

► Cet article expose les différentes étapes de l'analyse du rapport risque/bénéfice des stratégies vaccinales. Déterminer l'efficacité attendue de la stratégie vaccinale suppose, préalablement à l'usage du vaccin, de disposer d'une description épidémiologique aussi précise que possible de la maladie à prévenir. L'efficacité de la stratégie vaccinale pourra ainsi s'exprimer en nombres de cas, d'hospitalisation ou de décès évités. L'efficacité vaccinale peut être directe, mise en évidence par la réduction de l'incidence de la maladie infectieuse chez les sujets vaccinés comparativement à des sujets n'ayant pas reçu le vaccin. Elle peut aussi être indirecte, les sujets non vaccinés étant protégés par la cessation effective de la circulation de l'agent pathogène, consécutive à la mise en œuvre de la campagne de vaccination. Si les risques de la vaccination liés aux effets indésirables détectés lors des essais cliniques précédant la commercialisation sont bien quantifiés, d'autres risques peuvent survenir après la commercialisation : effets indésirables graves et inattendus du vaccin, détectés par les systèmes de pharmacovigilance, et risque d'augmentation de l'âge lors de l'infection si la couverture vaccinale est insuffisante. L'évaluation médico-économique s'insère dans la réflexion risque/bénéfice de la stratégie vaccinale en positionnant cette dernière par rapport aux autres interventions pour la santé. Les informations épidémiologique et de vaccino-vigilance doivent être mises à jour très régulièrement, ce qui souligne la nécessité de disposer d'un système de surveillance opérationnel et fiable pour accompagner, en temps réel, la mise en place des stratégies de vaccination. Enfin, dans le contexte d'incertitude qui accompagne souvent l'évaluation d'un rapport risque/bénéfice, il est important qu'une communication adaptée soit planifiée, destinée au public et aux médecins. ◀

L'évaluation du rapport risque/bénéfice des stratégies de vaccination

Thomas Hanslik, Pierre Yves Boëlle



T. Hanslik : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Ambroise Paré, Service de médecine interne, Boulogne Billancourt, France ; Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, France ; Inserm, U707, F-75012 Paris, France.
thomas.hanslik@apr.aphp.fr
 P.Y. Boëlle : Inserm, U707, F-75012 Paris, France ; Université Pierre et Marie Curie, UMR S 707, F-75012 Paris, France.

La vaccination est actuellement le moyen d'intervention le plus efficace et le moins onéreux pour contrôler une maladie infectieuse au sein d'une population [1]. Après qu'un nouveau vaccin ait été conçu et ait démontré son efficacité, sa stratégie d'utilisation doit être étudiée [2]. L'exigence d'information de notre société impose aux acteurs de la santé publique et aux praticiens la transparence et la clarté sur les stratégies vaccinales mises en place [3, 4]. Comme pour toute intervention médicale, et encore plus s'agissant d'une action prophylactique menée auprès de personnes bien portantes, il faut pouvoir répondre à des questions individuelles telles que : « Qu'est-ce que je risque en l'absence de vaccination ? », « Quels sont les risques d'effets indésirables associés à ce vaccin ? », ou à des questions que se pose la société, comme : « Quel est le coût de la stratégie vaccinale, pour quelle efficacité par rapport à d'autres interventions médicales ? » [5]. L'objet de cet article est d'illustrer les différentes étapes de l'analyse du rapport risque/bénéfice des stratégies vaccinales, fondée sur l'estimation préalable de l'efficacité et des risques attendus, ainsi que sur l'estimation des coûts de cette stratégie (Tableau 1). L'exemple de la varicelle sera choisi, sachant qu'en France l'épidémiologie de la varicelle n'a pas été modifiée par l'utilisation du vaccin

Article reçu le 23 décembre 2006, accepté le 11 février 2007.

qui reste à ce jour de diffusion très réduite [6]. La varicelle représente ainsi une opportunité d'étude de la démarche d'analyse du rapport bénéfice/risque d'une stratégie vaccinale. Tout au long de l'article, l'analyse du rapport risque/bénéfice sera non seulement considérée à l'échelon individuel, mais aussi à l'échelle sociétale. Cette double perspective, souvent intriquée, est importante dans la réflexion qui accompagne la mise en place d'une stratégie de vaccination.

