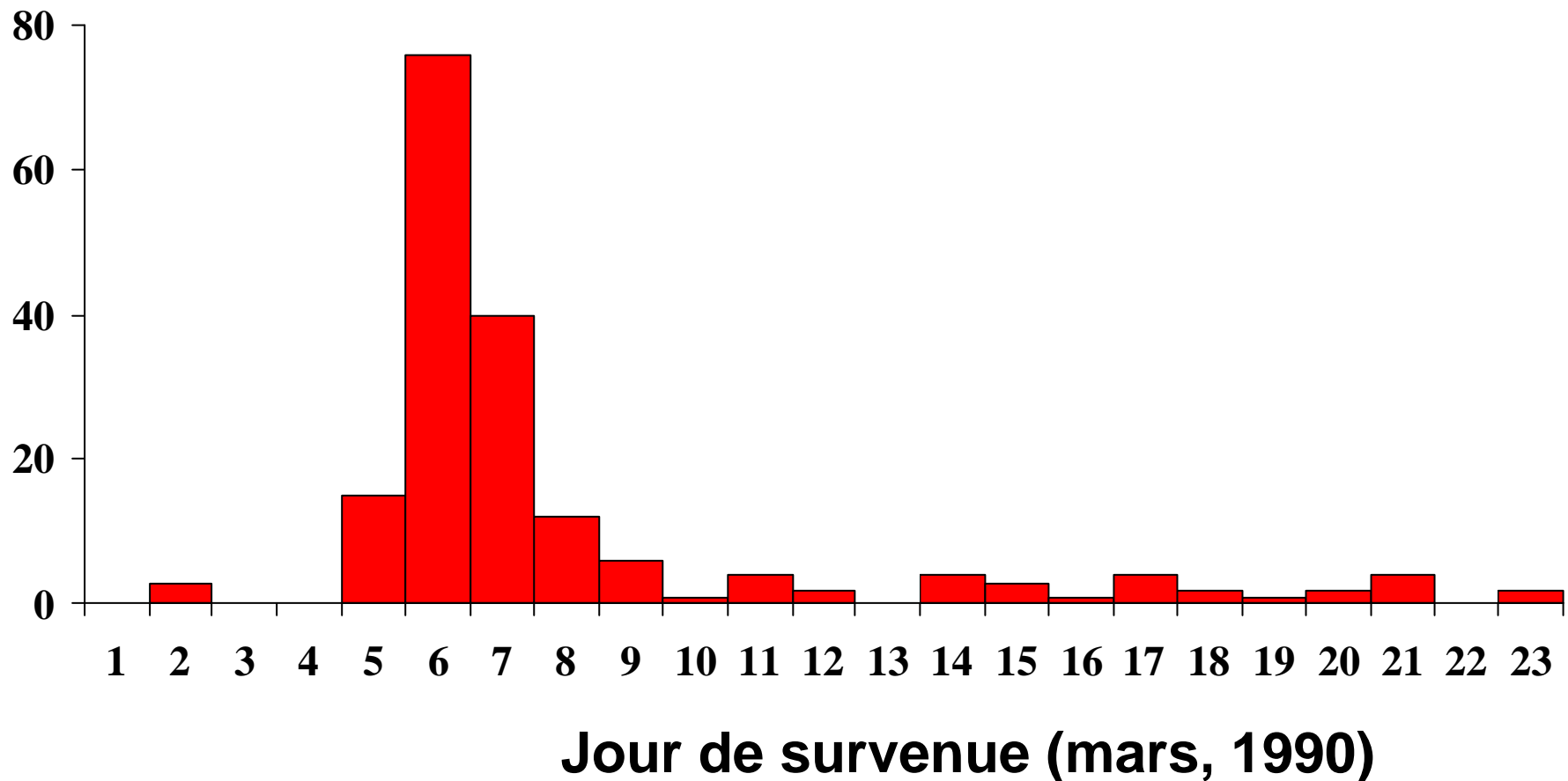


Transmission de personne à personne : épidémie de pneumopathies virales dans un service de moyens séjours, janvier 2003



Epidémie de shigellose de source commune ponctuelle par contamination d'un réseau d'eau suivie de transmission de personne à personne, France, 1990

Cas

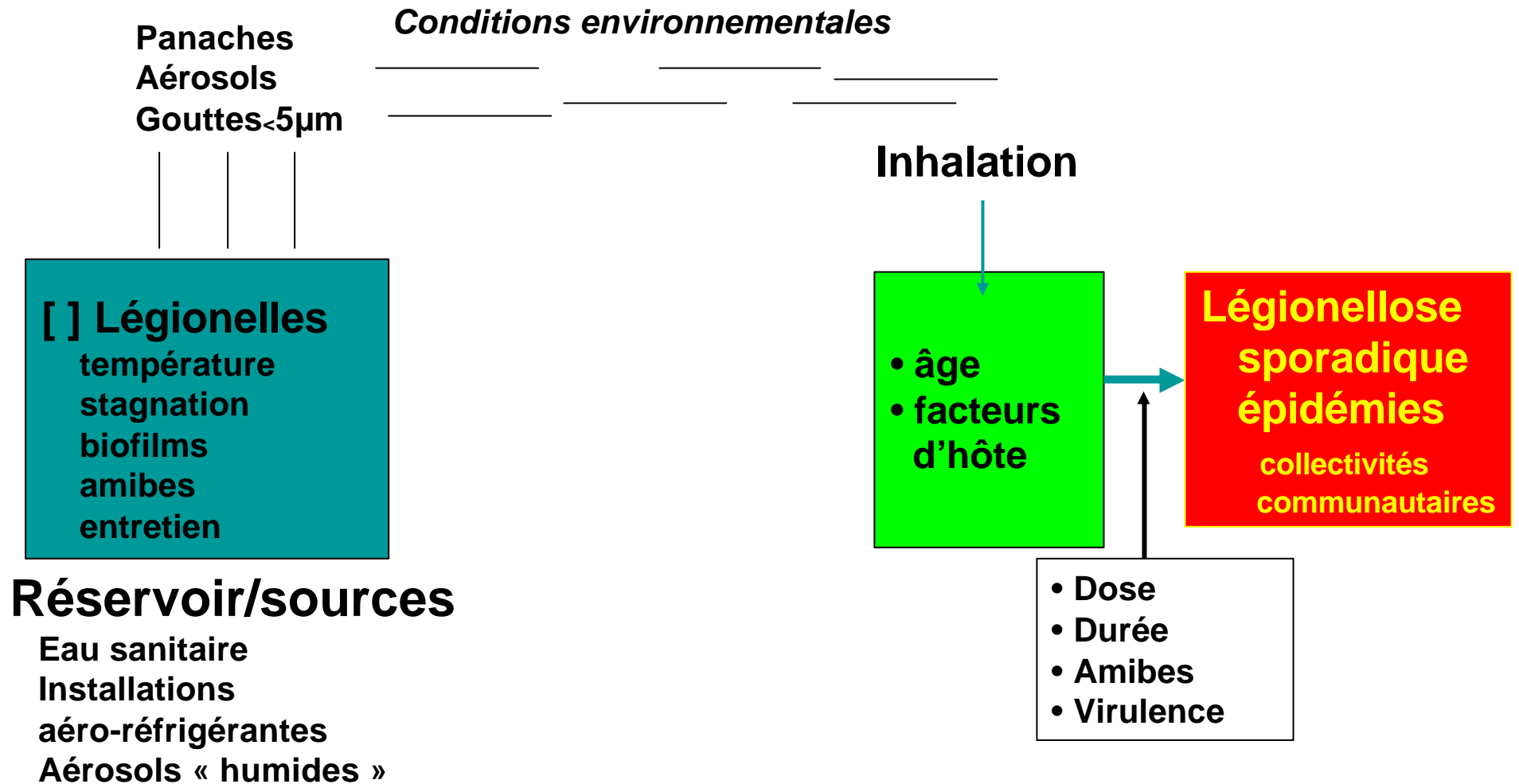


**Epidémie de source commune:
l'exemple de la légionellose,
Harnes, Pas de Calais, novembre
2003-janvier 2004**

Légionellose

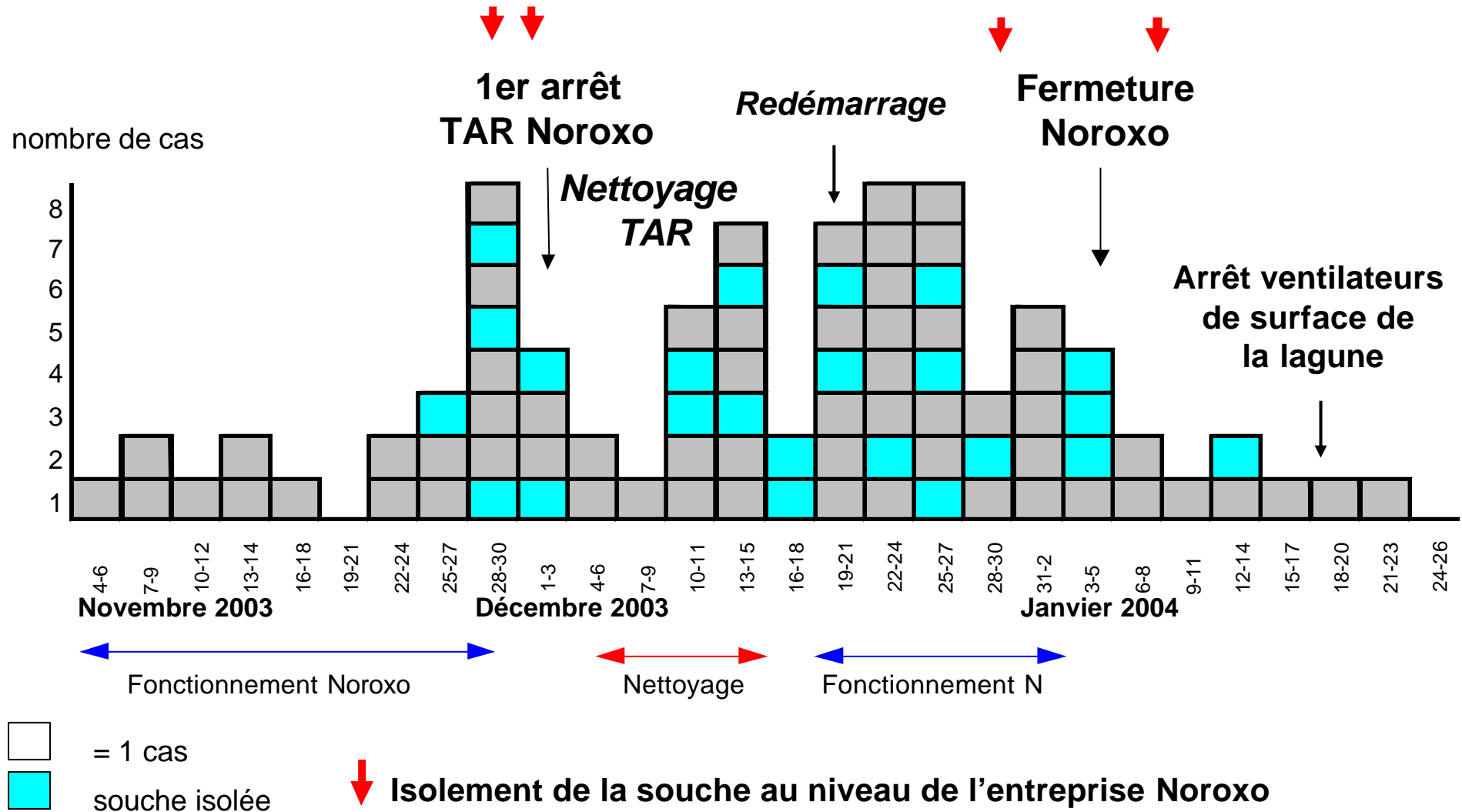
- **Bactérie de l'environnement**
- **Transmission aérienne par inhalation**
- **Aérosol à partir d'eau chaude stagnante**
- **Pas de transmission de personne à personne**
- **Facteurs d'hôtes dans la susceptibilité**
- **Facteurs de virulence pouvant varier selon les souches**
- **Rôle des biofilms et des amibes**

Cycle épidémiologique de la légionellose



Epidémie de légionellose dans le département du Pas de Calais , France , nov 2003-janvier 2004

