

Surveillance des maladies à prévention vaccinale

Daniel Lévy-Bruhl

Département des maladies infectieuses

Institut de Veille Sanitaire

DESC Pathologie infectieuse et tropicale

06/10/2008

Spécificités de la vaccination

- Utilisation à large échelle induit des effets collectifs indirects, au delà du bénéfice direct de protection des sujets vaccinés
- Ils peuvent être préjudiciables par modification défavorable de l'épidémiologie de la maladie par la vaccination

Pour les maladies à transmission strictement inter-humaine

↘ du nombre de cas => ↘ risque d'infection pour les sujets non vaccinés (immunité de groupe)

⇒ déplacement de la maladie vers des âges où elle est plus sévère

⇒ remplacement de "sérotypes" vaccinaux par "sérotypes" non vaccinaux

- Ces effets peuvent être bénéfiques

⇒ ↘ de l'incidence pour les sujets non vaccinés ou non vaccinables

⇒ élimination d'une maladie sans atteindre 100 % de couverture

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

Maladie	Seuil immunité de groupe
Variolle	80 – 85 %
Diphtérie	80 – 85 %
Polio	80 – 85 %
Rubéole	80 – 85 %
Oreillons	80 – 85 %
Coqueluche	90 – 95 %
Rougeole	90 – 95 %

Modalités de surveillance d'un programme vaccinal

Les 4 questions auxquelles il convient de répondre :

- le programme est-il correctement appliqué (mesure de la couverture vaccinale) ?
- le vaccin utilisé protège-t-il les sujets vaccinés (mesure de l'efficacité vaccinale) ?
- le vaccin est-il bien toléré (suivi des effets secondaires) ?
- la vaccination a-t-elle l'effet attendu en termes de réduction de l'incidence ou de la mortalité de la maladie (surveillance épidémiologique) ou de la réceptivité de la population à la maladie (études séro-épidémiologiques) ?

Mesure de l'impact épidémiologique

- Au moins un système de surveillance pour toute maladie faisant l'objet d'un programme de vaccination
- Basés sur des outils très variés :
 - ⇒ Déclaration obligatoire (DO)
 - ⇒ Centres Nationaux de Référence (CNR)
 - ⇒ Réseaux de laboratoires de microbiologie volontaires
 - ⇒ Réseau de médecins généralistes ou spécialistes volontaires
- Choix fonction de
 - ⇒ l'histoire
 - ⇒ des caractéristiques de la maladie (fréquence, gravité, $\Delta ic...$)
 - ⇒ du niveau de contrôle atteint / souhaité

Modalités de surveillance en France des maladies évitables par la vaccination

Maladie ou agent	Déclaration obligatoire	Réseau de médecins sentinelles	Réseau de laboratoires sentinelles	Réseau d'hôpitaux sentinelles	Centre National de Référence	Surv.Hebdo Armées	Couverture vaccinale
Coqueluche							
Diphtérie							
Haemophilus							
Hépatite B							
Oreillons							
Pneumocoque							
Poliomyélite							
Rougeole							
Rubéole							
Tétanos							
Tuberculose							

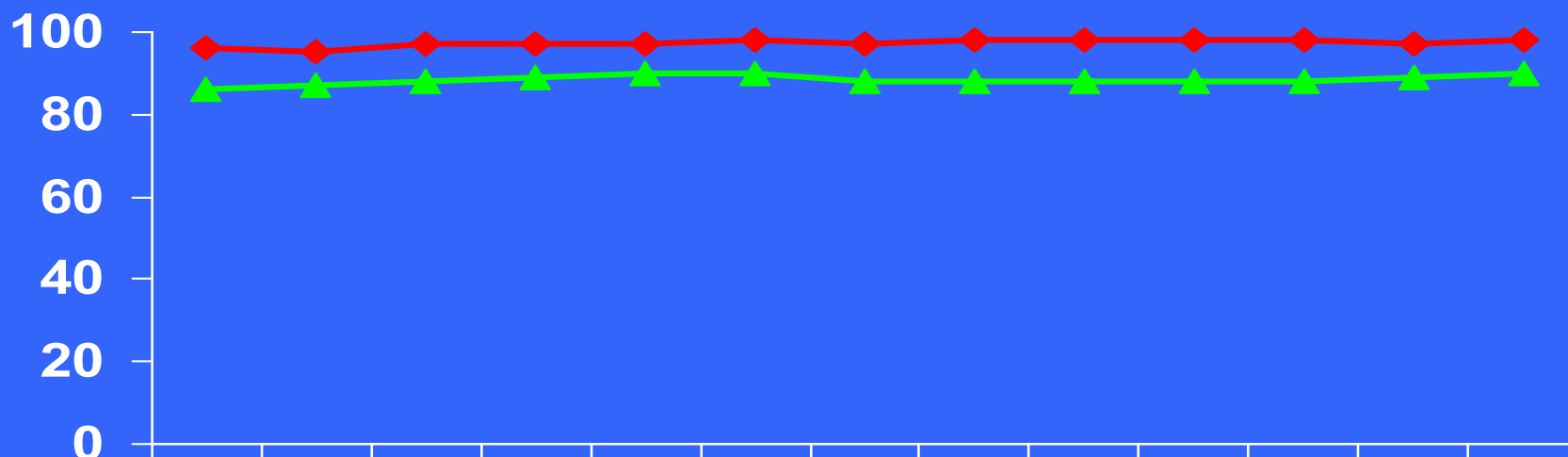
+ Données de mortalité pour toutes

Enquêtes séro-épidémiologiques

- Permettent d'estimer la proportion de sujets réceptifs
- Difficulté d'estimer la proportion de sujets ayant échappé à la maladie et à la vaccination
- Permettent d'identifier les populations à risque...
- ...et d'orienter les décisions concernant les rappels ou les stratégies de rattrapage
- Limites: performance des tests, détermination du seuil de protection, contribution de l'immunité cellulaire
- Indispensable dans un contexte d'élimination

Evolution de la couverture vaccinale diphtérie-tétanos-poliomyélite, France, 1985-2001

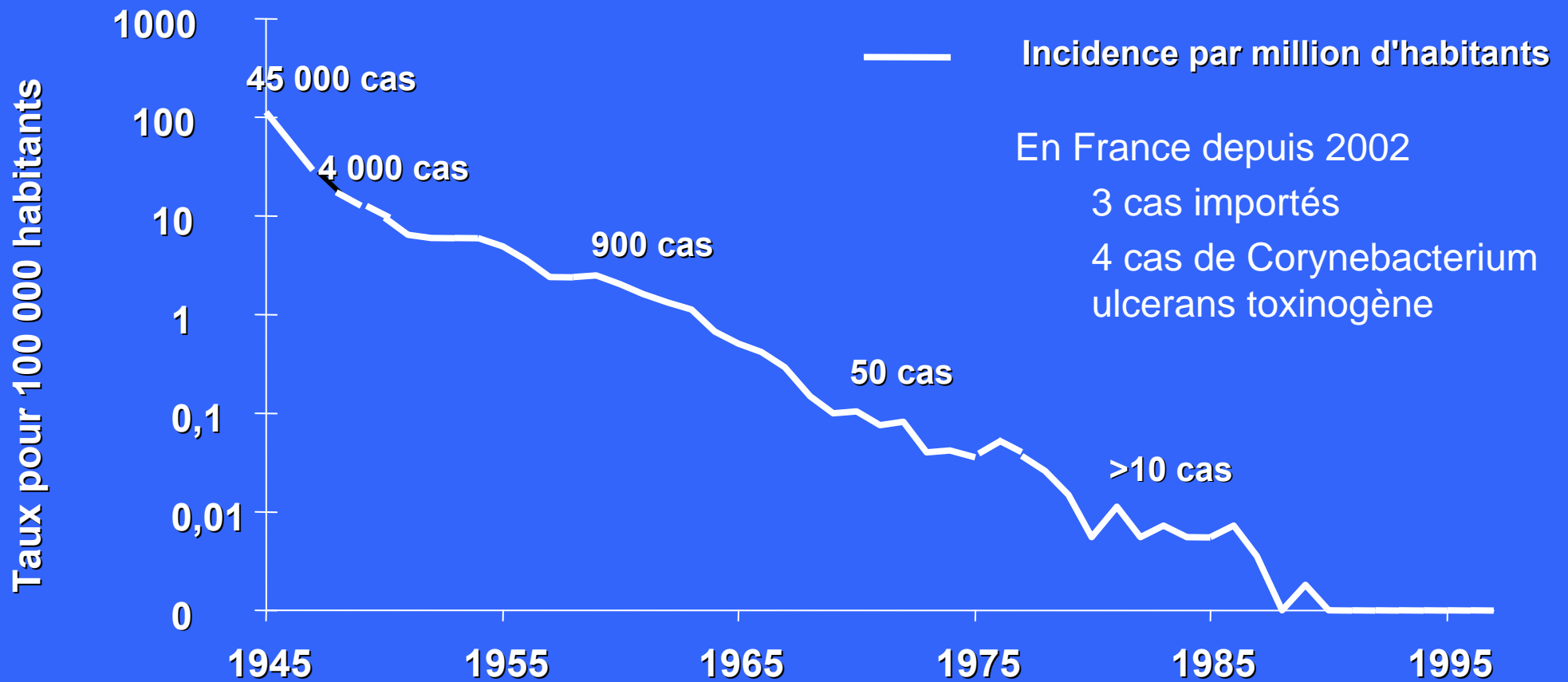
CV (%)



