

Évaluation de l'impact a priori de nouvelles stratégies vaccinales



**Exemples de la vaccination contre la varicelle
des adolescents et contre la coqueluche
des jeunes adultes**

1	Introduction	p. 1
2	Impact épidémiologique de la vaccination contre la varicelle de l'adolescent	p. 2
	2.1 Contexte	p. 2
	2.2 Méthodes	p. 2
	2.3 Résultats	p. 4
	2.4 Conclusion	p. 6
3	Impact épidémiologique de la vaccination des adultes sur la coqueluche du jeune nourrisson	p. 10
	3.1 Contexte	p. 10
	3.2 Estimation de la contribution des parents à la contamination des jeunes nourrissons	p. 11
	3.3 Estimation du nombre maximum de cas et de décès évitables par les deux stratégies	p. 13
	3.4 Autres travaux	p. 15
	3.5 Conclusion	p. 15
4	Références bibliographiques	p. 17

La mise en place d'une politique vaccinale adaptée nécessite une évaluation rigoureuse de la balance entre les bénéfices attendus et les éventuels risques induits par la vaccination, le cas échéant selon différentes stratégies vaccinales. Elle doit également prendre en compte les contraintes de mise en œuvre, qui peuvent être par exemple d'ordre logistique, sociologique ou économique. Ces analyses sont conduites sous l'égide du Comité technique des vaccinations (CTV), qui, à travers une expertise multidisciplinaire permettant de couvrir les différents champs de la vaccinologie, propose chaque année un calendrier vaccinal. Celui-ci est validé par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) puis adopté par le ministère chargé de la Santé.

L'Institut de veille sanitaire (InVS), de par ses missions, contribue aux travaux de ce comité en produisant les données et les analyses permettant d'évaluer, a priori pour les nouveaux vaccins ou a posteriori pour les vaccins déjà inclus dans le calendrier vaccinal, leur impact épidémiologique et leur efficacité. Ces analyses reposent essentiellement sur les données générées par les systèmes de surveillance gérés ou coordonnés par l'Institut. Elles sont parfois issues d'études ponctuelles ou d'analyses de la littérature. S'agissant de nouveaux vaccins, elles nécessitent une collaboration étroite avec l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et des produits de santé (Afssaps) pour la prise en compte des caractéristiques attendues de ces produits (calendrier d'administration, efficacité, durée de protection, etc.).

Les analyses conduites à partir de ces données peuvent faire appel aux outils de la modélisation et de l'évaluation économique. Entre la fin de l'année 2002 et la fin 2003, trois nouveaux vaccins ont obtenu une autorisation de mise sur le marché permettant d'envisager leur utilisation chez l'adolescent et l'adulte. Il s'agit de deux vaccins dirigés contre la varicelle (Varilix[®], Varivax[®]) et du vaccin, Repevax[®], associant la composante coqueluche à la combinaison diphtérie-tétanos-polio utilisée en rappel chez l'adulte (Revaxis[®]).

Le CTV a constitué en 2003, deux groupes de travail chargés de faire des propositions concernant la place qu'il convenait de faire à ces produits dans le calendrier vaccinal. Dans ce cadre, l'InVS a estimé l'impact épidémiologique qu'aurait, selon différents scénarios, l'utilisation à large échelle de ces vaccins. Ces travaux, effectués avec l'appui des autres membres de ces deux groupes de travail, ont été présentés au CTV en janvier 2004. Ils ont contribué à l'élaboration de recommandations vaccinales proposées par le CTV et confirmées par le CSHPF en mars 2004. Les avis du CSHPF qui en ont résulté ont été entérinés par le ministère chargé de la Santé et intégrés dans le calendrier vaccinal 2004, publié en juin dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (n° 28-29/2004). Le texte de ces avis figure en annexe.

Ces deux exemples illustrent l'apport de l'expertise épidémiologique au processus décisionnel en matière d'élaboration et d'évaluation de la politique vaccinale nationale.

Impact épidémiologique de la vaccination contre la varicelle de l'adolescent

2.1. | Contexte

La varicelle est une maladie virale, très contagieuse, ubiquitaire et qui survient très majoritairement pendant l'enfance. Bien qu'elle soit en général bénigne, la maladie peut se compliquer de surinfections cutanées, d'atteintes neurologiques ou pulmonaires, voire tout à fait exceptionnellement conduire au décès. Les complications sont d'autant plus fréquentes que la varicelle survient à un âge avancé.

Des vaccins contre la varicelle ont été commercialisés en France en 2002. Deux stratégies d'utilisation sont envisageables. Comme l'ont fait les États-Unis, une première stratégie consisterait à intégrer la vaccination contre la varicelle dans le calendrier de routine du nourrisson. Une stratégie alternative consisterait à

recommander la vaccination contre la varicelle des adolescents ou des jeunes adultes n'ayant pas eu la maladie durant l'enfance. En l'absence d'association avec le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, le CSHPF n'a pas souhaité en 2004, recommander la vaccination des nourrissons.

Afin d'éclairer la décision d'une possible recommandation de vaccination contre la varicelle, ciblée sur les personnes n'ayant pas eu la varicelle pendant l'enfance, un modèle a été construit pour estimer les bénéfices attendus d'une telle vaccination, selon différentes modalités de mise en œuvre (sur la base ou non de l'histoire clinique et avec ou sans sérologie préalable), son coût ainsi que l'âge optimal de vaccination (11 ou 18 ans).

2.2. | Méthodes

Pour chacun des deux âges, plusieurs stratégies ont été étudiées :

- la vaccination est proposée uniquement aux sujets séronégatifs pour la varicelle, après que les sujets sans histoire clinique validée de varicelle (histoire négative, douteuse ou inconnue) aient fait l'objet d'un titrage sérologique ;
- la vaccination est proposée aux sujets sans antécédent validé de varicelle, en fonction uniquement de l'histoire clinique, sans confirmation par un test sérologique ;
- la vaccination est proposée systématiquement, quelle que soit l'histoire clinique.

Les effectifs de population de chacune des cohortes proviennent du recensement de l'Insee 1999. Les proportions de sujets réceptifs, c'est-à-dire non immuns, à 11 et 18 ans ont été calculées à partir des données du réseau Sentinelles de l'Inserm (1995-2002). Les taux d'hospitalisation et de mortalité dus à la varicelle, rapportés à la population des sujets réceptifs et à la population des cas, sont tirés du travail de Thomas Hanslik qui a analysé

les données du PMSI et du CépiDc [1]. Les données concernant les coûts directs liés à la maladie (coût de vaccination, de sérologie et d'hospitalisation), ainsi que les sensibilités et spécificités du test sérologique proviennent également de ce travail. Les taux de mortalité toutes causes ont été calculés à partir des tables de mortalité de l'Institut national d'études démographiques (Ined). Les taux de complications sévères par âge, qui n'avaient pas été pris en compte dans le travail de Thomas Hanslik, proviennent de données américaines [2]. Il s'agit de pneumonies et encéphalites varicelleuses, de syndromes de Reye et de surinfections bactériennes cutanées et pulmonaires.

La spécificité de l'anamnèse concernant les antécédents de varicelle a été estimée à 80 %, quel que soit l'âge, après revue de la littérature et discussion avec les cliniciens du groupe de travail "Vaccination contre la varicelle" du CTV. Les sensibilités ont été estimées entre 80 et 90 % pour les enfants de 11 ans et entre 70 et 80 % pour les sujets de 18 ans.

Pour chacune des deux cohortes, et en fonction de la proportion de réceptifs avant la vaccination, des sensibilités

et spécificités de l'histoire clinique et de celles des tests sérologiques, le nombre de réceptifs après vaccination a été calculé. Ce nombre inclut les sujets vaccinés non-répondeurs, les sujets non vaccinés parce que rapportant faussement une histoire de varicelle et ceux dont le test sérologique est faussement positif.

Chacune des cohortes de réceptifs, âgés de 11 et 18 ans, a été suivie virtuellement sur une vie entière sur la base d'une espérance de vie estimée à 80 ans. Le nombre de réceptifs a été calculé pour chaque année de vie supplémentaire, en fonction des taux d'attaque spécifiques par âge pour la varicelle et des taux de mortalité toutes causes confondues par âge. Pour chaque année d'âge, le calcul du nombre d'hospitalisations et de décès a été fait de deux manières : soit à partir des taux d'hospitalisation et de mortalité rapportés à l'effectif de la population réceptive, soit à partir des taux d'hospitalisation et de létalité rapportés au nombre de cas. La moyenne des deux estimations a été utilisée.

