



ENQUÊTE

IMMUNITÉ ANTIDIPHTHÉRIQUE DE LA POPULATION FRANÇAISE ADULTE D'APRÈS UNE ENQUÊTE SÉROLOGIQUE MULTICENTRIQUE

F. VINCENT-BALLEREAU (1), I. SCHRIVE (1), A. FISCH (2), H. LAURICHESSE (3), C. ROMASKO (3), D. BARON (4), A. DUBLANCHET (2), P. DETEIX (3), M. REY (3)

Maladie historique redoutable que l'Europe occidentale a, à peu près, réussi à éliminer par la vaccination généralisée des enfants (instituée en France dès 1938, en fait appliquée à partir de 1945), la diphtérie continue à sévir dans de nombreux pays en développement où la généralisation des vaccinations est plus récente et encore incomplète.

Mais on ne s'attendait pas à son réveil spectaculaire, à partir de 1990, en Europe orientale où 19 046 cas ont été déclarés en 1993 dans les pays de l'ex-Union soviétique, principalement en Russie et en Ukraine [1], le risque de contamination des pays voisins s'étant concrétisé par des cas sporadiques en Finlande, dans les pays baltes, en Pologne, en Norvège, en Bulgarie, en Allemagne. Cette épidémie, loin d'être jugulée – plus de 30 000 cas sont annoncés en Europe de l'Est pour l'année 1994, 18 583 cas ayant été déclarés jusqu'en août – a largement touché les adultes : 70 à 80 % des malades étaient âgés de plus de 14 ans. Le taux de létalité a atteint 5 % en 1992. La médiocre couverture vaccinale des enfants et la très insuffisante protection immunitaire des adultes, en l'absence de revaccination, semblent avoir largement contribué à cette explosion épidémique. L'Algérie a aussi été touchée en 1994 par une épidémie.

Ces événements démontrent que le risque diphtérique est loin d'avoir disparu. Le risque d'importation par des voyageurs (malades ou porteurs asymptomatiques) de souches toxigènes de *Corynebacterium diphtheriae* s'est considérablement majoré. Rappelons d'ailleurs que des souches non toxigènes de bacille diphtérique continuent à circuler dans notre pays, provoquant des cas sporadiques de septicémie chez des personnes fragilisées [2].

D'autre part, alors que nous avons tout lieu de supposer que la protection immunitaire des enfants français est correcte, avec un taux de couverture vaccinale pour le D.T.C.P. de 95 % à l'âge de 2 ans (1992), nous avons des raisons de craindre que les adultes soient mal protégés. Non seulement notre calendrier ne comporte pas de revaccination systématique des adultes, mais il est admis aussi que la protection immunitaire induite par l'anatoxine diphtérique n'est pas très durable. D'ailleurs toutes les enquêtes sérologiques réalisées récemment dans les pays industrialisés ont montré un déclin avec l'âge, parfois très marqué, des anticorps antitoxiques [3, 4, 5, 6].

C'est pourquoi il était important de vérifier le statut immunitaire de la population adulte française vis-à-vis de la diphtérie avant d'envisager des mesures susceptibles de renforcer la protection de l'ensemble de la population. C'était le but de l'enquête de séroprévalence que nous présentons ici.

PROTOCOLE

* Population étudiée

3 centres hospitaliers ont participé à cette étude : le C.H.U. de Clermont-Ferrand, le C.H.U. de Nantes et le C.H.I.C. de Villeneuve-Saint-Georges. Les sujets étaient recrutés dans les services d'urgence de ces 3 centres.

Tous les consultants qui se sont présentés aux urgences et qui répondaient aux critères d'inclusion (qu'ils aient ou non été hospitalisés ensuite) ont été consécutivement enrôlés dans l'étude pendant les 3 à 5 semaines nécessaires au recueil d'au moins 300 prélèvements par centre.

Les modalités d'inclusion étaient les suivantes : sujets de plus de 15 ans, nés en France, nécessitant un prélèvement sanguin pour le motif de la consultation d'urgence. Au total, 1 025 consultants répartis dans les 3 centres, ont ainsi subi un prélèvement en avril-mai 1994.

* Méthode sérologique

Le volume sanguin prélevé a été de 10 ml. Le prélèvement a été effectué sur tube sec, centrifugé 5 minutes à 4 000 tr/min, aliquoté puis congelé à -20°C jusqu'à analyse.