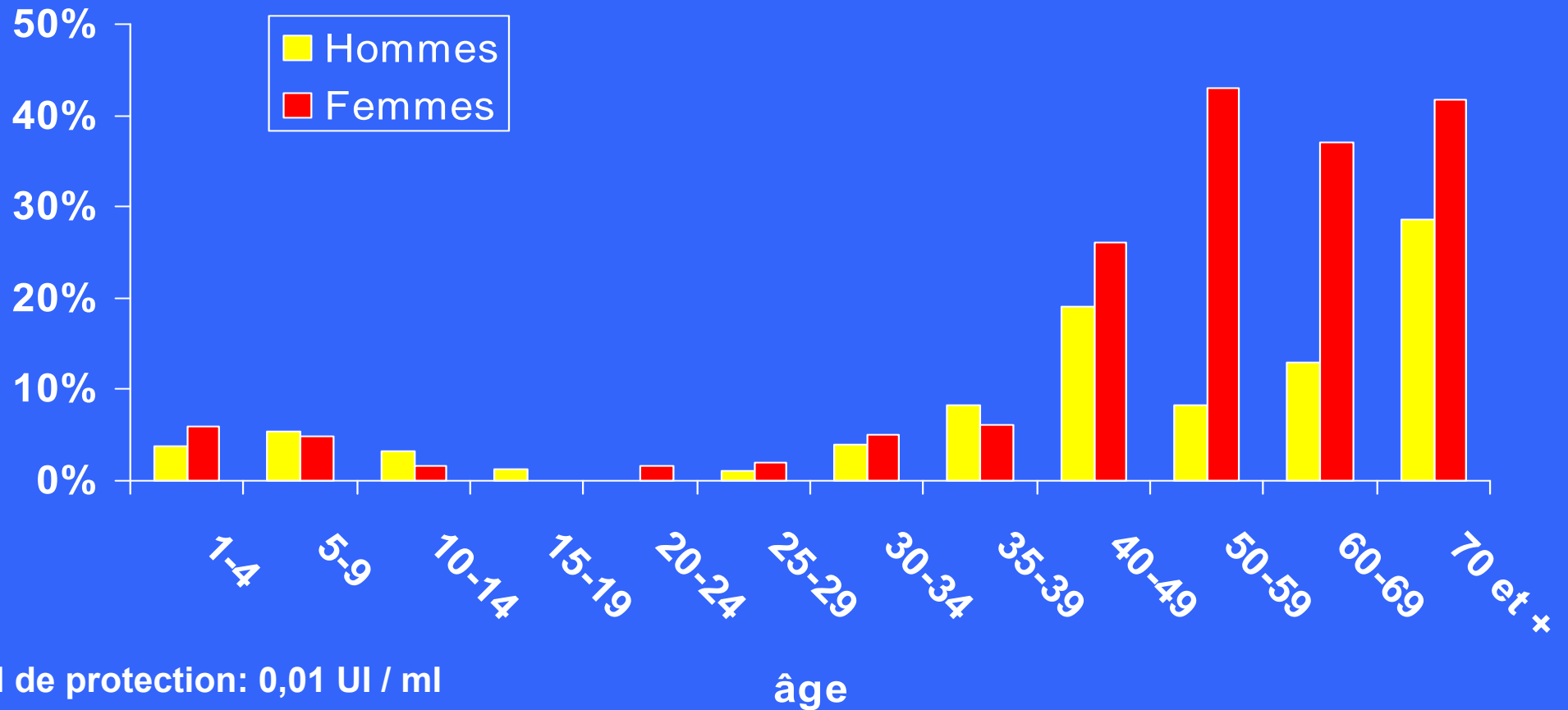
	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04
CV 3 doses	96	95	97	97	97	98	97	98	98	98	98	97	98
CV 3 doses + Rappel	86	87	88	89	90	90	88	88	88	88	88	89	90

CV 3 doses CV 3 doses + Rappel

Incidence de la diphtérie en France 1945-1997 - Données de la Déclaration Obligatoire

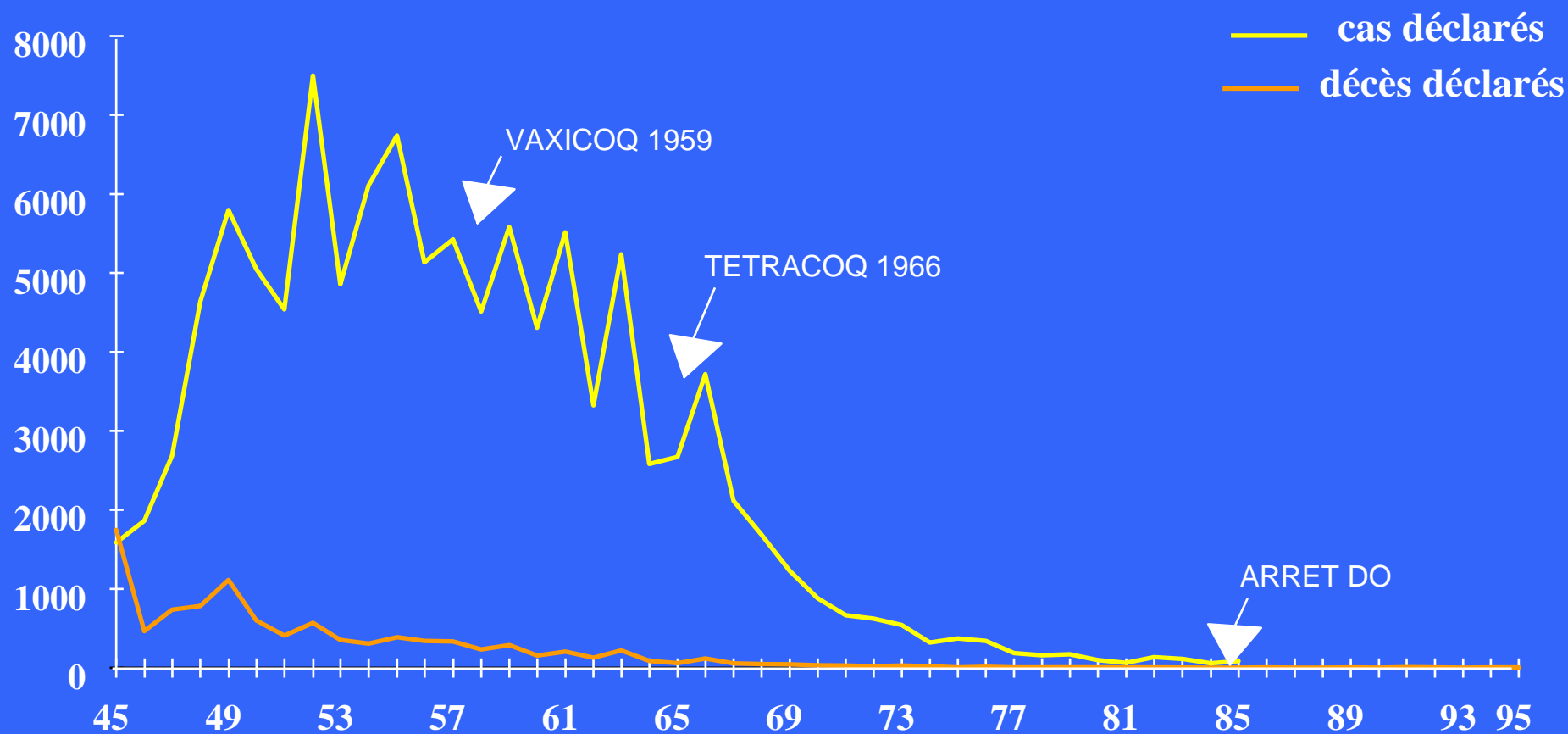


Proportion de séronégatifs pour la diphtérie ESEN 1998 (n=3256) – Source InVS/Aventis Pasteur



