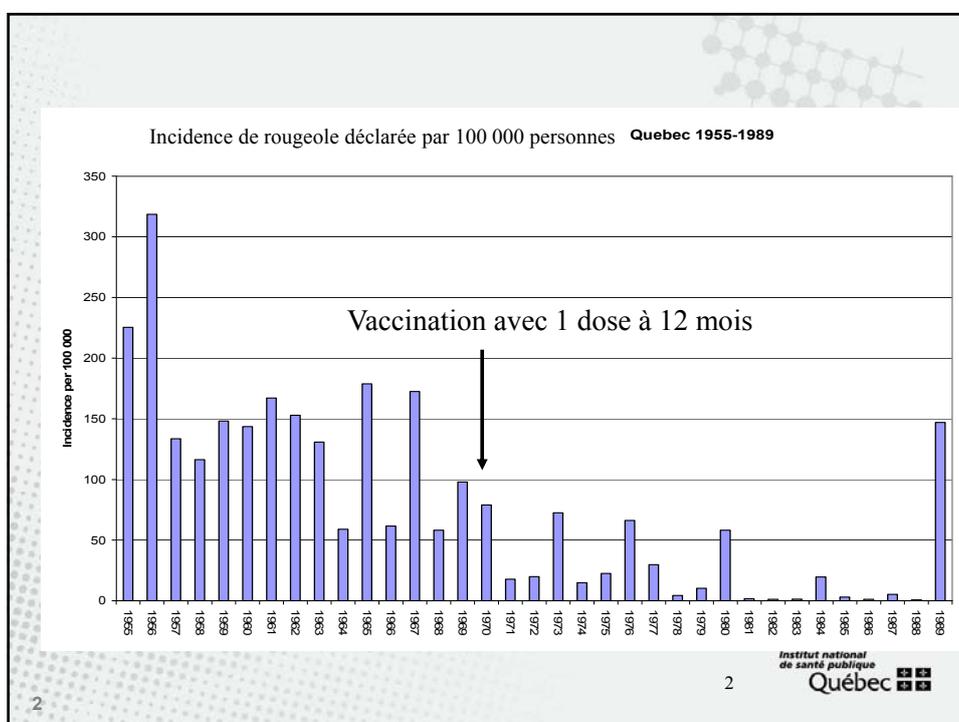


Cette présentation a été effectuée le 28 novembre 2012, au cours de la journée « Piste d'action pour la prévention et le contrôle des maladies évitables par la vaccination : le cas de la rougeole » dans le cadre des 16es Journées annuelles de santé publique (JASP 2012). L'ensemble des présentations est disponible sur le site Web des JASP à la section Archives au : <http://jasp.inspq.qc.ca/>.

www.inspq.qc.ca

L'épidémie de rougeole au Québec en 2011 et l'analyse d'une éclosion dans une école secondaire: Faut-il revoir le calendrier vaccinal?

