



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—



Philippe Sansonetti
Microbiologie et maladies infectieuses



EHESP
Rennes Sorbonne Paris Cité

L'émergence des grippe

Antoine Flahault

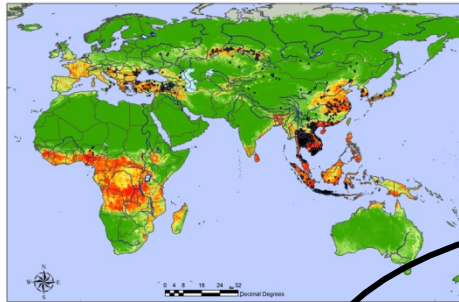
Conflits d'intérêts :

- directs = aucun

- indirects = un membre de sa famille salarié du LEEM depuis 1994 (les entreprises du médicament)

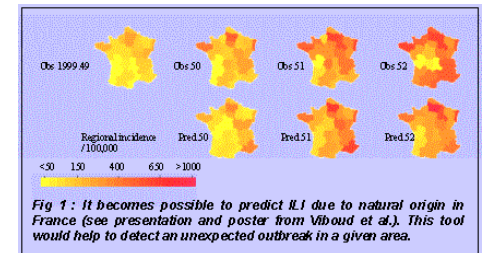
Modèle = miroir simplifié de la réalité

Modèle = « planche à dessin »



Réalité

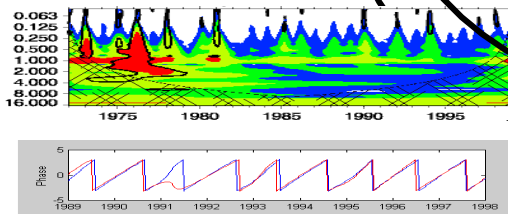
validation



Observation

Compréhension
Détection
Prévision ?

calibration



Modèle

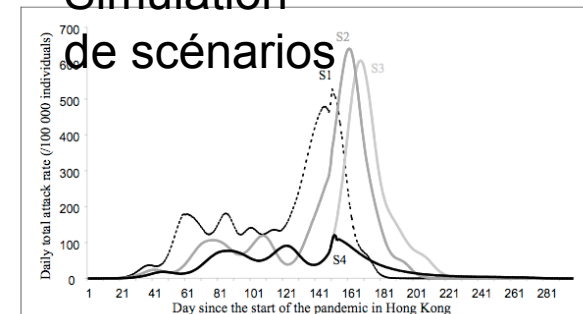
$$\frac{dX}{dt} = -\lambda XY/N$$

$$\frac{dY}{dt} = \lambda XY/N - \gamma Y$$

$$\frac{dZ}{dt} = \gamma Y$$

Simulation

de scénarios





comprendre/détecter

Théorie mathématique des épidémies

un modèle compartimental simple



1927 : Kermack & McKendrick

Le théorème du seuil

R_0

taux de reproduction de base

$$R_0 = \beta cd > 1$$

épidémie

β

probabilité de transmission

c

nombre de contacts par unité de t

d

durée de la période contagieuse

$$T_d = \frac{d \cdot \ln(2)}{R_0 - 1}$$

temps de doublement

R_0 : Détection des épidémies

Exemple de la grippe (réseau Sentinelles, France)

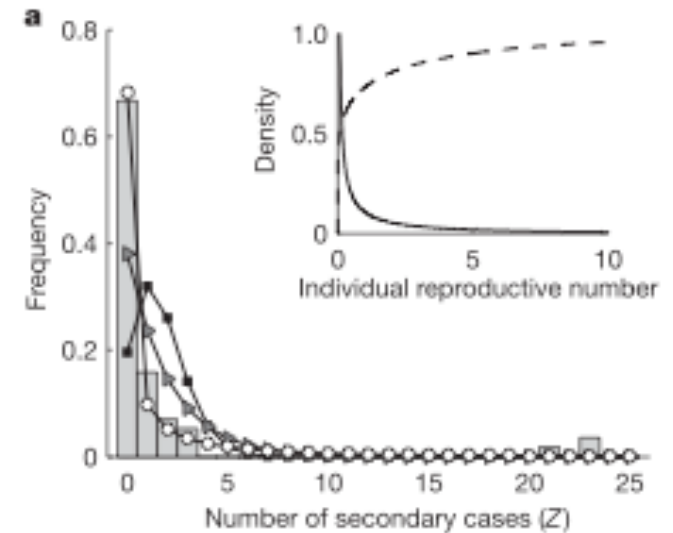
$$d = 4j$$

$$T_d = \frac{d \cdot \text{Ln}(2)}{R_0 - 1} = 3j \Rightarrow R_0 = \frac{d \cdot \text{Ln}(2) + T_d}{T_d} \approx 2$$

**Doublement d'incidence en trois jours =>
 $R_0 > 1 \Leftrightarrow$ épidémie sur le territoire national**

R_0 : « Une échelle de Richter » pour les maladies transmissibles ?

Rougeole	$R_0 = 15 \text{ à } 20$
Grippe	$R_0 = 1,4 \text{ à } 2$
Varirole	$R_0 = 3$
SRAS	$R_0 = 2$
Hépatite B	
-Groupes à haut risque	$R_0 = 4 \text{ à } 8,8$
-Population générale	$R_0 = 1,1$



R_0 du SRAS à Singapour (Lloyd-Smith, 2005)

Stratégies vaccinales et immunité grégaire

- quelle proportion de la population faut-il immuniser pour bloquer le déclenchement d'une épidémie ?

$$p > (1 - 1/R_0)$$

Pour la rougeole	(R0 = 15-20)	$p = 93-95\%$
Pour la grippe	(R0 = 2-4)	$p = 50-75\%$
Pour l'hépatite B		
- chez les ind. à ht risque	(R0 = 4)	$p = 75\%$
- chez les ind. à faible risque	(R0 = 1,1)	$p = 10\%$
- Milieux à très haut risque	(R0 = 8,8)	$p = 89\%$

Modèles individus centrés

Vol 437|8 September 2005|doi:10.1038/nature04017

nature

ARTICLES

Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia

Neil M. Ferguson^{1,2}, Derek A.T. Cummings³, Simon Cauchemez⁴, Christophe Fraser¹, Steven Riley⁵, Aronrag Meeyai¹, Sopon Iamsirithaworn⁶ & Donald S. Burke³

Highly pathogenic H5N1 influenza A viruses are now endemic in avian populations in Southeast Asia, and human cases continue to accumulate. Although currently incapable of sustained human-to-human transmission, H5N1 represents a serious pandemic threat owing to the risk of a mutation or reassortment generating a virus with increased transmissibility. Identifying public health interventions that might be able to halt a pandemic in its earliest stages is therefore a priority. Here we use a simulation model of influenza transmission in Southeast Asia to evaluate the potential effectiveness of targeted mass prophylactic use of antiviral drugs as a containment strategy. Other interventions aimed at reducing population contact rates are also examined as reinforcements to an antiviral-based containment policy. We show that elimination of a nascent pandemic may be feasible using a combination of geographically targeted prophylaxis and social distancing measures, if the basic reproduction number of the new virus is below 1.8. We predict that a stockpile of 3 million courses of antiviral drugs should be sufficient for elimination. Policy effectiveness depends critically on how quickly clinical cases are diagnosed and the speed with which antiviral drugs can be distributed.

Le travail de Ferguson et coll. : la plus grande simulation sur ordinateur jamais publiée

- Simulation d'une population de 85 millions de personnes en Thaïlande
- 10 ordinateurs haute capacité en parallèle
- > 1 mois de temps d'ordinateur

Contrôle et prévention d'une future pandémie de grippe

Taux de reproduction de base

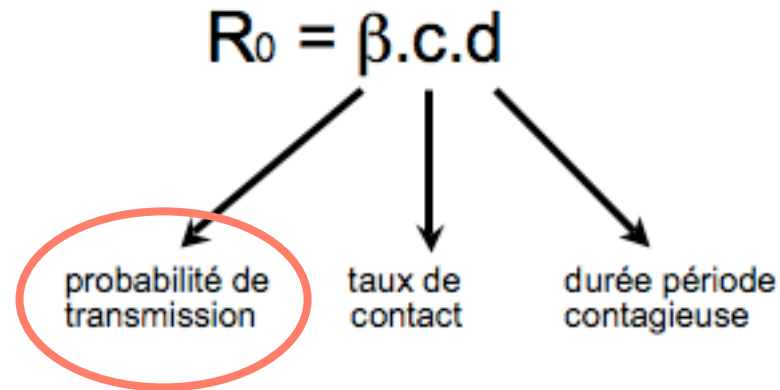
$$R_0 = \beta \cdot c \cdot d$$

probabilité de
transmission

taux de durée période
contact

contagieuse

Théorème du seuil, pandémie : $R_0 > 1$



Antiviraux (curatifs, préventifs)

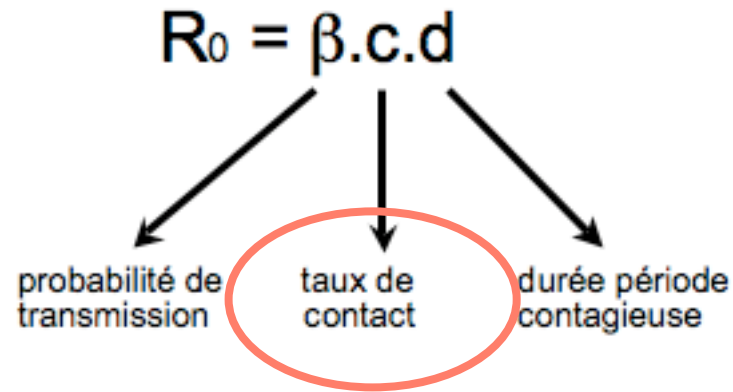
Résistances, associations d'antiviraux

Vaccins

Masques de protection

Lavage des mains

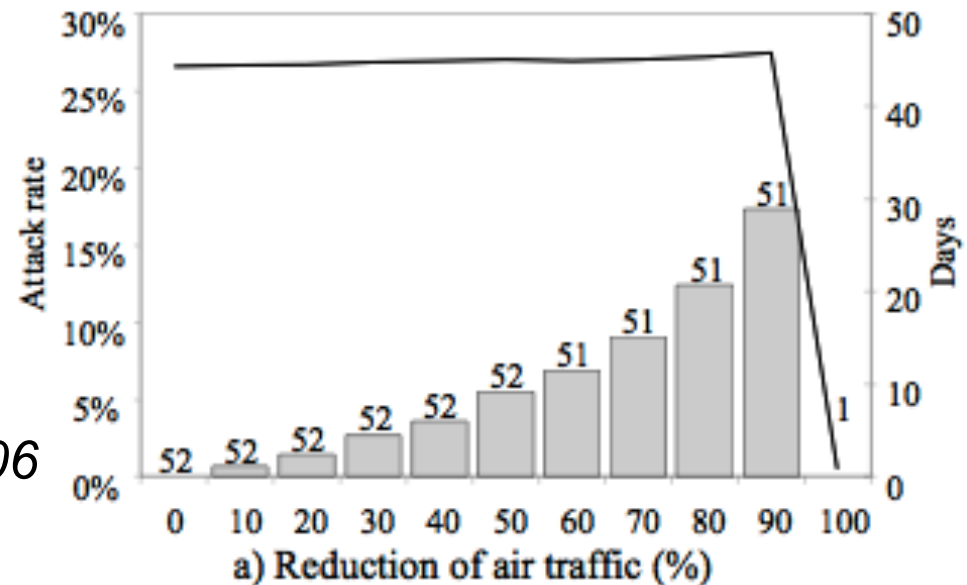
- vers un concept de recherche clinique rapide et réactive ?