Introduction de rappels décennaux chez l'adulte en 2005

Surveillance de la coqueluche France : 1945 - 1986

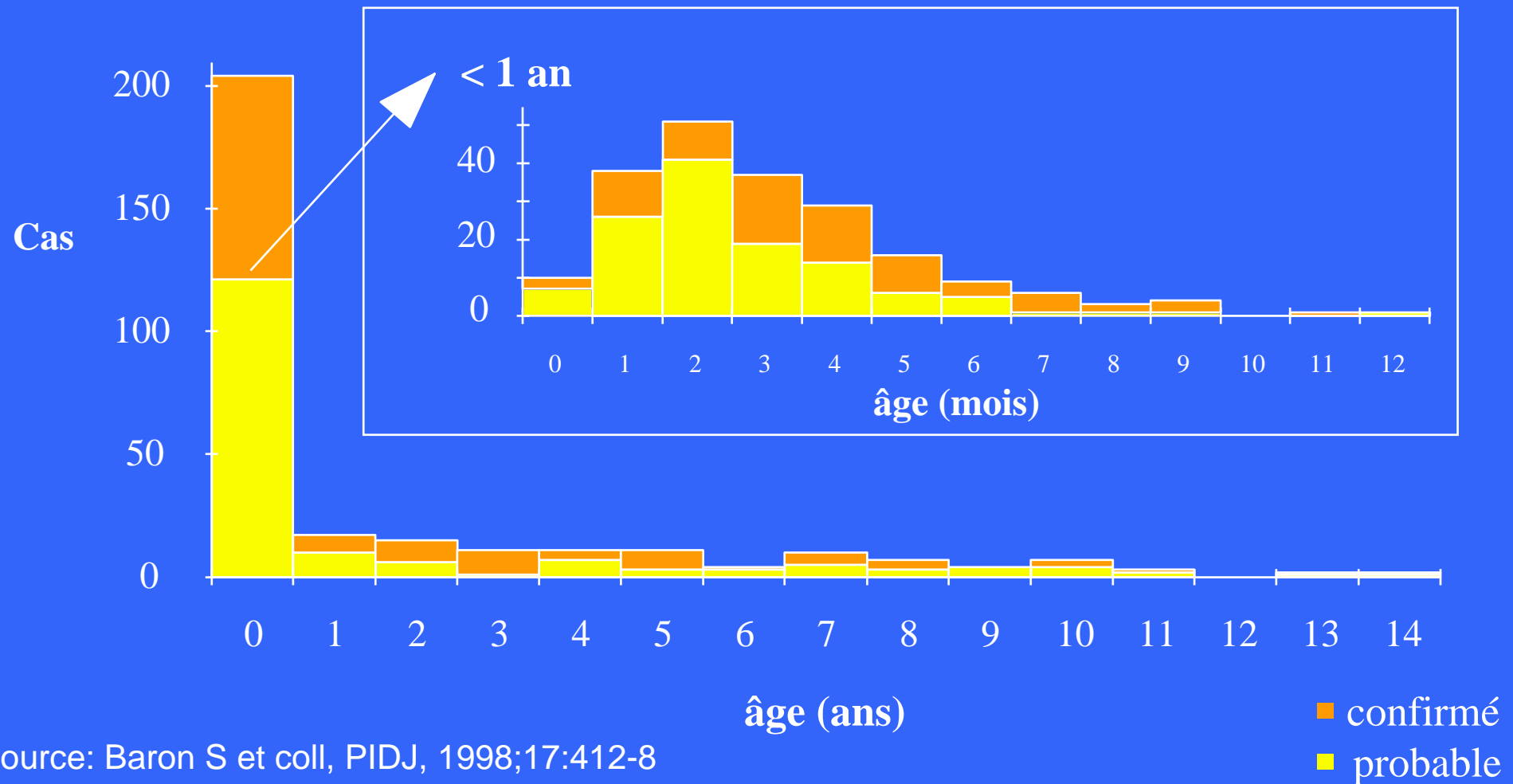


Épidémiologie de la coqueluche en France au début des années 90

- Résurgence des coqueluches du nourrisson suspectée à partir d'enquêtes hospitalières (Trousseau 91, multicentrique 93-94)
- 90% des cas en 93-94 avaient reçu moins de 4 doses.
- Distributions de l'âge des cas et des contamineurs présumés très différentes de celles de l'ère pré-vaccinale

Age des cas de coqueluche

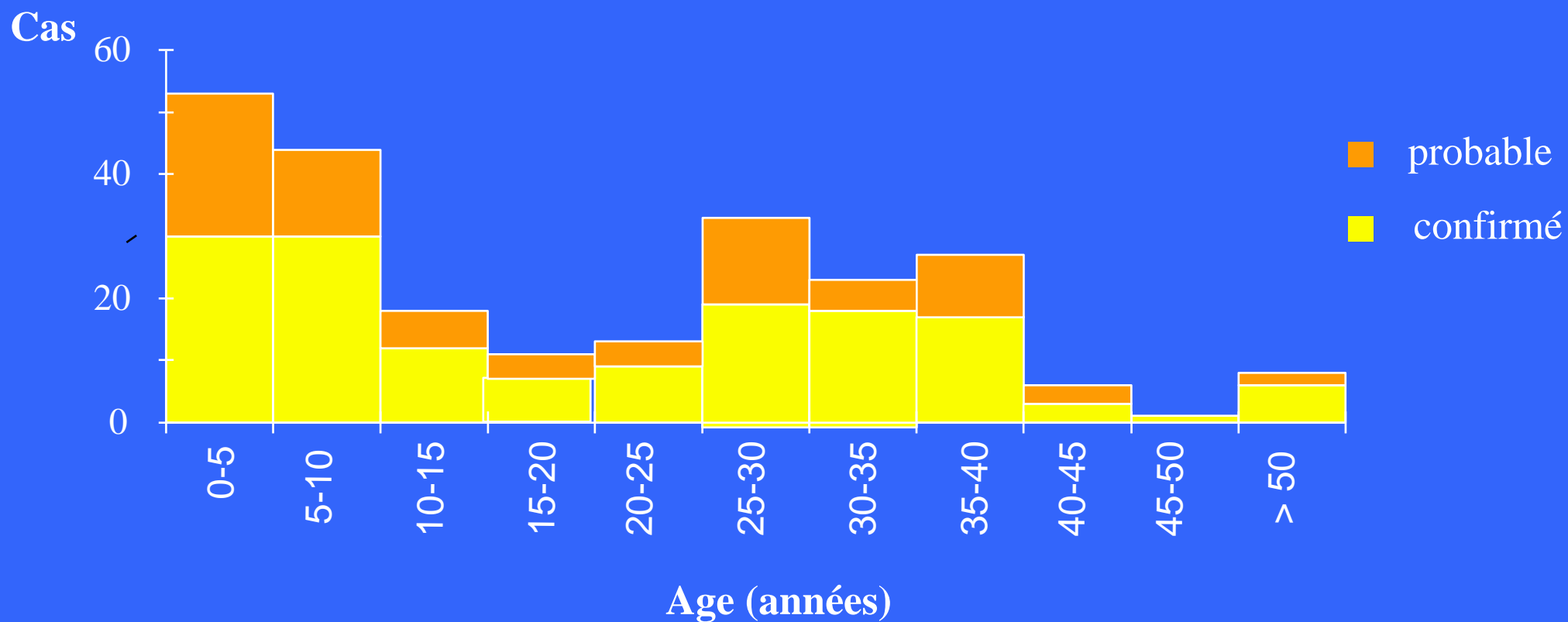
Enquête hospitalière 1993-94 - 22 hôpitaux




Source: Baron S et coll, PIDJ, 1998;17:412-8

Enquête coqueluche multicentrique 1993-94

Age des contamineurs présumés



Epidémiologie post-vaccinale de la coqueluche

- Durée d'immunité post vaccinale < à 10 ans
- Limitation des rappels naturels
- Faible circulation de la bactérie liée à la couverture vaccinale très élevée
- Constitution d'un réservoir d'adolescents/jeunes adultes susceptibles à l'infection
- Source de contamination pour les nourrissons
-  introduction en 1998, dès la mise à disposition des vaccins acellulaires, d'un rappel à 11-13 ans

Le réseau Renacoq

- Fonctionne depuis 1996
- Surveille les coqueluches vues à l'hôpital
- Participation des bactériologistes et des cliniciens
- Couverture pour les cas précoces / décès estimée à 40 %
- Inclut une question sur les cas dans l'entourage et le contaminateur présumé
- Entre 1996 et 2001, 1479 cas chez les enfants de 0-4 mois
- 624 avec nature du contaminateur renseignée
- Létalité chez les 0-4 mois : 17/983 soit 1,73 %

Distribution, en fonction de l'âge et du type de contaminateur présumé, des cas index identifiés par le réseau Renacoq 1996-2001

Age (ans)	Parents		Fratrie		Autre		Total	
0 – 19	10	2%	173	28%	62	10%	245	100%
20 - 24	37	6%	0	0%	3	0%	40	100%
25 – 34	203	33%	0	0%	12	2%	215	100%
35 et +	91	14%	0	0%	35	5%	126	100%
Total	340	54%	173	28%	111	18%	624	100%

Analyse faite sur les fiches avec contaminateur identifié ≡ borne supérieure

Estimation du nombre annuel moyen de cas, d'hospitalisations et de décès de nourrissons de 0-4 mois liés à la coqueluche, évitables par la vaccination des adultes selon la stratégie vaccinale choisie

	Vaccination systématique à 25 ans			Vaccination familiale		
	CV *	Nbre de cas / hospitali- sations **	Nbre de décès **	CV *	Nbre de cas / hospitali- sations **	Nbre de décès **
Impact maximum	100%	76 - 148	1,3 – 2,6	100%	153 - 299	2,7 – 5,2
Impact attendu (% réduction)	40%	30 - 59	0,5 – 1 (6 – 12%)	80%	123 - 239	2,1 – 4,1 (24 – 47%)