La technique de dosage utilisée est une méthode ELISA (Enzyme linked Immuno Sorbent Assay), mise au point dans le laboratoire d'épidémiologie de la faculté de pharmacie de Nantes (Pr F. Vincent-BallerEAU). La première

étape consiste à déposer 100 µl d'antigène (1 µg/ml) dans les puits de microplaques (incubation 12 h à +4°C). Le dépôt des sérums dilués au 1/10 dans du P.B.S. et des témoins positif (7 µg/ml, Pasteur-Mérieux) et négatif (sujet non immun F.B.) s'effectue après saturation des puits par une solution d'albumine (1%). Enfin, on ajoute l'antisérum couplé à la phosphatase alcaline, puis le substrat de révélation.

Les titres en anticorps ont été regroupés suivant les 3 classes proposées par l'O.M.S. (classes I, II et III). Il a été arbitrairement défini que :

- la classe I : < 0,01 UI/ml correspond aux sujets non protégés;
- la classe II : [0,01; 0,1] UI/ml correspond aux sujets avec protection possible mais incertaine;
- la classe III : ≥ 0,1 UI/ml correspond aux sujets certainement protégés.

* Analyse statistique

L'étude statistique a été réalisée avec le logiciel EPI-INFO (version 6). Les tests utilisés ont été le test de Chi² et le test de student. Les taux de séroprévalence ont été établis avec un intervalle de confiance (I.C.) à 95 %.

RÉSULTATS

* Effectif

1 025 personnes ont été incluses dans l'étude. 1004 enregistrements sont exploitables, ce qui correspond à 98 % des prélèvements. La répartition selon le centre de prélèvement de ces 1004 sujets figure dans le tableau 1.

Tableau 1. – Répartition de la population étudiée par centre, âge et sexe [en pourcentage des personnes considérées comme sûrement protégées*]

| Sexe | Tranches d'âge | Clermont-Ferrand | Nantes | Villeneuve-St-Georges | Total |
|----------------------|----------------|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| Hommes | 15-39 ans..... | 49 (76) | 70 (73) | 47 (79) | 166 (75) |
| | 40-64 ans..... | 67 (54) | 76 (53) | 29 (72) | 172 (56) |
| | ≥ 65 ans..... | 76 (29) | 63 (54) | 44 (59) | 183 (45) |
| | Total..... | 192 (49) | 209 (60) | 120 (70) | 521 (58) |
| Femmes | 15-39 ans..... | 41 (66) | 41 (73) | 69 (74) | 151 (72) |
| | 40-64 ans..... | 32 (19) | 36 (22) | 35 (43) | 103 (28) |
| | ≥ 65 ans..... | 90 (19) | 67 (18) | 72 (35) | 229 (24) |
| | Total..... | 163 (31) | 144 (35) | 176 (52) | 483 (40) |
| Hommes + Femmes..... | | 355 (41) | 353 (50) | 296 (59) | 1 004 (49) |
| Sex-Ratio F/H | | 0,85 | 0,69 | 1,47 | 0,93 |
| Âge moyen (m ± D.S.) | | 58,4 ± 22,4 | 53,6 ± 21,7 | 53,3 ± 21,7 | 55,2 ± 28 |

* Possédant un titre d'antitoxine ≥ 0,1 UI / ml.

- (1) Faculté de pharmacie de Nantes, 44000.
 (2) C.H.I.C. de Villeneuve-Saint-Georges, 94195.
 (3) C.H.U. de Clermont-Ferrand, 63000.
 (4) C.H.U. de Nantes, 44000.

La moyenne d'âge des sujets est de 55,2 ans (DS = 23,0). Les âges extrêmes sont de 15 ans pour le sujet le plus jeune et de 100 ans pour le sujet le plus âgé. Le profil démographique des populations prélevées dans chacun des 3 centres est significativement différent, qu'il s'agisse du sexe ou de l'âge.