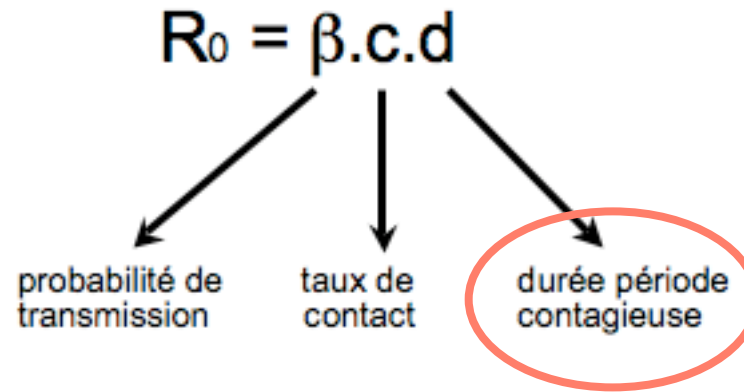
Augmenter la « distance sociale »

- Isolement des malades
- Fermeture des crèches, écoles, universités
- Réduction des mouvements de population

Fig. 2.

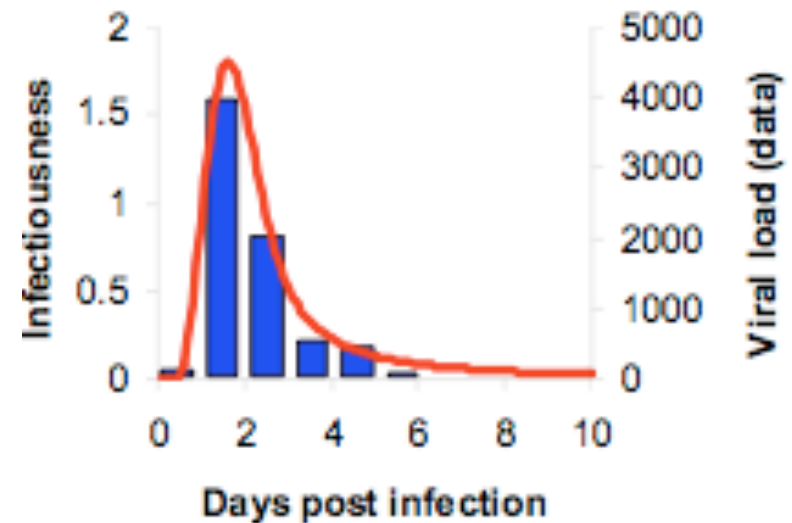


Flahault A et coll, Vaccine 2006



Diminuer la durée de la période contagieuse

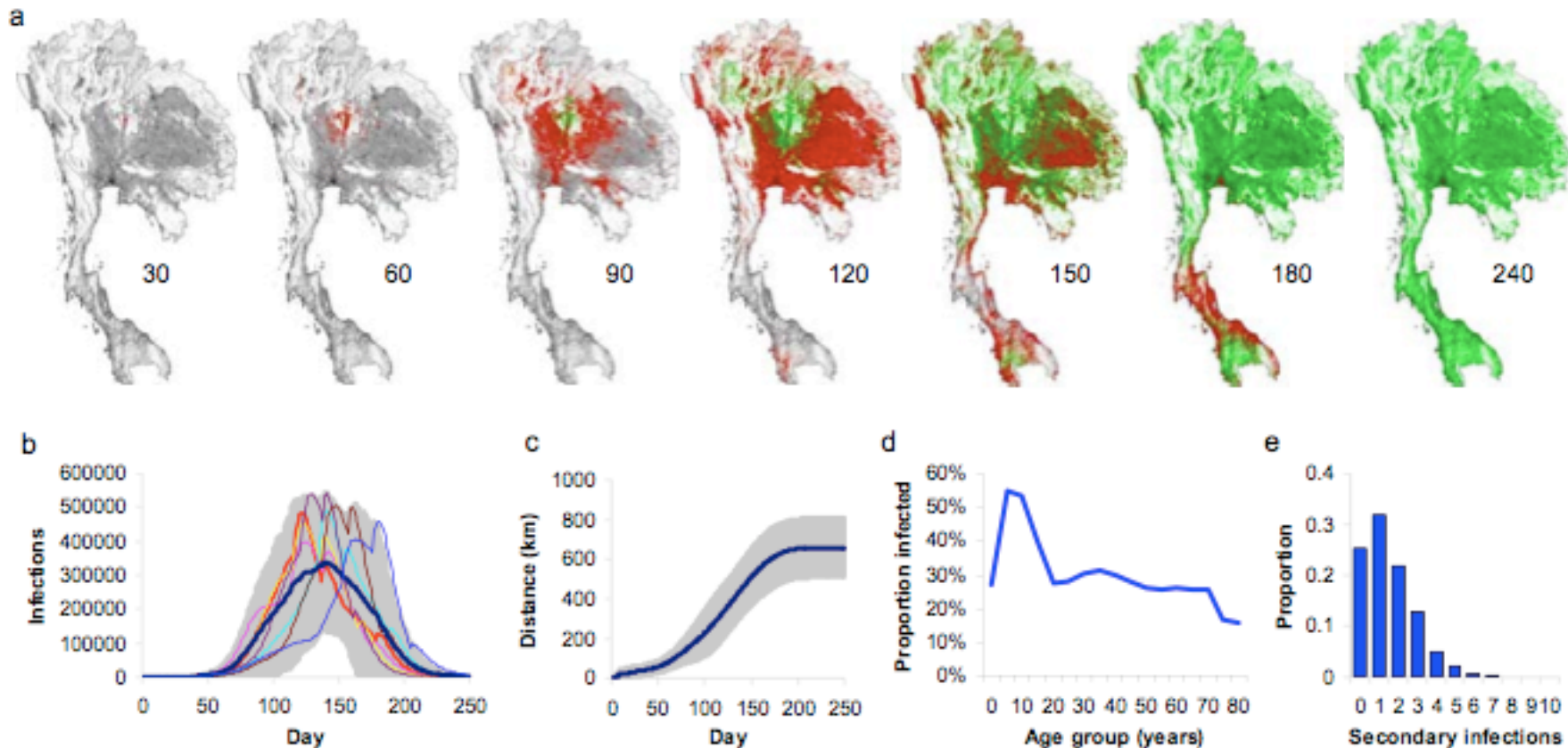
- Antiviraux
- Médicaments à visée symptomatique
- Mais déjà : connaître la durée de la période contagieuse : 4 -> 2,6 j



Cauchemez S, *Stat Med*, 2004
Ferguson N, *Nature* 2005

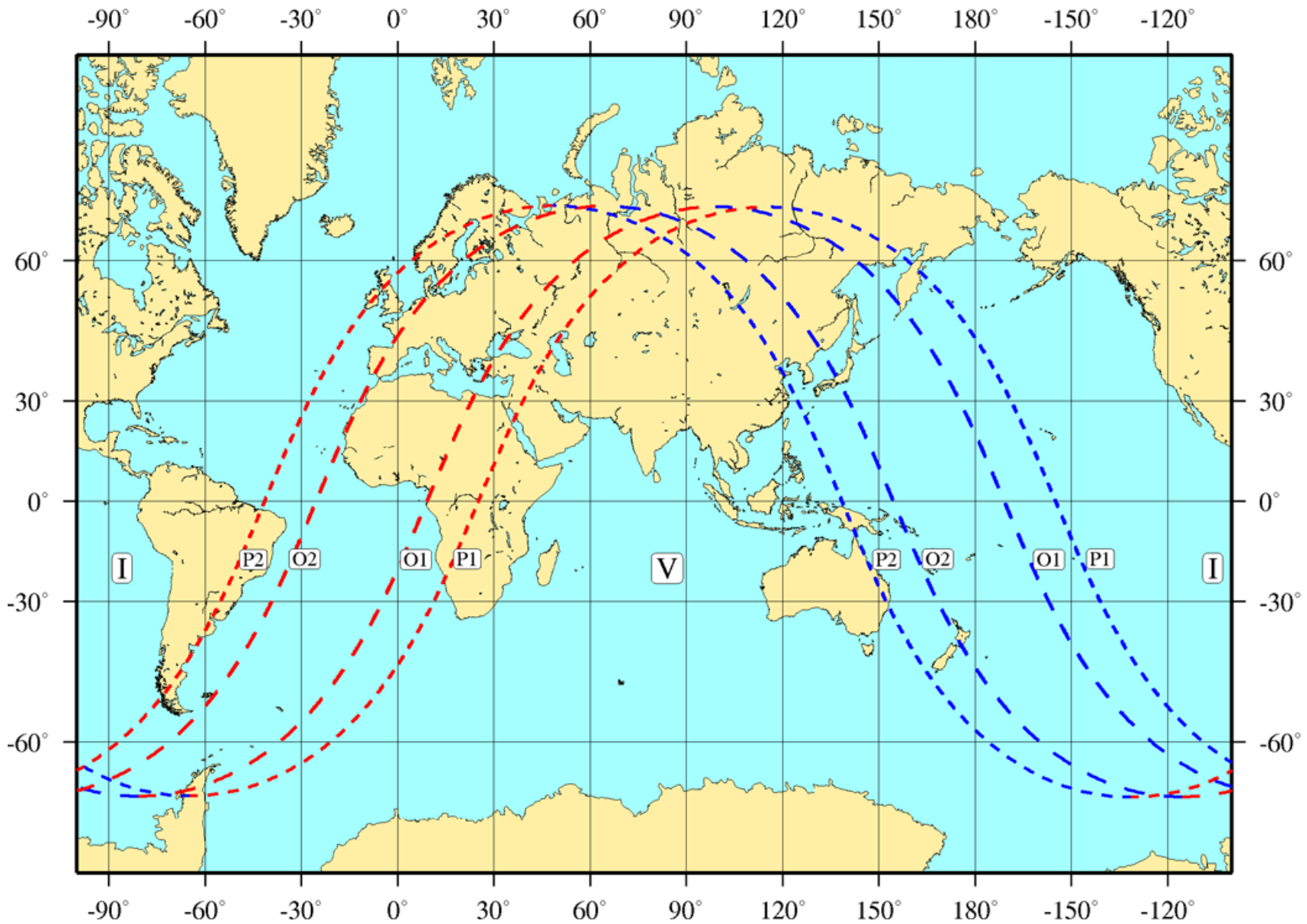
Expected pattern of spread of an uncontrolled epidemic $R_0=1.5$.