* CV = couverture vaccinale

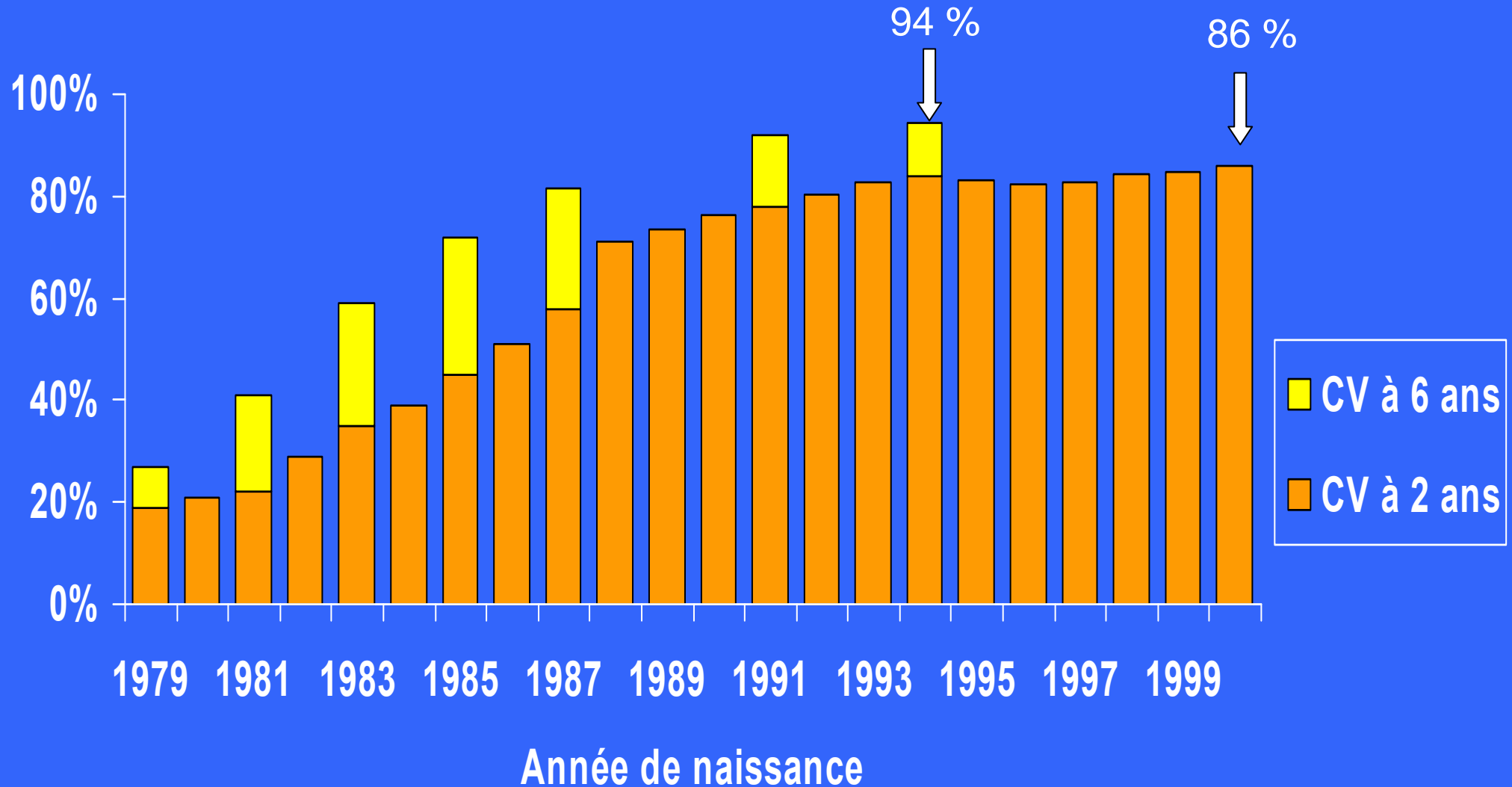
** Selon la proportion de parents (fratrie) dans les fiches où le contaminateur n'est pas renseigné

Recommandations vaccination coqueluche adulte 2004

- **Vaccination contre la coqueluche avec un vaccin acellulaire**

- ⇒ Des adultes en contact professionnel avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu 3 doses de vaccin
- ⇒ Des adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir
- ⇒ À l'occasion d'une grossesse, des membres du foyer, enfants non à jour et adultes sans antécédent de vaccination dans les 10 dernières années,
 - Père et enfants: durant la grossesse de la mère
 - Mère: le plus tôt possible après l'accouchement

Évolution de la couverture vaccinale contre la rougeole, France 1981-2002

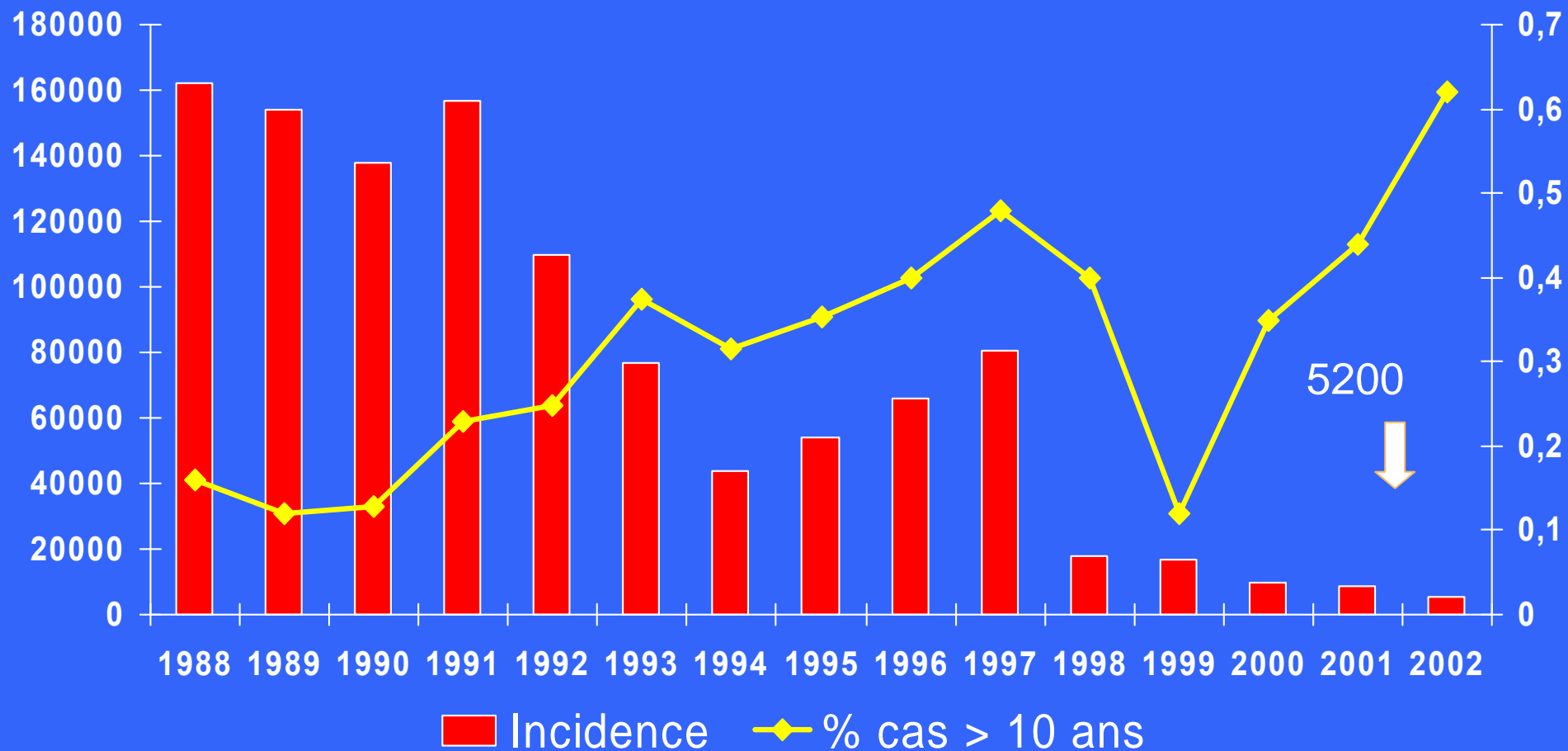


Source : certificats de santé du 24 ème mois et enquêtes en milieu scolaire (DREES)

Historique de la surveillance de la rougeole

- Inscrite sur liste des maladies à déclaration obligatoire en 1945
- Diminution régulière du nombre de cas notifiés, avant la mise en œuvre de la vaccination
- En 1980, 1244 cas notifiés versus 484.000 cas estimés par l'Enquête Santé INSERM
- Retrait de la rougeole de la liste en 1986
- Suivie depuis 1985 par le Réseau Sentinelles de l'INSERM U444, composé de quelques centaines de médecins généralistes volontaires notifiant chaque semaine leurs cas

Évolution de l'incidence de la rougeole et de la proportion de cas âgés de 10 ans et plus



Source : Réseau Sentinelles – Inserm U444, 1988-2002

Limites des données du Réseau Sentinelle (1)

S 'agit-il bien de cas de rougeole ?

- Définition de cas utilisée par le réseau sentinelles purement clinique
- Valeur prédictive positive d'un « test » de détection décroît avec l'incidence de la maladie
- En Angleterre/Pays de Galles, sur 19 000 cas de rougeole cliniques testés entre 1995-2001, 570 (3%) étaient positifs

Illustration de la diminution de la valeur prédictive de la définition clinique avec la baisse d'incidence

- **Incidence rougeole élevée** : 100 000 cas de rougeole et 10 000 autres éruptions morbilliformes % de vraies rougeoles = 90 % (100 000/110 000)
- **Incidence rougeole faible** : 10 000 cas de rougeole et 10 000 autres éruptions morbilliformes % de vraies rougeoles = 50 % (10 000/20 000)
- **Approche de l'élimination** : 100 cas de rougeole et 10 000 autres éruptions morbilliformes % de vraies rougeoles = 1 % (100/10 100)

Limites des données du Réseau Sentinelle (2)

S 'agit-il bien de cas de rougeole ?