Les nombres de cas, de décès, de complications sévères et d'hospitalisation évités chaque année ont été calculés comme la différence entre les données obtenues avec et sans vaccination.

La proportion d'effets indésirables par dose de vaccin administrée est tirée du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'une des firmes [3] ; elle est de 34/100 000 doses dont 5 % d'effets indésirables sévères.

Le coût de la stratégie de vaccination comprend, chez les enfants de 11 ans, le prix d'une consultation chez le médecin généraliste, le prix d'une dose de vaccin, le coût lié à la prise en charge des effets secondaires de la vaccination et le prix éventuellement d'une sérologie. Chez les sujets de 18 ans, les coûts d'une consultation et d'une dose de vaccin supplémentaires ont été ajoutés, dans la mesure où la vaccination à cet âge requiert deux doses.

Le coût d'un cas de varicelle comprend le prix moyen de prise en charge d'un cas, complications et hospitalisation

incluses, ainsi que le prix du traitement antiviral administré à 50 % des cas. Ce coût a été réajusté par rapport à l'estimation de Thomas Hanslik, pour prendre en compte l'évolution des prix au cours du temps. Le coût direct de la stratégie est le coût de la stratégie vaccinale auquel ont été soustraites les économies liées à l'absence de dépenses pour les éléments de santé évités. Les coûts indirects ont été estimés à partir des coûts des jours d'absentéisme liés à la maladie. Pour chaque tranche d'âge, ce nombre de jours a été calculé à partir de la proportion de la population active, à l'exclusion des chômeurs (données Insee 1999), de la proportion de cas bénéficiant d'un arrêt de travail et le nombre moyen de jours d'arrêt de travail, des données issues du travail de L. Coudeville [4], en faisant l'hypothèse que les arrêts de travail concernaient les parents jusqu'à 14 ans et les patients au-delà. Par ailleurs, les cohortes étant suivies fictivement pendant une période de près de 60 ans, les coûts ont été actualisés en prenant un taux d'actualisation de 3 % par an.

Le coût net correspond au coût direct auquel ont été retranchés les coûts indirects. Différents indicateurs de coût/efficacité ont été estimés, en rapportant le coût direct et net de la stratégie et le coût net au nombre de cas, d'hospitalisations, de complications sévères et de décès évités.

Un scénario de référence a été défini (tableau 1) : la sensibilité de l'histoire de la varicelle est respectivement de 90 % et 70 % pour les enfants de 11 et 18 ans. La spécificité de l'histoire est dans les deux groupes d'âge, de 80 %. Dans ce scénario, l'impact maximum de la vaccination a été évalué sur la base d'une couverture vaccinale de 100 % des sujets ciblés par chacune des stratégies. Les scénarios alternatifs ont fait l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 85 % (couverture du vaccin rougeole-oreillons-rubéole à 2 ans) ou de 50 % (couverture approximative estimée du rappel anticoquelucheux à 13 ans à partir des ventes de vaccins).

Tableau 1 – Valeurs des paramètres utilisées – Constantes

Âge	11 ans	18 ans
Valeurs constantes pour tous les scénarios		
Taille de la cohorte	764 500	811 441
Nombre de susceptibles	84 095	48 686
Test sérologique		
Sensibilité	97 %	97 %
Spécificité	99 %	99 %
Efficacité vaccinale	80 %	80 %

Âge	11 ans	18 ans
Valeurs pour le scénario de référence		
Histoire clinique		
Sensibilité	90 %	70 %
Spécificité	80 %	80 %
Valeur prédictive positive	97 %	98 %
Valeur prédictive négative	50 %	15 %
Couverture vaccinale	100 %	100 %

2.3 | Résultats

Scénario de référence – Stratégie de vaccination basée sur l'histoire clinique et la sérologie

Dans le scénario de référence, la vaccination d'une cohorte à 11 ans évite 41 182 cas, 384 hospitalisations, 58 complications sévères et 6 décès par cohorte vaccinée. La même stratégie proposée à 18 ans évite 17 961 cas, 312 hospitalisations, 49 complications sévères et 5 décès par cohorte vaccinée. Les cas évités correspondent, pour les âges de vaccination envisagés, à près des deux tiers des cas attendus en l'absence de vaccination (tableau 2).

Cette stratégie nécessite à 11 ans, la réalisation d'environ 135 000 tests sérologiques et l'utilisation d'environ 69 000 doses de vaccins. On peut s'attendre à 23 effets indésirables, dont 1 sévère, qui surviendront la première année de mise en place de la stratégie. La même stratégie, mise en œuvre à 18 ans, nécessite la réalisation d'environ 268 000 tests sérologiques et l'utilisation d'environ 45 000 doses de vaccins. On peut s'attendre à 15 effets indésirables dont 1 sévère.

Le coût direct actualisé par cas évité est de 90 euros pour la vaccination à 11 ans et de 607 euros pour celle proposée à 18 ans. Les coûts directs actualisés par décès évité sont respectivement d'environ 637 000 et 2 072 000 euros. Quand on inclut les coûts indirects, la vaccination permet une économie de 10 euros par cas évité et de 73 325 euros par décès évité quand elle est proposée à 11 ans. À 18 ans, la vaccination ne génère pas d'économie et les coûts nets actualisés par cas et décès évités sont respectivement de 451 euros et 1 538 336 euros.

Scénario de référence – Autres stratégies de vaccination (tableau 2)

La stratégie de vaccination selon l'histoire, sans confirmation sérologique, a un impact épidémiologique comparable à celui de la stratégie où la sérologie est proposée. Cependant, le prix de la vaccination étant plus important que celui de la sérologie, son coût est plus élevé et donc ses ratios coût/efficacité sont moins favorables. Ceci est particulièrement vrai pour la vaccination effectuée à 18 ans qui nécessite 2 doses de vaccin.

La stratégie de vaccination systématique proposée, quelle que soit l'histoire clinique et sans sérologie préalable, évite 27 % de cas supplémentaires par rapport à la stratégie basée sur l'histoire et la sérologie. Cependant, le coût direct en est très élevé (multiplié par 15 et 10, respectivement chez les enfants de 11 ans et 18 ans, par rapport à la stratégie

basée sur l'histoire et la sérologie), induisant des ratios coût/efficacité très défavorables. Pour une vaccination à 11 ans, les coûts directs par cas évité sont de 90, 138 et 1 032 euros, respectivement pour la stratégie associant anamnèse et sérologie, la stratégie basée sur l'anamnèse seule et la stratégie de vaccination systématique. Pour une vaccination à 18 ans, les coûts directs par cas évité sont de 607, 1 765 et 4 640 euros, respectivement pour la stratégie associant anamnèse et sérologie, la stratégie basée sur l'anamnèse seule et la stratégie de vaccination systématique. Les coûts nets incluant également les coûts indirects sont également plus en faveur d'une vaccination à 11 ans quelle que soit la stratégie et à âge égal, largement en faveur de la stratégie de référence associant anamnèse et sérologie.

Analyse de sensibilité

La diminution de la sensibilité de l'histoire clinique de varicelle ne modifie pas le nombre de cas et de décès évités. En effet, une sensibilité plus faible conduira simplement à effectuer plus de tests sérologiques et dans une moindre mesure, plus de vaccination chez des sujets immuns. Les ratios coût/efficacité en seront affectés négativement. À sensibilité identique à 11 et 18 ans, les ratios coût/efficacité restent en faveur de la vaccination à 11 ans. Une diminution de la spécificité induit une réduction de l'impact épidémiologique et des coûts et une augmentation des ratios coût/efficacité, sans modifier les conclusions de la comparaison des deux âges de vaccination envisagés (tableau 3).

Variation de la couverture vaccinale (tableau 4)

Pour des couvertures vaccinales à 85 % ou à 50 %, la stratégie de vaccination basée sur l'histoire et la sérologie permettrait d'éviter chez les 11 ans respectivement 34 875 ou 20 159 cas, soit 53 % ou 31 % des cas attendus, selon la couverture atteinte. Elle éviterait 325 ou 188 hospitalisations, 49 ou 28 complications sévères et 5 ou 3 décès (tableau 4).