- (a) Spread of a single simulation. Red = infectives, green = recovered from infection or died.
- (b) Daily incidence of infection. Thick blue line = average, grey shading = 95% envelope of incidence timeseries. Multiple coloured = a sample of realisations.
- (c) Root Mean Square (RMS) distance from seed infective of all individuals infected since the start of the epidemic as a function of time.
- (d) Attack rate by age (mean = 33%).
- (e) Number of secondary cases per primary case



**Comprendre, détecter = oui,
Mais, prédire ?**

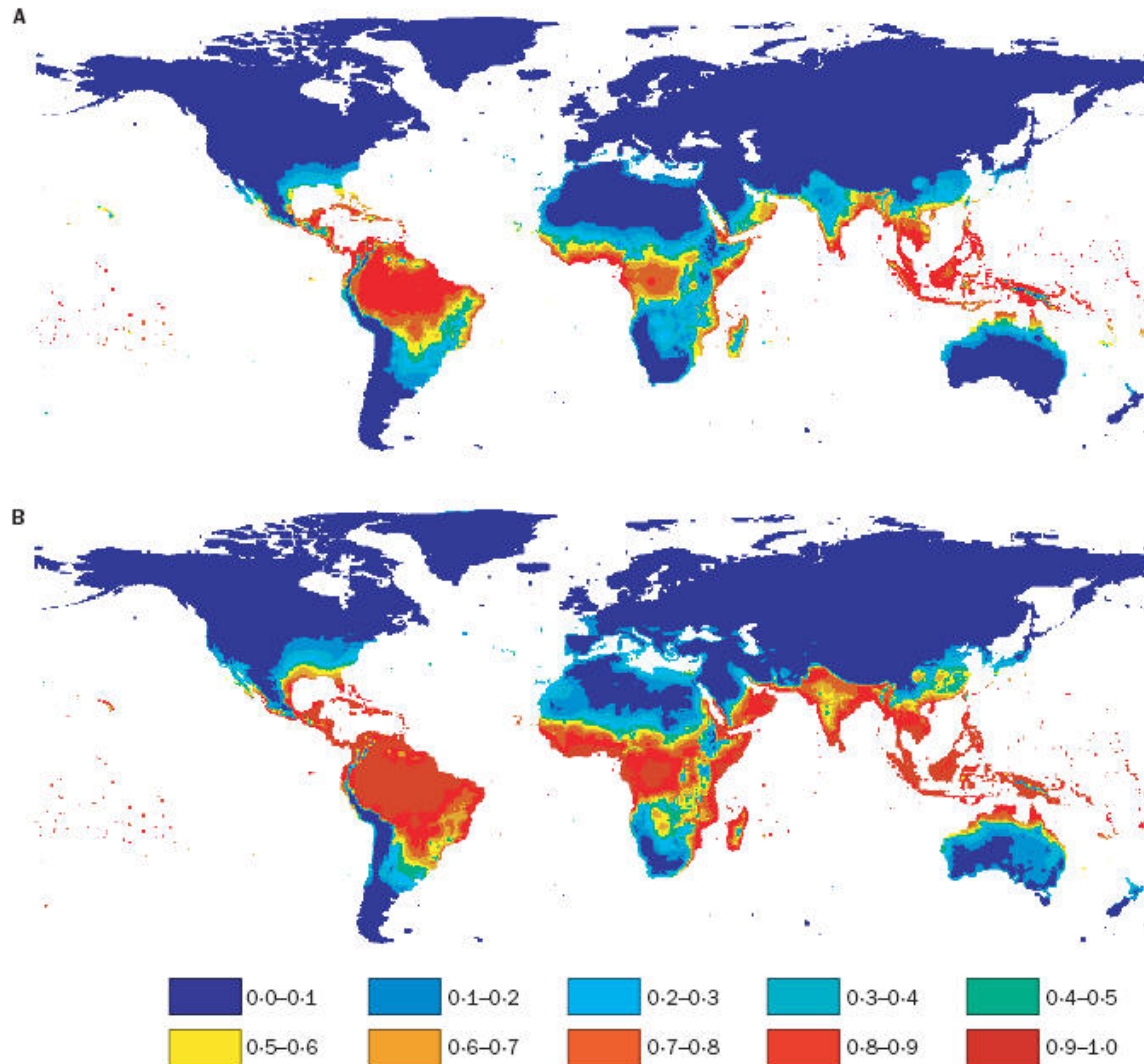
Éclipse partielle de Lune du 15 juin 2030



Que peut-on prédire (d'autre) ?

- 3 septembre 1928, pénicilline
- 1939, seconde guerre mondiale
- 1975, guerre du Liban
- 1929, 1997, 2008, crises financières
- 1953, rayon Laser (Charles Townes)
- 1972-83, Arpanet, Internet
- 1981, Sida
- 2003, SRAS
- 26 décembre 2004, tsunami en Asie
- 2005, Chikungunya
- 2009, H1N1pdm
- 2010, séisme Haïti, Chili, Nouvelle Zélande, volcan Eyjafjöll
- *20?? prochaine crise sanitaire, éruption volcanique, tremblement de terre, tsunami...*
- *20?? prochaine crise financière, économique, sociale, prochaine guerre...*

Dengue... 2085 ?

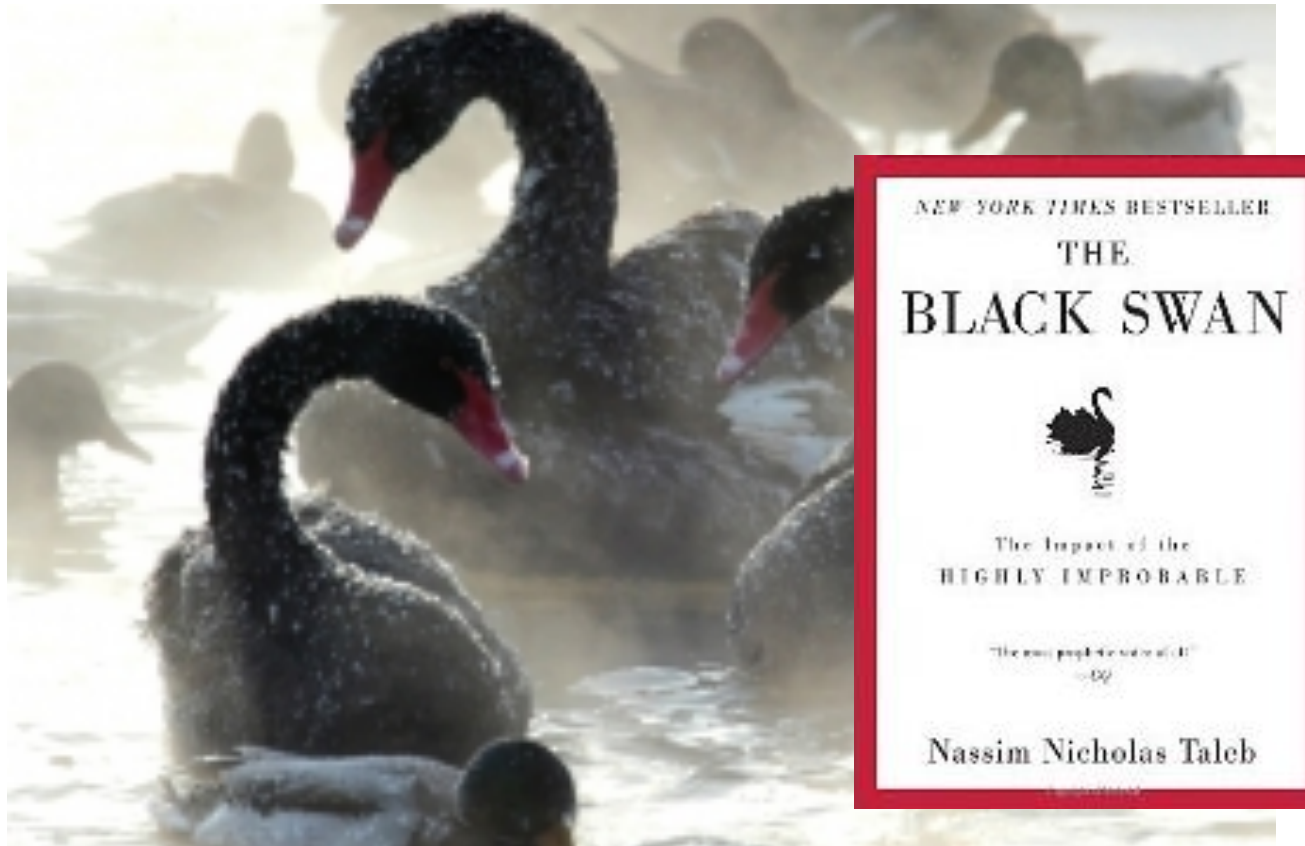


Hales S, Lancet 2002

Figure 2: **Estimated baseline population at risk in 1990 (A) and estimated population at risk in 2085 (B)**

Results of a logistic regression model with vapour pressure (humidity) as the predictor of dengue fever risk, using climate data from 1961 to 1990 (A). Forecast geographical distribution of dengue transmission based on climate projections for 2080–2100 from a global circulation model (CCGMA2) (B). Colours represent probability of dengue fever transmission.