Déterminer l'efficacité attendue de la stratégie vaccinale

Déterminer l'efficacité attendue de la stratégie vaccinale consiste à quantifier ce que fera le vaccin dans le pays où l'on projette de l'utiliser. Cela suppose donc, préalablement à l'usage du vaccin, de disposer d'une mesure précise de l'efficacité vaccinale d'une part, et d'une description épidémiologique aussi

précise que possible de la maladie à prévenir d'autre part [7]. L'efficacité de la stratégie vaccinale pourra ainsi s'exprimer en nombres de cas d'hospitalisation ou de décès évités.

Mesurer l'efficacité vaccinale

L'efficacité du vaccin se mesure (par exemple) par la réduction de l'incidence de la maladie infectieuse chez les sujets vaccinés comparativement à des sujets n'ayant pas reçu le vaccin. Cela peut être mesuré par des études cliniques randomisées, en période épidémique, permettant de déterminer la réduction du taux d'attaque de l'infection (la proportion d'individus contractant la maladie) chez les vaccinés par rapport aux non vaccinés. Ce rapport des taux d'attaque des sujets vaccinés et des sujets non vaccinés quantifie la réduction de la susceptibilité à la maladie conférée par la vaccination. Il est important de retenir que certains facteurs modifient l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin : âge, voie d'administration, immunodépression.

L'efficacité du vaccin contre la varicelle dépend de l'âge de la personne au moment de l'administration du vaccin, du nombre de doses (une ou deux), et du temps écoulé depuis la vaccination. Elle est de 97 % un an après la vaccination, tous âges confondus, mais tombe à 86 % deux ans après, et continue à diminuer les années suivantes, atteignant 81 % huit ans après. Chez l'adulte, l'efficacité globale pour prévenir une varicelle a été estimée à 80 %, tandis que chez l'enfant l'efficacité atteint 99 % pendant l'année qui suit la vaccination si celle-ci a été effectuée après l'âge de 15 mois. Elle n'est que de 73 % pour les enfants vaccinés entre 12 et 15 mois [8, 9]. La durée de protection est mal connue, et une perte d'efficacité du vaccin semble se produire avec le temps, faisant discuter l'introduction d'une dose supplémentaire dans le calendrier vaccinal [9].

La vaccination agit en protégeant de l'infection les individus par un effet direct, mais elle peut aussi avoir un effet indirect. Ainsi, les individus vaccinés, s'ils sont infectés, ne peuvent plus transmettre l'infection à leurs voisins non immunisés. Ces derniers sont ainsi indirectement protégés par la barrière que constitue la population des sujets vaccinés qui les entoure. Cette protection indirecte peut être mise en évidence en comparant le taux d'attaque chez les indivi-

Connaître l'efficacité attendue de la stratégie vaccinale

Mesure précise de l'efficacité vaccinale

Efficacité directe

Aptitude de la vaccination à réduire significativement l'incidence de la maladie infectieuse chez les sujets vaccinés comparativement à des sujets n'ayant pas reçu le vaccin

Durée de l'efficacité vaccinale

Efficacité indirecte

Aptitude de la vaccination à réduire significativement l'incidence de la maladie infectieuse chez les sujets non vaccinés par réduction de la transmission

Couverture vaccinale critique

Cette couverture vaccinale assure l'immunité grégaire, c'est-à-dire la cessation effective de la circulation de l'agent pathogène

Description épidémiologique de la maladie à prévenir

Incidence

Taux d'hospitalisation et de décès

Estimation des risques selon l'âge et l'exposition potentielle

Connaître les risques de la stratégie vaccinale

Estimation des effets indésirables attendus du vaccin (figurant dans le RCP*)

Réactogénicité

Allergies

Manifestations liées à l'infection par la souche vaccinale (vaccins vivants)

Détection des effets indésirables graves et inattendus du vaccin (pharmacovigilance)

Mise en place d'études épidémiologiques pour valider l'association entre la vaccination et l'effet indésirable grave et inattendu détecté

Estimation de l'impact d'une couverture vaccinale insuffisante et du risque d'augmentation de l'âge lors de l'infection