Distribution des cas selon la date de début des signes



Source la plus probable



Résultats environnementaux

- **Usine N**

- TAR: première période

- 15 octobre $7. 10^5$

- 20 novembre $2. 10^5$

- 27 novembre $7. 10^3$

- 28 novembre $2. 10^3$

- TAR: seconde période : après les opération de nettoyage

- 30 décembre 10^3

- lagune 10^6

- air proximité lagune 10^2

- semences de la lagune 10^9

- **Autres installation positives**

- Station de lavage: 10^3

- TAR, Usine M : 10^3

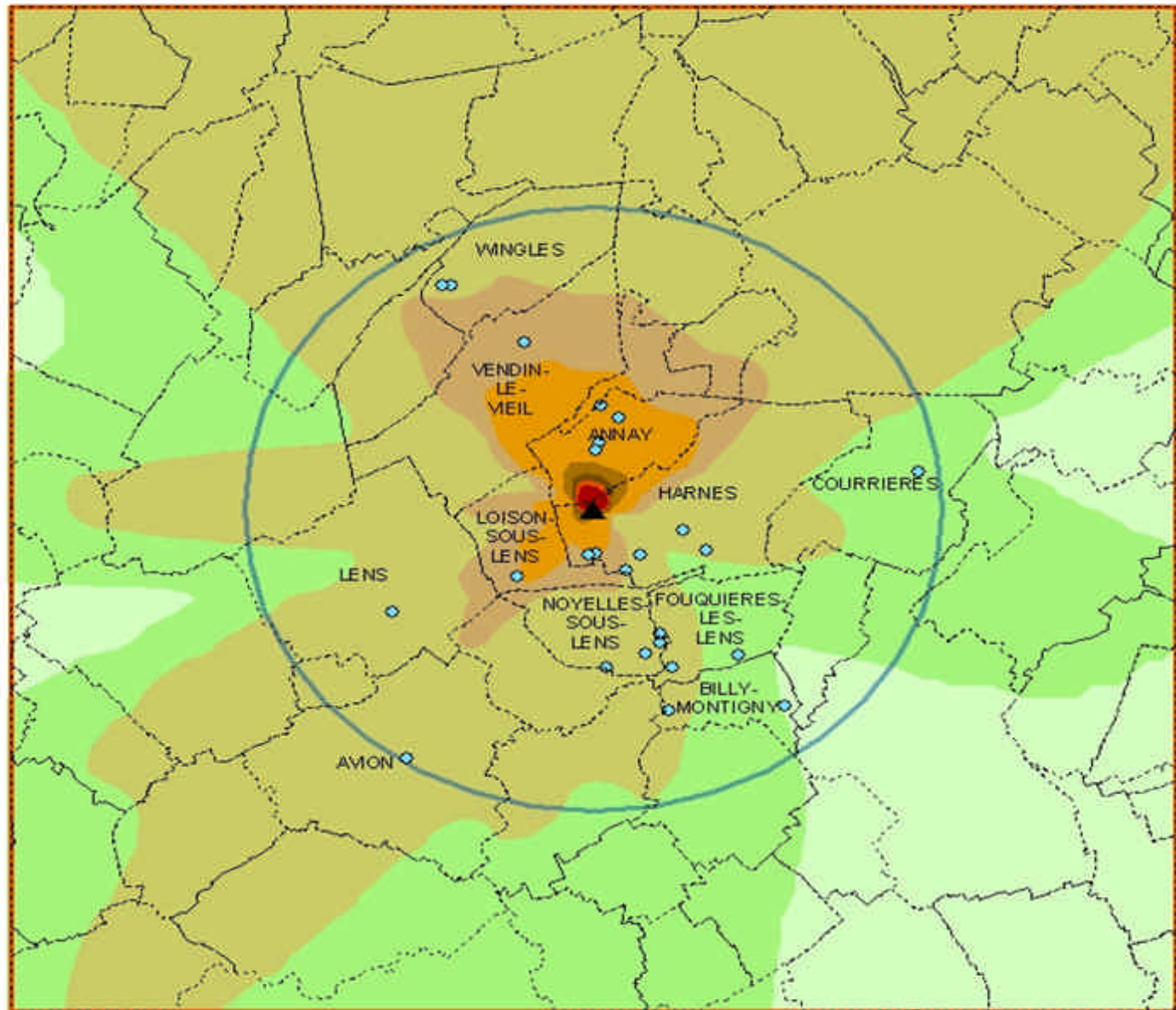
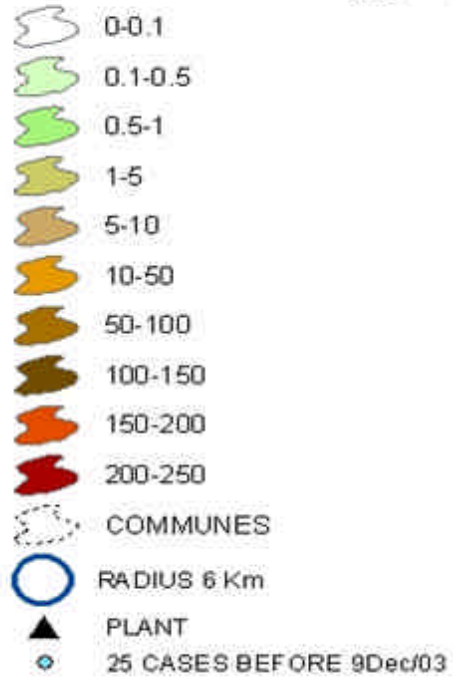
*(résultat :en *Legionella pneumophila* Unité Format Colonie / litre)*



First wave

Episode 1: 2 m/s

Water Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)





Redémarrage (2m/s)

QUANTITE D'EAU ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

0 - 0.1

0.1-0.5

0.5-1

1-5

5-10

10-50

50-100

100-150

150-200

200-250

▲ NOROXO

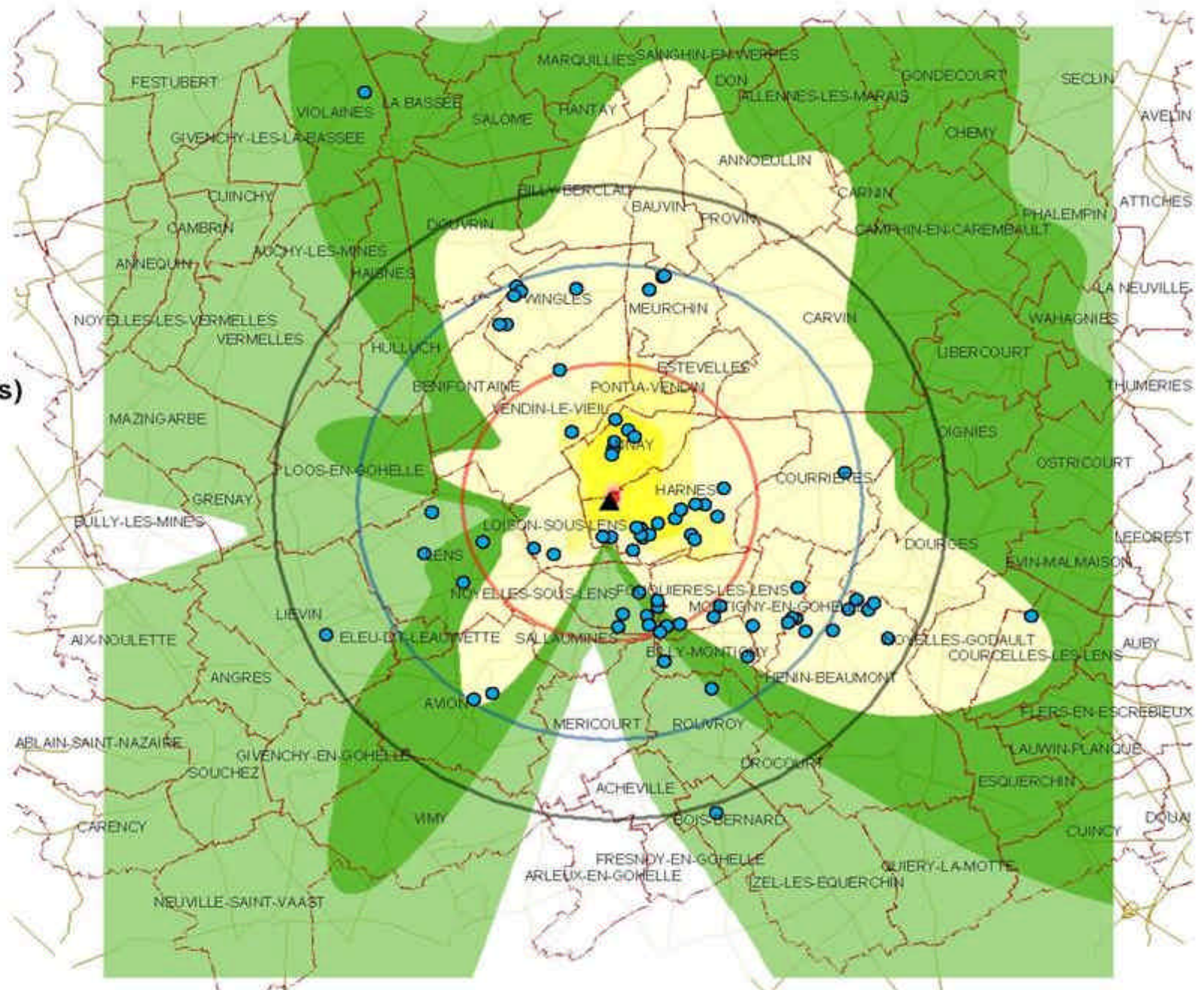
□ COMMUNES

□ RAYON 3.5 Km

□ RAYON 6 Km

□ RAYON 8 Km

— ROUTES

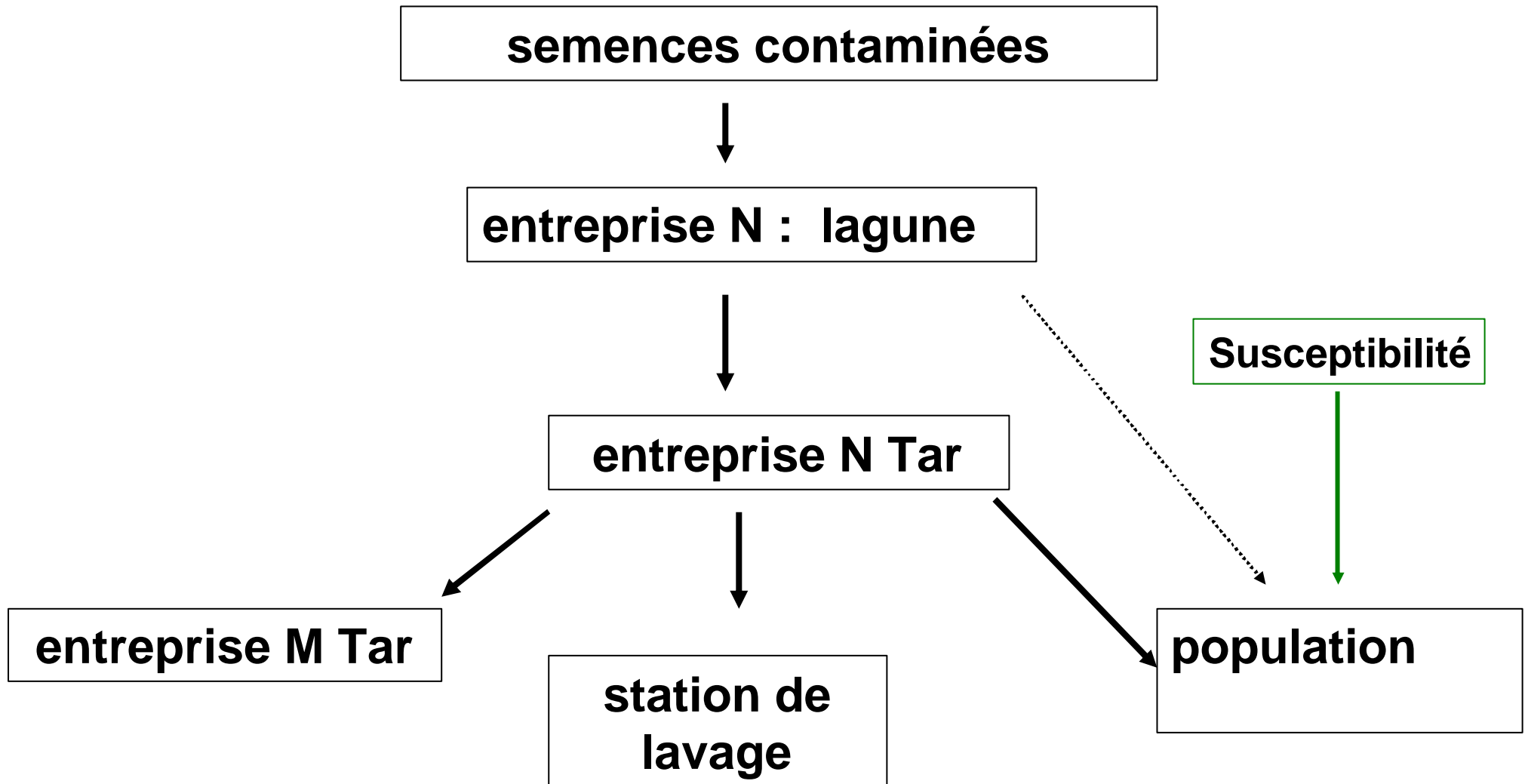


Enquête cas témoins lors de l'épidémie de légionellose du pas de calais décembre 2003, janvier 2004

Variable	Cas (n = 58)		Témoïn (n = 174)		Odds Ratio Brut	Intervalle de confiance à 95 %	Odds Ratio Ajusté**	Intervalle de confiance à 95 %
	n	%	n	%				
Fumeur	13	22,41	22	12,64	2,31	0,97- 5,52	2,63	1,04 - 6,63
Silicose	13	22,41	19	10,91	3,15	1,20 - 8,25	3,63	1,33 - 9,95
> 100 mn/jour à l'extérieur*	10	17,24	14	8,04	2,88	1,05 - 7,88	3,19	1,12 - 9,07

- *Moyenne journalière pour les 10 jours précédents le début des signes
- ** Régression logistique multiple incluant les 3 variables

Hypothèse de la chaîne de contamination



Particularités de l'épidémie

- **Détection de l'épidémie et suspicion de la source à partir du signalement du 2ème cas**
- **Importance, durée et périmètre de diffusion**
 - **source industrielle ayant un rayon de diffusion large**
 - **conditions environnementales favorables**
 - **facteurs météorologiques favorables**
 - **facteurs d'hôte : prévalence élevée de la silicose**
 - **facteur souche : virulence de la souche (séquençage)**
 - **rôle des interventions de nettoyage de la TAR (biofilm...) ?**
- **Circulation des souches dans l'environnement**
 - **Origine de la souche : semences de la lagune**
 - **Contamination secondaire de l'environnement et rôle dans la persistance de l'épidémie**

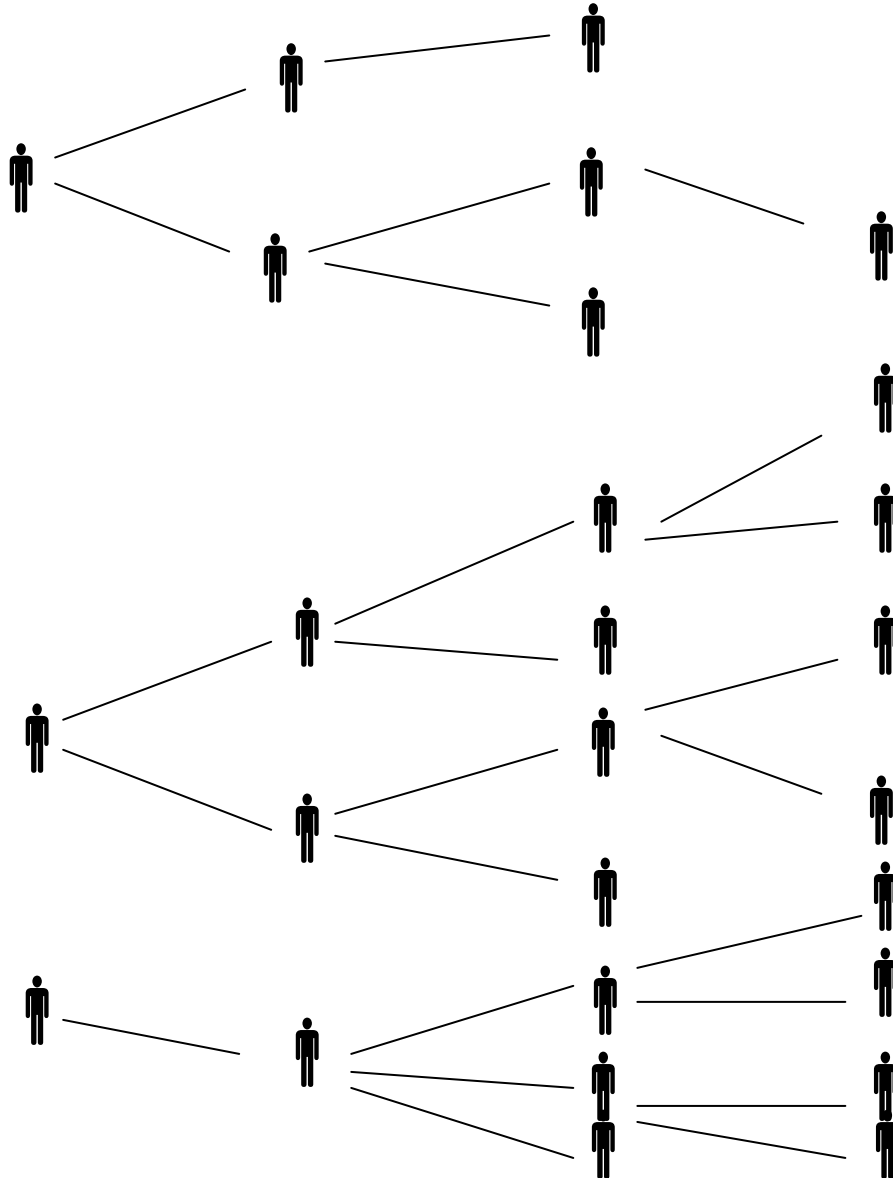
Epidémie par transmission de personne à personne