The black swan !



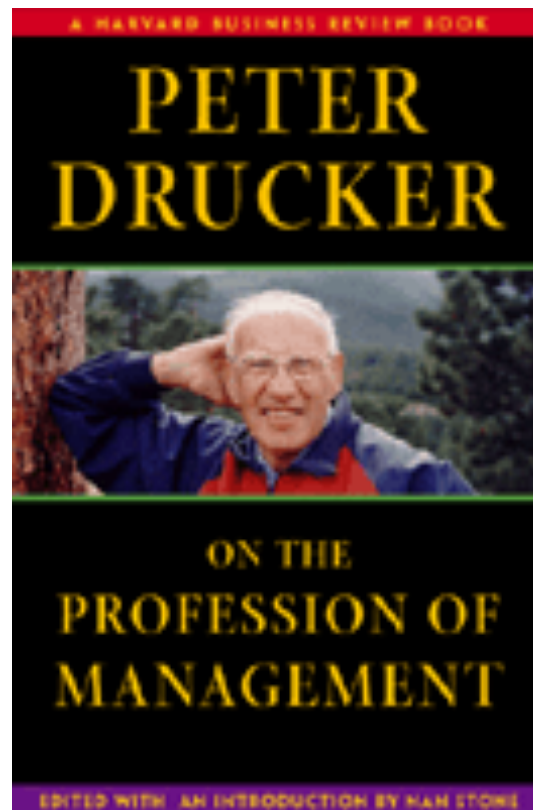
Nassim Nicholas Taleb, 2010

L'expérience acquise pour tenter des projections H1N1pdm (France)

Tableau 4 : Nombre d'événements de santé pour la grippe pandémique et saisonnière

	Grippe saisonnière	Grippe pandémique					
		Scénario optimiste			Scénario pessimiste		
Taux d'attaque	5%	10%	20%	30%	10%	20%	30%
Cas	3 200 000	6 400 000	12 800 000	19 200 000	6 400 000	12 800 000	19 200 000
Complications	480 000	960 000	1 920 000	2 880 000	1 280 000	2 560 000	3 840 000
Hospitalisations	9 600	64 000	128 000	192 000	128 000	256 000	384 000
dont en réanimation	480	9 600	19 200	28 800	32 000	64 000	96 000
Journées d'hospitalisation	48 000	320 000	640 000	960 000	640 000	1 280 000	1 920 000
dont en réanimation	7 200	144 000	288 000	432 000	480 000	960 000	1 440 000
Décès	3 200	6 400	12 800	19 200	32 000	64 000	96 000

“The Future That Has Already Happened”

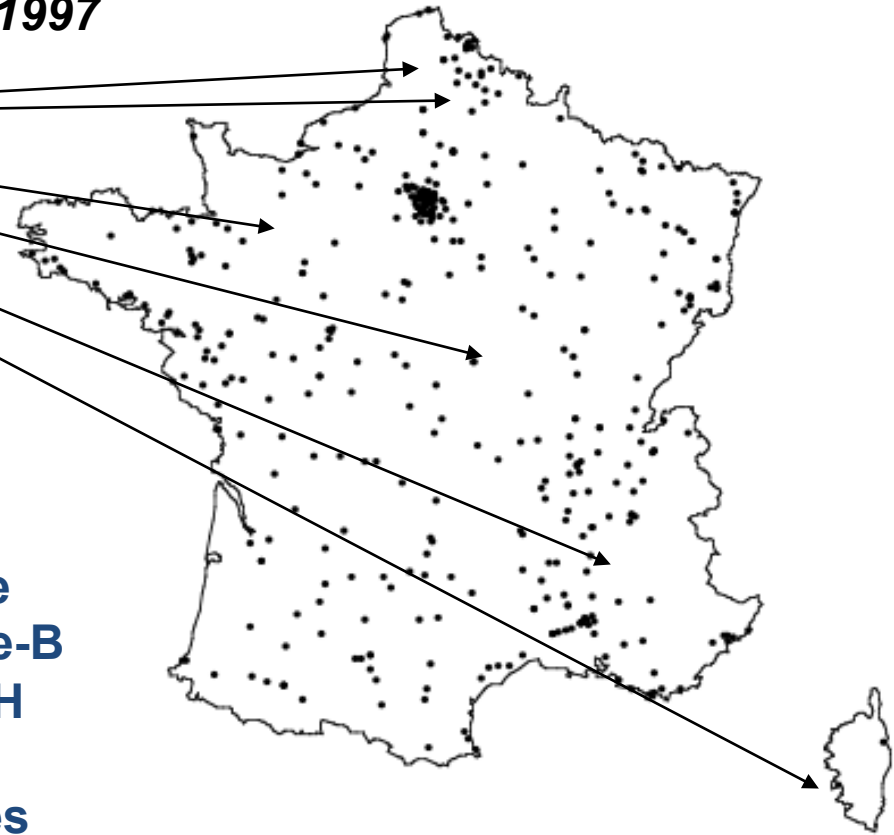


Sentinelles

Country Profile : France. Lancet, 1997

1200 GPs
Volontaires, bénévoles
Transmission électronique
Protocoles standardisés

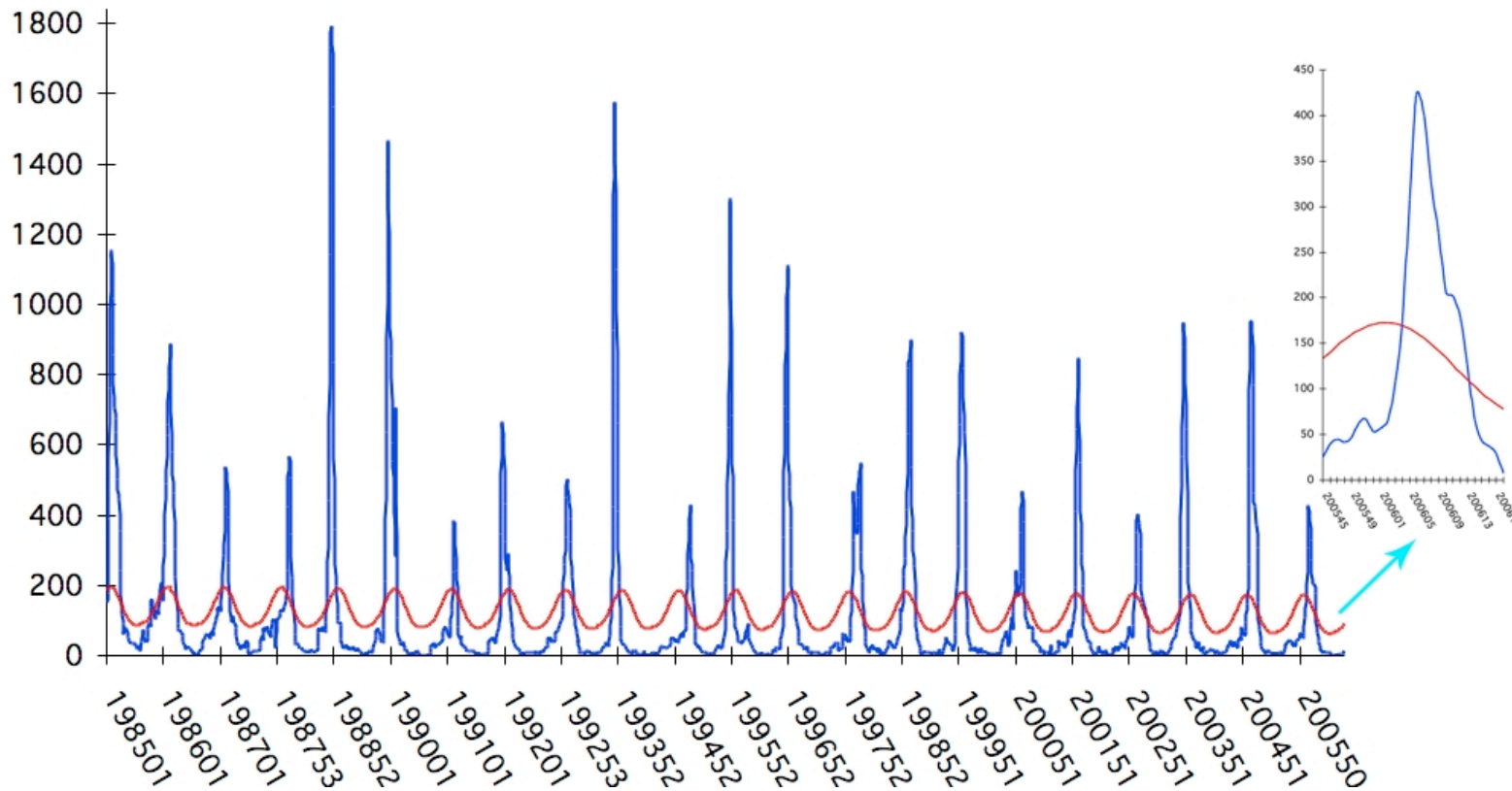
Grippe
Diarrhées
Varicelle, Zona
Oreillons, Rougeole
Hépatite-A, Hépatite-B
Sérologies VHC, VIH
Crises d'asthme
Urétrites masculines
Tentatives de suicides
Hospitalisations