Gaston De Serres. MD, PhD
Institut national de santé publique du Québec

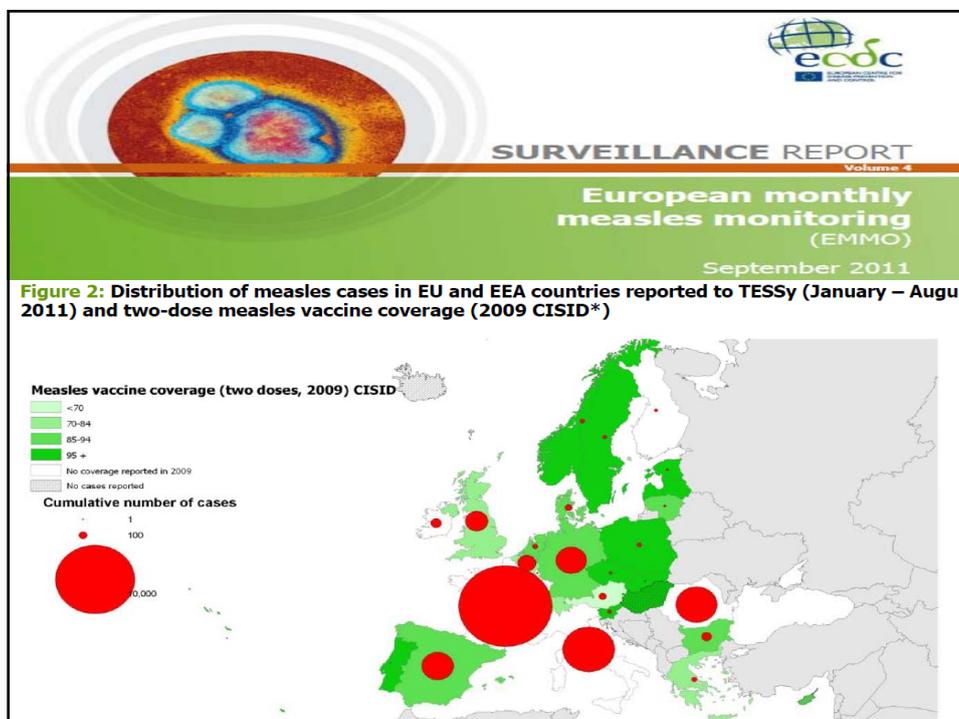
Introduction

- Adoption par le Canada de l'objectif d'élimination de la rougeole en 1995
- Vaccination au Québec
 - 2 doses de RRO à 12 et 18 mois depuis 1996
 - En 1996 campagne de masse (CV 89% chez les enfants de 18 mois à 16 ans)
- 149 cas de rougeole entre 2000 et 2010
 - 94 dans l'éclosion de 2007
- Importante épidémie de rougeole en Europe
 - Plus de 26 000 cas en 2011
 - France (~ 14 000 cas)

Institut national
de santé publique
Québec

3

3



Définition de cas

Définition nationale pour fins de surveillance

- **Cas confirmé**
 - par laboratoire (TAAN, Culture virale, IgM)
 - Par lien épidémiologique
 - Cas clinique avec lien épidémiologique
- **Cas clinique**
 - Fièvre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ et
 - Toux ou coryza ou conjonctivite et
 - Rash maculopapulaire généralisé persistant au moins 3 jours

5

5

Institut national
de santé publique
Québec

Rougeole au Québec en 2011

776 cas rapportés

- 295 (38%) confirmés par laboratoire
- 430 (55%) avec lien épidémiologique
- 51 (7%) cas clinique sans lien épidémiologique (exclus)

Des 725 cas confirmés

- 678 sont survenus suite à une importation dans une école secondaire avec transmission.
- 47 cas suite à autres importations et transmission limitée

6

6

Institut national
de santé publique
Québec

21 importations

Origine

- France(15), autres pays d'Europe (4), autres (2)

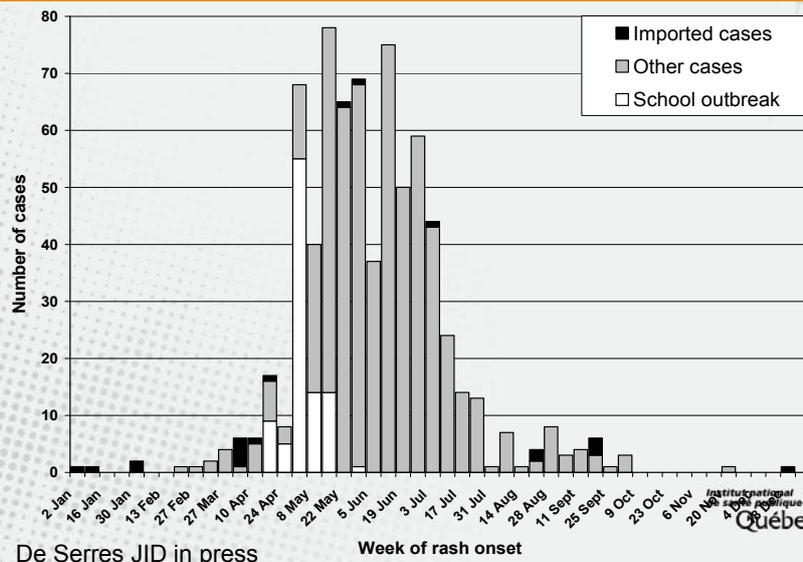
3 des 21 importations ont été suivies de transmission secondaire:

Février: France, 20 cas secondaires

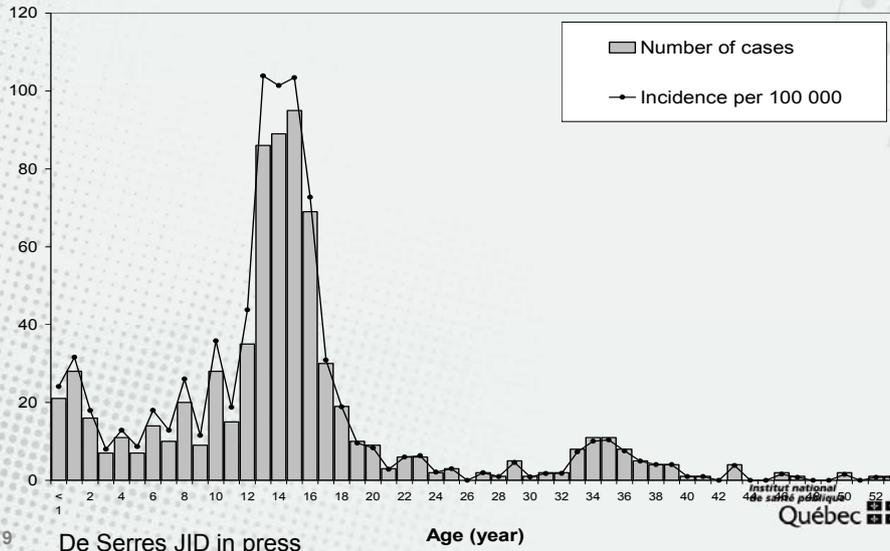
Avril: Caraïbes(?), 678 cas

Septembre: Pakistan, 4 cas secondaires

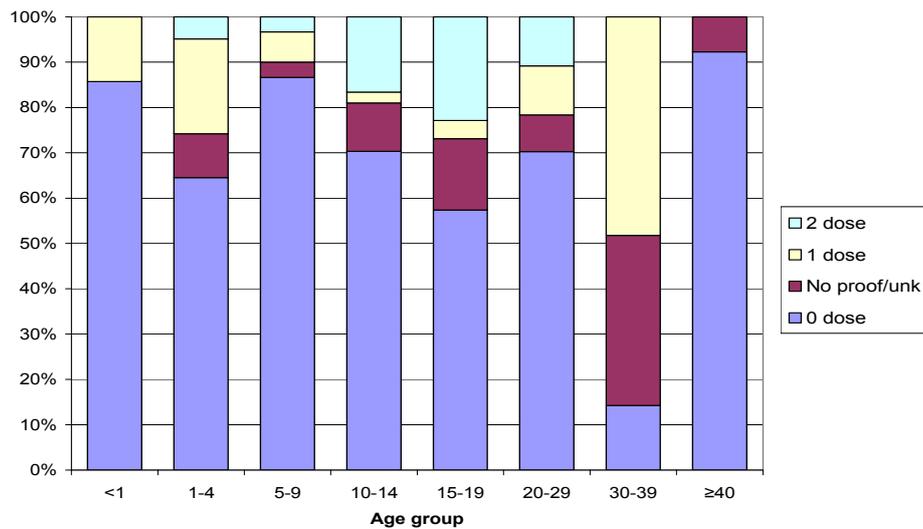
Nombre de cas confirmés de rougeole par semaine d'apparition du rash



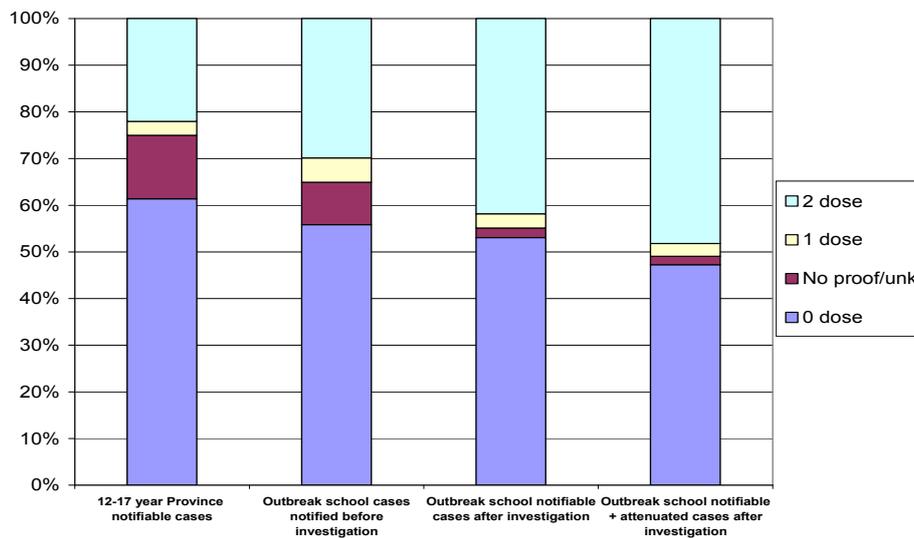
Nombre de cas de rougeole et incidence par 100 000 par année d'âge