- Définition de cas utilisée par le réseau sentinelles purement clinique
- Valeur prédictive positive d'un « test » de détection décroît avec l'incidence de la maladie
- En Angleterre/Pays de Galles, sur 19 000 cas de rougeole cliniques testés entre 1995-2001, 570 (3%) étaient positifs

L'extrapolation est-elle fiable ?

- Diminution constante effectif des médecins-sentinelle (≈ 100 en 2002)
- Très faible nombre de cas notifiés (12 en 2002 dont 9 décrits)

=> Re-inscription sur la liste des maladies à déclaration obligatoire en 2003 avec confirmation biologique

Adaptation de la stratégie pour un vaccin ancien Exemple du BCG

Réglementation concernant les enfants depuis 2004

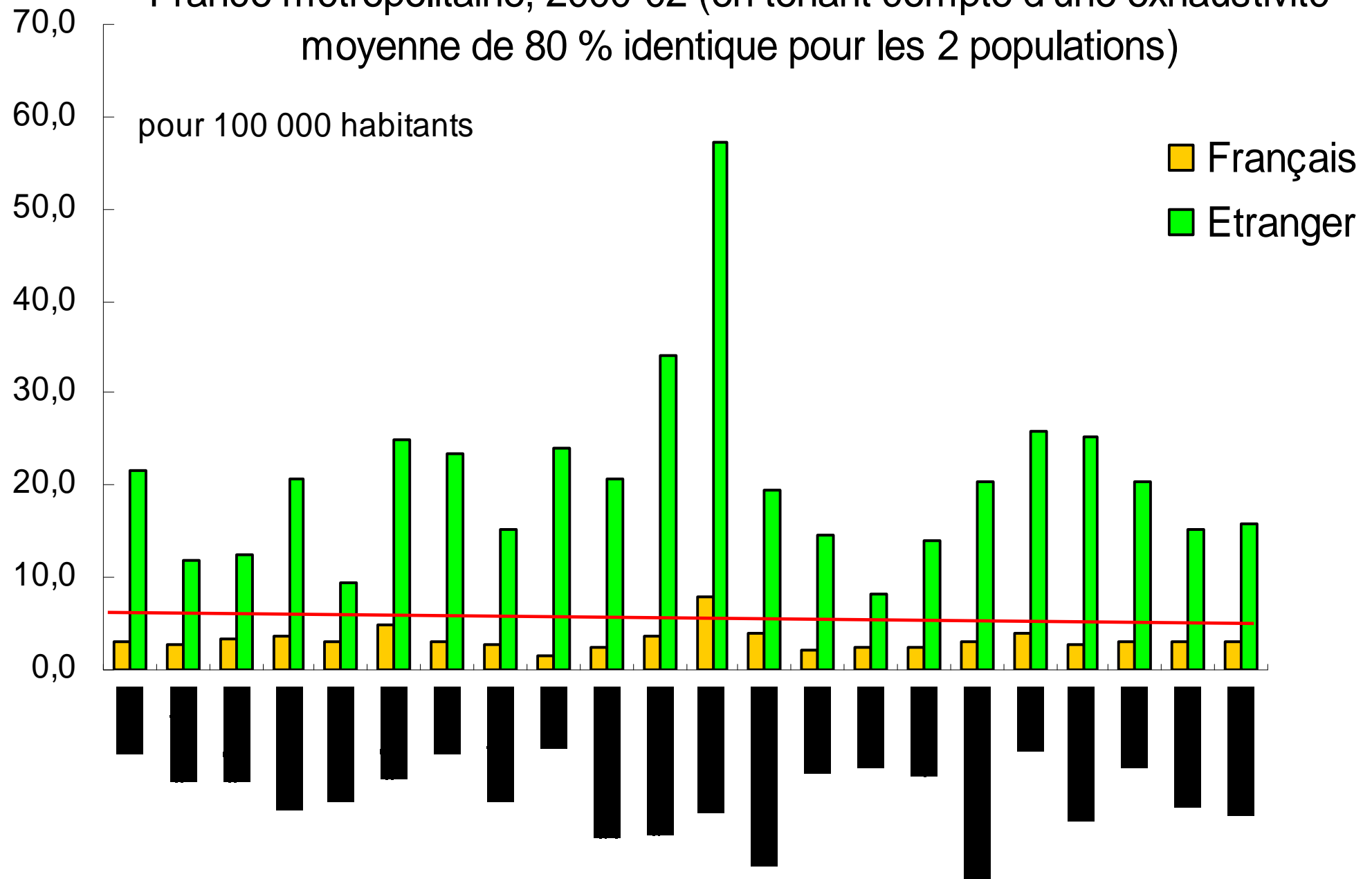
- Vaccination dès le premier mois pour les enfants vivant dans un milieu à risque
- Obligatoire pour l'entrée en collectivité (et donc au plus tard à 6 ans)
- Suppression de toute revaccination depuis 2004

Question: La vaccination systématique et obligatoire était-elle encore justifiée ?

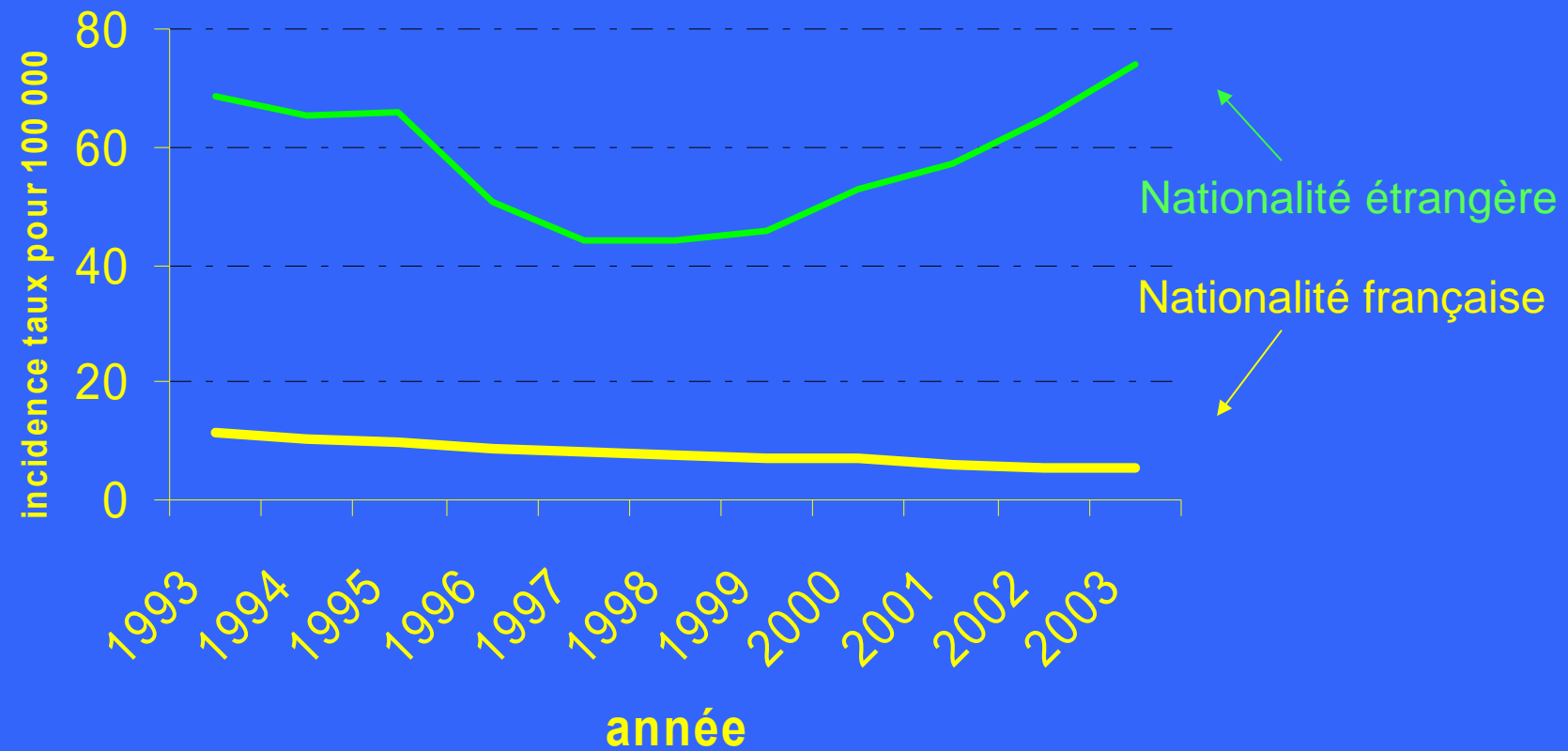
Situation de la tuberculose en France par rapport aux critères UICTMR (Données 2000-02, brutes et corrigées de la sous-notification)

	France entière	Critères UICTMR
Taux d'incidence moyen (/ 10^5), sur les 3 dernières années, des cas de TB BAAR +	4,6 (brut) 5,7 (corrigé)	< 5
Taux d'incidence moyen (/ 10^7), sur les 5 dernières années, des méningites chez les enfants < 5 ans	0,4 (< 1 corrigé)	< 1
Risque annuel infectieux (RAI)	$\cong 0,01 \%$?	< 0,1 %

Taux d'incidence moyen de BAAR+ selon la nationalité et par région.
France métropolitaine, 2000-02 (en tenant compte d'une exhaustivité
moyenne de 80 % identique pour les 2 populations)



Incidence de la tuberculose selon la nationalité, France métropolitaine, 1993-2003.