Disposer d'une évaluation médico-économique de la stratégie vaccinale

Disposer de systèmes de surveillance active et continue des données épidémiologiques et de pharmacovigilance, pour accompagner la campagne de vaccination

Analyser la perception des risques liés à la maladie que l'on cherche à prévenir et ceux liés à la vaccination, et planifier une communication adaptée vers le public et les médecins, sur le rapport risque/bénéfice de la vaccination

Tableau I. Boîte à outil pour l'évaluation risque/bénéfice d'une stratégie vaccinale. *RCP : résumé des caractéristiques du produit.

des non vaccinés dans deux populations indépendantes ayant une couverture vaccinale différente. Dans la population ayant la meilleure couverture vaccinale, on observe un taux d'attaque chez les non vaccinés inférieur à celui de la population ayant une moins bonne couverture vaccinale. Une réduction du taux d'attaque chez les non vaccinés dans la population ayant la meilleure couverture vaccinale est secondaire à la réduction de la transmission par les sujets vaccinés. En effet, la susceptibilité à l'infection n'est pas modifiée chez les non vaccinés. Enfin, le vaccin permet une protection globale de la population en diminuant la circulation de l'agent infectieux [3]. Ainsi, une couverture vaccinale importante offrira de fait l'immunité à tous les individus, vaccinés ou non, parce que la création de longues chaînes de transmission ne sera plus possible : c'est l'immunité grégaire. Connaissant la transmissibilité de la maladie et l'efficacité du vaccin, il est possible d'estimer la couverture vaccinale minimale critique qui empêchera la circulation du virus à grande échelle dans la population [10].

Pour la varicelle, cette couverture vaccinale critique est très élevée, s'établissant par exemple à 97 % aux États-Unis [11]. Cela semble très difficile à obtenir en France, où la couverture vaccinale anti-rougeoleuse stagne depuis longtemps aux alentours de 84 % alors que l'objectif est d'atteindre 95 % [12].

Aux États-Unis, une vaccination généralisée de tous les enfants âgés de 12 à 18 mois a été mise en place en 1995, associée à une vaccination des enfants de moins de 13 ans encore susceptibles. Depuis, une réduction de l'incidence de la varicelle d'environ 60 à 80 % a été observée dans trois états américains ayant une couverture vaccinale de 80 % chez les 19-35 mois, et cela dans toutes les classes d'âge, adultes compris, illustrant l'efficacité grégaire de la campagne de vaccination [13]. Une diminution de 88 % des hospitalisations dues à la varicelle a été constatée entre 1994 et 2002 [14] ainsi qu'une réduction de 66 % des taux ajustés de mortalité par varicelle entre 1990 et 2001, là encore dans toutes les classes d'âge de la population, adultes compris, et non seulement dans celle ayant bénéficié de la vaccination [15]. Toutefois, cette situation obtenue alors que la couverture vaccinale reste en deçà du seuil critique, pourrait n'être qu'un effet dit « lune de miel » : à la suite d'une forte campagne de vaccination, insuffisante toutefois pour atteindre la couverture critique, l'incidence décroît très fortement, et plusieurs années peuvent s'écouler avant qu'une épidémie d'ampleur comparable aux épidémies prévacinales ne survienne. Ce temps est nécessaire à la reconstitution d'un réservoir d'individus non vaccinés susceptibles à l'infection, suffisant pour être le siège d'une épidémie lorsqu'un cas infectieux est introduit.

Disposer de données de surveillance épidémiologique

Les données de surveillance épidémiologique sont nécessaires pour obtenir une mesure précise de la morbidité et de la mortalité de la maladie à prévenir. Ces données et leur modélisation constituent un préalable indispensable à la mise en place d'une campagne de vaccination, permettant d'en définir les objectifs [16-19]. En effet, un manque de clarté sur les objectifs de santé publique poursuivis peut mener à l'échec d'une campagne de vaccination.