Statut vaccinal par groupe d'âge



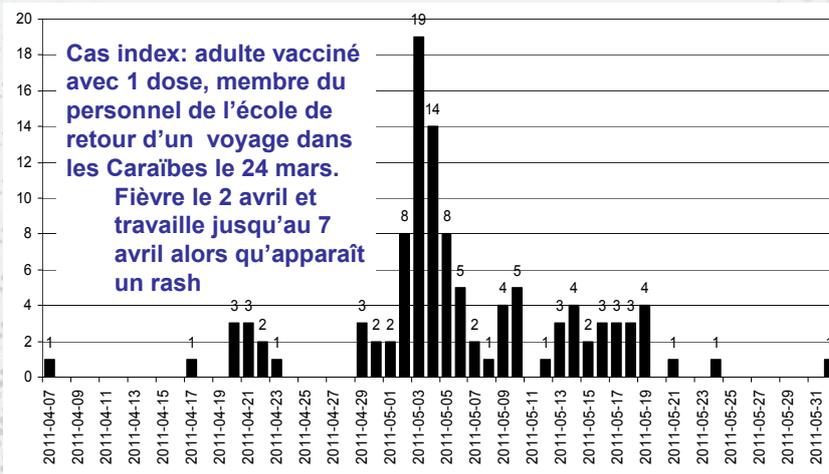
Statut vaccinal des cas de rougeole âgés de 12 à 17 ans dans la province et à l'école A avant et après l'investigation



Épidémie dans l'école A

- Cette école secondaire a eu plus de 10% de tous les cas de la province
- Objectifs de l'investigation
 - Estimer la couverture vaccinale
 - Estimer l'efficacité vaccinale selon l'âge à la vaccination et l'intervalle entre la 1^{ère} et la 2^{ème} dose

Courbe épidémique selon la date d'apparition du rash



13

13

Institut national
de santé publique
Québec

Détection des cas

Surveillance passive

- Déclaration obligatoire des médecins et des laboratoires

Surveillance active

- Revue du registre d'absentéisme scolaire
- Questionnaire complété par tous les élèves au début juin

14

14

Institut national
de santé publique
Québec

Définition de cas

Cas classique (définition nationale de surveillance)

- Confirmé par laboratoire
- Clinique
 - Fièvre $\geq 38,3$ °C
 - Rash maculopapulaire généralisé durant ≥ 3 jours
 - Au moins un des signes suivant: toux, coryza ou conjonctivite
- Lien épidémiologique assumé pour tous

Cas atténué (seulement chez les cas ayant reçu 2 doses)

- 9/12 avaient un rash mais ne répondaient pas à la définition clinique
 - Rash non généralisé, pas de fièvre ou d'autre signe
- Sérologie faite au début juillet (7-9 semaines après)
 - IgM négatifs
 - IgG $\geq 13\ 000$ mUI/mL par EIA Enzygnost® chez tous sauf un

15

Statut vaccinal

Preuve écrite seulement

Statut vaccinal

Non vacciné

1,2 or 3 doses (dates requises)

Vacciné sans preuve écrite

Inconnu

16

Détection de cas

Surveillance passive (87 cas suspects)	→	80 cas classiques (21 conf. par labo)	3 cas atténués
Registre d'absentéisme de l'école (35 nouveaux cas suspects)	→	11 cas classiques (1 conf. par labo)	7 cas atténués
Surveillance active par questionnaire (98 nouveaux cas suspects)	→	7 cas classiques (1 confirmé par labo)	2 cas atténués
Total		98 cas classiques (23 conf. par labo)	12 cas atténués

17

17

Institut national
de santé publique
Québec

Statut vaccinal et taux d'attaque par niveau

	Sec I N=253 (19%) n (%)	Sec II N=283 (22%) n (%)	SEC III N=253 (19%) n (%)	Sec IV N=218 (17%) n (%)	Sec V N=172 (13%) n (%)	Autre N=120 (9%) n (%)	Total N=1306 n (%)
Statut vaccinal							
0 dose	14 (5,5)	15 (5,3)	15 (5,8)	7 (3,2)	4 (2,3)	6 (5,0)	61 (4,7)
1 dose	18 (7,1)	17 (6,0)	17 (6,5)	12 (5,5)	11 (6,4)	14 (11,7)	89 (6,8)
2 doses	210 (83)	243 (86)	224 (86)	190 (88)	151 (88)	93 (77,5)	1111 (85)
3 doses	0	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (1,4)	0	0	5 (0,4)
Vacc.sans preuve	9 (3,6)	4 (1,4)	2 (0,8)	3 (1,4)	4 (2,3)	6 (5,0)	28 (2,1)
Inconnu	2 (0,8)	3 (1,1)	1 (0,4)	3 (1,4)	2 (1,2)	1 (0,8)	12 (0,9)
Cas							
Classique							
Conf Labo.	5	7	8	3	0	0	23 (20,9)
Clinique	18	17	19	10	8	3	75 (68,2)
Atténué	2	2	5	1	2	0	12 (10,9)
Total (taux attaque %)	25 (9,9)	26 (9,2)	32 (12,3)	14 (6,4)	10 (5,8)	3 (2,5)	110 (8,4)