EHESP
Rennes Sorbonne Paris Cité

épidémies de grippe sont prévisibles



Chaque hiver
en moyenne :
2,5 M de cas
6 M de grippe
6000 décès

Costagliola, Am J Pub Health 1991

Carrat, Am J Epidemiol 1991

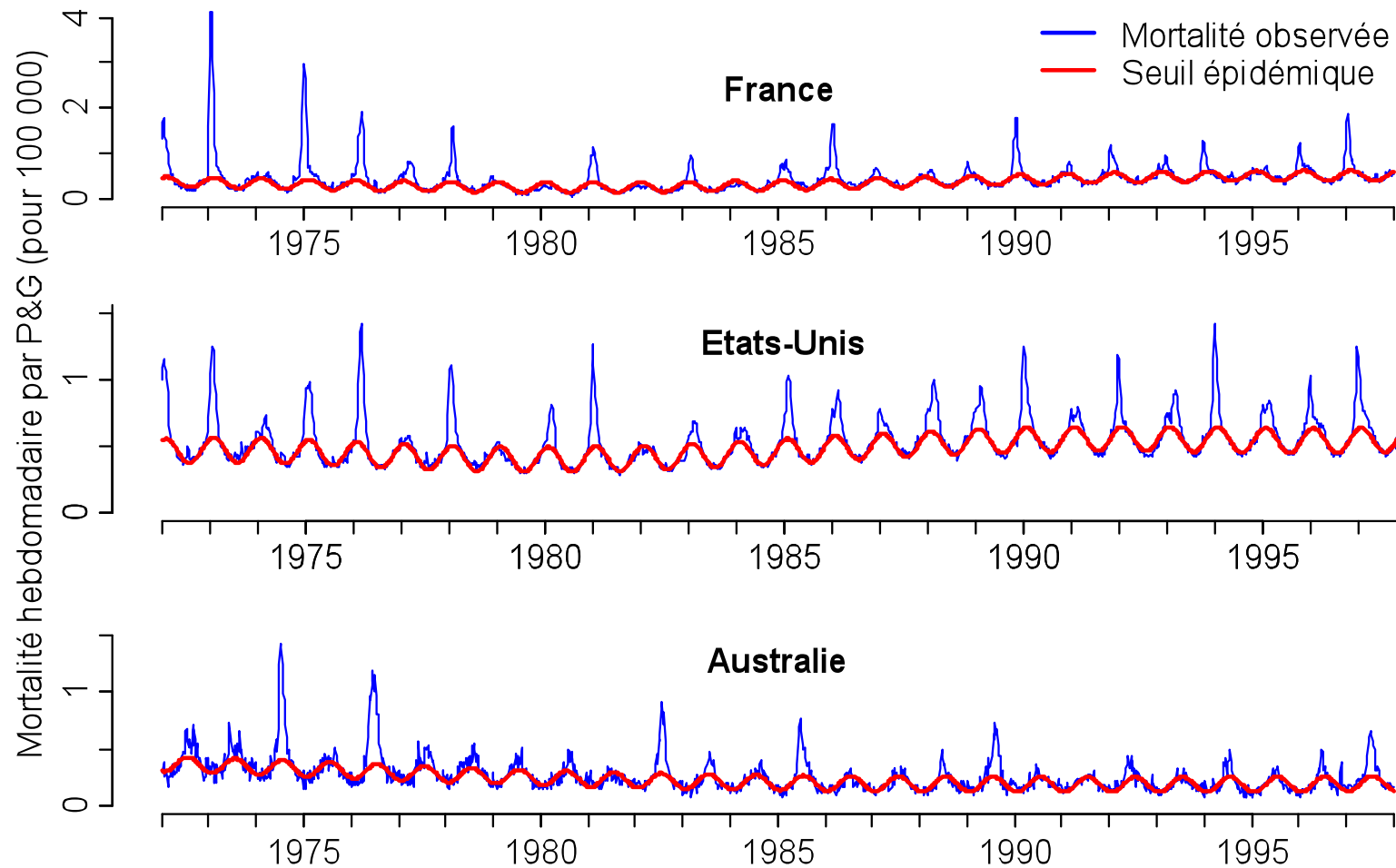
Variabilité épidémique

Depuis 1984 :

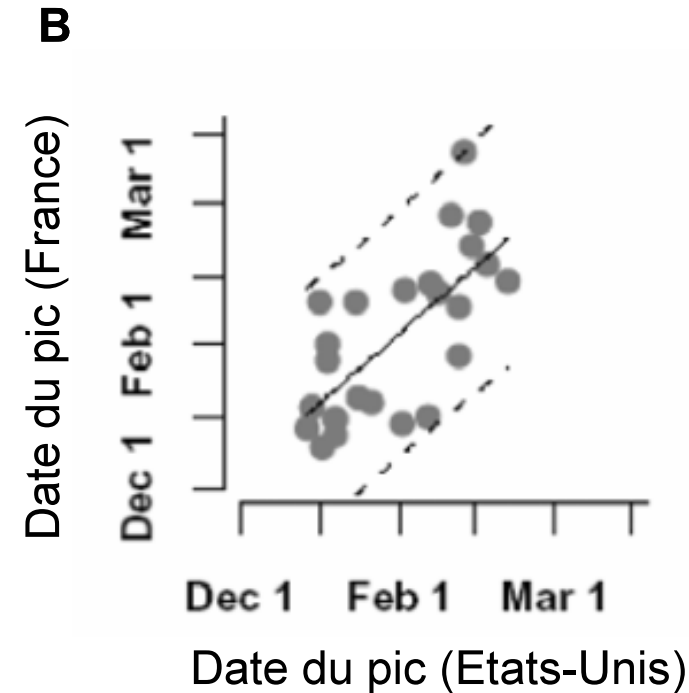
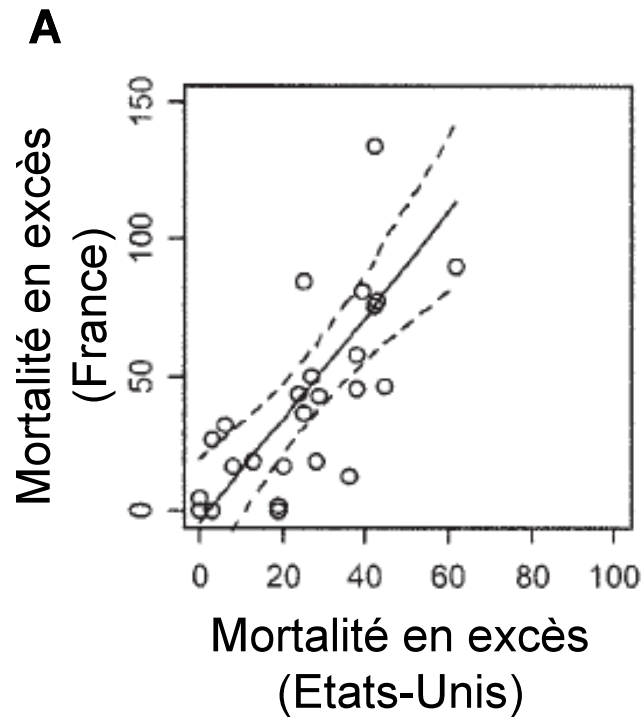
- Début d'épidémie : 6 nov. (2003) à 20 mars (1995)
- Durée de l'épidémie : 4 sem. (1990) à 13 sem.(1985)
- Taille de l'épidémie : 700 000 (1990) à 4,6 M (1989)
- Souches virales circulantes : A(H3N2), A(H1N1), B

=> Pas de facteur déclenchant connu à ce jour.

Mortalité en excès par grippe et pneumonie France-USA-Australie

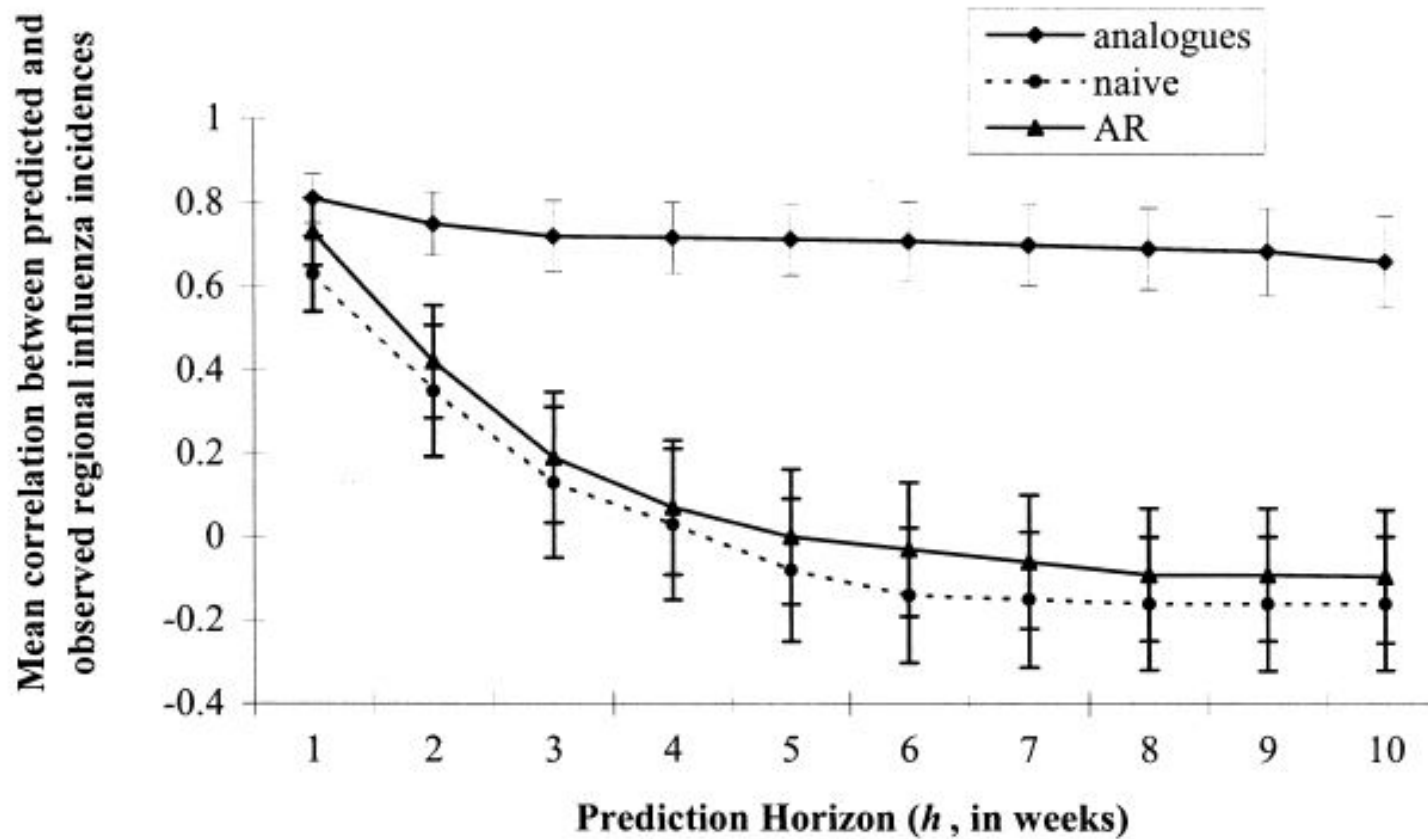


Synchronisme des épidémies de grippe (mortalité)