Si l'on reprend l'exemple de la varicelle, les données du réseau Sentinelles de l'Inserm (<http://www.sentiweb.fr>), issues des consultations faites par des médecins généralistes volontaires, permettent d'estimer l'incidence des cas diagnostiqués en France en médecine générale. Sur la dernière décennie, on compte chaque année en France entre 550 000 et 750 000 cas de varicelle, soit une incidence annuelle moyenne de 11 cas pour 1 000 habitants [20]. Bien que majoritairement sans conséquences, ces cas s'avèrent responsables de plus de 3 500 hospitalisations et d'une vingtaine de décès en France [21]. Le calcul de l'incidence chez les personnes non immunes montre un pic dans la petite enfance avec un âge médian d'acquisition de l'infection de 4 ans, mais aussi un autre pic à l'âge de 30 ans [22]. L'analyse des données de surveillance confirme l'augmentation très importante avec l'âge du risque d'hospitalisation et de décès liés à la varicelle [22].

À un niveau individuel, il est également important de savoir répondre aux questions que se posent médecins et patients quant aux risques liés à la maladie que l'on souhaite prévenir, selon l'âge, l'exposition potentielle, et l'éventuelle immunité vis à vis de la maladie. Des estimations précises permettent de personnaliser l'évaluation du risque infectieux encouru par les sujets, et contribuent à renforcer la confiance et la motivation des médecins et du public pour mener à bien une campagne de vaccination.

L'emploi d'un modèle mathématique utilisant les données issues des bases nationales de mortalité et d'hospitalisation, de la distribution d'âge de la population française, et des bases du réseau Sentinelles a permis d'estimer, chez les individus non immuns, le risque de varicelle selon l'âge, avec ses risques d'hospitalisation et de décès [21, 22]. Le modèle permet par exemple de déterminer qu'à 20 ans, 8,4 % des individus sont encore non immuns et peuvent donc contracter la varicelle. Parmi ces sujets susceptibles, on peut prédire que 74 % contracteront effectivement la varicelle, avec alors un risque d'hospitalisation de 74 pour 10 000, et un risque de décès de 2,8 pour 10 000.

Évaluer les risques de la stratégie vaccinale

Aucun vaccin n'est totalement dénué d'effets indésirables (EI). Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionne pour chaque vaccin les EI fréquents recueillis pendant les essais cliniques qui précèdent l'autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, il existe pour tout vaccin un risque

d'effets indésirables graves et inattendus (ELGI). Ils ne peuvent être identifiés qu'après la mise sur le marché lorsque plusieurs milliers voire millions de doses ont été administrées. Le mécanisme d'action de la plupart des ELGI reste inconnu et la relation causale avec le vaccin est le plus souvent très difficile à appréhender [23]. À côté des effets indésirables auxquels est exposé chaque individu vacciné, il existe à l'échelle de la population d'autres risques, en particulier celui de modifier l'épidémiologie de la maladie en changeant la distribution des âges, avec alors le danger de voir augmenter le nombre de cas survenant chez des sujets plus âgés.

Décrire les effets indésirables attendus du vaccin

Comme pour tous les médicaments, des essais cliniques précèdent l'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin. Ils permettent de détecter les intolérances les plus fréquentes, avec la possibilité de les rapporter causalement au vaccin puisque l'on dispose à cette étape d'un groupe de sujets témoins non vaccinés permettant d'effectuer des comparaisons dans des conditions expérimentales. Il s'agit essentiellement de phénomènes réactogènes tels qu'une douleur au site d'injection, ou encore de manifestations bénignes liées à l'infection par une souche vaccinale quand il s'agit d'un vaccin vivant [24].

Une varicelle consécutive à l'infection par la souche vaccinale est observée chez 4 % des enfants et 10 % des adultes vaccinés. Cette varicelle survient 7 à 21 jours après la vaccination. Elle reste habituellement mineure, faite le plus souvent de moins de 50 lésions [25].

La transmission du virus Oka est possible, mais uniquement en cas de varicelle vaccinale. Aucune transmission de la souche vaccinale n'a été observée en l'absence d'éruption cutanée consécutive à la vaccination. Même si la transmission du virus Oka par un patient présentant une éruption post-vaccinale est possible, elle est de toute façon moins fréquente et ses conséquences sont moins sévères que celles qui résultent d'une varicelle due à une souche virale sauvage [26]. À partir de ces cas dits « secondaires », un seul cas d'une probable transmission « tertiaire » a été publié à ce jour [27].

Des effets indésirables plus rares qui n'ont pas été observés avant la commercialisation seront également aisément rapportés causalement à une vaccination : par exemple un choc anaphylactique survenant dans les minutes qui suivent l'injection du vaccin, ou une BCGite.