Les coûts augmentent peu avec la couverture vaccinale, l'augmentation des coûts de la vaccination étant pratiquement compensée par l'augmentation des économies réalisées pour la prise en charge des cas. L'impact épidémiologique étant en première approximation proportionnel à la couverture, il en résulte une détérioration importante des ratios coût/efficacité au fur et à mesure de la diminution de la couverture vaccinale.

Comparaison des différentes modalités de mise en œuvre

Vaccination limitée à une cohorte unique

Cette stratégie théorique irréaliste, consistant à vacciner une seule cohorte d'enfants de 11 ans, permet de comparer en termes d'impact épidémiologique et de coût, les différentes options envisagées quant à l'âge et la stratégie d'identification des sujets à vacciner.

Quelle que soit la stratégie et l'âge de vaccination considérés, le bénéfice de la vaccination contre la varicelle de l'adolescent est faible. Le nombre de décès évités varie entre 5 et 7 par cohorte vaccinée. Ces estimations correspondent à une couverture vaccinale de 100 % et ne se réaliseront entièrement que plus de 50 ans après la vaccination de la cohorte.

Pour les différentes stratégies et âges de vaccination envisagés, les nombres maxima de cas, d'hospitalisations et de décès évitables seront atteints pour une vaccination systématique de tous les enfants à 11 ans, quels que soient leurs antécédents vis-à-vis de la varicelle (respectivement de 487, 73 et 7 cas par an). Cependant, l'impact épidémiologique de cette stratégie de vaccination systématique n'est que très légèrement supérieur à celui obtenu, à âge identique, par les deux autres stratégies vaccinales, alors que les coûts sont beaucoup plus importants. Ces conclusions devraient conduire à écarter la vaccination systématique.

Les impacts épidémiologiques des deux stratégies vaccinales basées sur l'anamnèse, avec ou sans sérologie préalable, sont très proches. Les meilleurs ratios coût/efficacité pourraient conduire à privilégier la stratégie incluant la sérologie. Cependant, si une décision de vaccination était prise et si le coût ne constituait pas un obstacle, le libre choix pourrait être également laissé entre une vaccination précédée ou non d'une sérologie chez les sujets sans antécédent validé de varicelle.

La vaccination à 11 ans a un impact épidémiologique plus important que la vaccination à 18 ans, quelle que soit la stratégie vaccinale adoptée. Elle a également un coût moindre et donc des ratios coût/efficacité meilleurs. Elle permet même des économies si l'on prend en compte les coûts indirects. Si une décision de vaccination était prise, la vaccination à 11 ans apparaîtrait plus pertinente que celle à 18 ans.

Les estimations épidémiologiques sont peu sensibles à des variations raisonnables de la sensibilité et de la spécificité

de l'anamnèse, prenant en compte l'existence et l'excellente couverture en France du carnet de santé de l'enfant. Ces variations influent surtout les coûts, sans modifier les conclusions en termes de comparaison des différentes stratégies et âges de la vaccination.

Tous les résultats précédents ont été obtenus en supposant une couverture vaccinale à 100 %. En pratique, les impacts épidémiologiques seront inférieurs. Une couverture vaccinale de 50 % conduirait à 2 ou 3 décès évités, selon l'âge de vaccination, par cohorte vaccinée.

Vaccination simultanée de plusieurs cohortes annuelles

En pratique, si une vaccination était mise en œuvre, elle pourrait se faire avec ou sans rattrapage des adultes.

Vaccination avec rattrapage des adultes

D'un point de vue épidémiologique, le bénéfice annuel serait au maximum celui estimé pour l'ensemble d'une cohorte, tel qu'il figure dans les tableaux 2 à 4. Ce bénéfice maximum serait atteint dès la première année de mise en œuvre de la vaccination, si un rattrapage dans toutes les cohortes âgées de plus de 11 ans était effectué. Les coûts de mise en œuvre seraient alors très supérieurs à ceux estimés sur la base de la vaccination d'une seule cohorte ; il faudrait tester 5,9 millions de personnes et en vacciner 1,5 million, soit un total de 331 millions d'euros. Une vaccination de rattrapage jusqu'à 40 ans, lors de la mise en place de la stratégie, serait plus appropriée puisqu'elle préviendrait la majorité des cas évités par une vaccination de rattrapage jusqu'à 80 ans et permettrait d'éviter la très grande majorité des varicelles congénitales et néonatales. De plus, elle serait moins coûteuse. Elle permettrait dès la première année, et ce chaque année qui suit, d'éviter environ 39 000 cas, 265 hospitalisations, 51 formes sévères et 2 décès. Le rattrapage jusqu'à 40 ans nécessiterait 3 millions de tests et la vaccination de 879 000 personnes ; le coût de cette stratégie serait de 187 millions d'euros.

Vaccination sans rattrapage des adultes

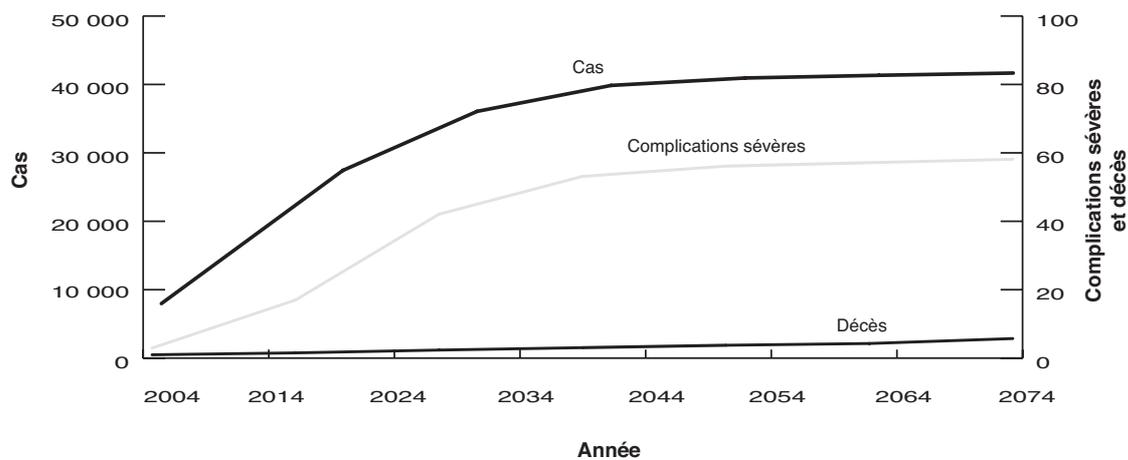
Dans l'hypothèse d'une vaccination chaque année de la cohorte des enfants de 11 ans, les estimations d'impact épidémiologique figurant dans les tableaux 2 à 4 seraient atteints lorsque toutes les cohortes âgées de plus de 11 ans auront été vaccinées, c'est-à-dire après plus de

50 ans. La figure 1 illustre l'impact épidémiologique de la vaccination annuelle de la cohorte des enfants de 11 ans, selon la stratégie de vaccination basée sur l'anamnèse et la sérologie et montre la progression au fil du temps du nombre de cas, de complications et de décès évités chaque année pour atteindre, après plus de 50 ans, les

valeurs figurant dans le tableau 2 (6 décès, 58 complications sévères et 41 000 cas).

Elle montre que plus de 15 ans de vaccination des enfants de 11 ans seront nécessaires avant d'éviter en moyenne 1 décès, 30 complications sévères et 30 000 cas dans l'année.

Figure 1 – Nombre de cas, décès et complications sévères évités par la vaccination annuelle des enfants de 11 ans (couverture vaccinale à 100 %)



2.4 | Conclusion

Si on exclut la stratégie de vaccination systématique, un peu plus efficace que les deux autres stratégies envisagées, mais au prix de ratios coût/efficacité beaucoup plus élevés, la vaccination des adolescents et des jeunes adultes permettrait, à terme, selon le niveau de couverture vaccinale atteint et la stratégie utilisée, d'éviter entre un et deux tiers des cas des complications sévères et des décès attendus en l'absence de vaccination. Cependant, même en l'absence de vaccination, ces événements sont rares. En nombres absolus, la vaccination éviterait à terme, selon le niveau de couverture vaccinale atteint, 2 à 6 décès, 21 à 59 complications sévères et 140 à 388 hospitalisations par cohorte. Ces chiffres correspondront à l'impact épidémiologique observé chaque année, lorsque toutes les cohortes auront été concernées par la stratégie vaccinale.