Définition mathématique d'une épidémie de transmission de personne à personne stricte

- Le taux de reproduction (R_0) est >1
- R_0 : nouvelles infections générées par 1 cas
 - taux de base R_0 : si population susceptible
 - taux net = $R = R_0 * f$ (f: fraction de susceptible)
- $R > 1$: épidémie; $R < 1$: extinction de l'épidémie
- Objectif de la gestion : $R < 1$
- R_0 : rougeole=15-20; grippe = 3; SRAS=3

Taux de reproduction (R)

Nombre de transmission / nombre de sources



$R = 6 / 6 = 0.75$
Endémie

$R = 18 / 12 = 1.5$
Epidémie

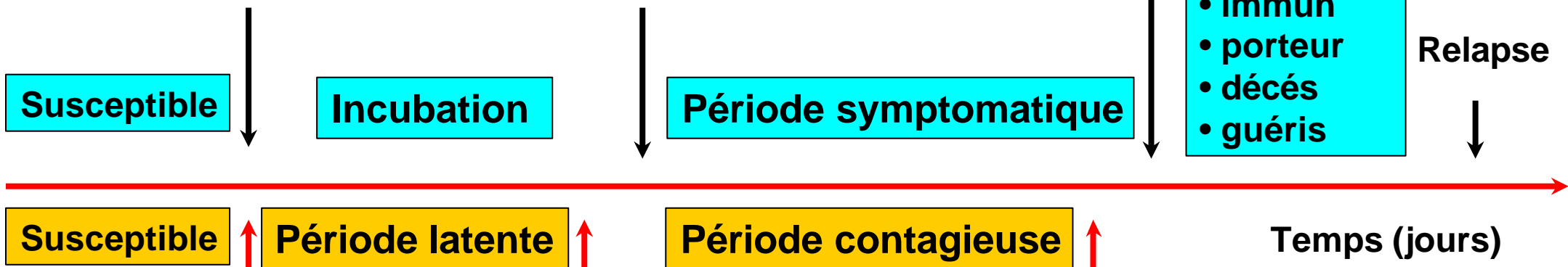
Dynamique de la maladie et de la contagiosité

Dynamique de la maladie

Date
d'infection

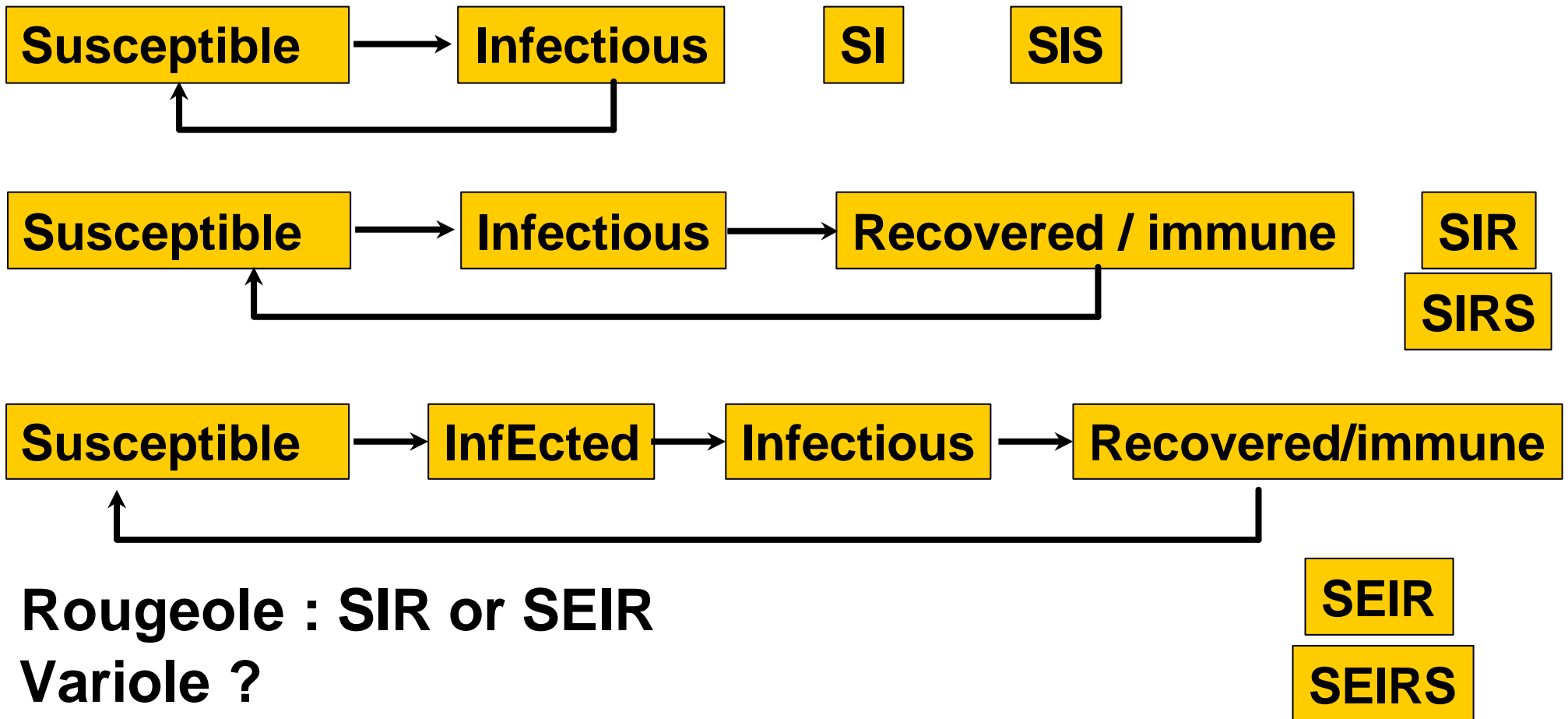
Début
maladie

Guérison



Dynamique de la contagion

Modèles de transmission



Taux de reproduction de base (R_0) et net (R)

$$R_0 = \begin{array}{|l} \text{Nombre de} \\ \text{contact} \\ \text{par unité} \\ \text{De temps} \end{array} \times \begin{array}{|l} \text{Probabilité de} \\ \text{transmission} \\ \text{par contact} \end{array} \times \begin{array}{|l} \text{Durée de} \\ \text{la période de} \\ \text{contagiosité} \end{array} = \beta.p.d$$

$R = R_0 \cdot x$; x étant la proportion en % de susceptible

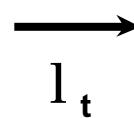
Si maladie à prvention vaccinale : $x = 1 - f$; $f = \%$ de vaccinés

- $R = R_0 \cdot (1-f)$
- Niveau minimal de f pour contrôler la transmission
 - $R = R_0 \cdot (1-f) < 1$; $f < 1 - (1/R_0)$
 - $R_0 = 15$ (rougeole); $f = 93,3\%$; $R_0 = 5$; $f = 80\%$

Principe d'action de masse

- L'apparition de nouveaux cas parmi les susceptibles est fonction de :
 - La force of infection (l'incidence) : l_t
 - nombre de contagieux (prevalence de l'infection) : I_t
 - Le taux de contact entre personnes : β
 - nombre de susceptibles : S_t

Susceptible (S_t)



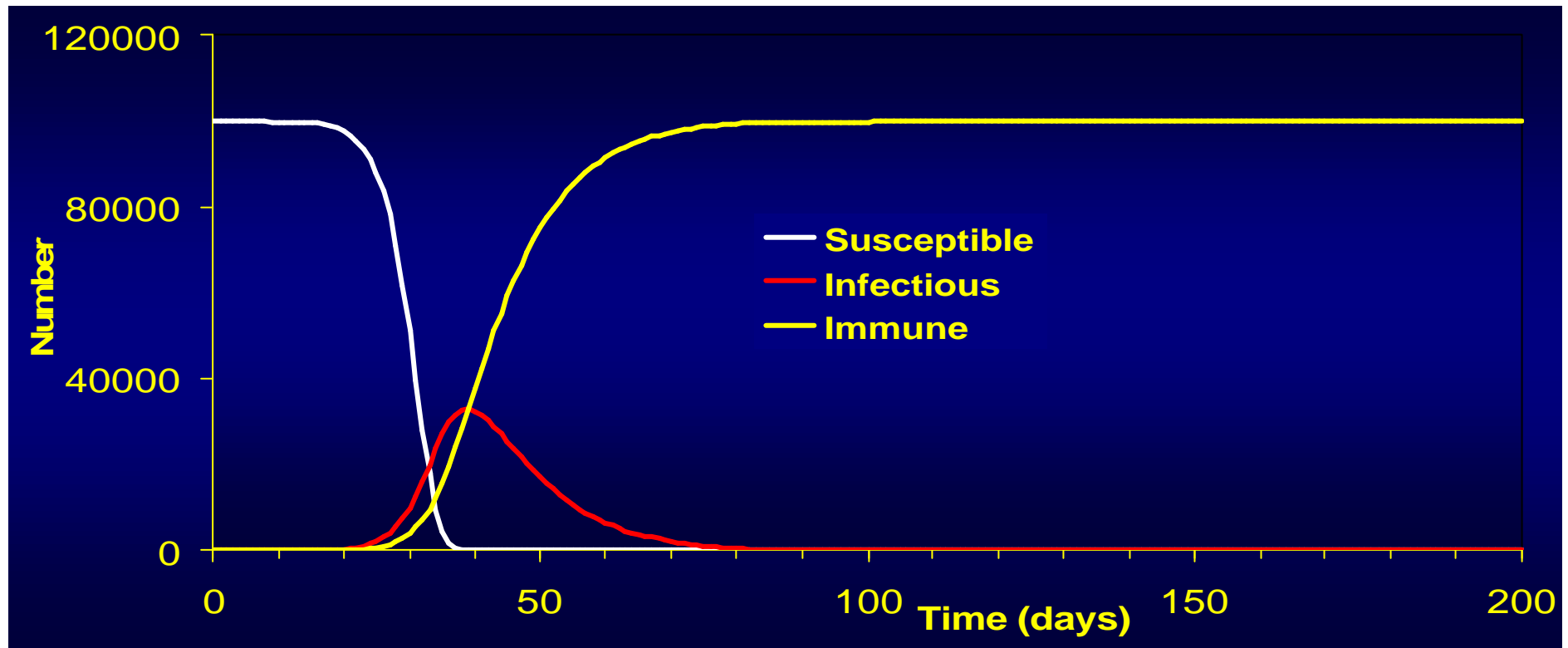
Infectious (I_t)

SI

- $I_{t+1} = S_t * l_t$
- $l_t = \beta * I_t$; $I_{t+1} = S_t * I_t * \beta$

Modèle de transmission de la rougeole

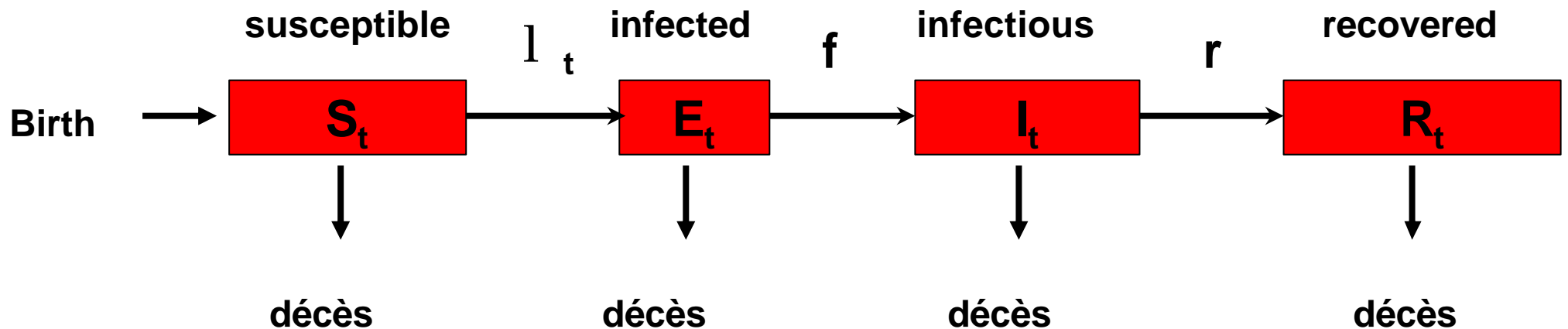
- Model «Susceptible, infEcted, Infectious, Immune»
- Introduce one case in 100 000 susceptible
- closed population
- $R_0 = 16$, latent period = 8 days; infectious period = 7 days



Population ouverte

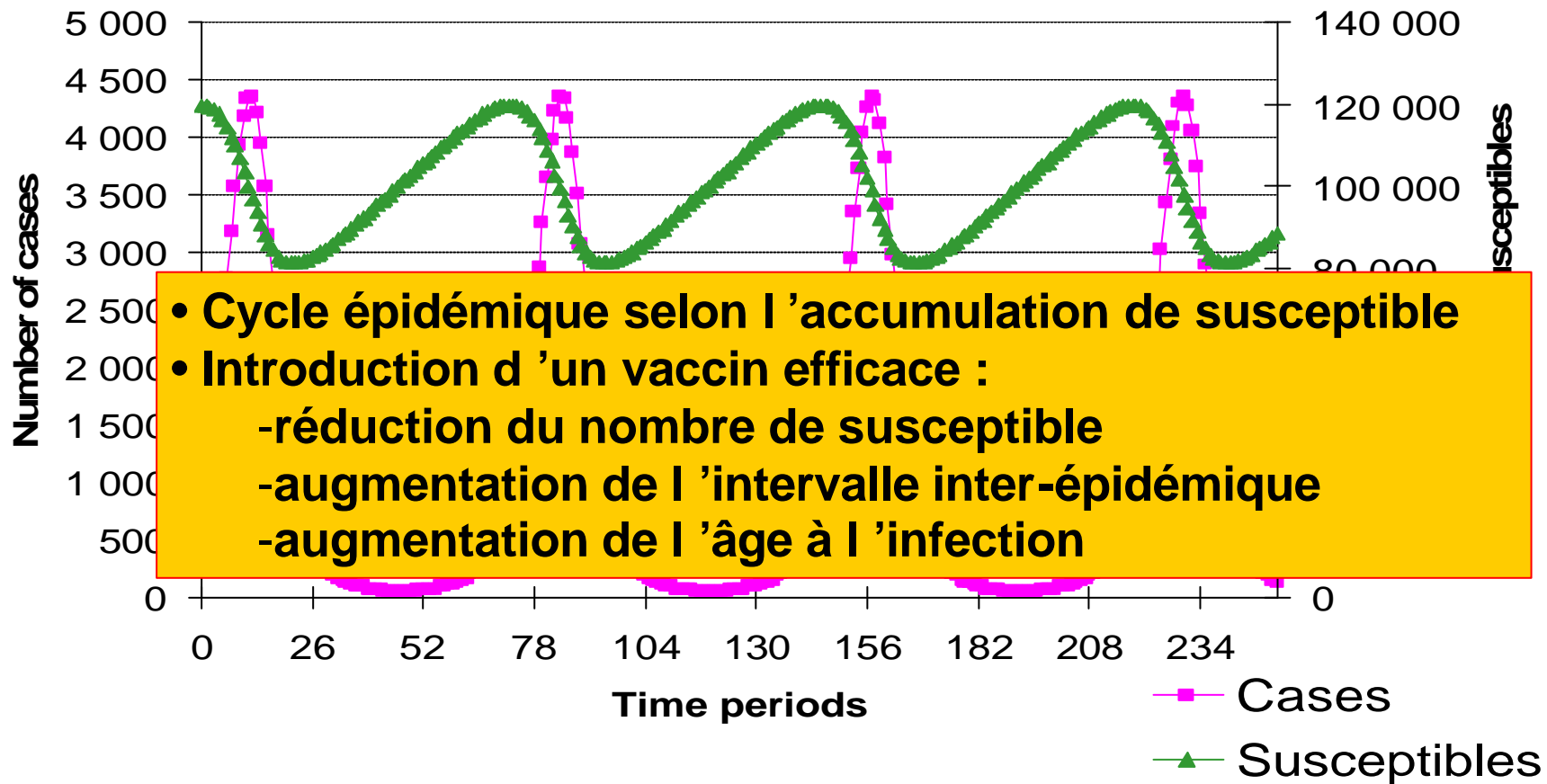
Prendre en compte les sujets susceptibles qui entrent et sortent