Chez les personnes vaccinées contre la varicelle, la souche vaccinale peut être responsable d'un zona. Aux États-Unis, une quarantaine de cas ont été rapportés chez des enfants immunocompétents. Le zona vaccinal serait 3 à 5 fois moins fréquent qu'après une varicelle d'origine sauvage, en raison du caractère atténué de la virulence du virus vaccinal d'une part, et de la rareté de l'éruption cutanée consécutive à l'infection par la souche vaccinale d'autre part [28]. En effet, le virus vaccinal a la capacité de persister de façon latente dans l'organisme, mais pour qu'un zona survienne, il faut que le virus puisse gagner les racines sensibles dorsales, site de la latence virale. Des modèles expérimentaux et épidémiologiques montrent que l'accès aux neurones se fait en passant par la

peau. Le zona ne serait donc pas observé chez les patients n'ayant pas présenté d'éruption cutanée. L'absence habituelle d'éruption après la vaccination pourrait prévenir la latence virale, en interdisant au virus vaccinal d'accéder aux neurones sensitifs via la peau.

Savoir détecter les effets indésirables graves et inattendus

Les ELGI sont habituellement détectés par la surveillance passive, à partir des notifications spontanées reçues par les structures publiques ou privées de pharmacovigilance le plus souvent organisées au niveau international. Elle permet de détecter un signal dans le cas où un nombre « important » d'ELGI est rapporté. En France, la notification se fait auprès des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des services de pharmacovigilance des fabricants de vaccin qui transmettent ensuite l'ensemble de leurs cas au service national de pharmacovigilance. Dans certains pays, cette surveillance passive repose sur un système de surveillance spécifique pour les vaccins. Aux États-Unis par exemple, le VAERS (*vaccine adverse event reporting system*) a été mis en place [29,30], une fois adopté le NCVIA (*national childhood vaccine injury act*) qui libère les médecins de la crainte de poursuites judiciaires en cas d'aléa thérapeutique succédant à une vaccination [31]. L'imperfection méthodologique de la surveillance passive relayée par des systèmes de notification spontanée ne doit pas occulter leur immense intérêt pour la détection des ELGI. Ces systèmes sont en effet en première ligne pour détecter rapidement un problème de sécurité vaccinale. Leur principale qualité est la sensibilité (même s'il est impossible de la quantifier correctement) et non la spécificité. Il convient de considérer les publications de cas isolés comme faisant partie des notifications spontanées (ces notifications sont seulement un peu plus souvent documentées que les cas rapportés aux services de pharmacovigilance).

*Les données de pharmacovigilance pour la vaccination contre la varicelle concernent essentiellement les effets indésirables du Varivax®, vaccin pour lequel on dispose de l'expérience la plus large. Aux États-Unis, en 2003, après plus de 40 millions de doses distribuées, seulement cinq accidents graves dont l'origine a été attribuée au vaccin ont été notifiés auprès du système de pharmacovigilance VAERS (*vaccine adverse event reporting system*). Dans les cinq cas, il s'agit d'accidents survenus chez des enfants immunodéprimés (trois pneumonies, une hépatite, un zona durant plus d'un an), mais n'ayant jamais occasionné de décès [32-34]. Il n'y a donc pas d'effet indésirable grave et inattendu du vaccin contre*

la varicelle mis en évidence à ce jour chez l'enfant immuno-compétent. La publication de cas de virus vaccinal résistant à l'aciclovir mérite d'être mentionnée : en cas de complications post-vaccinales survenant chez un patient immunodéprimé, il faut envisager le recours à un autre médicament antiviral en cas de résistance thérapeutique [35].