Les effets indésirables sévères de la vaccination sont exceptionnels et ne constituent pas un argument en

défaveur de la vaccination. Le faible impact épidémiologique de la vaccination et son efficacité médiocre sont à prendre en compte dans une éventuelle décision de vaccination. Cependant, l'analyse épidémiologique demande à être complétée par la prise en compte des varicelles congénitales et néonatales et l'analyse économique, par la prise en compte du calcul des années de vie en bonne santé perdues, en particulier à des fins de comparaison avec les données disponibles dans la littérature internationale. Si le principe de la vaccination était retenu, la vaccination à 11 ans apparaîtrait la plus appropriée. La stratégie basée sur l'anamnèse combinée à une sérologie en cas d'histoire négative ou douteuse paraît la plus efficace, ce qui est conforme aux données de la littérature, mais la vaccination sans sérologie paraît également envisageable.

Remerciements

Nous tenons à remercier Thomas Hanslik pour son aide à la réalisation de ce travail.

Tableau 2 – Impact épidémiologique et coûts de la vaccination contre la varicelle des sujets selon l'âge et la stratégie

Âge	Vaccination des sujets sans antécédent connu et séronégatifs		Vaccination des sujets sans antécédent connu		Vaccination de tous les sujets	
	11 ans	18 ans	11 ans	18 ans	11 ans	18 ans
Susceptibles après stratégie	30 812	17 839	30 274	17 527	16 819	9 737
Cas évités	41 182	17 961	41 607	19 378	52 225	22 928
% cas évités/cas attendus	63 %	62 %	64 %	67 %	80 %	79 %
Hospitalisations évitées	384	312	388	338	487	403
Complications sévères évitées	58	49	59	53	73	63
Décès évités	6	5	6	6	7	7
Vaccins et tests						
Nombre de tests nécessaires	135 317	267 776				
Nombre de vaccins nécessaires	68 644	45 424	135 317	267 776	764 500	769 163
Effets indésirables liés au vaccin	23	15	46	91	260	262
Effets indésirables sévères	1	1	2	5	13	13
Nombre de vaccins/cas évité	2	3	3	14	15	34
Nombre de vaccins/complication évitée	1 185	936	2 312	5 052	10 417	12 237
Nombre de vaccins/décès évité	11 743	8 628	22 913	44 629	103 243	112 814
Coût actualisé						
Coût stratégie vaccinale (x 1 000 €) (1)	8 531	12 288	10 616	35 735	59 975	108 287
Coût stratégie/cas évité	207	684	255	1 844	1 150	4 723
Coût épargné du traitement des cas (x 1 000 €) (2)	4 806	1 381	4 855	1 531	6 094	1 907
Coût direct (x 1 000 €) = [(1) - (2)]	3 725	10 907	5 760	34 204	53 881	106 379
/cas évité	90	607	138	1 765	1 032	4 640
/hospitalisation évitée	9 695	34 927	14 837	101 194	110 685	264 102
/complication sévère évitée	64 309	224 673	98 418	645 352	734 204	1 692 390
/décès évité	637 343	2 071 693	975 381	5 700 609	7 276 384	15 602 774
Coût indirect (x 1 000 €) (3)	4 154	2 808	4 197	2 852	5 268	3 958
Coût net (direct-indirect) = (1) - (2) - (3)	-429	8 099	1 563	31 352	48 613	102 421
/cas évité	-10	451	38	1 618	931	4 467
/hospitalisation évitée	-1 115	25 935	4 027	92 756	99 863	254 276
/complication sévère évitée	-7 399	166 831	26 710	591 541	662 420	1 629 422
/décès évité	-73 325	1 538 336	264 710	5 225 276	6 564 963	15 022 250

**Tableau 3 – Impact épidémiologique et coûts de la vaccination contre la varicelle des sujets selon l'âge –
Vaccination des sujets sans antécédent connu et séronégatifs –
Analyse de sensibilité de l'histoire clinique**

Âge	Analyse de base		Variation de sensibilité de l'histoire clinique		Variation de spécificité de l'histoire clinique	
	11 ans	18 ans	11 ans	18 ans	11 ans	18 ans
Histoire						
Sensibilité	90 %	70 %	80 %	80 %	90 %	70 %
Spécificité	80 %	80 %	80 %	80 %	70 %	70 %
VPP	97 %	98 %	97 %	98 %	96 %	97 %
VPN	50 %	15 %	33 %	20 %	46 %	13 %
Susceptibles après stratégie	30 812	17 839	30 812	17 839	37 473	21 695
Cas évités						
% cas évités/cas attendus	63 %	62 %	63 %	62 %	55 %	54 %
Hospitalisations évitées						
	384	312	384	312	335	269
Complications sévères évitées						
	58	49	58	49	51	42
Décès évités						
	6	5	6	5	5	5
Vaccins et tests						
Nombre de tests nécessaires	135 317	267 776	203 357	191 500	126 907	262 907
Nombre de vaccins nécessaires	68 644	45 424	70 686	43 136	60 319	40 605
Effets indésirables liés au vaccin	23	15	24	15	21	14
Effets indésirables sévères	1	1	1	1	1	1
Nombre de vaccins/cas évité	2	3	2	2	2	3
Nombre de vaccins/complication évitée	1 185	936	1 220	889	1 194	973
Nombre de vaccins/décès évité	11 743	8 628	12 093	8 193	11 829	8 972
Coût actualisé						
Coût stratégie vaccinale (x 1 000 €) (1)	8 531	12 288	10 273	10 209	7 683	11 531
Coût stratégie/cas évité	207	684	249	568	214	739
Coût épargné du traitement des cas (x 1 000 €) (2)	6 003	2 618	6 003	2 618	5 236	2 273
Coût direct = (1) – (2)	2 529	9 670	4 271	7 591	2 446	9 258
/cas évité	61	538	104	423	68	594
/hospitalisation évitée	6 581	30 965	11 114	24 308	7 297	34 391
/complication sévère évitée	43 651	199 189	73 723	156 369	48 403	221 832
/décès évité	432 609	1 836 707	730 637	1 441 861	479 700	2 045 739
Coût indirect (x 1 000 €) (3)	6 635	5 601	6 635	5 601	5 788	4 812
Coût net (x 1 000 €) = (1) – (2) – (3)	- 429	8 099	1 314	6 020	- 134	8 141
/cas évité	- 10	451	32	335	- 4	522
/hospitalisation évitée	- 1 115	25 935	3 418	19 278	- 399	30 242
/complication sévère évitée	- 7 397	166 831	22 675	124 010	- 2 648	195 073
/décès évité	- 73 307	1 538 336	224 720	1 143 490	- 26 244	1 798 973

**Tableau 4 – Impact épidémiologique et coûts de la vaccination contre la varicelle des sujets selon l'âge –
Vaccination des sujets sans antécédent connu et séronégatifs –
Variation de la couverture vaccinale**

Âge	CV à 100 % (Analyse de base)		CV à 85 %		CV à 50 %	
	11 ans	18 ans	11 ans	18 ans	11 ans	18 ans
Susceptibles après stratégie	30 812	17 839	38 805	22 466	57 454	33 263
Cas évités	41 182	17 961	34 875	15 124	20 159	8 504
% cas évités/cas attendus	63 %	62 %	53 %	52 %	31 %	29 %
Hospitalisations évitées	384	312	325	261	188	140
Complications sévères évitées	58	49	49	40	28	21
Décès évités	6	5	5	4	3	2
Vaccins et tests						
Nombre de tests nécessaires	135 317	267 776	135 317	267 776	135 317	267 776
Nombre de vaccins nécessaires	68 644	45 424	58 348	38 611	34 322	22 712
Effets indésirables liés au vaccin	23	15	20	13	12	8
Effets indésirables sévères	1	1	1	1	1	0
Nombre de vaccins/cas évité	2	3	2	3	2	3
Nombre de vaccins/complication évitée	1 185	936	1 189	956	1 210	1 066
Nombre de vaccins/décès évité	11 743	8 628	11 787	8 820	11 995	9 842
Coût actualisé						
Coût stratégie vaccinale (x 1 000 €) (1)	8 531	12 288	7 723	11 378	5 839	9 257
Coût stratégie/cas évité	207	684	221	752	290	1 088
Coût épargné du traitement des cas (x 1 000 €) (2)	6 003	2 618	5 083	2 204	2 938	1 240
Coût direct = (1) – (2)	2 529	9 670	2 640	9 174	2 900	8 017
/cas évité	61	538	76	607	144	943
/hospitalisation évitée	6 581	30 965	8 113	35 206	15 419	57 283
/complication sévère évitée	43 651	199 189	53 818	227 238	102 279	376 409
/décès évité	432 609	1 836 707	533 367	2 095 656	1 013 648	3 474 113
Coût indirect (x 1 000 €) (3)	6 635	5 601	5 619	4 654	3 248	2 446
Coût net (x 1 000 €) = (1) – (2) – (3)	- 429	8 099	136	8 148	1 453	8 261
/cas évité	- 10	451	4	539	72	971
/hospitalisation évitée	- 1 115	25 935	417	31 266	7 726	59 024
/complications sévères évitées	- 7 397	166 831	2 766	201 812	51 246	387 847
/décès évité	- 73 307	1 538 336	27 416	1 861 166	507 878	3 579 680