- naissance
- décès

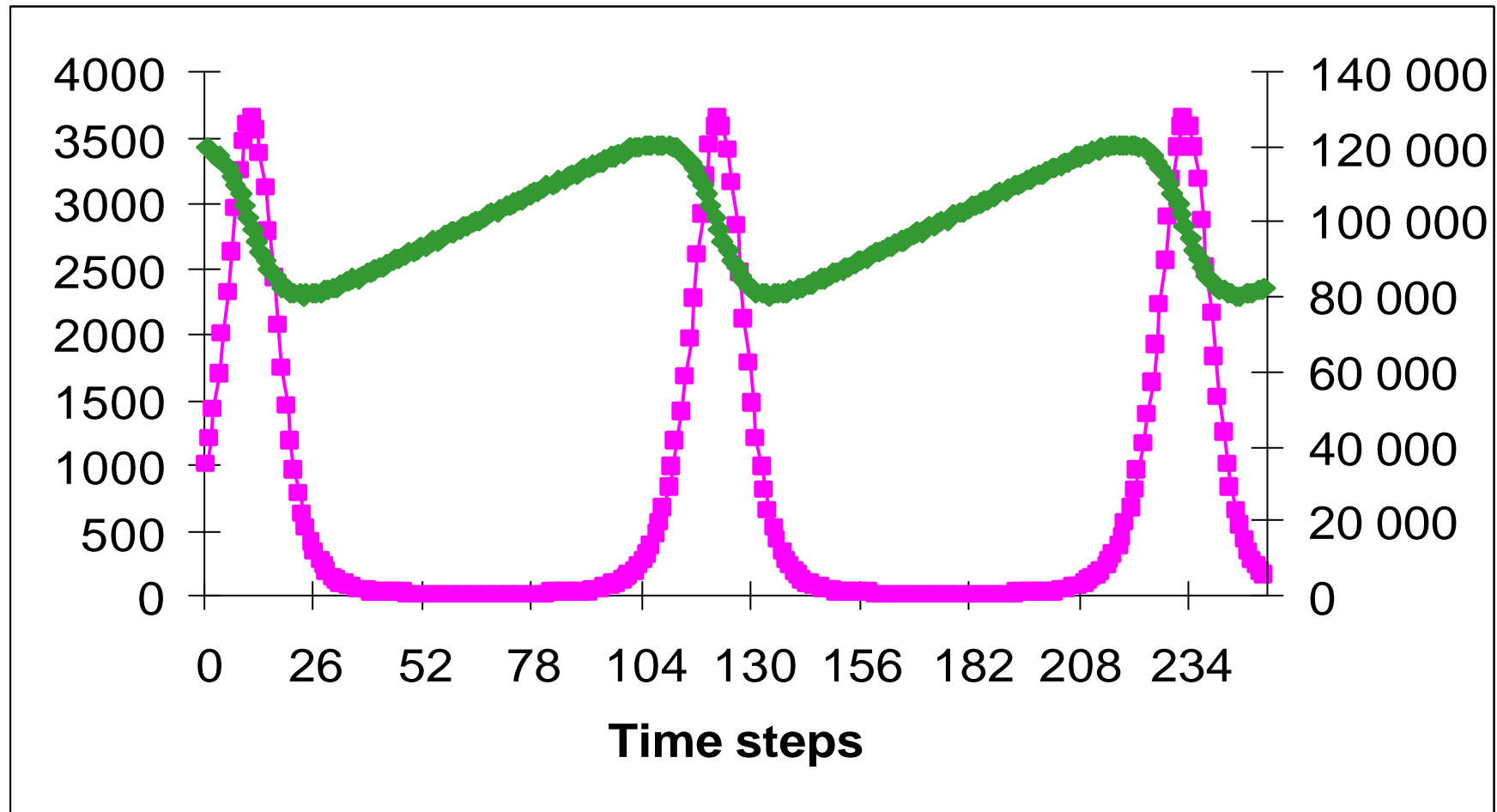


La compétition susceptibles/immuns (décès) va générer des vagues épidémiques successives selon la réintroduction De l'agent et l'importance du R_0

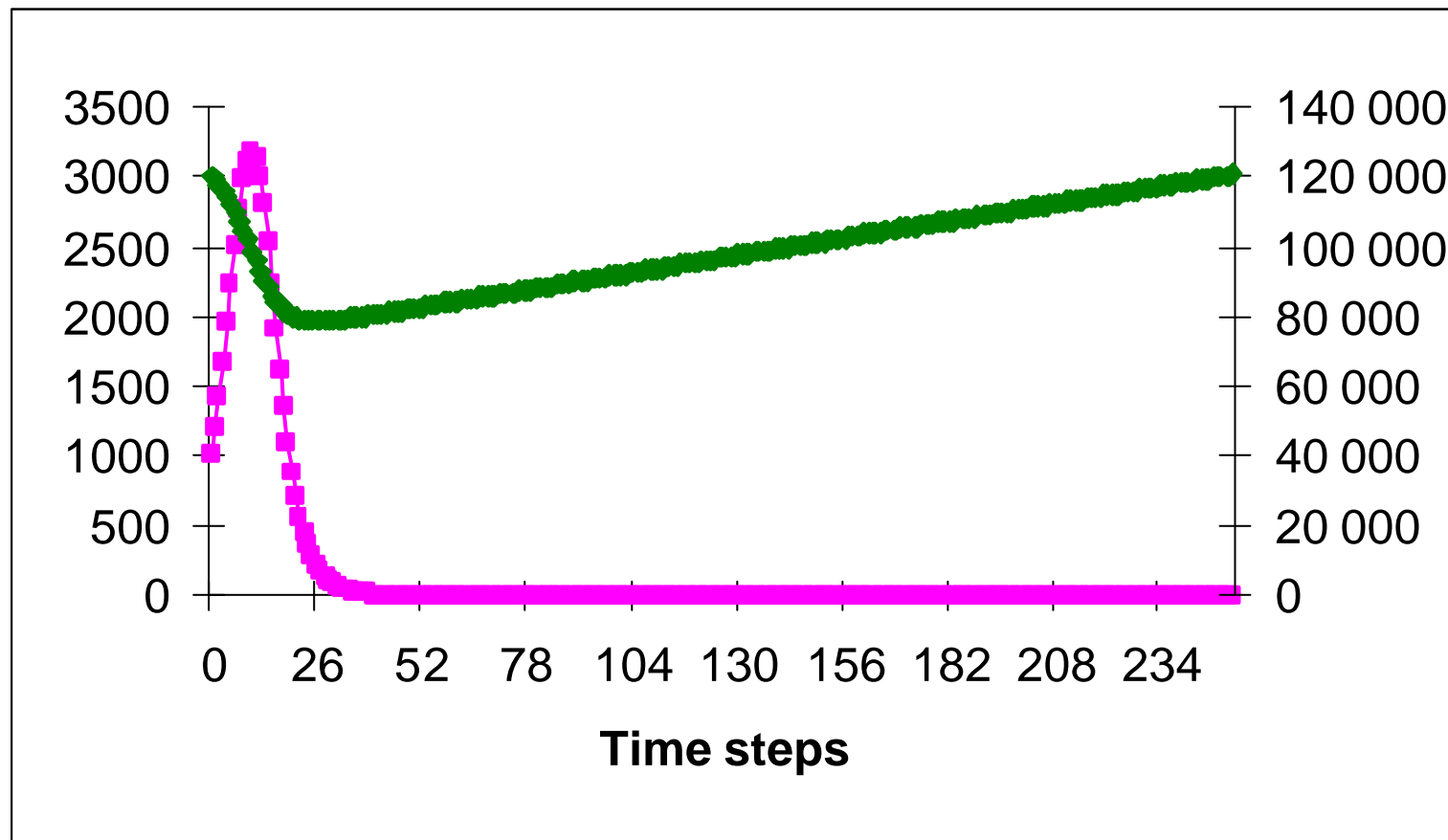
Exemple population ouverte : $R_0 = 10$; $N = 1\,000\,000 + 1\,000$ naissances par an



**Exemple population ouverte : $R_0 = 10$; $N = 1\,000\,000 + 1\,000$ naissances par an +
couverture vaccinale de 50%**



Exemple population ouverte : $R_0 = 10$; $N = 1\,000\,000 + 1\,000$ naissances par an + couverture vaccinale de 90%

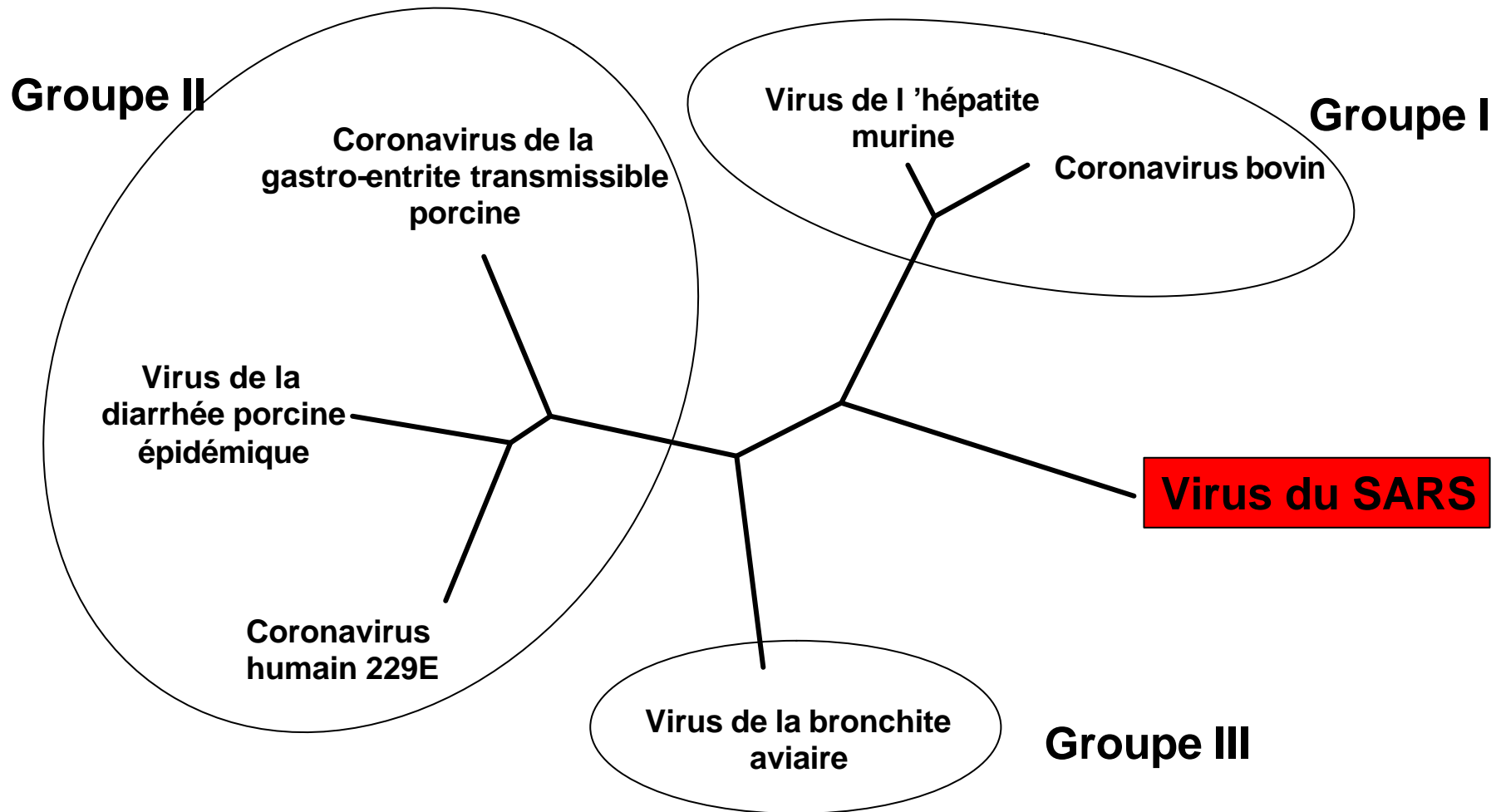


Éléments à prendre en compte

- **Agent/risque connu ou pas**
- **Modèle de transmission**
 - manifestation clinique ou non
 - Incubation et période de latence
 - infections asymptomatiques
 - immunité naturelle durable et efficace
 - R_0 , mode de transmission (gouttelettes vs aérien)
 - taux de contact et de qui avec qui
 - voyages, environnement, lieux de prise en charge (hôpital...)
- **Moyens de de lutte/prévention disponible**
 - test de dépistage/diagnostic
 - traitement efficace
 - moyens de maîtrise de la diffusion et de prévention (vaccination)
- **Existence de recommandations ?**

Analyse phylogénique du virus du SRAS (BNI-1 neighbor-joining method).