18

18

Institut national
de santé publique
Québec

Table 3. Attack Rate of Measles, by Vaccination Status, and Vaccine Effectiveness, by Number of Doses

Variable	Vaccination Status					Total
	0 Dose	1 Dose	≥2 Doses	Vaccinated No Written Proof	Unknown	
Measles cases						
Classical, no. (AR, %)	50 (82.0)	3 (3.4)	41 (3.7)	2 (7.1)	2 (16.7)	98 (7.5)
Attenuated, no. (AR, %)	0	0	12 (1.1)	0	0	12 (0.9)
Noncases, no.	11	86	1063	26	10	1196
Total no.	61	89	1116	28	12	1306
Vaccine effectiveness, % (95% CI)						
Classical measles only	...	95.9 (87.4-98.7)	95.5 (93.8-96.7)
All measles	...	95.9 (87.4-98.7)	94.2 (92.9-95.6)

Abbreviations: AR, attack rate; CI, confidence interval.

Effet significatif de l'âge à la 1ère dose

Table 4. Vaccine Effectiveness and Risk Ratio of Measles, by Age at First Dose

Variable	12 Months	13-14 Months	≥15 Months
Cases, no.			
Classical	29	9	2
Attenuated	9	1	2
Total	38	10	4
Noncases, no.			
	622	220	194
Vaccine effectiveness, % (95% CI)			
Classical measles only	94.6 (92.2-96.3)	95.2 (90.8-97.5)	98.8 (95.1-99.7)
All measles	93.0 (90.2-95.0)	94.7 (90.2-97.1)	97.5 (93.5-99.1)
RR (95% CI)			
Classical measles only	4.35 (1.05-18.07)	3.87 (0.85-17.72)	Reference
All measles	2.85 (1.03-7.89)	2.15 (0.69-6.76)	Reference

De Serres Clin Infect Dis 2012 **Pas d'effet lié à l'âge à la 2è dose**

Etude cas-témoin subséquente

Effet de l'âge à la 1^{ère} dose est-il limité à l'école A

- Validité externe (Généralisation des résultats)

Ces résultats sont-ils applicables aux enfants qui naissent en 2012?

- Si cet effet est lié à la présence d'anticorps maternels, il sera peut-être moins important chez les enfants nés de mères vaccinées

Méthode

Cas

- Tous les cas confirmés rapportés en 2011,
- Âgés de 5 à 17 ans
- Ont reçu 2 doses valides

Témoins (5 par cas)

- Appariés aux cas par école fréquentée en 2010-11 et date de naissance \pm 6 mois
- Tirés de façon aléatoire du registre électronique provincial parmi tous les étudiants répondant aux critères d'appariement

Mères vaccinées vs mères qui ont fait la maladie

Programme de vaccination a commencé en 1970

Sur la base de données épidémiologique (en 1989) les personnes nées avant 1970 sont considérées protégées suite à avoir fait la maladie

Analyse: <1970(maladie) vs ≥ 1970 (vaccinées)

Institut national
de santé publique
Québec

23

	Participants à l'extérieur de l'école A		Tous les participants	
	Cas N=61 n (%)	Témoins N=305 n (%)	Cas N=102 n (%)	Témoins N=510 n (%)
Sexe Masculin	41(67.2)	134(43.9)	68(66.7)	258(50.6)
Age (ans)				
≤12*	9 (14.6)	48 (15.8)	11 (11.0)	64 (12.7)
13	5 (8.2)	31 (10.2)	17 (16.7)	76 (14.9)
14	15 (24.6)	74 (24.3)	20 (19.6)	111 (21.8)
15	16 (26.2)	79 (25.9)	26 (25.5)	130 (25.5)
16	12 (19.7)	56 (18.4)	20 (19.6)	100 (19.6)
17	4 (6.6)	17 (5.6)	8 (7.8)	29 (5.7)**
Mère née avant 1970	45 (73.8)	211 (69.2)	72 (70.6)	355 (69.6)
1970-1974	12 (19.7)	68 (22.3)	22 (21.6)	109 (21.4)
1975+ *	4 (6.5)	26 (8.5)	8 (7.8)	46 (9.0)