Impact épidémiologique de la vaccination des adultes sur la coqueluche du jeune nourrisson

3.1 | Contexte

L'épidémiologie de la coqueluche dans les pays industrialisés s'est profondément modifiée depuis la mise en place de programmes de vaccination. Durant l'ère pré-vaccinale, la coqueluche était une maladie très fréquente et la plupart des enfants étaient infectés par *Bordetella pertussis* [5] avant l'âge de 15 ans. Le pic d'incidence se situait vers 5 ans et de nombreux décès survenaient, particulièrement chez le nourrisson. Grâce à la vaccination, la maladie est devenue beaucoup plus rare, mais persiste néanmoins. La France est, avec les États-Unis d'Amérique et certains pays d'Europe de l'Est, un des rares pays au monde à avoir obtenu de manière permanente, depuis maintenant plus de 30 ans, des niveaux très élevés de couverture vaccinale avec un vaccin très efficace. Cependant, même dans ces pays, la coqueluche n'a pas disparu, malgré le fait que l'homme soit le seul hôte connu de *B. pertussis* [5,6]. Cette situation reflète le fait que, l'immunité protectrice induite par la maladie ou la vaccination n'étant pas définitive, même des niveaux très élevés de couverture vaccinale infantile ne parviennent pas, en l'absence de rappels chez l'adulte, à interrompre la transmission de la bactérie [7]. La durée de la protection conférée par la primovaccination dans la première année de vie, suivie d'un rappel un an après, comme le prévoit le calendrier vaccinal français, ne dépasse pas dix ans. C'est pourquoi, la France a intégré en 1998, dès que les vaccins acellulaires utilisables chez le grand enfant ont été disponibles, un rappel à 11-13 ans dans le calendrier vaccinal. L'objectif était d'éviter que les adolescents redevenus réceptifs à la coqueluche soient infectés et puissent contaminer les très jeunes nourrissons. Jusqu'en 2002, en l'absence de vaccin utilisable chez l'adulte, il n'était pas possible d'envisager de rappels au-delà de l'adolescence.

Un vaccin contre la coqueluche utilisable chez l'adulte a obtenu fin 2002, une autorisation de mise sur le marché européenne et devrait être disponible en France très prochainement. La justification d'une vaccination contre la coqueluche de l'adulte, dans un contexte de couverture vaccinale très élevée chez l'enfant, est liée essentiellement à la proportion importante des cas de coqueluche survenant dans les premières semaines de vie, pour lesquels le contaminateur présumé est un adulte. À Paris, dans une étude menée en 1993-94, deux tiers des contamineurs identifiés à partir de 80 cas étaient des adultes [8]. Les cas que la vaccination de l'adulte devrait prévenir sont ceux qui ne sont pas évitables par la vaccination des enfants, c'est-à-dire ceux survenant entre 0 et 4 mois de vie, qui constituent les cas les plus sévères et pour lesquels le pronostic vital peut être engagé. En effet, les coqueluches survenant au-delà de 4 mois sont, en règle générale, liées à un retard ou une absence de mise en œuvre de la vaccination contre la coqueluche du nourrisson, recommandée à 2, 3 et 4 mois de vie, et sont moins sévères du fait de l'âge et, le cas échéant, d'une protection vaccinale partielle.

L'objet de ce travail était d'estimer l'impact épidémiologique sur la coqueluche des très jeunes nourrissons, de différentes stratégies de vaccination du jeune adulte. Il repose sur les données de surveillance recueillies par le réseau Renacoq. Ce réseau de surveillance de la coqueluche vue à l'hôpital est un réseau sentinelle auquel participent, de manière volontaire, des pédiatres et des bactériologistes hospitaliers. Il a été mis en place en 1996 et est géré par l'Institut de veille sanitaire en collaboration avec le Centre national de référence des Bordetelles de l'Institut Pasteur. Il couvre entre 28 et 30 % de l'hospitalisation pédiatrique en France [9].

3.2 | Estimation de la contribution des parents à la contamination des jeunes nourrissons

La fiche individuelle remplie par les pédiatres du réseau Renacoq, en cas de diagnostic de coqueluche, inclut des informations sur l'existence de cas dans l'entourage du cas index et sur le contaminateur présumé (personne de l'entourage du cas ayant présenté une symptomatologie clinique évoquant la coqueluche, dans un délai de 1 à 3 semaines avant le début de la maladie du cas).

Le nombre de cas de coqueluche entre 0 à 4 mois, notifiés par les bactériologistes ou les pédiatres du réseau Renacoq entre 1996 et 2001, est de 1 479. Parmi ceux-ci, 268 cas n'ont pas fait l'objet d'une fiche clinique et, pour 228 cas,

aucune information sur l'existence de cas dans l'entourage n'était disponible sur la fiche. L'analyse a porté sur les 983 cas, pour lesquels l'existence de cas dans l'entourage avait été recherchée. Le tableau 5 montre la répartition des contamineurs en fonction de leur âge et de leur lien familial ou social avec le cas. L'âge était inconnu pour 545 contamineurs. Dans la suite de l'analyse, ces cas ont été réalloués dans les différentes tranches d'âge, en faisant l'hypothèse que leur âge était distribué de manière identique à celle des contamineurs de même type, pour lesquels cette information était disponible.

Tableau 5 – Effectif, en fonction de l'âge et du type de contact, des contamineurs présumés des cas de coqueluche âgés de moins de 5 mois identifiés par le réseau Renacoq 1996-2001*

	<i>Mères</i>	<i>Pères</i>	<i>Fratrie</i>	<i>Autres</i>	<i>Inconnu**</i>	<i>Total</i>
0-9 ans	0	0	83	26	1	112
10-19 ans	5	1	62	17	0	85
20-24 ans	21	2	0	2	0	25
25-29 ans	42	20	0	4	0	66
30-34 ans	47	18	0	4	0	69
35-39 ans	20	17	0	2	0	39
40-44 ans	6	11	0	2	0	19
45 ans et plus	0	3	0	20	0	23
Âge inconnu	81	46	28	34	358	545
Total	222	118	173	111	359	983

* Les 228 observations pour lesquelles aucune information n'était disponible concernant l'existence de cas dans l'entourage ont été exclues.

** Correspond soit à une absence d'information dans la fiche, soit que le contaminateur n'a pas été identifié.

Deux analyses ont été faites pour estimer la contribution des différents types de contamineurs à la contamination des jeunes nourrissons. Dans la première, le calcul a inclus au dénominateur, les cas pour lesquels l'information sur le type de contaminateur était manquante ou pour lesquels aucun contaminateur n'avait été retrouvé. Dans la seconde, le calcul a uniquement considéré au dénominateur, les cas pour lesquels le contaminateur présumé était identifié.

Ces calculs ont conduit, pour la période 1996-2001, à une estimation de la proportion de parents contamineurs des nourrissons âgés de moins de 5 mois variant entre 35 % (340/983) et 54 % (340/624) (tableau 6). La contribution réelle des parents se situe vraisemblablement entre ces 2 valeurs : la première analyse sous-estime la contribution parentale, dans la mesure où elle revient à faire l'hypothèse que, lorsque cette information est manquante,

les parents ne sont jamais les contamineurs des jeunes nourrissons. La seconde analyse surestime le rôle des parents dans la contamination. En effet, les contamineurs sont très vraisemblablement plus souvent les parents, lorsque l'information sur le contamineur est renseignée dans la fiche que lorsque cette information manque, les contamineurs parentaux étant plus faciles à identifier au chevet du nourrisson hospitalisé.