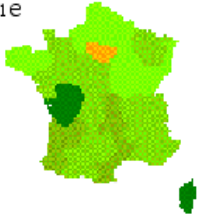
Délai moyen France-USA : 0,5 semaine ($P < 0,001$)

Prediction of the Spread of Influenza Epidemics by the Method of Analogues

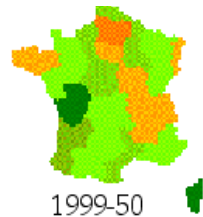


Evolution d'une épidémie en cours *météo-épidémiologie*

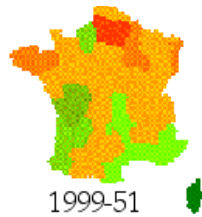
semaine
de début
d'épidémie
1999-49



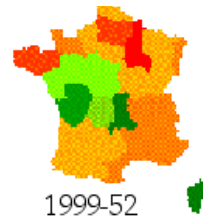
La méthode des analogies



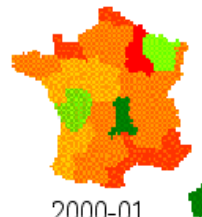
1999-50



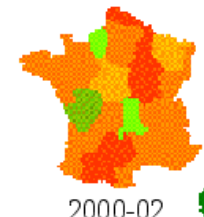
1999-51



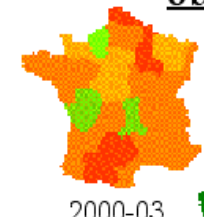
1999-52



2000-01

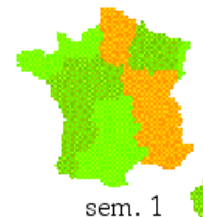


2000-02

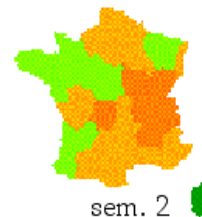


2000-03

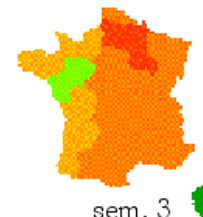
observation



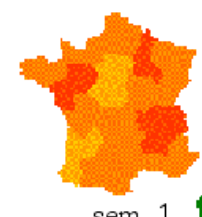
sem. 1



sem. 2



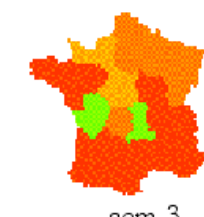
sem. 3



sem. 1



sem. 2



sem.3

prédiction

Viboud C. et coll. Am J Epidemiol, 2003

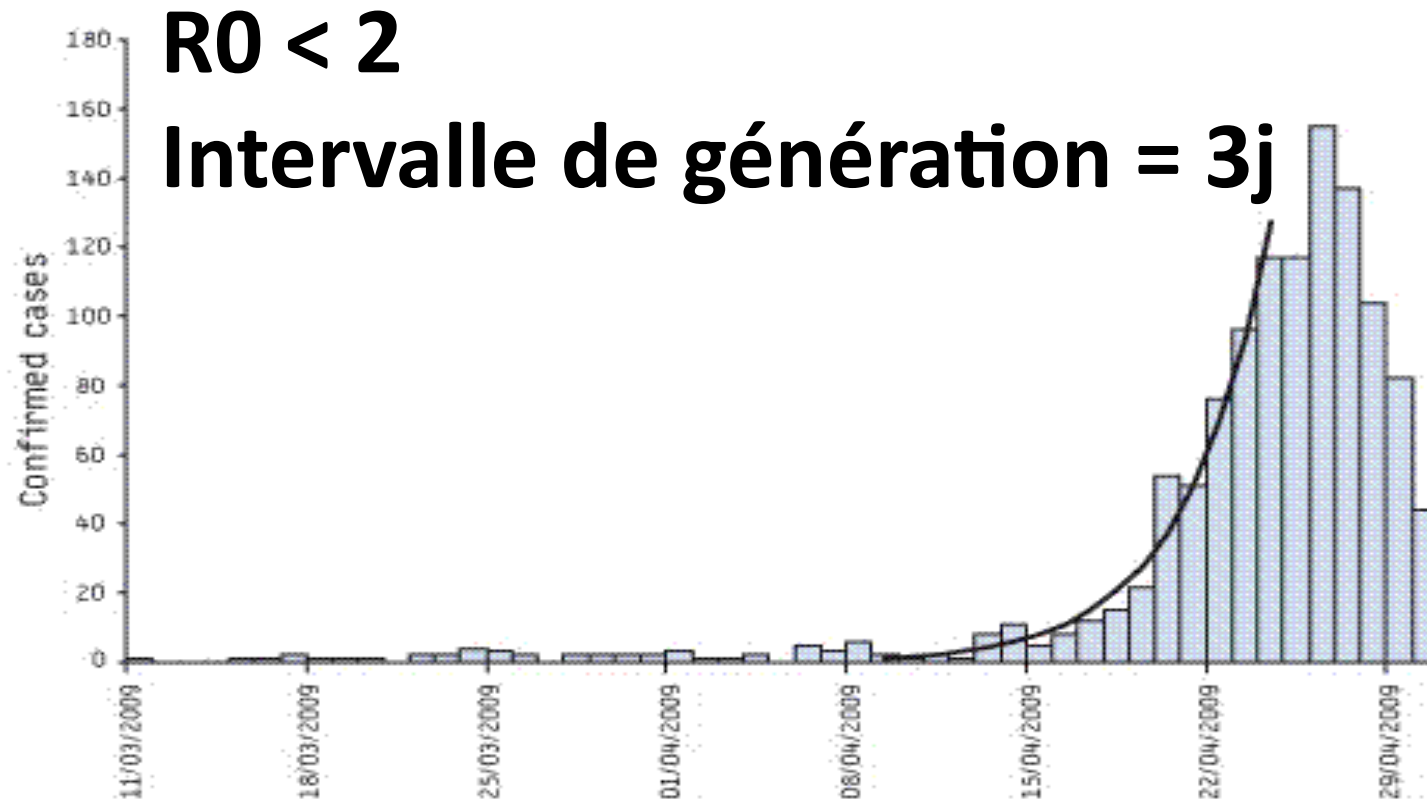


EHESP
Rennes Sorbonne Paris Cité

Emergence de H1N1pdm: Mexico, potentiel pandémique

FIGURE 1

Epidemic curve of the outbreak of new influenza A(H1N1) in Mexico and fitted exponential growth over the period 9 to 24 April 2009





Virus A (H1N1) : les scénarios d'évolution de la maladie

Article paru dans l'édition du 06.05.09



Rechercher :

[LA UNE](#)[LABO](#)[DÉBATS](#)[monLibé](#)[ÉC](#)[MONDE](#)[POLITIQUES](#)[SOCIÉTÉ](#)[ÉCONOMIE](#)[TERRE](#)[SCIENCES](#)[VOU](#)

ÉDITIONS RÉGIONALES [Bordeaux](#) - [Lille](#) - [Lyon](#) - [Marseille](#) - [Orléans](#) - [Rennes](#) - [Strasbourg](#) - [Toul](#)



Sur le front de la grippe A

MONDE 02/05/2009 À 13H10

Trois scénarios pour l'épidémie de A-H1N1

DECRYPTAGE ➔ Une semaine après l'émergence de la grippe A, et alors que la France connaît ses premiers cas, toutes les hypothèses demeurent envisageables quant à son développement.

106 réactions

ERIC FAVEREAU

+ SUR

La Gloria, l
Grippe A: l
Le Mexique
Grippe A: >

Au

BMC Infectious Diseases

Research article

Potential for a global dynamic of Influenza A (H1N1)

Antoine Flahault*^{†1,2,3}, Elisabeta Vergu^{†4} and Pierre-Yves Boëlle^{3,5}

Address: ¹EHESP School of Public Health, Rennes, France, ²EHESP School of Public Health, Paris, France, ³UMR S 707, INSERM
⁴MIA UR341, INRA, Jouy-en-Josas, France and ⁵UMR S 707, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Paris, France

Email: Antoine Flahault* - Antoine.Flahault@ehesp.fr; Elisabeta Vergu - elisabeta.vergu@jouy.inra.fr; Pierre-Yves Boëlle - boel

* Corresponding author †Equal contributors

Published: 12 August 2009

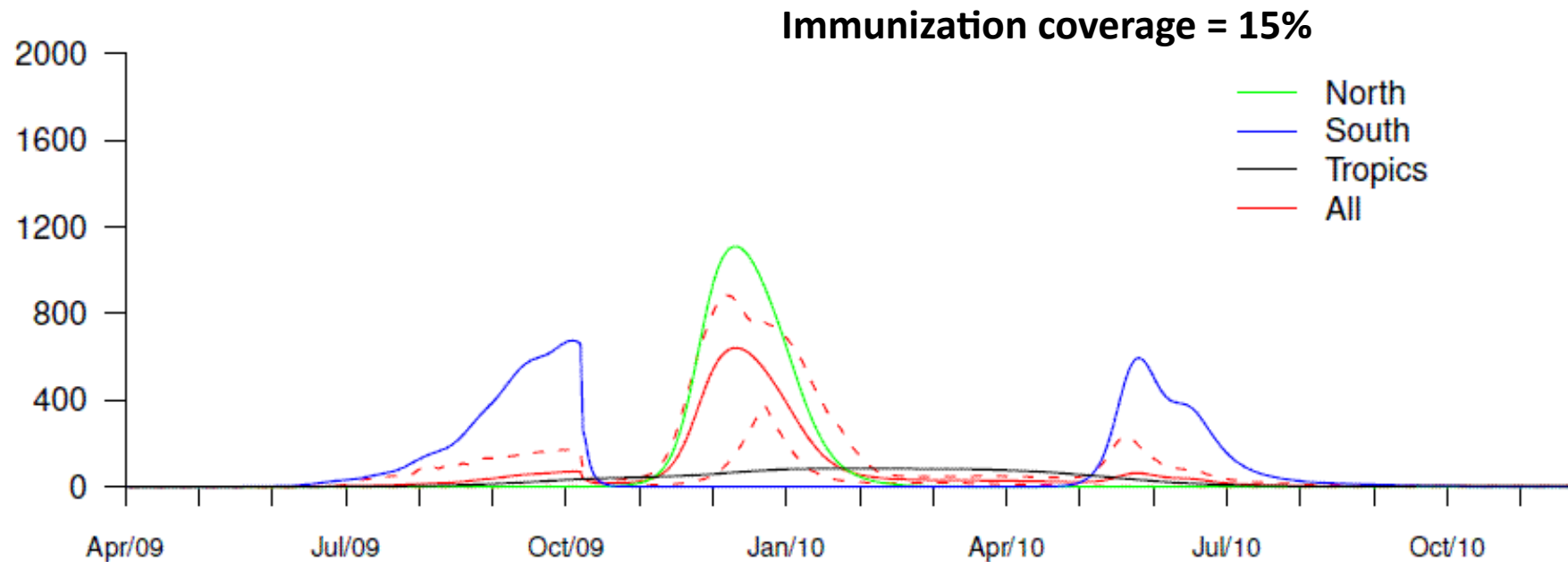
BMC Infectious Diseases 2009, **9**:129 doi:10.1186/1471-2334-9-129