24

De Serres et al ICAAC 2012

	Participants à l'extérieur de l'école A		Tous les participants	
	Cas	Témoins	Cas	Témoins
	N=61 n (%)	N=305 n (%)	N=102 N (%)	N=510 n (%)
Âge à 1 ^{ère} dose (mois)				
12	38 (62.3)	167 (54.8)	67 (65.7)	287 (56.3)
13	19 (31.2)	53 (17.4)	25 (24.5)	80 (15.7)
14	2 (3.3)	28 (9.2)	5 (4.9)	43 (8.4)
15	0	9 (3.0)	0	18 (3.5)
16-23	1 (1.6)	28 (9.2)	2 (1.9)	51 (10.0)
24 +	1 (1.6)	20 (6.6)	3 (2.9)	31 (6.1)
Âge à 2 ^{ème} dose (mois)				
<18	2 (3.3)	6 (2.0)	4 (3.9)	9 (1.8)
18-23	49 (80.3)	212 (69.5)	78 (76.5)	352 (69.0)
24-47	6 (9.8)	41 (13.4)	11 (10.8)	77 (15.1)
48 +	4 (6.6)	46 (15.1)	9 (8.8)	72 (14.1)

Rapport de cote (RC) ajusté de rougeole associé à l'âge à la 1^{ère} dose

Ajusté pour	Participants En dehors de l'école A			Tous participants		
	Age à 1 ^{ère} dose (mois)			Age à 1 ^{ère} dose (mois)		
	12-13	14	15+	12 - 13	14	15+
	RC (IC95%)	RC (IC95%)		RC (IC95%)	RC (IC95%)	
Brut			Ref			Ref
Sexe (ref Masculin)	7.15 (1.66-30.69)	2.01 (0.27-15.1)	Ref	5.10 (2.00-13.03)	2.34 (0.64-8.51)	Ref
Age à 2 ^{ème} dose (ref <24 mois)	6.71 (1.45-31.1)	1.93 (0.25-15.1)	Ref	5.05 (1.86-13.75)	2.38 (0.63-8.99)	Ref
Année naissance mère(ref <1970)	7.71 (1.81-32.8)	2.16 (0.29-16.1)	Ref	5.27 (2.07-13.44)	2.44 (0.67-8.87)	Ref
Tous les facteurs	6.24 (1.33-29.3)	1.88 (0.24-14.9)	Ref	5.21 (1.91-14.26)	2.54 (0.67-9.64)	Ref

26

De Serres et al ICAAC 2012

Institut national
de santé publique
Québec

Discussion

Risque augmenté avec 1^{ère} dose administrée à 12-13 mois plutôt que ≥ 15 m aussi présent à l'extérieur de l'école A

Bien que près de 100% des enfants développent des anticorps (séroconversion) après la 2^{ème} dose, la protection après 2 doses n'est pas de 100%

La 1^{ère} dose semble laisser une empreinte qui n'est pas effacée par la 2^{ème} dose

Pas d'effet de l'année de naissance des mères

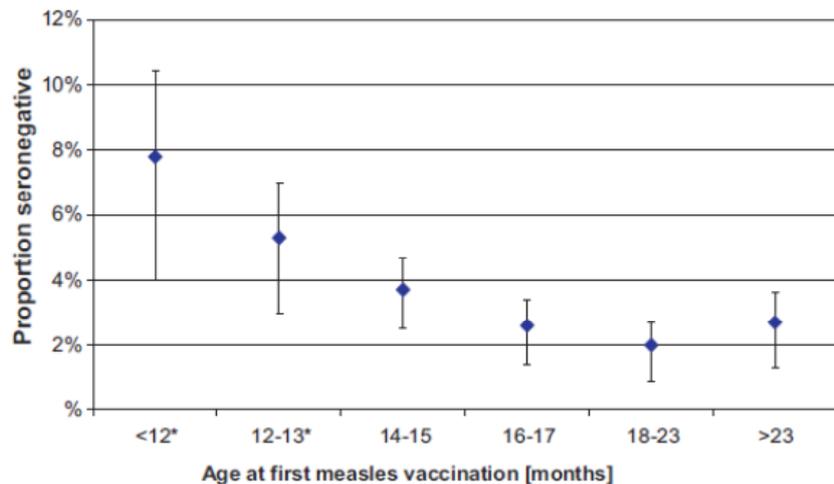
- Peu de mères nées depuis 1970
- Puissance statistique limitée

Est-ce un problème québécois?

Est-ce un échec vaccinal primaire ou secondaire?

Institut national
de santé publique
Québec

27



* Statistically significant $p < 0.05$; t-test; reference: age at first dose > 23 months

Fig. 3. Seronegativity by age at first vaccination dose ($n = 7001$, age 1–17, at least two doses measles vaccine, last dose within last 6 years, no measles disease reported).