Stratégie de vaccination des enfants vivant dans des milieux à haut risque de tuberculose

- Définition suédoise des enfants à risque
 - Enfant de nationalité étrangère
 - Enfant de famille provenant d'un pays de forte prévalence
 - Antécédent familial de tuberculose
 - Séjour prolongé prévu dans un pays de forte endémicité
- Enquête Tuberculose enfants Ile de France : 75 % des cas correspondent aux 3 premiers critères
- Estimation de l'effectif de la population-cible : 12 % des enfants
- Effet direct de protection des sujets vaccinés pendant 15 ans
- Retro-calcul pour estimer le nombre de cas évités à partir des cas observés, de l'efficacité et de la couverture vaccinale (EV et CV)

**Balance bénéfiques/risques de différentes options de modification
de la primo-vaccination BCG
(hypothèse moyenne d'efficacité du BCG *)**

	BCG ciblé CV = 95 %	BCG ciblé CV = 50 %	Arrêt total
Cas de TB additionnels	80	195	320
Effets secondaires évités	10 BCGites 260 adénites purulentes	11 BCGites 280 adénites purulentes	12 BCGites 300 adénites purulentes

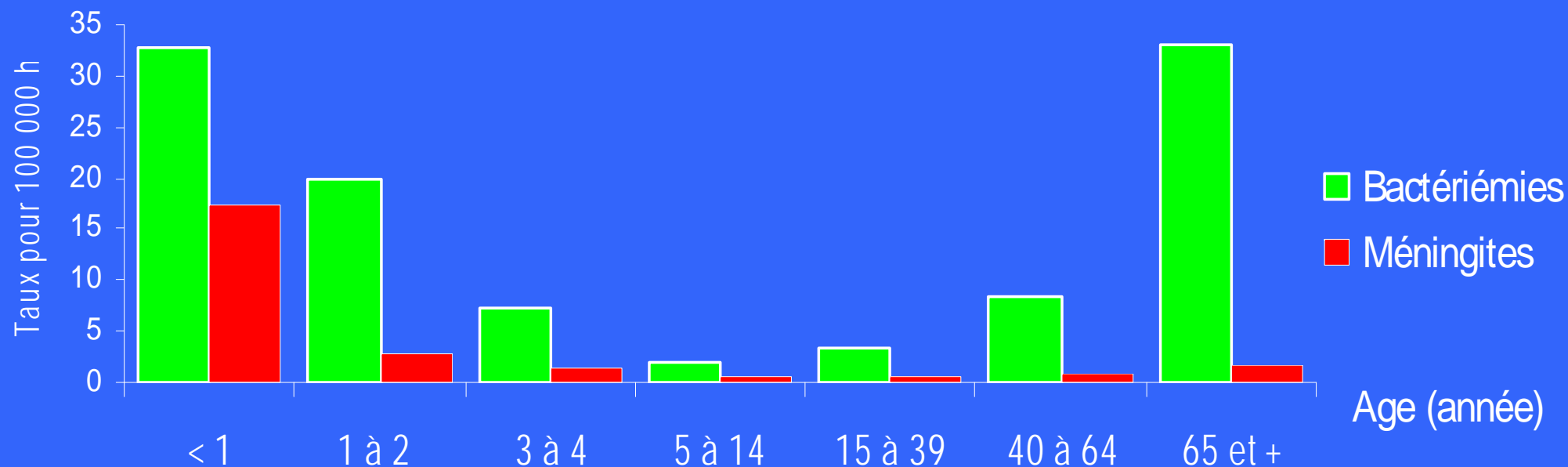
* Efficacité de 75 % contre les méningites et les miliaires, de 50 % contre les autres formes

Nouvelle politique vaccinale BCG (17/07/07)

- Suspension de l'obligation vaccinale pour tous les enfants
- Forte recommandation pour les enfants à risque élevé :
 - ⇒ Enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse
 - ⇒ Dont au moins l'un des parents est originaire d'un tel pays
 - ⇒ Enfant devant y séjourner au moins 1 mois d'affilée
 - ⇒ Enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose
 - ⇒ Enfant vivant en Ile-de-France ou en Guyane
 - ⇒ Enfant dans toute situation jugée à risque par le médecin
(conditions de logement ou socio économiques défavorables ou contact régulier avec adultes originaires pays forte incidence)

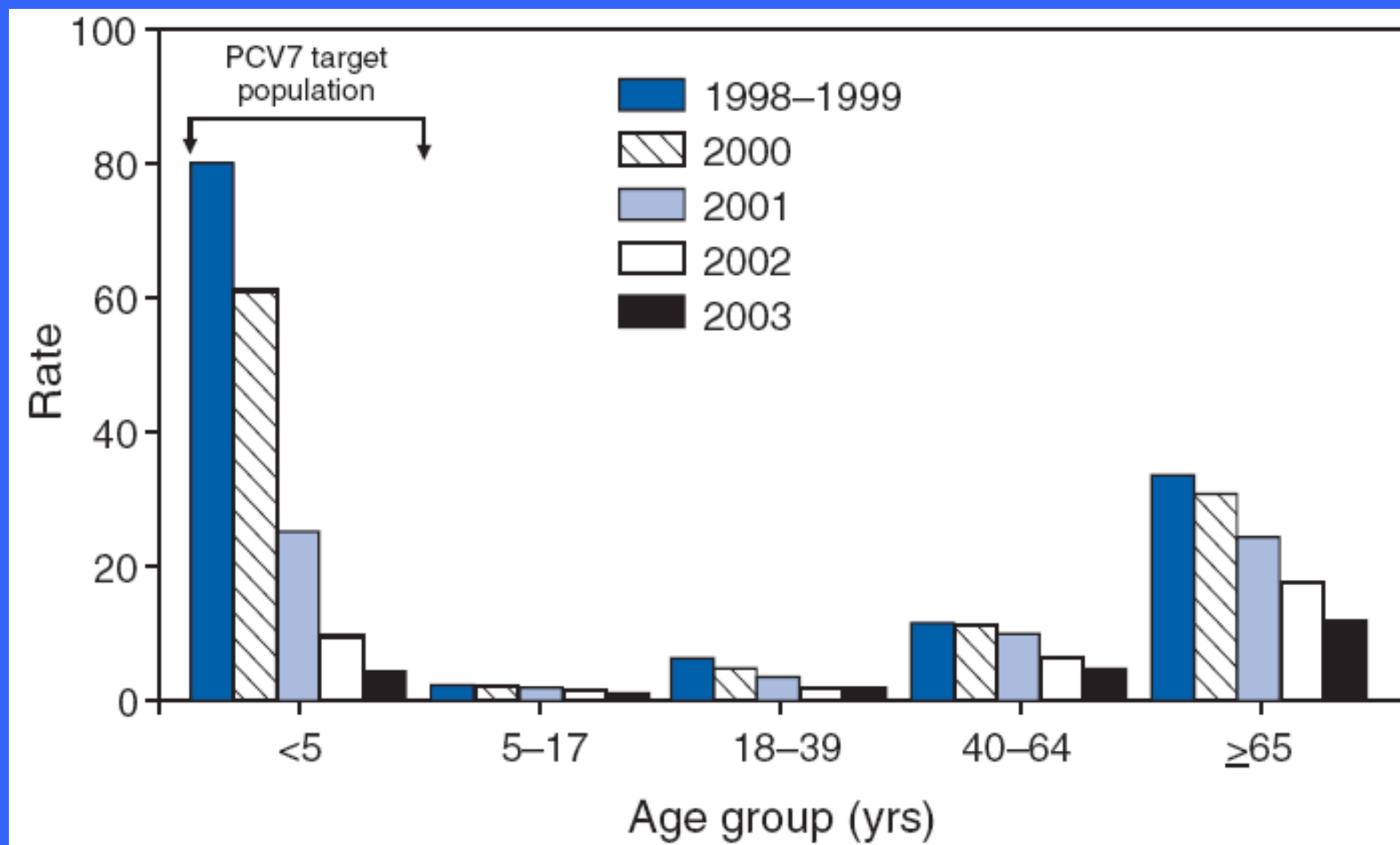
Infections invasives à pneumocoque en France

Epibac : réseau de laboratoires de microbiologie volontaires couvrant les $\frac{3}{4}$ des admissions dans des services susceptibles d'accueillir des infections invasives