Il n'a pas été observé d'augmentation significative de la proportion des parents contamineurs après 1998, date à laquelle un rappel chez le préadolescent a été introduit

dans le calendrier vaccinal (33 % pour la période 1996-1998 *versus* 37 % pour la période 1999-2001, $p = 0,17$, pour l'analyse incluant au dénominateur les cas pour lesquels l'information sur le contamineur était manquante).

Les deux populations qui contribuent le plus à la contamination des jeunes nourrissons sont d'une part, les parents âgés de 25 à 34 ans et d'autre part, la fratrie. Ces deux populations contribuent aux contaminations des nourrissons âgés de moins de 5 mois dans une proportion estimée respectivement entre 21 % et 33 % et entre 18 % et 28 %.

Tableau 6 – Distribution, en fonction de l'âge et du type de contact, des contamineurs présumés des cas de coqueluche âgés de moins de 5 mois identifiés par le réseau Renacoq 1996-2001* après ré-allocation des observations avec âge inconnu

Âge (ans)	Parents			Fratrie			Autre			Total	Total
	N	% total toutes fiches	% total fiches renseignées	N	% total toutes fiches	% total fiches renseignées	N	% total toutes fiches	% total fiches renseignées	toutes fiches	fiches renseignées
0-19	10	1 %	2 %	173	18 %	28 %	62	6 %	10 %	245	245
20-24	37	4 %	6 %	0	0 %	0 %	3	0 %	0 %	40	40
25-34	203	21 %	33 %	0	0 %	0 %	12	2 %	2 %	215	214
35 et +	91	9 %	14 %	0	0 %	0 %	35	4 %	5 %	126	126
Total	340	35 %	54 %	173	18 %	28 %	111	11 %	18 %	983 100 %	624 100 %

Tableau 7 – 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		
	Couverture vaccinale	Nombre de cas/hospitalisations*	Nombre de décès	Couverture vaccinale	Nombre de cas/hospitalisations*	Nombre 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 %)

* S'agissant de nourrissons de 0 à 4 mois, le nombre d'hospitalisations évitées sera très proche du nombre de cas évités.

** Les intervalles de valeurs proposés reflètent l'incertitude sur la proportion de parents (et de frères et sœurs pour la vaccination familiale) contamineurs des jeunes nourrissons parmi les fiches non renseignées.

3.3 | Estimation du nombre maximum de cas et de décès évitables par les deux stratégies

Le calendrier vaccinal actuel, incluant depuis 1998, un rappel contre la coqueluche à 11-13 ans, deux nouvelles stratégies vaccinales ont été envisagées sur la base de ces résultats : un rappel systématique à l'âge de 25 ans, éventuellement associé à un rappel tétanos-polio et une stratégie de vaccination familiale (appelée *cocoon strategy* par les Anglo-Saxons), consistant à vacciner, durant la grossesse ou au plus tard au moment de l'accouchement, le père et les membres de la fratrie qui ne sont pas à jour de leur vaccination contre la coqueluche et, au moment de l'accouchement, la mère. En effet, une vaccination des femmes durant la grossesse ne peut être recommandée actuellement.

Nous avons estimé l'impact épidémiologique de chacune de ces stratégies.

Impact théorique d'un rappel systématique à l'âge de 25 ans

La durée de protection considérée a été de dix ans. L'efficacité vaccinale a été estimée à 90 %. La proportion de 10 % des échecs vaccinaux inclut les situations exceptionnelles où les sujets n'ayant jamais été vaccinés ni rencontrés la bactérie sauvage, ne répondront pas à une dose unique de vaccin.

En termes absolus, au sein du réseau Renacoq entre 1996 et 2001, les parents âgés de 25 à 34 ans ont été identifiés comme contamineurs présumés de 203 nourrissons atteints de coqueluche avant l'âge de 5 mois (tableau 6). Cette estimation correspond à un peu plus de 500 cas sur l'ensemble de la France pour six années, soit, pour une couverture vaccinale de 100 % et une efficacité vaccinale de 90 % pendant dix ans, à en moyenne 76 cas évités par an, virtuellement tous hospitalisés. Sur la base d'un taux de létalité de 1,73 %, le nombre de décès de jeunes nourrissons, évitables chaque année en moyenne par une vaccination faite à 25 ans, serait de 1,3.

Nous avons négligé l'impact de cette stratégie qui serait lié à la prévention des contaminations liées aux jeunes adultes vaccinés, autres que les parents. En effet, le tableau 5 montre que, en dehors des parents, seuls 8 adultes âgés de 25 à 34 ans ont été identifiés sur les six années comme contamineurs présumés de nourrissons de moins de 5 mois.

La couverture du réseau Renacoq pour les coqueluches sévères des jeunes nourrissons a été estimée à 40 %, sur la base de la comparaison entre le nombre de décès notifiés par le réseau Renacoq pour la période 1996-99 et les données du CépiDc, service de l'Inserm en charge du recueil et de l'analyse des certificats de décès. Cette couverture pour les décès, supérieure à celle estimée pour l'ensemble des cas de coqueluche (30 %), reflète le fait que les cas les plus sévères peuvent être transférés dans des CHU, surreprésentés dans le réseau Renacoq.

Parmi les 983 cas index retenus, 934 ont été hospitalisés et 17 sont décédés, soit un taux de létalité de 1,73 %.

Impact théorique d'une stratégie de vaccination familiale

Cette stratégie permet de couvrir les contaminations liées aux parents, quels que soient leurs âges. Elle permet également de couvrir les situations où le contamineur n'est pas un des parents mais un membre de la fratrie non à jour de sa vaccination contre la coqueluche. Cette stratégie ne couvre pas les contaminations les plus précoces, avant que la vaccination de l'entourage proche, et en particulier celle de la mère, ait induit un taux d'anticorps protecteur. Nous avons donc exclu de cette analyse, les cas de coqueluche survenus dans les 21 premiers jours de vie. Nous avons fait l'hypothèse que 50 % des contaminations liées à la fratrie sont potentiellement évitables par la vaccination familiale. Cette hypothèse repose sur une couverture vaccinale chez le préadolescent estimée proche de cette valeur et sur les données recueillies lors d'investigations de cas groupés de coqueluche survenus dans des écoles maternelles et primaires entre 1993 et 2000, montrant que sur 31 cas, 18 (soit 58 %) n'étaient pas à jour de leur statut vaccinal (InVS, données non publiées).

Le nombre d'enfants âgés de moins de 5 mois, au sein du réseau Renacoq, pour lesquels le contamineur a été, soit un parent, soit un frère ou une sœur durant la période 1996-2001, est de 513 (tableau 5). L'exclusion des 16 enfants contaminés par un parent durant les 3 premières semaines de vie et de la moitié des

contaminations liées à la fratrie conduit à considérer que seuls 410 de ces 513 contaminations pourraient bénéficier de la stratégie de vaccination familiale. Cela correspond, pour une couverture vaccinale de 100 % et une efficacité vaccinale de 90 %, à environ 150 cas en moyenne évitables chaque année sur l'ensemble de la France. Sur cette base, le nombre de décès de jeunes nourrissons évitables chaque année en moyenne par la stratégie de vaccination familiale, serait de 2,7.

Pour les deux stratégies vaccinales envisagées, ces estimations constituent des valeurs minimales car, pour 57,8 % des cas (855/1 479), la fiche clinique n'a pas été remplie ou le contaminateur probable n'a pas été identifié. Les valeurs réelles se situent donc entre une et deux fois les estimations fournies. De plus, le nombre de cas pour 1996 est sous-estimé, le réseau Renacoq ayant débuté ses activités au second trimestre. Enfin, les données hospitalières ne prennent pas en compte les décès survenus hors de l'hôpital, la coqueluche étant suspectée de contribuer à la mort subite du nourrisson.