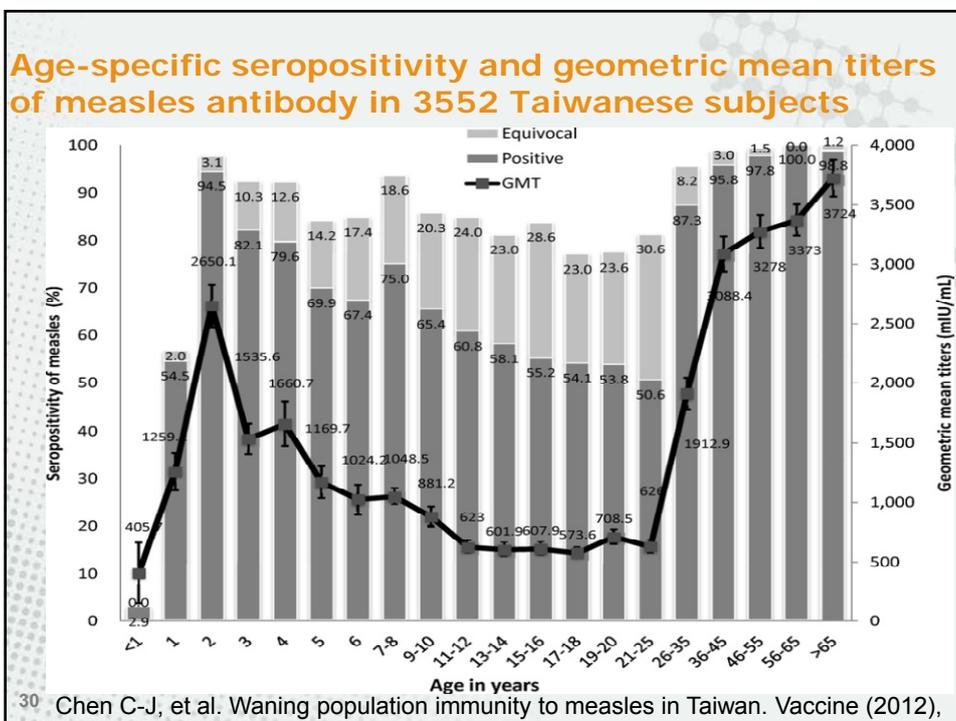
28 C. Poethko-Müller, A. Mankertz / Vaccine 29 (2011) 7949–7959

Table 2
Seroprevalence of measles IgG titre in children with documentation of vaccinations by socio-demographic variables and vaccination status.

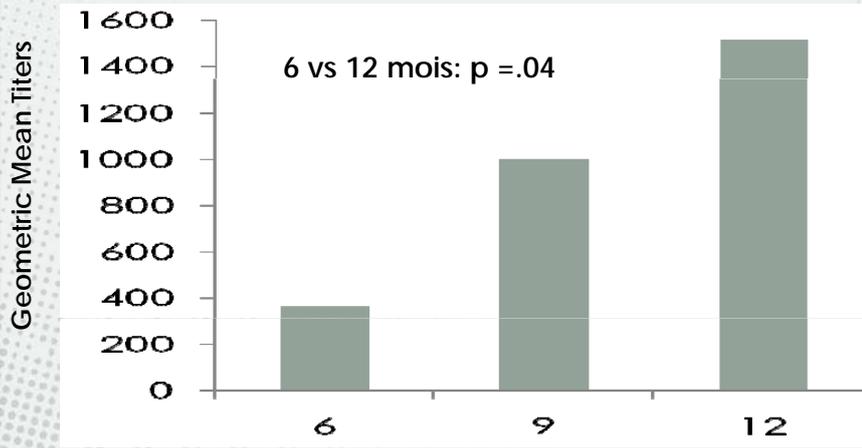
	Number of cases unweighted	Titre negative <150 mIU/ml (95% CI)	Titre borderline 150-350 mIU/ml (95% CI)	Titre positive >350 mIU/ml (95% CI)
Age (years)				
1	456	39.2% (34.2-44.5)	0.9% (0.3-3.0)	59.9% (54.3-65.1)
2-4	1,894	9.6% (8.2-11.1)	0.8% (0.4-1.3)	89.7% (88.1-91.1)
5-9	4,082	7.7% (6.6-8.8)	1.7% (1.3-2.2)	90.7% (89.4-91.8)
10-17	6,585	7.7% (7.0-8.5)	3.2% (2.7-3.8)	89.1% (88.1-89.9)
Vaccination status				
Unvaccinated	827	68.8% (65.2-72.2)	0.8% (0.4-1.6)	30.4% (27.1-34.0)
Single dose vaccination	2,467	6.5% (5.4-7.8)	2.4% (1.7-3.2)	91.1% (89.6-92.5)
Two-dose (or more) vaccination	9,723	4.3% (3.8-4.9)	2.4% (2.0-2.8)	93.3% (92.6-93.9)
Years since last vaccination				
<i>One dose</i>				
Years since last vaccination 0-2	798	6.7% (4.8-9.1)	1.4% (0.7-2.8)	91.9% (89.0-94.1)
Years since last vaccination 3-6	679	6.0% (4.0-8.9)	1.4% (0.8-2.7)	92.6% (89.5-94.8)
Years since last vaccination >6	972	6.9% (5.3-8.9)	3.7% (2.5-5.5)	89.4% (87.0-91.4)
<i>Two (or more) doses</i>				
Years since last vaccination 0-2	4,192	2.7% (2.1-3.4)	1.4% (1.0-1.8)	96.0% (95.2-96.6)
Years since last vaccination 3-6	4,154	4.5% (3.8-5.3)	2.9% (2.3-3.6)	92.6% (91.7-93.5)
Years since last vaccination >6	1,373	8.4% (7.0-10.1)	4.1% (3.1-5.5)	87.4% (85.3-89.3)