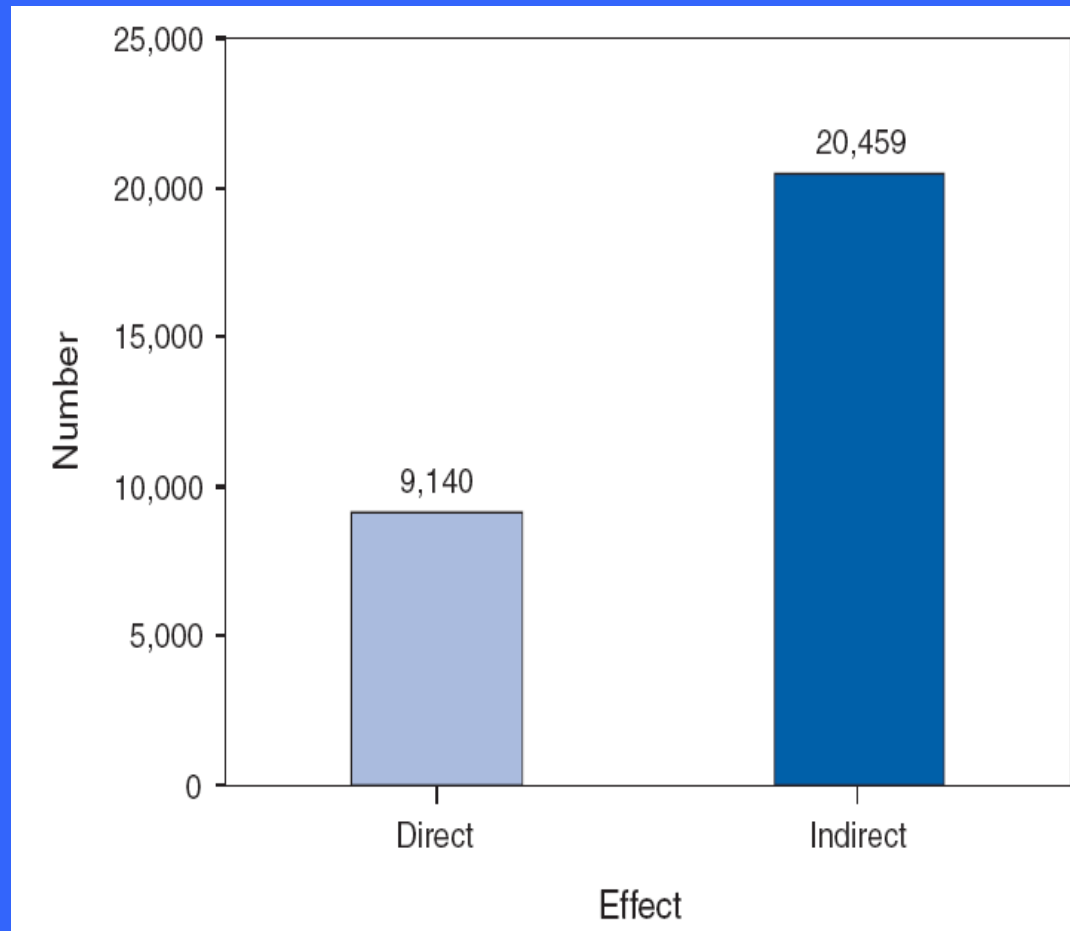
Source : Epibac, France, 1998-2002

Effet indirect : Evolution des infections invasives à pneumocoques de souches de sérotype vaccinal (STV), Etats-Unis 1998-2003



Source :CDC, MMWR 2003

Infections invasives à pneumocoques de sérotype vaccinal évités par l'effet direct et indirect de la vaccination par le PCV7 aux Etats Unis, CDC 2003

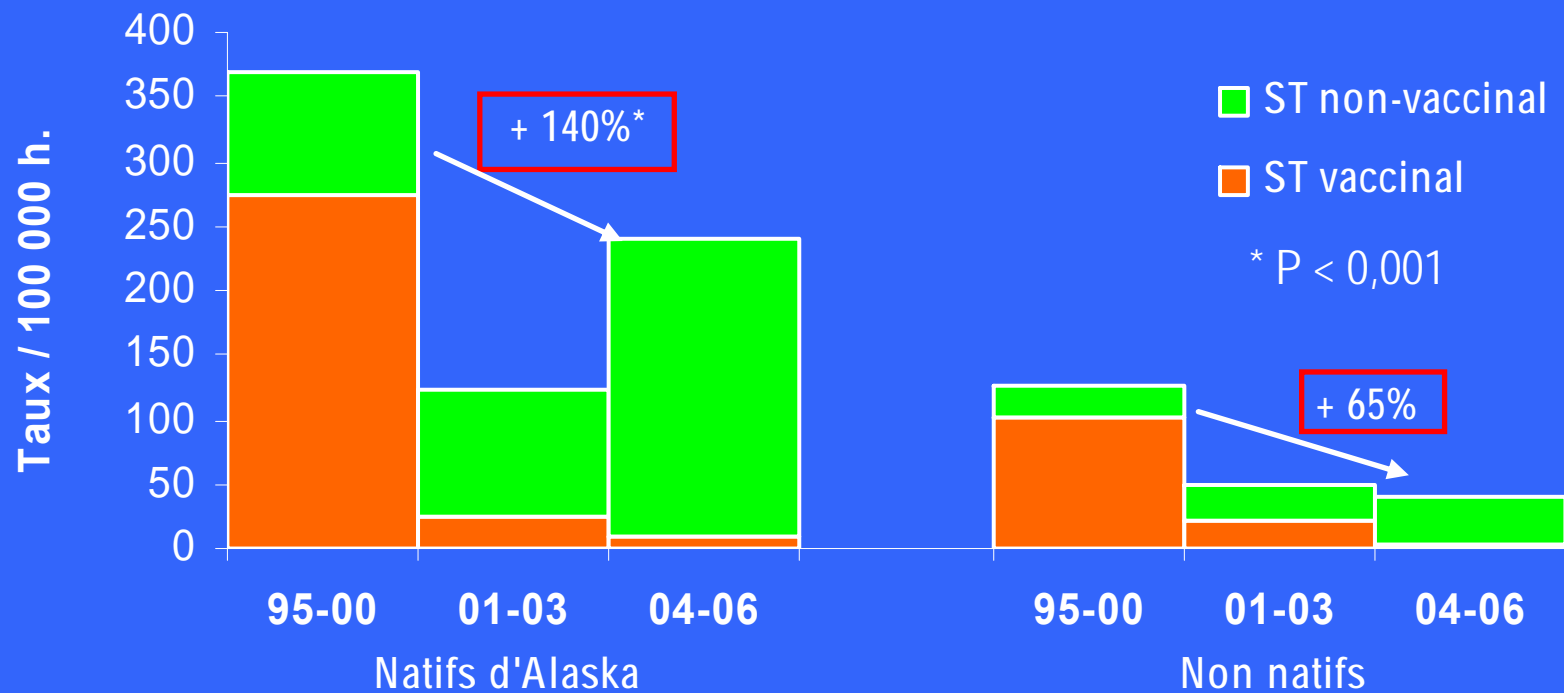


↘ 29% des cas d'IIP

69% des cas d'IIP de souche vaccinale sont évités par un effet indirect

Diminution du portage de souches de ST vaccinal chez les enfants et les adultes
Hammit JID 2006

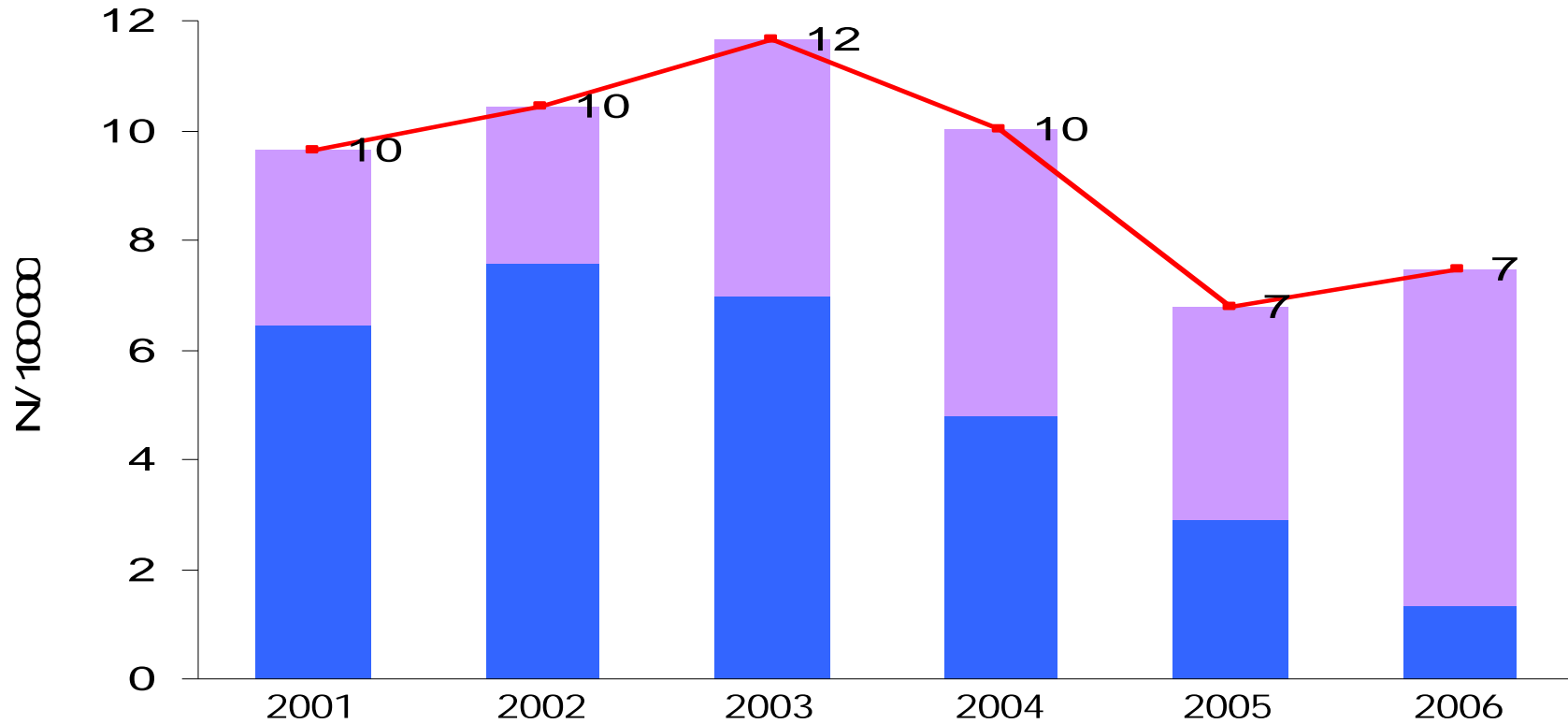
Remplacement sérotypique : évolution des cas d'IIP chez enfants < 2 ans en Alaska