Drosten et al. NEJM 2003;04/10/03



Emergence d'un nouvel agent infectieux pathogène

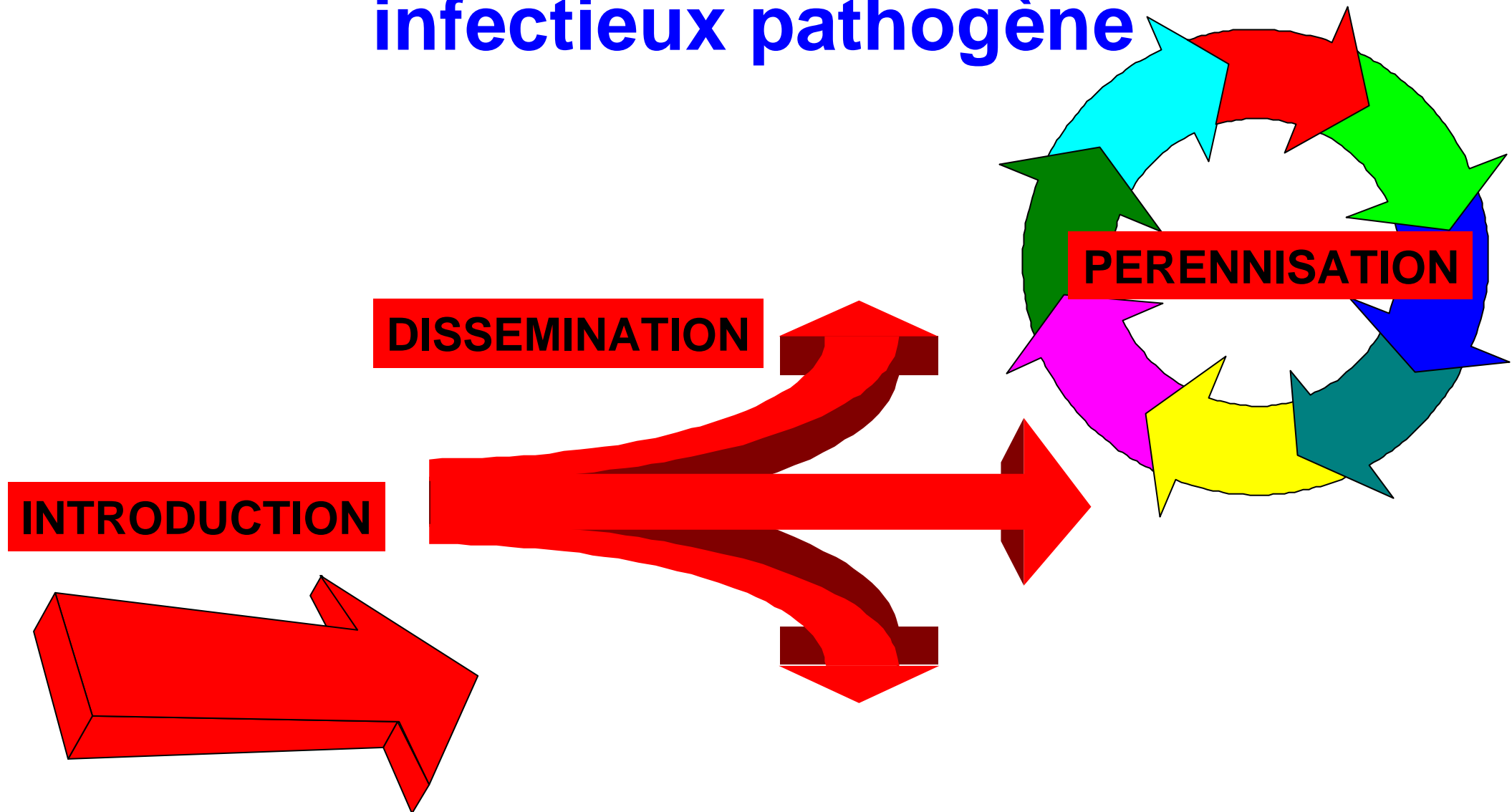
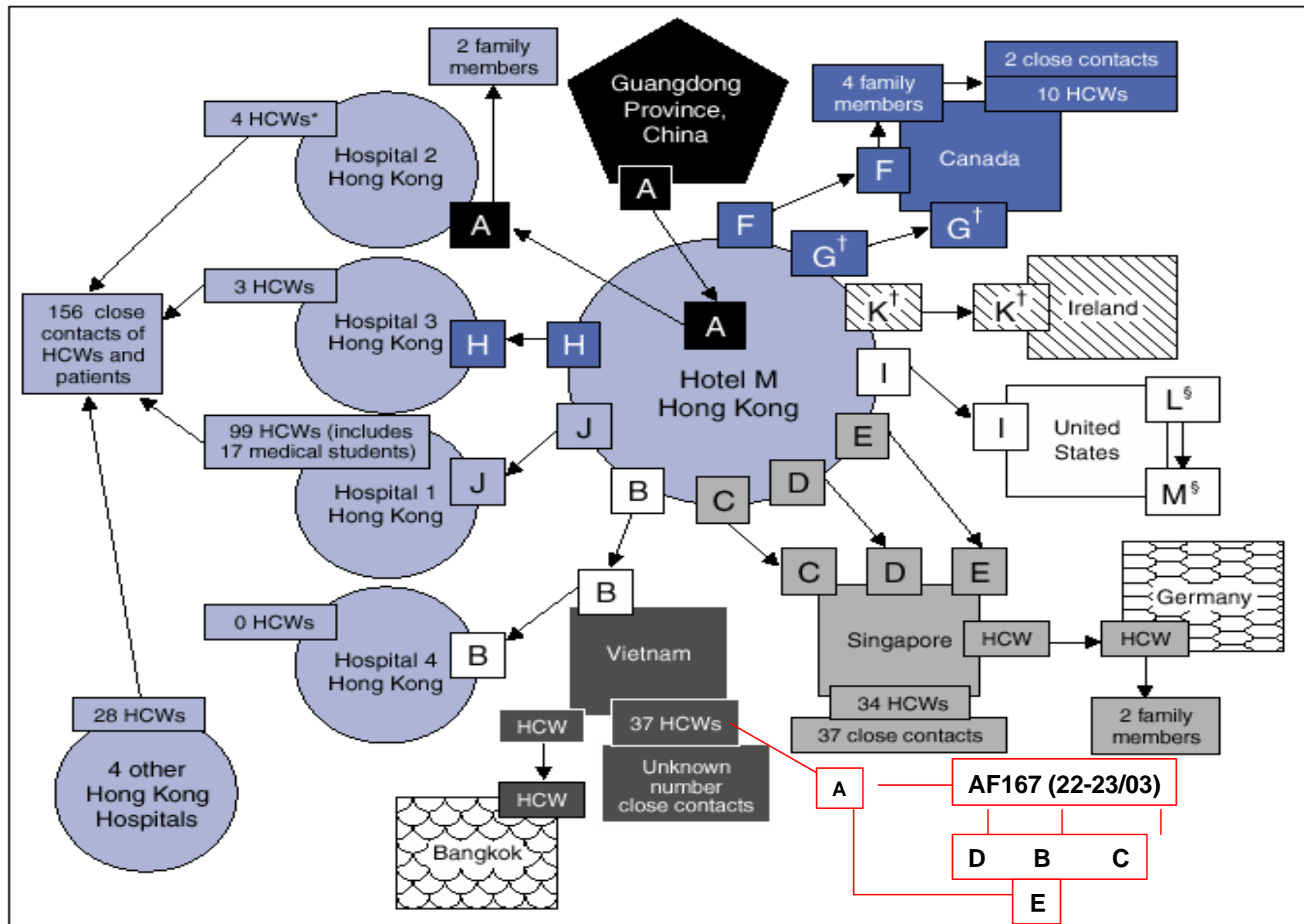


FIGURE 1. Chain of transmission among guests at Hotel M — Hong Kong, 2003



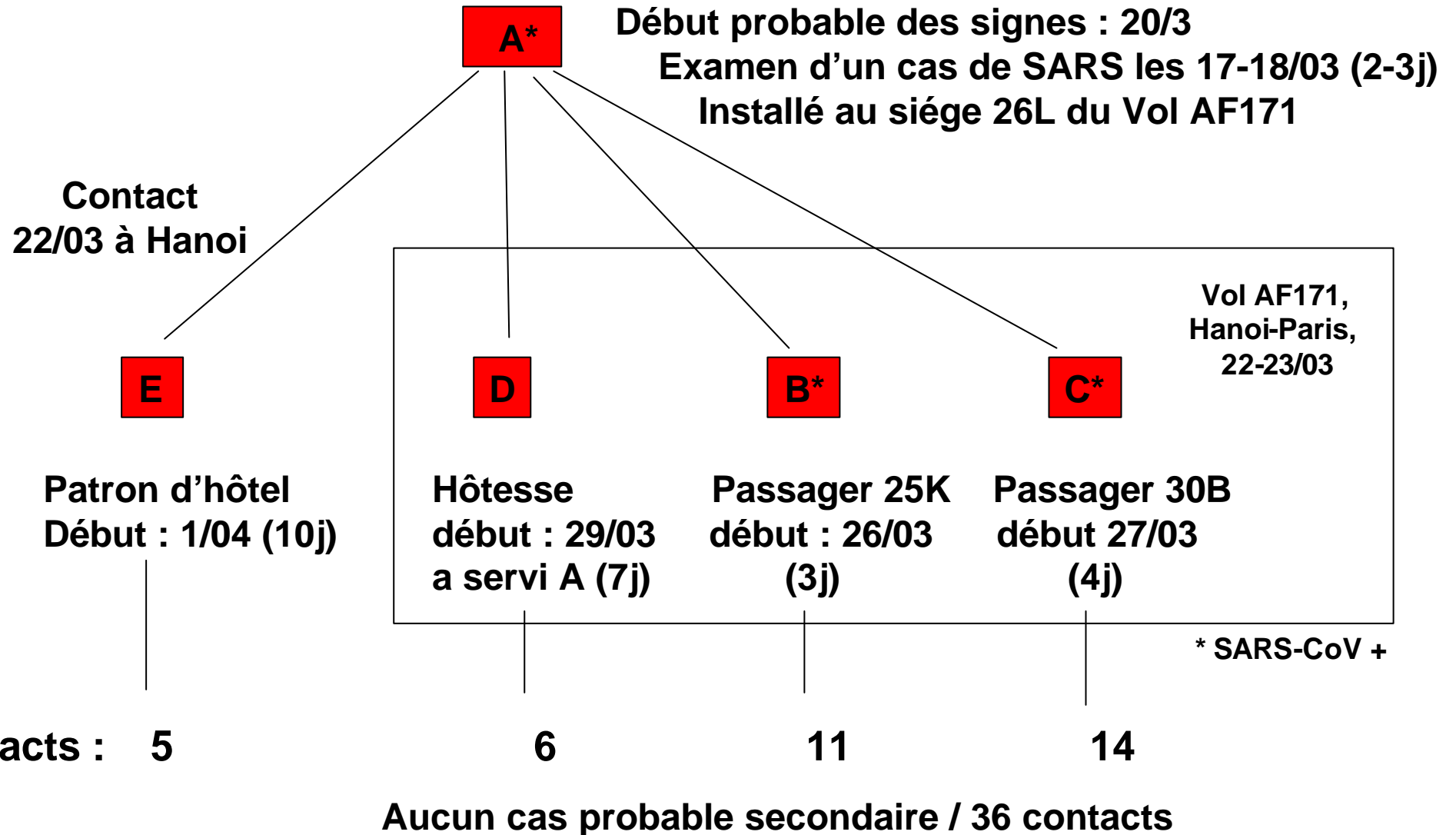
* Health-care workers.

† All guests except G and K stayed on the 9th floor of the hotel. Guest G stayed on the 14th floor, and Guest K stayed on the 11th floor.

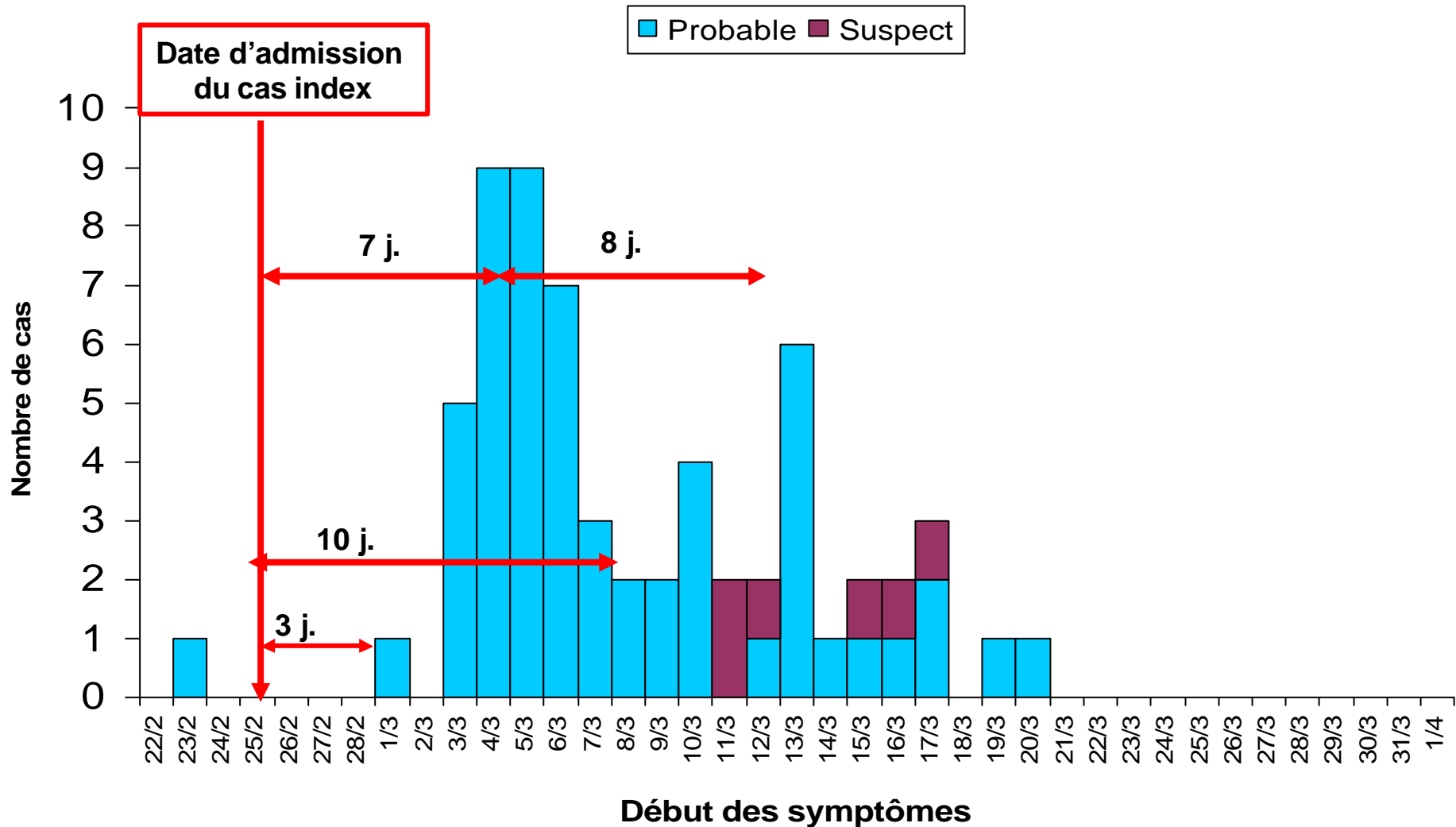
§ Guests L and M (spouses) were not at Hotel M during the same time as index Guest A but were at the hotel during the same times as Guests G, H, and I, who were ill during this period.