Estimation du nombre attendu de cas et de décès évitables par les deux stratégies

Les calculs ci-dessus ont été effectués sous l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 100 %, identique pour les deux stratégies. Cette hypothèse sous-estime très certainement la différence d'impact potentiel de ces deux stratégies, au détriment de la stratégie de vaccination familiale. En effet, la couverture vaccinale, dans le cadre de la vaccination systématique à 25 ans, sera probablement très éloignée de 100 %. À titre d'exemple, la couverture vaccinale pour le rappel de vaccination contre la coqueluche à 11-13 ans est estimée, pour le secteur libéral, inférieure à 50 % (estimation InVS, à partir des données IMS-Health). Une proportion d'adultes, à jour de leur vaccination d'environ 65 %, a été trouvée pour la couverture des adultes pour lesquels les médecins généralistes effectuaient un rappel contre le tétanos et la poliomyélite, population certainement mieux vaccinée que la population générale [10]. Il n'est pas possible d'estimer la couverture qui serait obtenue dans le cadre de la stratégie de vaccination familiale mais il apparaît très vraisemblable qu'elle sera très supérieure à celle obtenue dans le cadre de la vaccination systématique à 25 ans. En effet, la vaccination contre la coqueluche des adultes, comme outil de prévention d'une contamination de très jeunes nourrissons susceptibles de formes sévères voire

fatales de la maladie, sera certainement beaucoup mieux acceptée de la part des parents lorsqu'une naissance vient de se produire, que lorsqu'elle sera proposée à tous les adultes d'un âge donné qui, pour la plupart, seront ou se percevront à très faible risque de pouvoir, dans un avenir proche, contaminer un très jeune nourrisson. Le tableau 7 résume les résultats dans l'hypothèse d'une couverture pour la vaccination effectuée à 25 ans et pour la vaccination familiale respectivement de 40 % et 80 %. Selon la contribution des parents et de la fratrie, parmi les fiches non renseignées quant au contaminateur, le nombre de cas évités chaque année en moyenne, survenant chez des nourrissons de moins de 5 mois, varierait pour la vaccination à 25 ans, entre 30 et 60 et, pour la vaccination familiale, entre 120 et 240. Des nombres similaires d'hospitalisations seraient évitées, dans la mesure où les très jeunes nourrissons devraient être systématiquement hospitalisés en cas de coqueluche. De même, le nombre de décès de nourrissons évités chaque année en moyenne varierait, pour la vaccination à 25 ans, entre 0,5 et 1 et, pour la vaccination familiale, entre 2,1 et 4,1. Les deux stratégies étudiées préviendraient respectivement de 6 à 12 % et de 24 à 47 % du nombre de cas et de décès qui surviennent actuellement chez les nourrissons de 0 à 4 mois.

Comparaison du nombre de doses de vaccins nécessaires

Le calcul effectué dans le cadre de la stratégie de vaccination systématique à 25 ans a fait l'hypothèse d'une couverture par cette stratégie de l'ensemble de la population des 25-34 ans. En l'absence de rattrapage, dix années seront nécessaires avant d'atteindre cet objectif. Si un rattrapage initial était mis en œuvre, il nécessiterait la vaccination de plus de 8 millions d'adultes. Les années suivantes, l'effectif d'une cohorte annuelle de sujets de 25 ans (actuellement environ 740 000 sujets) devrait être vacciné. Par contraste, la stratégie familiale ne nécessiterait, la première année, la vaccination de d'environ 1,5 million de jeunes pères et mères (deux fois le nombre annuel de naissances), auxquels il conviendrait d'ajouter les quelques dizaines de milliers de vaccinations effectuées dans la fratrie. Au bout de quelques années, le nombre de doses à administrer dans le cadre de la vaccination familiale ne devrait pas excéder l'effectif d'une cohorte annuelle de jeunes adultes, dans la mesure où seuls seront à vacciner, les parents d'un premier enfant, les nouvelles naissances dans une famille déjà vaccinée ne nécessitant pas de rappel vaccinal avant cinq à dix ans.

3.4 | Autres travaux

La stratégie de vaccination familiale a également fait l'objet d'une évaluation par une équipe nord-américaine, en comparaison avec d'autres stratégies vaccinales, à partir d'une modélisation mathématique de la transmission de la coqueluche. Ce travail a bénéficié de la fourniture par l'InVS, des données issues de la surveillance par le réseau Renacoq concernant la nature du contaminateur des cas de coqueluche de l'enfant. La similitude de l'historique de la politique vaccinale contre la coqueluche mise en œuvre aux États-Unis et en France et l'utilisation dans ce travail des données de transmission françaises permet une bonne applicabilité des résultats à la situation française. Ils montrent que la stratégie de vaccination familiale a un impact nettement supérieur sur l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons que la vaccination décennale des adultes associée à la vaccination des

préadolescents. À l'horizon 2040, la vaccination familiale mise en œuvre à partir de 2003, induirait une réduction de plus des deux tiers de l'incidence de la coqueluche des nourrissons de moins de 4 mois, par rapport à la poursuite de la seule vaccination des enfants de 0 à 6 ans, alors que la vaccination des préadolescents combinée à la vaccination décennale des adultes n'entraînerait qu'une diminution d'environ un tiers de l'incidence de la coqueluche des nourrissons de moins de 4 mois. En termes de ratio coût/efficacité, la stratégie de vaccination familiale apparaît également très supérieure à la vaccination combinée des préadolescents et des adultes : le nombre de doses nécessaires pour éviter un cas de coqueluche chez un enfant de moins de 4 mois serait plus de cinq fois inférieur à celui nécessaire dans le cadre de la vaccination des préadolescents et des adultes [11].

3.5 | Conclusion

Les analyses présentées montrent que la vaccination contre la coqueluche de l'adulte est susceptible de prévenir une proportion relativement importante des cas et des décès liés à la coqueluche survenant actuellement chez les nourrissons trop jeunes pour bénéficier d'une protection vaccinale directe. Le bénéfice attendu est très supérieur pour la stratégie familiale (réduction escomptée de 24 à 47 %), en comparaison avec la stratégie de rappel systématique à 25 ans (réduction escomptée de 6 à 12 %). De plus, les valeurs des paramètres choisis pour la stratégie de rappel systématique à 25 ans sont vraisemblablement trop optimistes. La durée réelle d'efficacité de la vaccination, au niveau envisagé de 90 %, sera vraisemblablement inférieure à 10 ans, valeur que nous avons considérée dans nos estimations de l'impact de la vaccination des adultes âgés de 25 ans. De plus, l'exclusion, dans le calcul du nombre de contaminations évitées par la vaccination familiale, des cas de coqueluche survenant dans les trois premières semaines de vie n'a pas pris en compte, la possibilité de vacciner le père et la fratrie durant la grossesse de la mère, conférant ainsi, dès la naissance, une protection au nouveau-né vis-à-vis des contaminations familiales précoces non liées à la mère.

La stratégie familiale présente également l'avantage, en ciblant la vaccination sur les situations à risque (naissance

d'un nouveau-né dans la famille), de nécessiter moins de doses de vaccin, même en prenant en compte la meilleure couverture vaccinale attendue, et d'être mieux acceptée. L'analyse pourrait être affinée si des estimations de la couverture vaccinale qui serait atteinte par chacune des deux stratégies étaient disponibles, prenant en compte d'éventuelles différences d'acceptabilité en fonction du sexe.

L'adoption de la stratégie familiale requerrait la disponibilité en France d'un vaccin coquelucheux acellulaire non combiné à d'autres antigènes, afin d'éviter de devoir administrer un rappel contre la poliomyélite ou le tétanos à des sujets l'ayant reçu récemment. En tout état de cause, la disponibilité d'un tel vaccin est également souhaitée dans le cadre de la mise à jour du statut vaccinal contre la coqueluche, qu'il s'agisse de situations de cas groupés ou, en routine, d'enfants non à jour de la seule vaccination contre la coqueluche, ainsi que pour la mise en œuvre de la recommandation de vaccination du personnel de santé en contact avec les nouveaux-nés et les très jeunes nourrissons.

Quelle que soit la stratégie vaccinale adoptée, le suivi par le réseau Renacoq de l'évolution de l'incidence de la coqueluche chez les très jeunes nourrissons sera indispensable, afin d'en mesurer l'impact et d'évaluer la nécessité d'éventuelles stratégies additionnelles.