2 doses: Augmentation de la séronégativité avec le temps

1 dose: % séronégative plus élevée mais peu/pas de changement avec le temps



**Même en l'absence d'anticorps maternels
GMT plus bas avec vaccination donnée à un plus jeune âge**



JAMA, 1998; Gans JID 2001

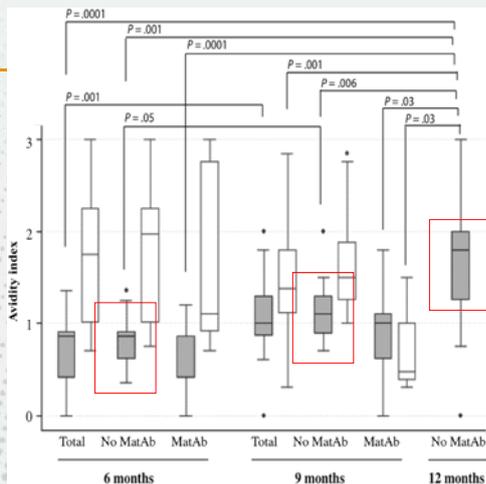
Age à la vaccination (mois)

Institut national de santé publique
Québec

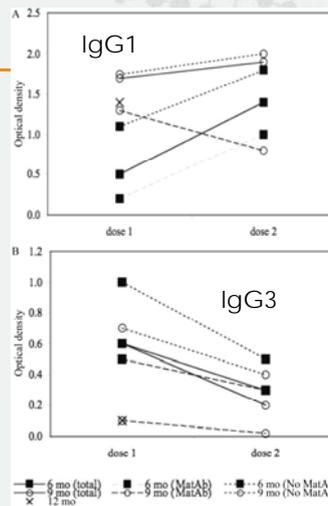
31

31

Qualité de la réponse humorale varie avec l'âge



Nair JID 2007



Avidité est corrélée avec l'âge à vaccination mais pas avec la présence des anticorps maternels -

Élimination de la rougeole et calendrier vaccinal

Bien que près de 100% des enfants développent des anticorps (séroconversion) après la 2^{ème} dose, la protection après 2 doses n'est pas de 100%

La 1^{ère} dose semble laisser une empreinte qui n'est pas effacée par la 2^{ème} dose.

- Echec vaccinal observé au Québec semble être dû à des échecs secondaires

Élimination de la rougeole requiert une susceptibilité globale inférieure à 5% dans la population.

- Si une 1^{ère} dose donnée à 12-13 mois laisse 6% des étudiants susceptibles à la rougeole, ceci peut sérieusement nuire au progrès vers l'élimination de cette maladie.

Doit-on changer le calendrier vaccinal?

- Pour les enfants nés de mères vaccinées, quelle est la protection à long terme si leur 1^{ère} dose est donnée à 12-13 mois par rapport à ≥ 15 mois?

33

33

Institut national
de santé publique
Québec

Co-chercheurs

Nicole Boulianne

Fannie Defay

Nicholas Brousseau

Mélanie Benoît

Sylvie Lacoursière

Fernand Guillemette

Julio Soto

Manale Ouakki

Brian J Ward

Danuta M Skowronski

France Markowski

Eveline Toth

Monique Landry

Danielle Auger

Marlène Mercier

Philippe Bélanger

Bruno Turmel

Horacio Arruda

34

34

Institut national
de santé publique
Québec