Introduction du SRAS en France, mars – avril 2003

Source : Desenclos JC et al. *EID* 2004;10:195-200

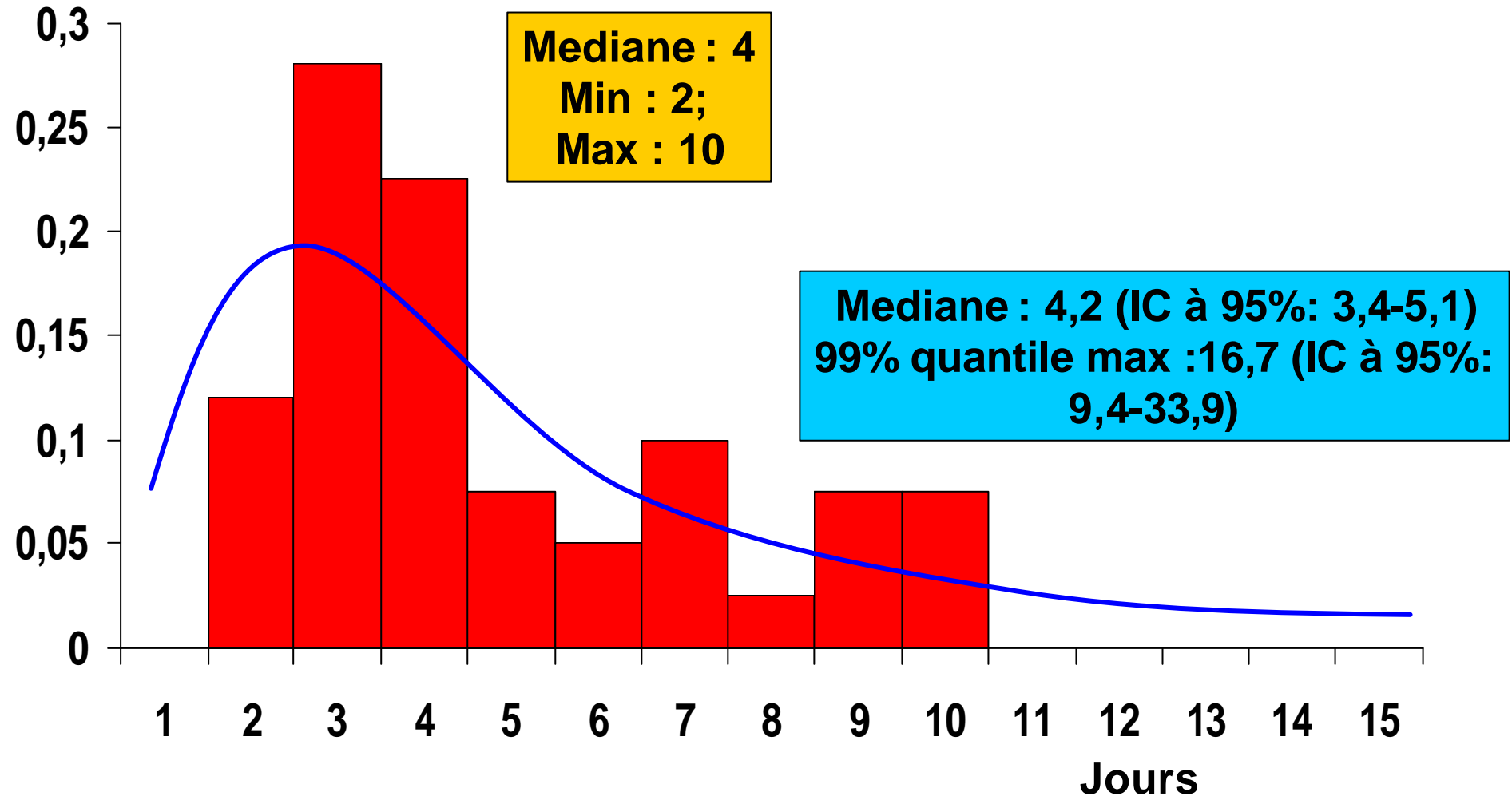


Cas de SRAS (N=63) par date de début des symptômes et durée estimée d'incubation, Hôpital Français, Hanoi, Vietnam, février-mars 2003



Distribution de la période d'incubation observée et modélisée avec un modèle log-logistique, SRAS, Canada (42 cas avec exposition unique)
(Source: Ping Yan, Health Canada)

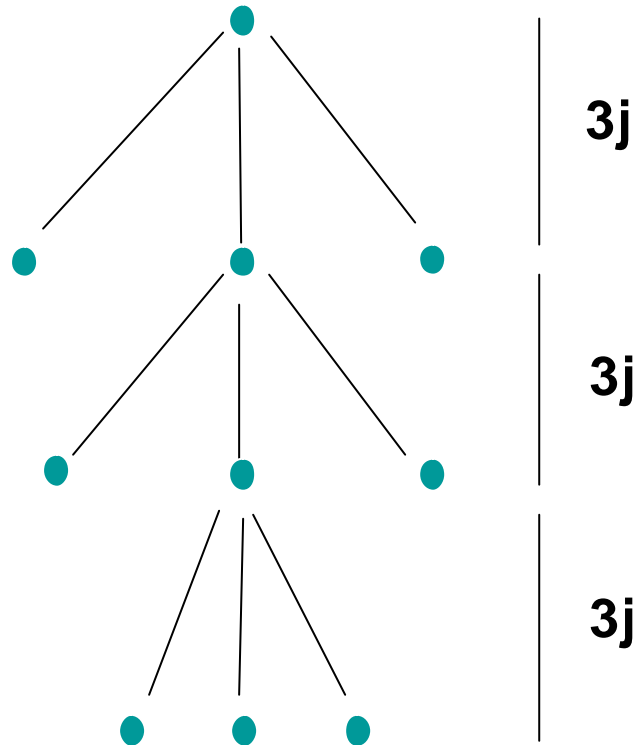
Proportion



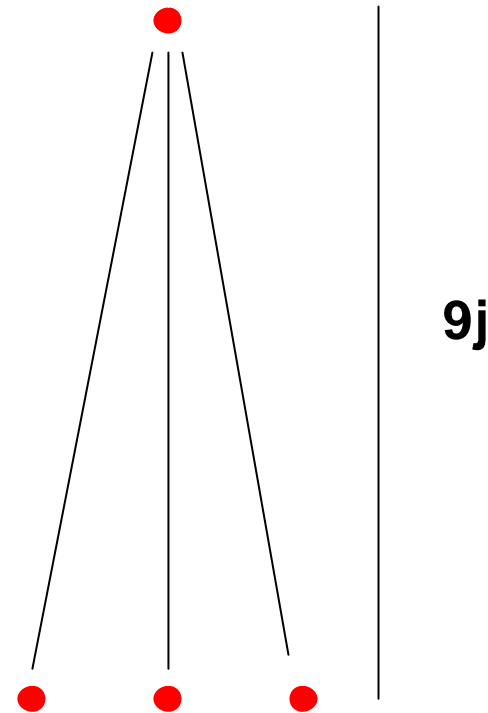
Taux de reproduction (R_0) du SRAS

- **Variabilité : 0 à 300 (« super- spreaders »)**
- **Deux modélisations : (Science, 23 mai 2003)**
 - **modèle « susceptible-latent-infectieux-immun » (SEIR)**
 - **Singapour (Lipsitch et al): $R_0 = 3$**
 - **Hong Kong (Riley et al) : $R_0 = 2,7$**
 - **R_0 moyen sans mesures de lutte et «super spreaders»**
 - **R_0 très sensible :**
 - **au taux de contact entre sujets infectieux et susceptibles**
 - **au délai de détection des cas**
 - **aux mesures d'isolement des cas et quarantaine des contacts**
- **SRAS maîtrisable par mesures collectives**

R_0 (3) et période entre 2 générations de cas (période de latence)

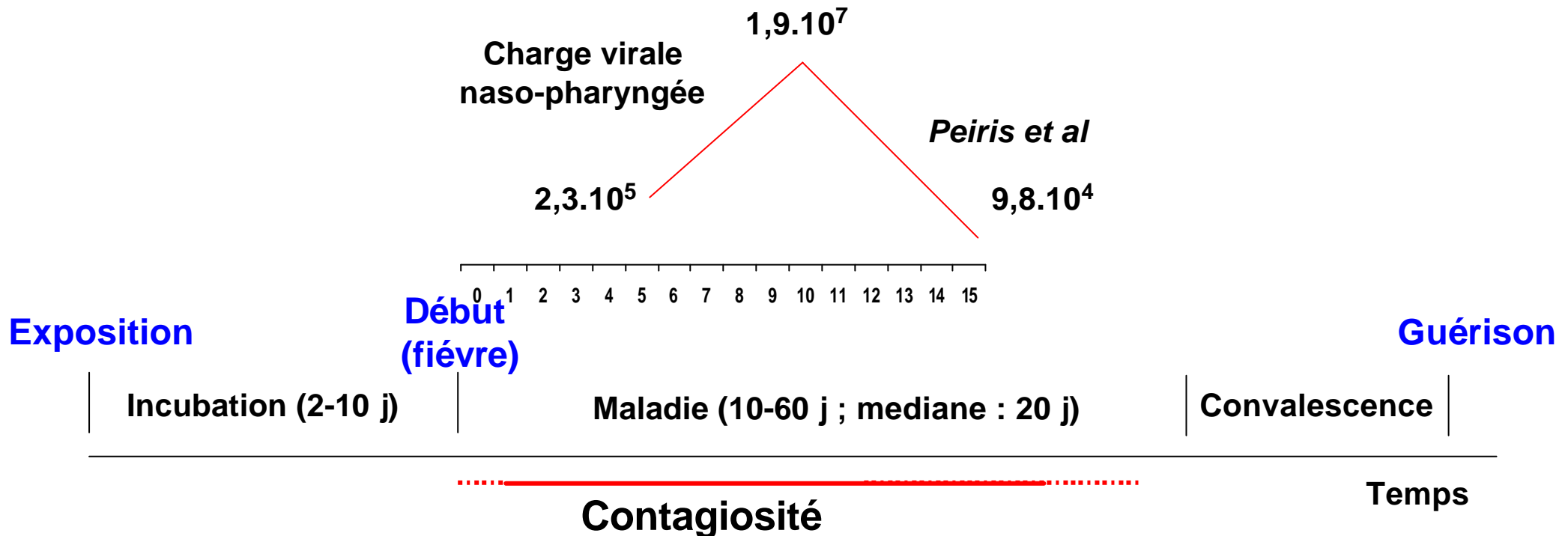


- 4 générations de cas
 - 3 cycles de transmission
- 27 cas (3^3)**



- 2 générations de cas
 - 1 cycle de transmission
- 3 cas**

Histoire de la maladie, charge virale naso-pharyngée et principe du contrôle, SRAS

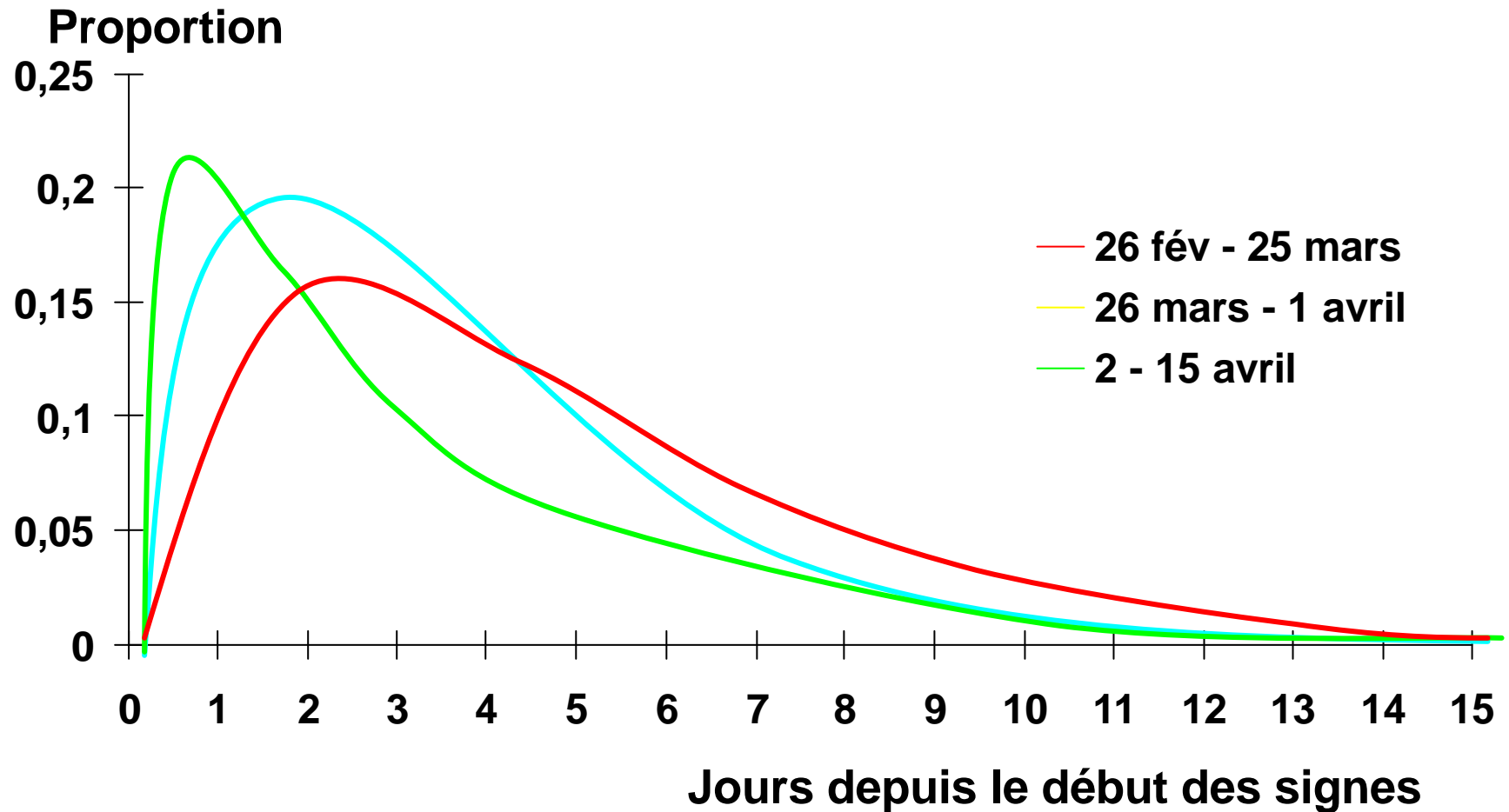


Délai à l'isolement :