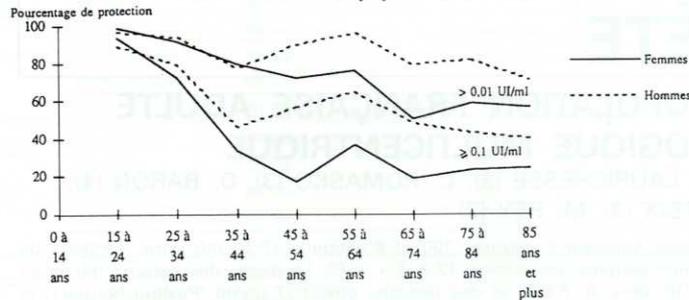
*** Données sérologiques**

Pour l'ensemble de la population étudiée, le taux de protection certaine ($\geq 0,1$ UI/ml) est de 49,3 % (I.C. = 46,3 - 52,3) et celui de l'absence complète de protection ($< 0,01$ UI/ml) de 20,4 % (I.C. = 17,9 - 22,9). Ces taux varient en fonction de l'âge et du sexe (tabl. 1).

La répartition selon l'âge met en évidence une différence significative des taux de protection des 3 groupes d'âge ($p < 0,001$). La protection décline avec l'âge (fig. 1).

L'analyse statistique montre que le taux de protection est significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes ($p < 0,001$). En fait, si on croise le sexe avec l'âge, on constate que cette différence n'apparaît qu'après 40 ans, le ratio de prévalence étant de 1,53 dans la tranche d'âge 40-64 ans et de 1,65 chez les plus de 65 ans (tabl. 1).

Figure 1. - Déclin comparé de l'immunité dans la population masculine et dans la population féminine



Le taux de protection est significativement différent d'un site à l'autre ($p < 0,001$), l'échantillon le mieux protégé étant celui de Villeneuve-Saint-Georges avec 59,1 % (I.C. = 54,2 - 64), le moins protégé celui de Clermont-Ferrand avec 40,8 % (I.C. = 35,7 - 45,9) [tabl. 1].

Une analyse plus poussée, intégrant l'âge et le sexe, montre que chez les hommes, cette différence entre les sites n'est significative ($p < 0,01$) qu'après 65 ans (la protection étant plus faible à Clermont-Ferrand que dans les 2 autres sites), tandis que chez les femmes, la différence apparaît dès 40 ans ($p < 0,05$), la protection étant plus élevée à Villeneuve-Saint-Georges que dans les 2 autres sites.

DISCUSSION

La représentativité régionale, et à plus forte raison nationale, de ce triple échantillon d'adultes (consultants recrutés dans les services d'urgence) peut être mise en doute. Mais si la distribution selon l'âge et le sexe des 3 échantillons est significativement différente, la comparaison, d'un centre à l'autre, des taux de protection observés dans le même groupe d'âge et le même sexe ne montre des différences significatives qu'après 40 ans chez les femmes et au dessus de 65 ans chez les hommes. Les différences de protection observées entre les centres pourraient s'expliquer par une circulation hétérogène du bacille diphtérique sauvage dans la population française. Quoi qu'il en soit, ces réserves ne peuvent remettre en cause l'essentiel du constat de notre enquête : les adultes français sont insuffisamment protégés contre la diphtérie, de même que les adultes de tous

les pays industrialisés où des enquêtes similaires de séroprévalence ont été réalisées.

Comme ailleurs en Europe, la moitié environ des adultes sont mal ou non protégés, l'immunité antidiphtérique diminuant progressivement avec l'âge [3, 4, 5, 6]. Si les jeunes de 15 à 24 ans sont encore presque tous protégés (> 95 %) par les vaccinations de l'enfance, la protection certaine (indiquée par un titre d'antitoxine $\geq 0,1$ UI/ml) n'est plus retrouvée que chez moins de la moitié des personnes de 40 à 65 ans (46 %) et chez 1/3 seulement (33%) des sujets de 65 ans et plus.

De plus, d'après notre étude, les femmes sont significativement moins protégées que les hommes, avec seulement 39 % de protection certaine contre 58 % chez les hommes. 28 % d'entre elles sont même dépourvues de toute immunité, soit 2 fois plus que dans la population masculine (14 %). Cette constatation, faite également dans une enquête suédoise, pourrait être expliquée par la relance immunitaire secondaire aux vaccinations du service militaire. Mais dans une récente enquête italienne [5], c'est l'inverse qui a été observé, les hommes étant moins protégés que les femmes.