Received: 18 May 2009

Accepted: 12 August 2009

Scénarios *proposés en juin 2009*

No. new cases / 100 000



Mai, 2009: propositions de scénarios

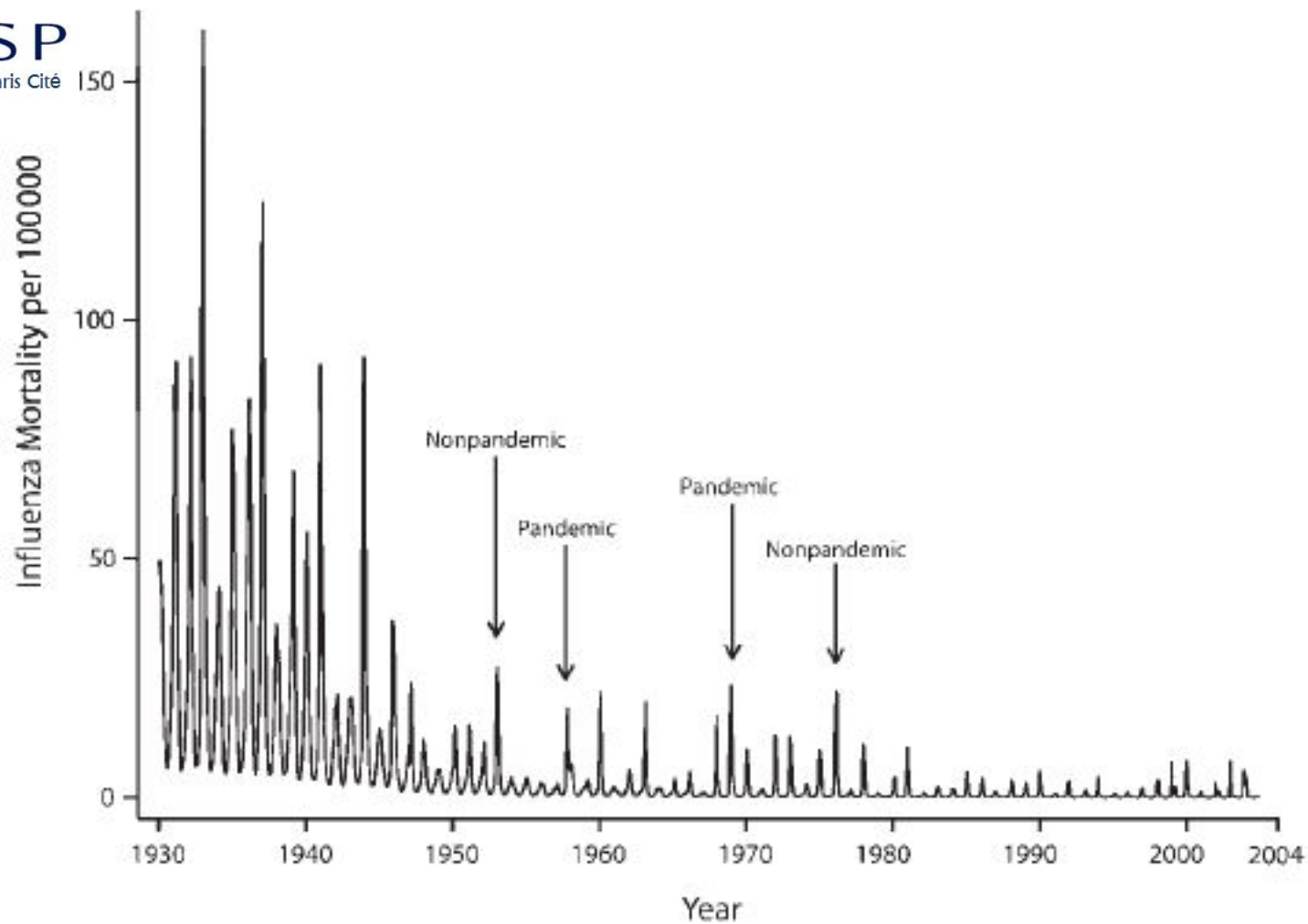
- Une évolution de type SRAS (2003) ?
- Une pandémie de type grippe espagnole (1918) ?
- Une pandémie de type grippe de Hong Kong (1968-69)?

Que savait-on de la virulence, de la pathogénicité ?



EHESP
Rennes Sorbonne Paris Cité

Grippe : mortalité?

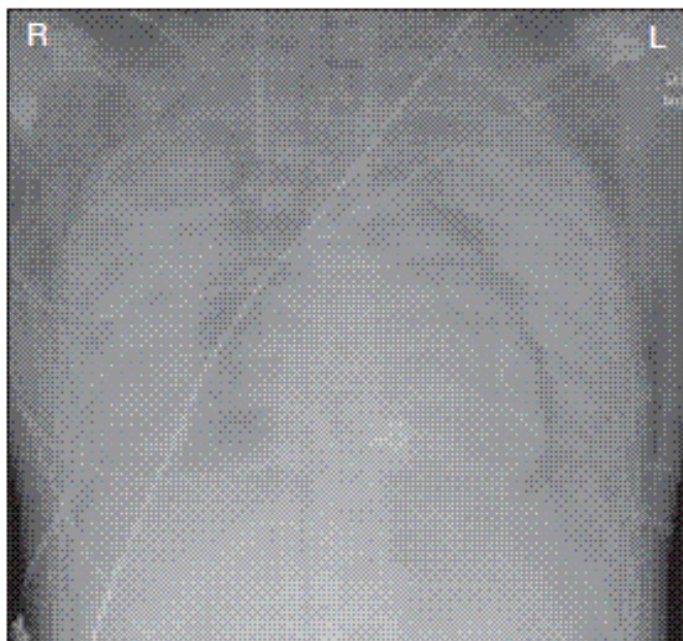


Doshi, AJPH, 2008

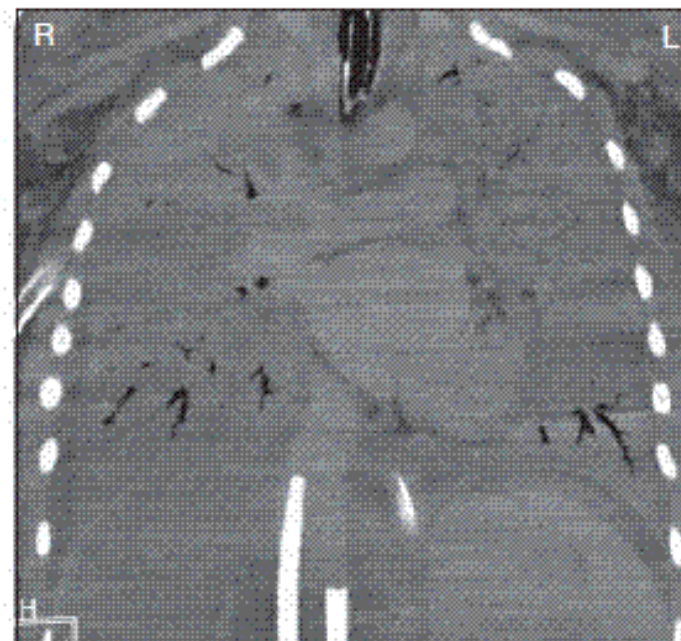
SDRA et ECMO

Figure 3. Chest Radiograph and Computed Tomogram of 2 Patients Successfully Treated With ECMO for Confirmed 2009 Influenza A(H1N1)

Chest radiograph



Computed tomogram



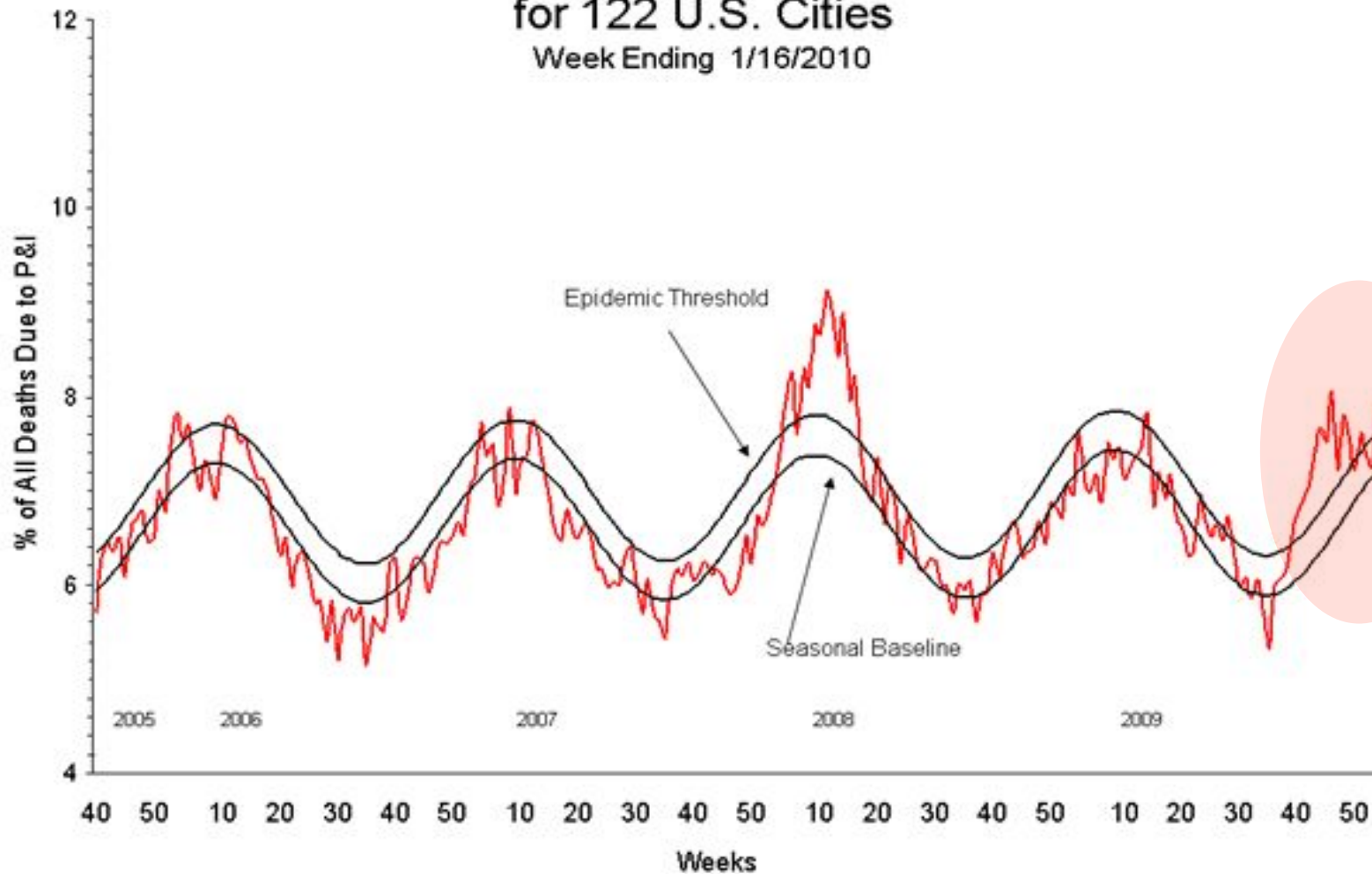
ECMO indicates extracorporeal membrane oxygenation. The images demonstrate severe bilateral airspace disease with massive loss of normal aerated lung tissue.