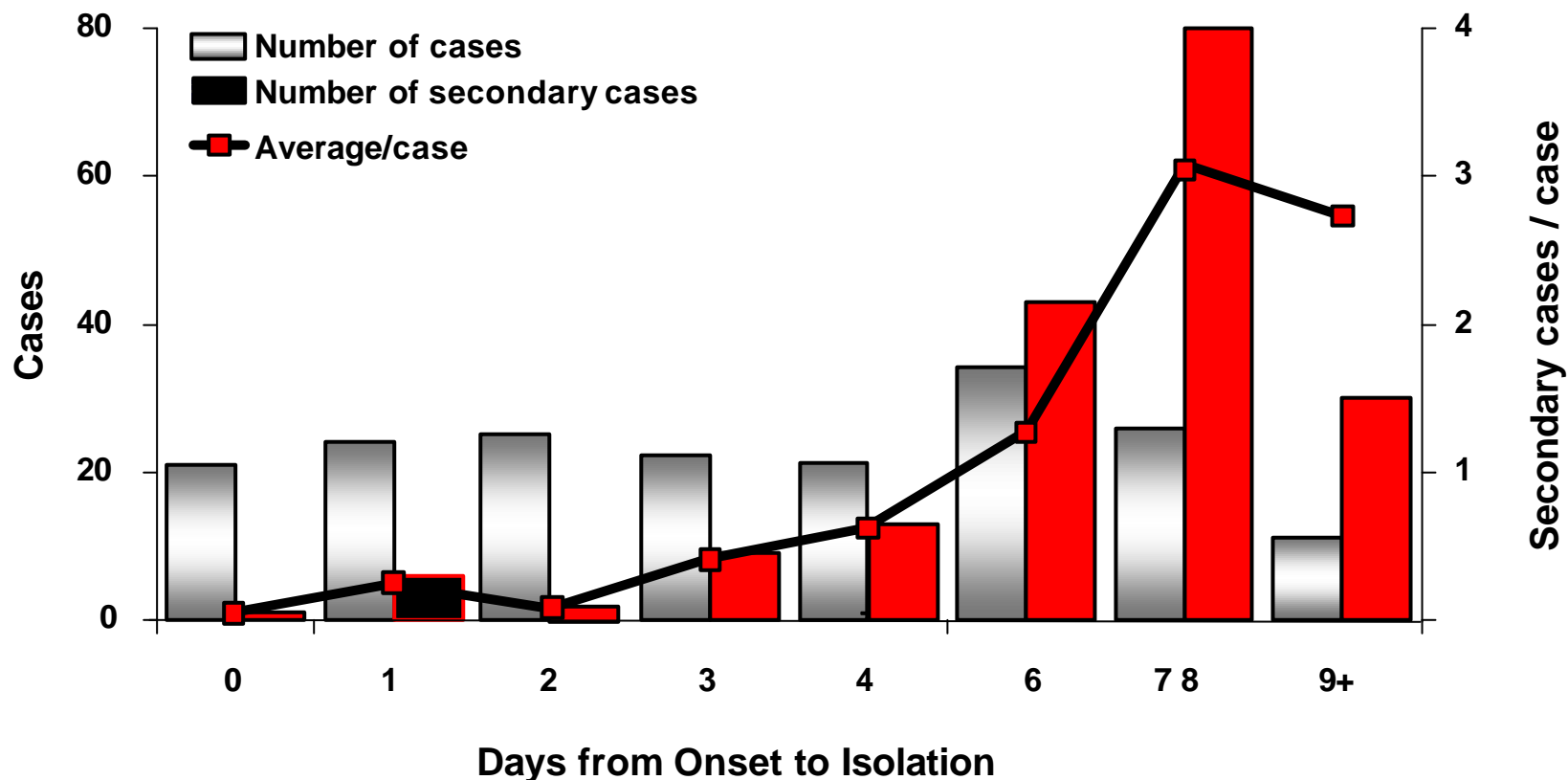
- début des épidémies de Hong-kong, Canada, Vietnam : 5-7 jours
- cas secondaires proportionnels à ce délai
- le faire tendre vers zéro

Distribution du délai entre début des signes et isolement selon la période, SRAS, Hong-Kong

Source : Donnelly et al, Lancet, 2003

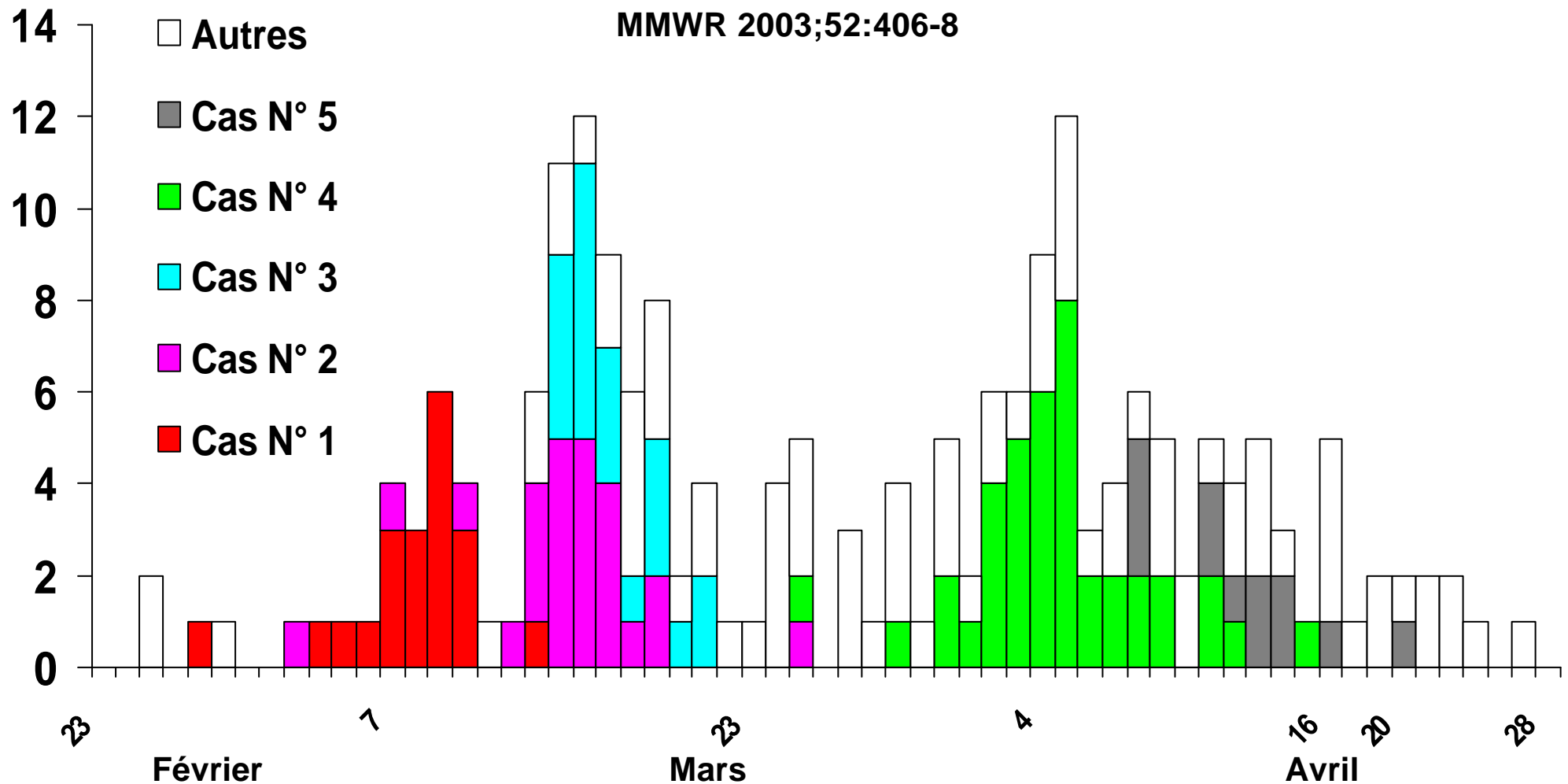


Cas secondaires en fonction de la rapidité d'isolement des patients-source, Singapour, 2003

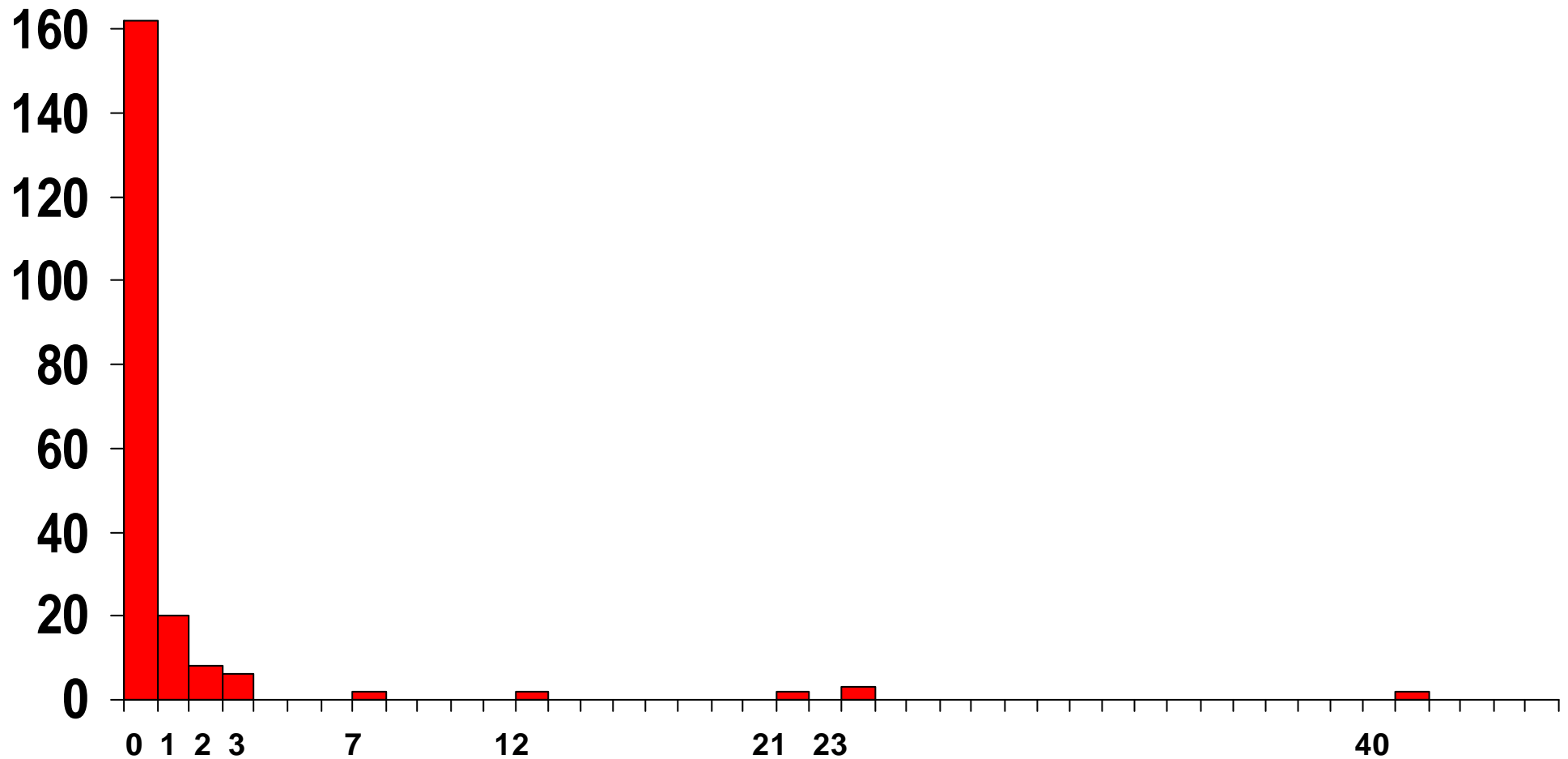


Source : WHO. Consensus document on the epidemiology of SARS (WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11)

Cas de SRAS probable selon la date de début des signes et le patient source de la contamination, Singapour, février-avril, 2003.

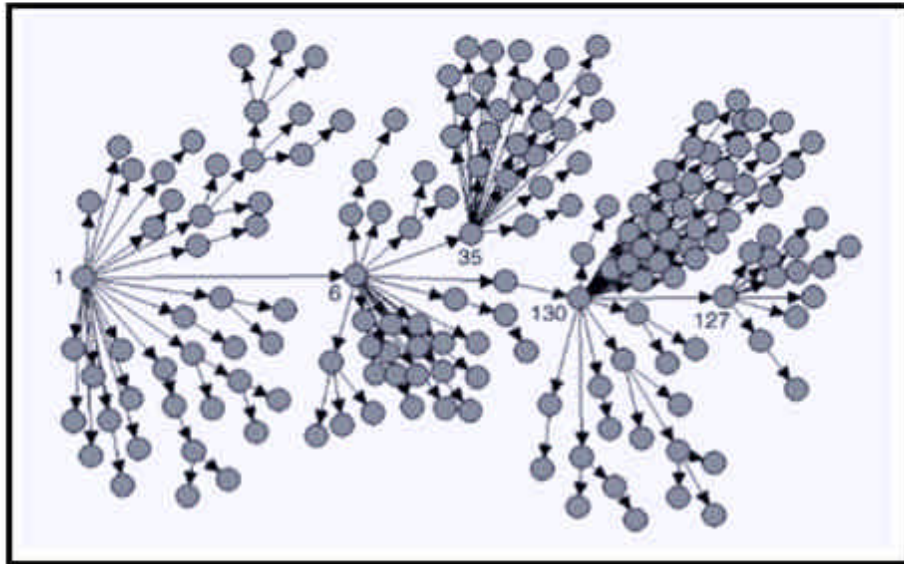


Distribution du nombre de cas secondaires de SRAS à un cas probable de SRAS, Singapour



En l'absence de mesures de contrôle, mais avec les super-contaminateurs....