58% des cas d'IIP en 2004-06 dus à 4 sérotypes : 3, 6A, 7F, 19A

Adapté de Singleton JAMA 2007

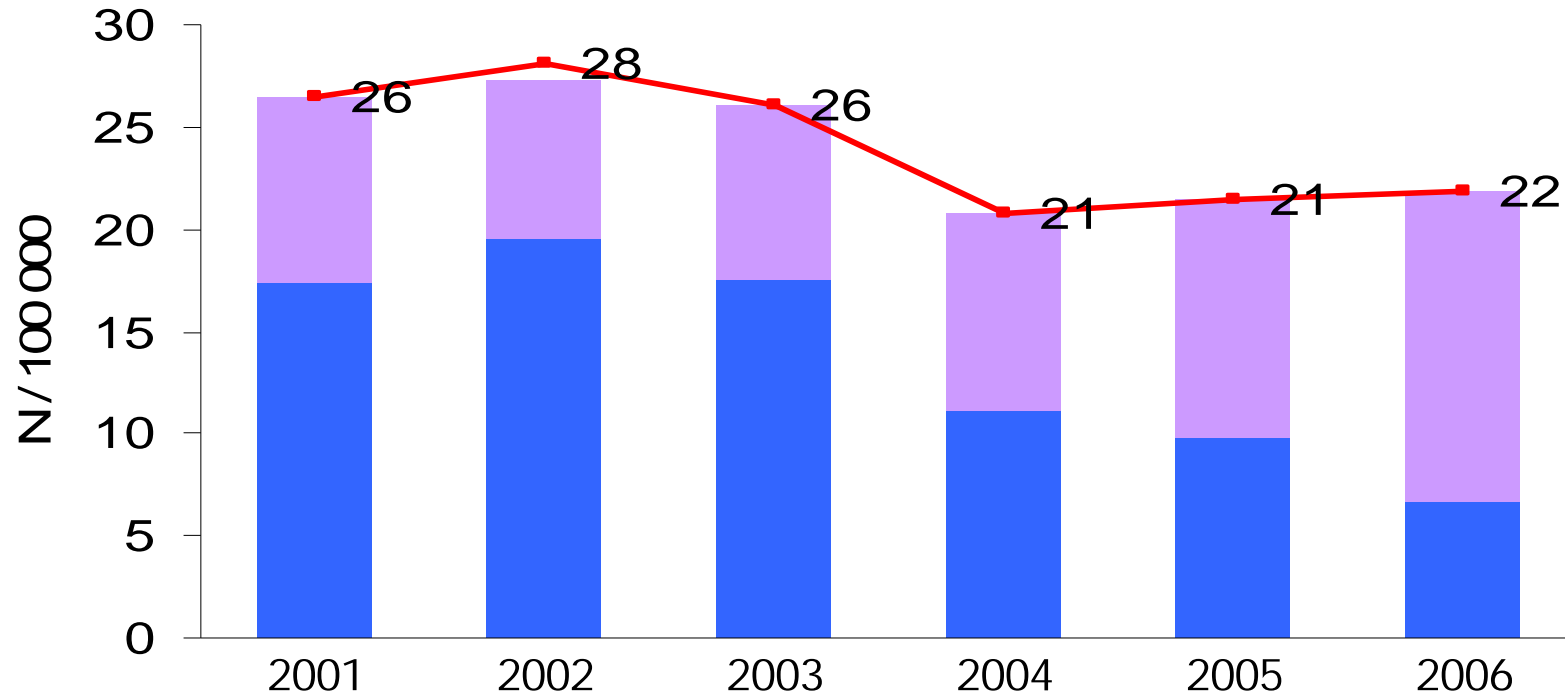
Evolution des méningites à pneumocoque chez les < 2 ans, 2001-2006 EPIBAC-CNRP



■ ST non vaccinal
■ ST vaccinal
—■— Tous ST

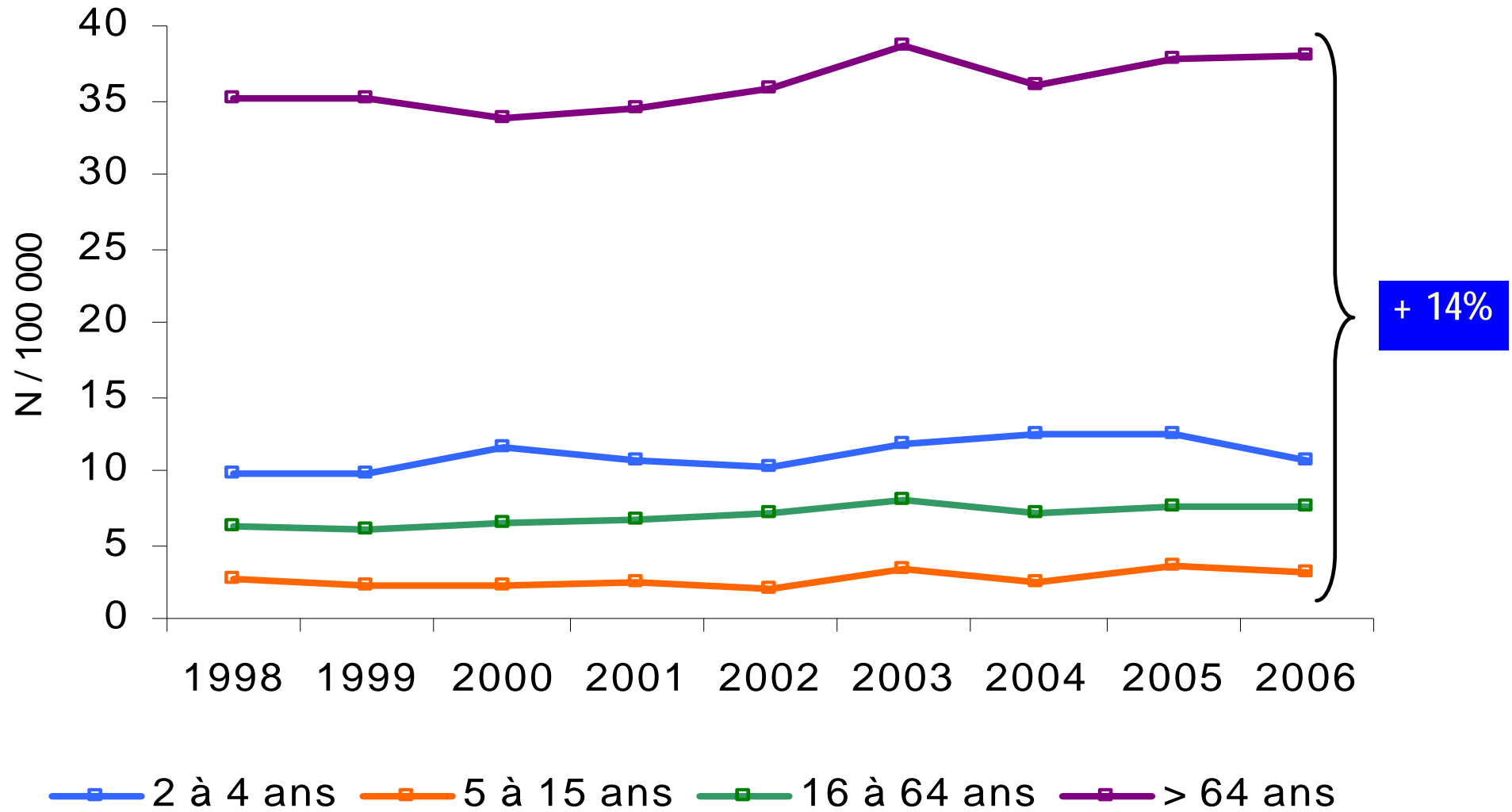
2001	2002	2003	2004	2005	2006
3,2	2,9	4,7	5,2	3,9	6,1
6,4	7,6	7,0	4,8	2,9	1,3
9,6	10,4	11,7	10,0	6,8	7,5

Evolution des bactériémies à pneumocoque chez les < 2 ans, 2001-2006 EPIBAC-CNRP



■ ST non vaccinal	9,1	7,7	8,6	9,6	11,7	15,3
■ ST vaccinal	17,4	19,6	17,5	11,2	9,7	6,6
—■— Tous ST	26,5	28,0	26,0	20,8	21,4	21,9

Evolution des infections invasives à pneumocoque chez les ≥ 2 ans, France Epibac 1998-2006



Conclusions

- La surveillance épidémiologique constitue le pivot des outils de suivi et d'évaluation des programmes de vaccination
- D'autres outils de surveillance sont indispensables (surveillance biologique, études sérologiques, modélisations...)
- Leurs modalités et contributions respectives sont évolutives et dépendent
 - ⇒ des caractéristiques de la maladie
 - ⇒ des performances du programme de vaccination
 - ⇒ du niveau de contrôle attendu du programme (réduction de l'incidence versus élimination)