EHESP
Rennes Sorbonne Paris Cité

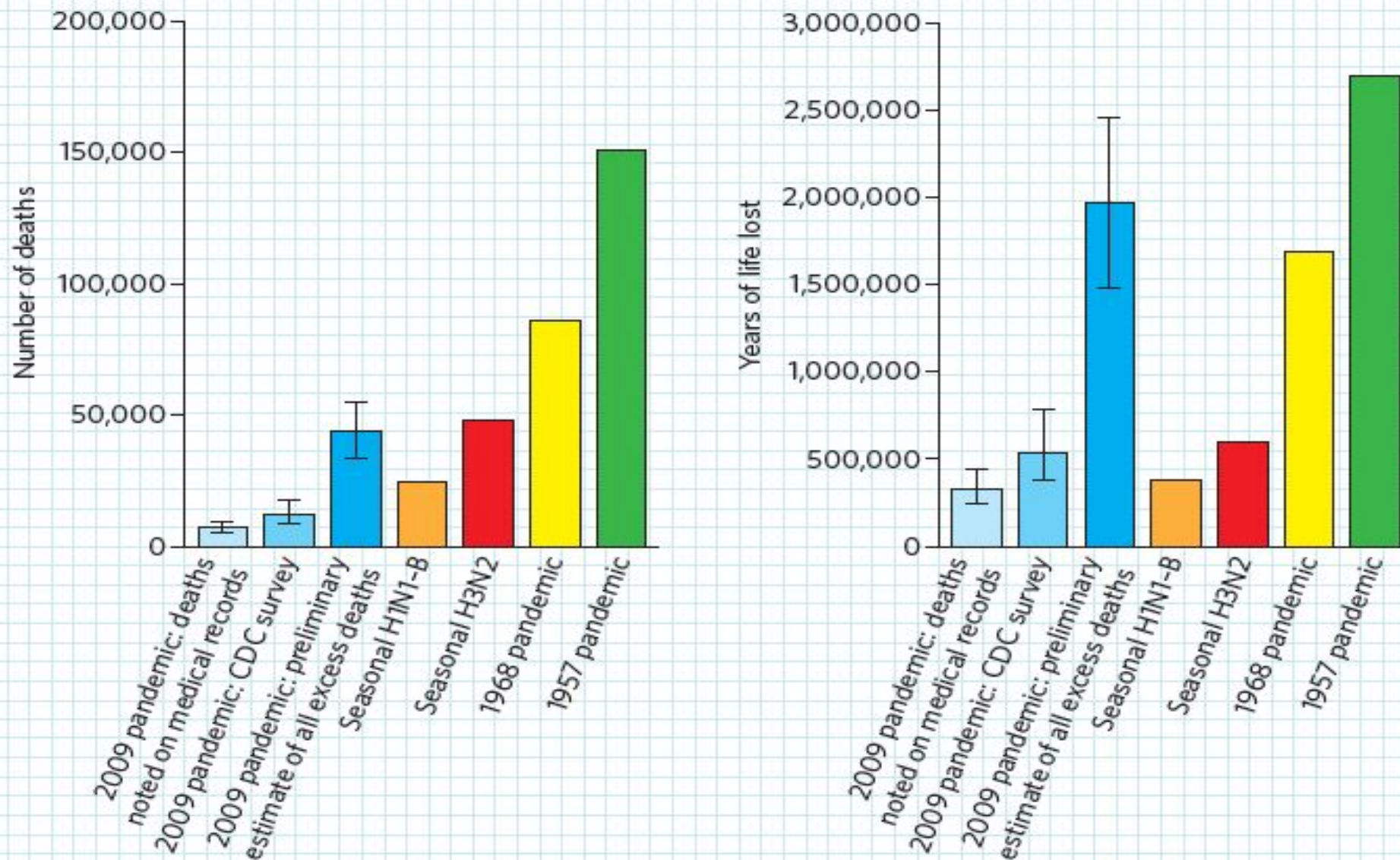
H1N1pdm : mortalité en excès aux USA

Pneumonia and Influenza Mortality
for 122 U.S. Cities
Week Ending 1/16/2010



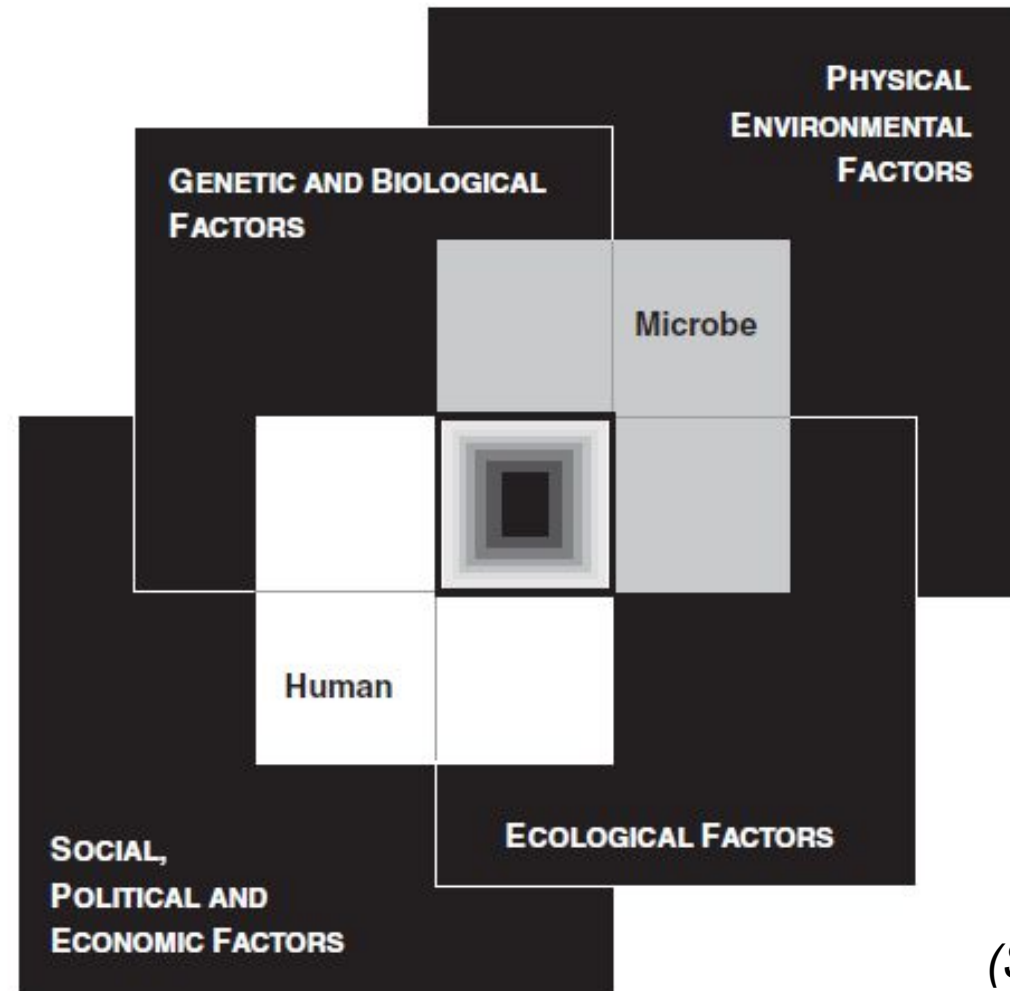
DEATHS AND YEARS OF LIFE LOST FROM INFLUENZA

New estimates of the toll of the 2009 H1N1 pandemic in the United States show that, in terms of 'years of life lost', it may have been comparable to earlier pandemics.



Seasonal flu data averaged over 1979-2001. CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

Conclusion (1/2) : Le modèle de convergence



(Source IOM, 2003)

FIGURE SA-4 The Convergence Model. At the center of the model is a box representing the convergence of factors leading to the emergence of an infectious disease. The interior

Conclusion (2/2): prévoir = non se préparer = oui!

- **Il est impossible de prévoir les phénomènes complexes, mais il reste nécessaire (et attendu) de se préparer**
- **Le rôle des experts** (et de l'OMS) n'est pas de *prévoir l'avenir*, mais d'alerter sur les risques et conséquences possibles, de conseiller des mesures de prévention et contrôle, d'informer sur l'état des connaissances et le niveau des preuves disponibles
- **Le rôle des autorités** est de se préparer (pour un coût acceptable socialement) afin de protéger ses populations
- **Les médias**, la blogosphère : relais/miroir de l'opinion