Remerciements

Nos plus vifs remerciements aux Drs Nicole Guiso, Emmanuel Grimprel et Sabine Baron pour leurs commentaires sur ce document et à tous les pédiatres et bactériologistes du réseau Renacoq, grâce à qui cette analyse a pu être effectuée : Dr Abou Tara Maher et Dr Reveil : Charleville-Mézières, Dr Theveniau et Dr Chardon : Aix-en-Provence, Pr Garnier et Dr La Scola : Marseille, Dr Brouard, Pr Guillois et Dr Leclercq : Caen, Dr Guillot et Dr Paris : Lisieux, Dr Romanet, Dr Sanyas et Dr Biessy : La Rochelle, Dr De Montleon, Pr Kazmierczak et Dr Duez : Dijon, Dr Idres et Dr Vaucel : Saint-Brieuc, Dr Estavoyer et Dr Plesiat : Besançon, Dr Audic Frederic, Dr Le Lay-Rogues et Pr Picard : Brest, Dr Sarlangue et Dr Lehours : Bordeaux, Pr Rodiere, Dr Dieulangard et Dr Laaberki : Montpellier, Dr Schweitzer, Dr Lanotte et Pr Goudeau : Tours, Dr Bost-Bru, Dr Croize et Dr Pelloux : Grenoble, Dr Gras-Le Guen, Pr Drugeon et Dr Espaze : Nantes, Dr Poisson et Dr Bret : Orléans, Dr Leneveu et Dr Le Coustumier : Cahors, Dr Duveau et Pr Cottin : Angers, Dr Chomienne et Dr Laurens : Cholet, Pr Morville et Dr Brasme : Reims, Dr Donnais et Pr Lozniewski : Nancy-Vandœuvre, Pr Martinot, Pr Courcol et Dr Loiez : Lille, Dr Blanckaert , Dr Delepouille et Dr Verhaeghe : Dunkerque, Dr Parlier, Dr Vervel, Dr Bachour et Dr Darchis : Compiègne, Pr Labbe, Dr Heraud, Dr Romaszko et Pr Sirot : Clermont-Ferrand, Dr Choulot et Dr Melon : Pau, Pr Fischbach, Dr Terzic et Dr Scheftel : Strasbourg, Dr Kretz et Dr De Hriel : Colmar, Dr Gillet et Pr Etienne : Lyon, Dr Bonardi, Dr Marmonnier et Dr Varache : Le Mans, Pr Begue, Pr Grimprel, Pr Garbarg-Chenon et Dr Vu Thien : Trousseau Paris, Pr Bourrillon, Dr Louzeau, Dr Mariani et Dr Meis : R. Debré Paris, Pr Berche et Dr Ferroni : Necker Paris, Pr Gendrel, Dr Sauve-Martin et Dr Raymond : St V.-de-Paul Paris, Dr Meunier et Dr Le Luan : Fécamp, Dr Lubrano, Pr Lemeland et Dr Lemee : Rouen, Dr Pautard, Pr Eb et Dr Laurans : Amiens, Dr Fortier et Dr Lefrand : Avignon, Dr Menetrey et Dr Ploy : Limoges, Pr Weil-Olivier, Dr Valdes et Dr Joly-Guillou : Colombes, Pr Gaudelus, Dr Poilane et Dr Burlot : Bondy, Dr De La Roque, Dr Estrangin et Dr Aberrane : Créteil.

4

Références bibliographiques

- [1] Hanslik T. Méthodologie de l'évaluation des risques et des bénéfices de la vaccination chez l'adulte. Thèse de doctorat de l'Université de Paris 6. Spécialité : santé publique et sciences de l'information biomédicale, 19 novembre 2001.
- [2] Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Population bases studies of Varicella Complications. *Pediatrics* 1986;78 (suppl):723-7.
- [3] International marketing application, Mutual Recognition Procedure, Varicella Virus Vaccine Live (Oka/merck).
- [4] Coudeville L, Parea F, Lebrun T, Saily JC. The value of varicella vaccination in healthy children: cost-benefit analysis of the situation in France. *Vaccine* 1999;17:142-51.
- [5] Bordetella pertussis et sa pathologie XVIII^e colloque, Paris, 16 mars 2001. *Médecine et maladies infectieuses* 2001; 31:1-100.
- [6] Black S. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*,1997;16:S85-9.
- [7] Baron S, Njamkepo E, Grimprel E, Begue P, Desenclos J.C, Drucker J, Guiso N. Epidemiology of Pertussis in French hospitals in 1993-1994: 30 years after a routine use of vaccination *Pediatr Infect Dis J*, 1998, à paraître mai 1998.
- [8] Grimprel E, Baron S, Lévy-Bruhl D et coll. Influence of vaccination coverage level on pertussis transmission in France. *Lancet* 1999;354:1699-700.
- [9] Bonmarin I, Laurent E, Guiso N, Lévy-Bruhl D. Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2001. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2003;44:213-6.
- [10] Beytout J, Denis F, Allaert F.A. Description du statut vaccinal de la population adulte française. *Médecine et maladies infectieuses* 2002;32:678-88.
- [11] Van Rie A, W. Hethcote H. Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. *Vaccine* 2004;22:3154-65.

Pour aider les autorités sanitaires à établir des recommandations concernant de nouveaux vaccins contre la varicelle et la coqueluche, l'Institut de veille sanitaire a estimé, selon différents scénarios, l'impact de ces vaccinations chez les adolescents ou les jeunes adultes.

Varicelle

Deux cohortes de sujets de 11 et 18 ans ont été suivies fictivement jusqu'à 80 ans et les nombres d'événements de santé évités par la vaccination calculés. Les trois stratégies étudiées étaient la vaccination de tous les sujets, de ceux sans antécédent de varicelle connu, de ceux sans antécédent connu et séronégatifs pour la varicelle.

Cette dernière stratégie s'est avérée la plus efficace en coût/efficacité. Cependant, elle éviterait au mieux chaque année entre un et deux tiers des événements attendus, soit moins de 7 décès et 385 hospitalisations, à condition qu'un rattrapage initial de toute la population adulte soit entrepris.

Coqueluche

Les données du réseau de surveillance Renacoq ont permis d'estimer le nombre de cas de coqueluche survenant chaque année chez les enfants de moins de 5 mois, évitables par la vaccination de leur entourage. Les deux stratégies étudiées ont été la vaccination de tous les sujets de 25 ans avec le vaccin combiné diphtérie-tétanos-polio-coqueluche et la vaccination de la cellule familiale à l'occasion d'une grossesse. Pour une couverture de 100 %, la vaccination des adultes de 25 ans éviterait en moyenne, chaque année, 76 à 148 hospitalisations et 1,3 à 2,6 décès. La vaccination familiale en éviterait le double. La meilleure couverture vaccinale attendue pour la stratégie de vaccination familiale la rendrait encore plus intéressante en comparaison avec la stratégie de rappel à 25 ans (réduction des décès de 24 à 47 % avec une couverture de 80 % pour la vaccination familiale *versus* 6 à 12 % avec une couverture de 40 % pour la vaccination à 25 ans).

To contribute to the decision making process regarding the immunization policy on chicken-pox and pertussis in France, InVS have assessed the impact of immunising the adolescent or young adult population with these newly available vaccines.

Chicken-pox

We developed a model that followed up two hypothetical cohorts of 11 and 18 year olds until the age of 80 years and estimated the number of health events avoided by the chicken-pox vaccination. The 3 scenarios evaluated were the immunisation of the whole cohort, of those with no clinical history of chicken-pox and of those with no clinical history of chicken-pox and seronegative.

This latter strategy appeared as the more effective and cost/effective. However, it would avoid, at the most, between one and two third of the expected health events, i.e. less than 7 deaths and 385 hospitalisations per year if an initial catch-up was carried out.

Pertussis

From the Renacoq surveillance system data, we calculated the number of cases for the under-5 months children preventable by vaccinating their close environment. The 2 scenarios evaluated were a routine booster at 25 years of age and the immunisation of the family during or after a pregnancy (cocoon strategy). For a 100 % vaccine coverage, a booster at 25 years old would avoid on average 76 to 148 hospitalisations and 1.3 to 2.6 deaths per year. The impact of the cocoon family would be twofold. The higher expected vaccination coverage for the cocoon strategy in comparison with the booster strategy would make the former even more interesting (24 to 47 % reduction of deaths with a 80% coverage for the cocoon strategy vs. 6 to 12 % with a 40 % coverage for the booster strategy at 25 years old).