CONCLUSION

Cette étude confirme et précise l'insuffisance de la protection sérologique des adultes français contre la diphtérie, plus particulièrement chez les sujets les plus âgés et dans la population féminine. Confrontée au réveil actuel, presque à nos portes, de la menace diphtérique, cette vulnérabilité relative de la population adulte incite à renforcer le programme de revaccination antidiphtérique de l'adulte [1,6], en instituant comme aux Etats-Unis un rappel décennal et en y ajoutant éventuellement, selon la proposition de l'O.M.S., le remplacement systématique par l'association Td du rappel antitétanique occasionnel.

REMERCIEMENTS :

- à M^{me} Christine Blondeau, responsable du laboratoire de séro-immunologie clinique, Pasteur-Mérieux sérums et vaccins, pour son précieux appui technique;
- au personnel des services d'urgence des centres hospitaliers de Clermont-Ferrand, Nantes et Villeneuve-Saint-Georges, qui a effectué les prélèvements;
- à Sylvie Tournade, stagiaire au laboratoire de Santé publique de la faculté de pharmacie de Nantes et aux internes en pharmacie du C.H.U. de Nantes, pour leur contribution à la réalisation de l'étude sérologique.

Ce travail a été réalisé sous l'égide de la Ligue française pour la prévention des maladies infectieuses.

RÉFÉRENCES

- [1] DITTMAN S., ROURE C. - *Plan of action for the prevention and control of diphtheria in the european region (1994- 1995)*. - ICP/EPI 038 (A).
- [2] HALIOUA B., PATEY O., EMOND J.-Ph. et al. *Émergence récente en France d'infections systémiques à Corynebacterium diphtheriae*. - *B.E.H.*, 1993, 2, 7.
- [3] GALAZKA A., KEJA J. - *Diphtheria : incidence trends and age-wise changes of immunity*. - *Scand. J. Infect. Dis.*, 1988, 18, 227-33.
- [4] KJELDSEN K., SIROSEN O., HERON I. - *Immunity against diphtheria and tetanus in the age group 30-70 years*. - *Scand. J. Infect. Dis.*, 1988, 20, 177-185.
- [5] CELLESI C., ZANCHI A., MICHELANGELI C. et al. - *Immunity to diphtheria in a sample of adult population from central Italy*. - *Vaccine*, 1989, 7, 417-20
- [6] GALAZKA A. - *Diphtheria*. - WHO/EPI/GEN/93.12.

LE POINT SUR...

INTÉRÊT ET PRATIQUE DE LA VACCINATION CONTRE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* DE TYPE B DANS LE DÉPARTEMENT DES BOUCHES-DU-RHÔNE

A. BLANCARD, A. PYNEEANDEE, J.-C. DELAROZIÈRE, J. CHARREL, J.-L. SAN MARCO
Laboratoire de Santé Publique Marseille

En France, *Haemophilus influenzae* de type b (H.i.b.) est la première cause de méningites bactériennes chez l'enfant de moins de 5 ans. Il est aussi responsable d'épiglottites, moins fréquentes mais plus graves, de septicémies, d'arthrites, de cellulites de la face...

Un vaccin spécifique est commercialisé en France depuis mars 1992, vaccin qu'il est recommandé de faire dès l'âge de 2 mois associé avec le D.T.P.C. avec un rappel à l'âge de 18 mois.

2 éléments nouveaux vont contribuer à faciliter sa pratique : la sortie en janvier 1994 de la forme pentavalente du vaccin (D.T.P.C + H.i.b.) et la prise en charge à 65 % du vaccin par l'assurance maladie.

L'intérêt de cette vaccination et l'importance de sa pratique ont été étudiés au niveau du département des Bouches-du-Rhône à partir de 3 enquêtes qui avaient pour but d'évaluer la couverture vaccinale, de connaître

l'opinion des médecins et d'apprécier l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie des méningites à H.i.b.

ÉVALUATION DE LA COUVERTURE VACCINALE POUR H.i.b. DES ENFANTS EN CRÈCHE

La crèche étant par définition un milieu de collectivité donc un milieu à risque, les enfants âgés de 3 mois à 3 ans sont exposés au risque infectieux de façon plus importante que ceux élevés à domicile.

43 crèches, municipales ou associatives, collectives-et familiales, ont été tirées au sort pour l'ensemble du département : 20/72 pour les crèches dépendant de la ville de Marseille : chaque arrondissement a été représenté au moins une fois car il a été tenu compte du nombre de lits offerts par arron-