FIGURE 2. Probable cases of severe acute respiratory syndrome, by reported source of infection* — Singapore, February 25–April 30, 2003



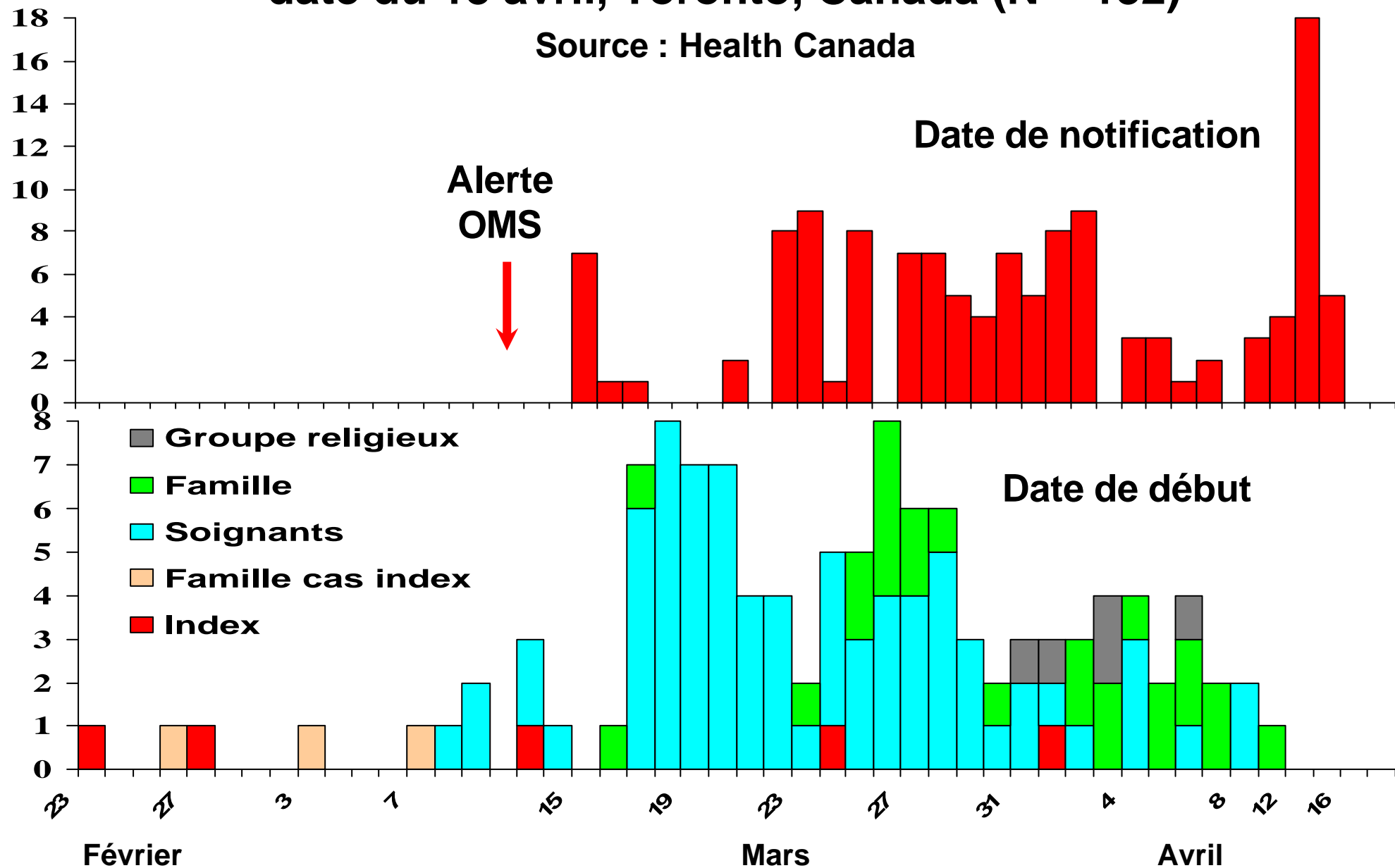
* Patient 1 represents Case 1; Patient 6, Case 2; Patient 35, Case 3; Patient 130, Case 4; and Patient 127, Case 5. Excludes 22 cases with either no or poorly defined direct contacts or who were cases translocated to Singapore and the seven contacts of one of these cases.

Reference: Bogatti SP. Netdraw 1.0 Network Visualization Software. Harvard, Massachusetts: Analytic Technologies, 2002.

- **Cas initial ayant infecté un grand nombre de personnes**
 - excrétion importante
 - virulence particulière d'une souche virale ?
- **Rares**
 - la majorité des cas ne transmettrait pas le virus (Singapour : 81%)

Cas de SRAS selon date de notification et du début des signes à la date du 18 avril, Toronto, Canada (N = 132)

Source : Health Canada



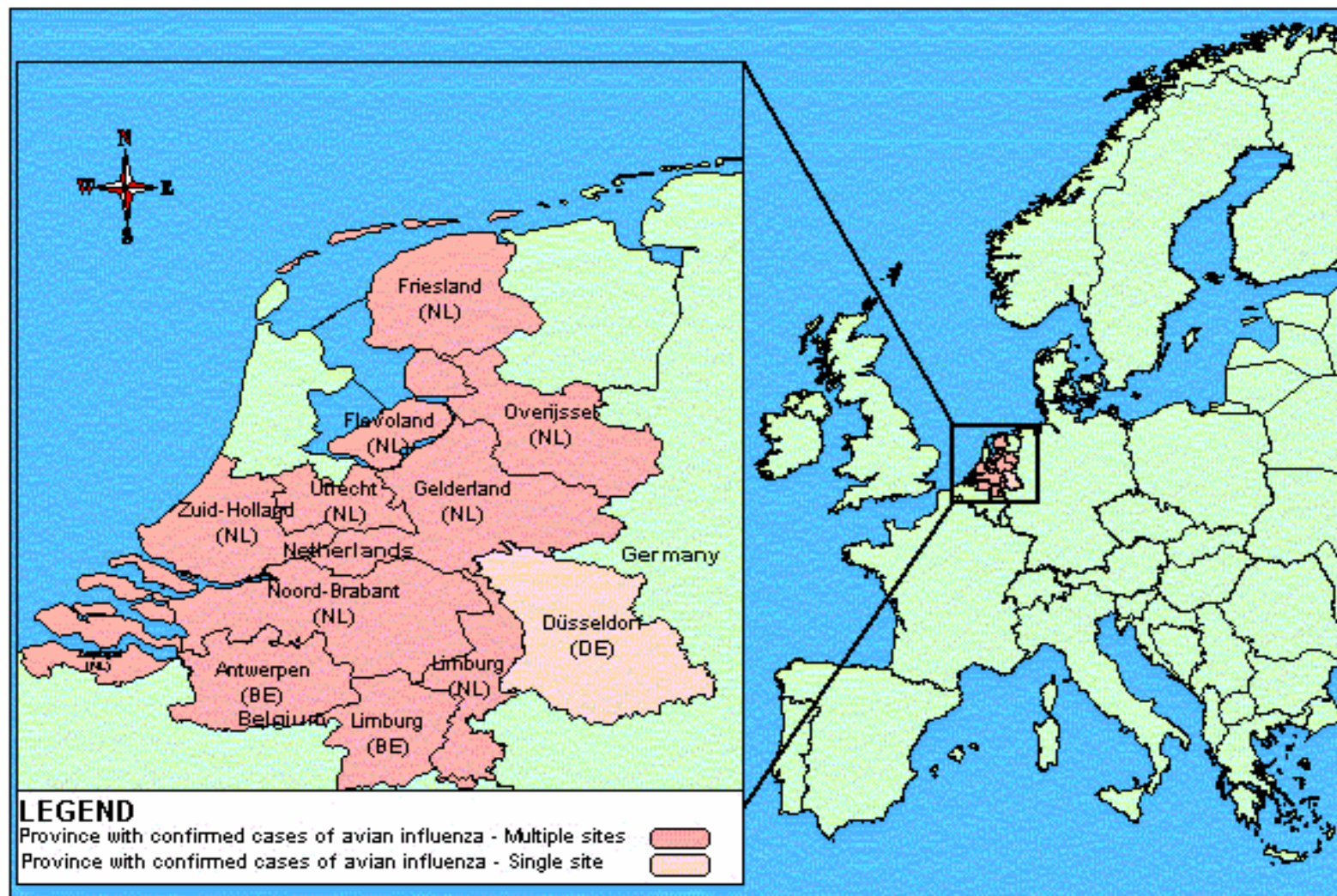
Modes de transmission

- **Gouttelettes pharyngées principalement**
 - contact rapproché
 - Contacts proches
 - Soignants
- **Aérien (aérosol)**
 - rare
 - Amoy Garden
 - aérosol médicaux
 - avion ?
- **Spéculatifs**
 - par contact direct (toucher)
 - environnement

Grippe aviaire en Hollande !

- **Epidémie de peste aviaire (H7N7)**
 - 255 foyers recensés et 30 10⁶ poulets abattus
 - Foyers secondaires en Belgique et Allemagne
- **Epidémie de conjonctivite et syndromes grippaux chez les contact des foyers de volailles touchés**
 - RT-PCR des virus humains : H7N7
 - séquençage: identité virus aviaire et humain
 - décès d'un vétérinaire (pas de prophylaxie)
 - trois cas humains par transmission secondaire
- **Pic de transmission de grippe humaine (H3N2) concomitante**

Régions touchées par la peste aviaire, Hollande, Belgique et Allemagne, mai 2003.



Source : Eurosurveillance

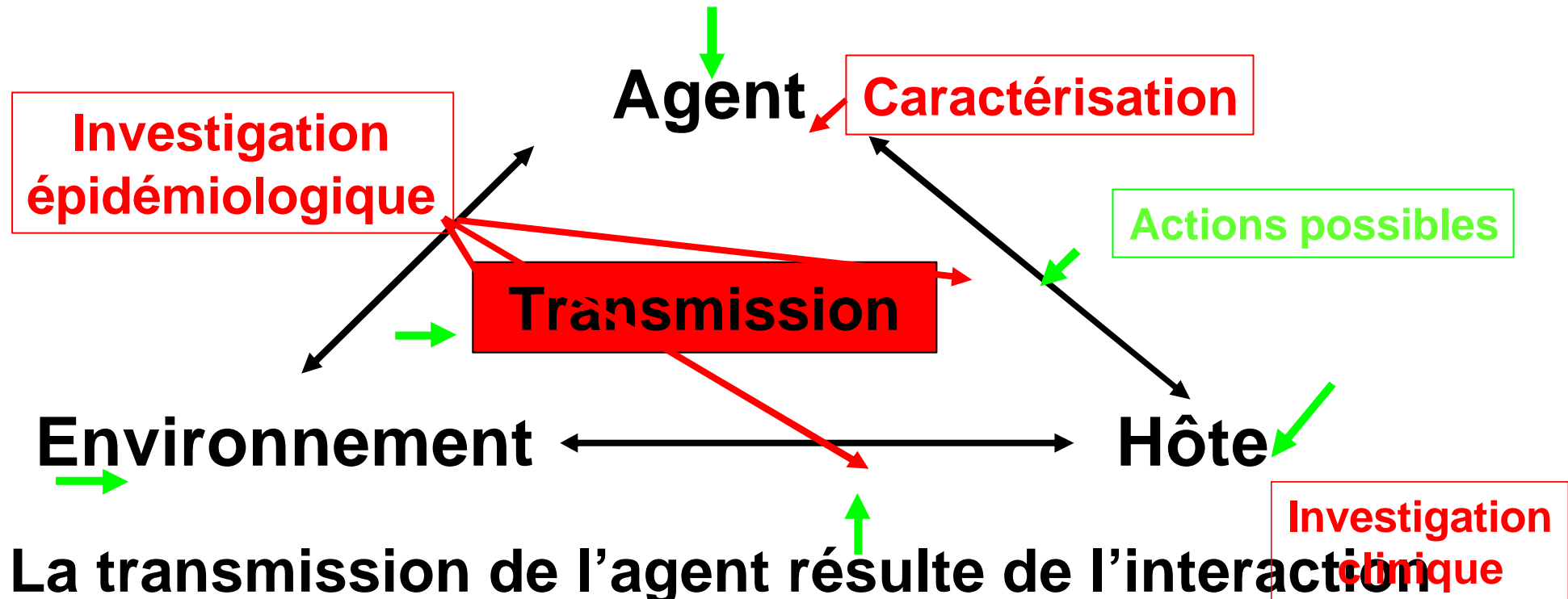
Cas de conjonctivite et de syndromes grippaux selon les résultats virologiques chez les personnes en contact avec les foyers de pestes aviaires suspectés ou confirmés au Pays Bas.

Source : RIVM, Eurosurveillance 2003;7(18)

Laboratory results	Conjunctivitis only	Conjunctivitis and ILI	Conjunctivitis total	ILI only	Other	Grand total
Negative						90
A/H3 positive						6
A/H7 positive						32
Positive (not typed)						15
Subtotal						93
No samples available						39
Grand total	226	40	266	23	43	332

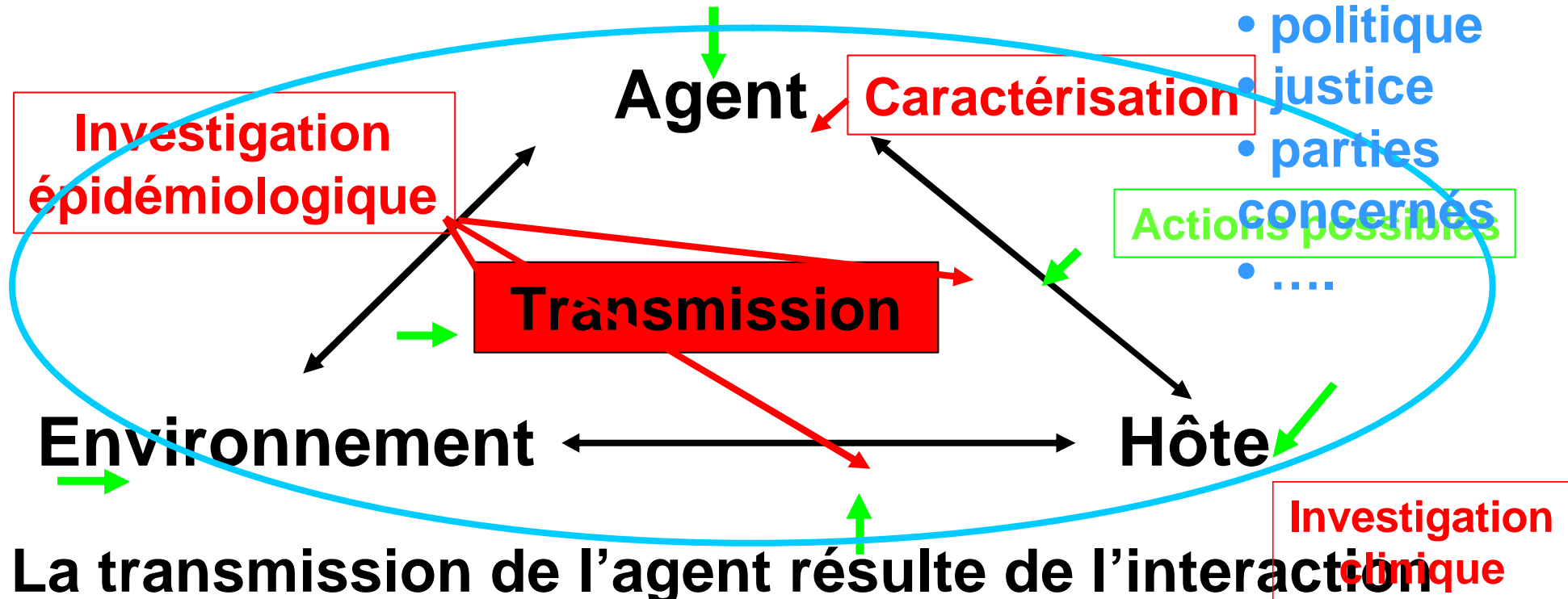
- Cas chez les contacts de foyers aviaires
 - 266 (88,1%) conjonctivites
 - 63 (19,9%) syndromes grippaux
- Trois cas secondaires à des cas humains
- $R_0 = 3/332 = 0,01$
- Décès d'un vétérinaire exposé

Interaction entre l'agent, l'hôte et l'environnement



- La transmission de l'agent résulte de l'interaction entre ces éléments fondamentaux
- Ces 3 éléments évoluent ainsi que leur l'interaction

Interaction entre l'agent, l'hôte et l'environnement



- La transmission de l'agent résulte de l'interaction entre ces éléments fondamentaux
- Ces 3 éléments évoluent ainsi que leur l'interaction