Rechercher une association entre vaccination et effet indésirable grave et inattendu

La vaccination est un acte relativement fréquent dans la vie de chacun, et aisé à mémoriser pour que tout événement de santé survenant peu de temps après lui soit possiblement attribué. Si certains de ces EIGI peuvent être causés par le vaccin, d'autres sont fortuits. Un des exemples les plus démonstratifs de ces EIGI est celui de l'association suspectée entre atteintes neurologiques démyélinisantes et vaccination contre l'hépatite B [36]. Il était hautement probable qu'en France, où entre 1994 et 2000, approximativement 25 millions de personnes ont reçu le vaccin contre l'hépatite B, des décès et des maladies ou poussées de maladies préexistantes, surviennent peu de temps après l'exposition en dehors de tout lien causal avec la vaccination. Comment distinguer l'EIGI causé par le vaccin de l'événement sans lien autre que chronologique avec la vaccination ? La question de l'imputation est sans doute la plus difficile à traiter en épidémiologie clinique [37]. Les notifications spontanées et les publications de cas isolés ou de séries de cas servent de signal indiquant un risque potentiel, mais ne permettent pas de valider une association entre une vaccination et un EIGI. Cette validation repose essentiellement sur les études épidémiologiques. Les études épidémiologiques permettent d'estimer le risque de la vaccination en mesurant l'association entre l'administration du vaccin et la maladie identifiée comme un EIGI. L'association est mesurée par le calcul d'un risque relatif. Il y a toutefois une asymétrie entre l'acceptation d'une association et son rejet. Il est en effet plus aisé d'établir de façon certaine une association que de l'écarter formellement. Dans le premier cas, après une étude épidémiologique et/ou un essai clinique, on décide que la conclusion d'une association vaccin-EIGI n'est due au hasard que dans moins de 5% des cas. La démonstration de l'absence de risque vaccinal, bien que cruciale, va à l'encontre des méthodes statistiques et épidémiologiques déployées. En effet, l'absence de détection d'une association significative ne démontre pas l'absence de risque. Dans ce contexte d'informations le plus souvent incomplètes, c'est alors la satisfaction de plusieurs arguments en faveur de la causalité qui permet d'appréhender la nature de la relation causale. Plusieurs arguments de causalité ont été identifiés en épidémiologie, pour la plupart inspirés directement des critères de Hill et de Kramer [37-39]. Ces critères ont été spécifiquement adaptés pour l'analyse des effets indésirables des vaccins [40-42]. Leur description va au-delà de l'objectif de cet article.

Estimer l'impact d'une couverture vaccinale insuffisante

Il existe un seuil critique de couverture vaccinale qui permet de faire disparaître la possibilité d'une transmission épidémique. Si la couverture vaccinale effective lui reste inférieure, un réservoir d'individus non vaccinés susceptibles à l'infection va se constituer, devenant avec le temps suffisant pour être le siège d'une épidémie lorsqu'un cas infectieux est introduit. L'augmentation de la couverture vaccinale cause également une augmentation de l'âge lors de l'infection, consécutive à la raréfaction des contacts infectants au cours de la vie, augmentation observée dans le cas de la rougeole en France où la couverture vaccinale serait de l'ordre de 85 à 90 % à 2 ans, inférieure au seuil critique [43]. La prise en compte de cet « effet indésirable » dans la décision de stratégie vaccinale est nécessaire lorsque les conséquences de la maladie s'aggravent avec l'âge, comme c'est par exemple le cas avec la varicelle [21].

Toute stratégie de vaccination généralisée des enfants contre une maladie infantile, si elle est mal appliquée, expose à un déplacement de la distribution d'âge des cas, vers les classes d'âge les plus élevées. On risque alors de voir le nombre cas de varicelle augmenter chez des sujets plus âgés, soit parce que les non vaccinés rencontrent plus tardivement le virus dont la circulation a partiellement mais pas suffisamment diminué du fait d'une couverture vaccinale insuffisante, soit en raison de la perte d'efficacité du vaccin sur le long terme. La campagne de vaccination aura donc été finalement délétère, sachant la plus grande gravité des varicelles de l'adolescent et de l'adulte, comparativement aux formes du jeune enfant.

Un déplacement des classes d'âge et un vieillissement des cas de varicelle n'ont pas été observés aux États-Unis à ce jour, bien que le seuil de couverture vaccinale de plus de 95 %, indispensable pour obtenir une immunité de groupe et voir cesser la circulation du virus, n'ait pas encore été atteint. On ne peut écarter l'hypothèse que soit en train de se constituer une population d'adolescents et d'adultes susceptibles, à risque de développer une varicelle grave dans les prochaines années. Le maintien d'une surveillance active, en temps réel, reste indispensable pour permettre de détecter et maîtriser cette complication, si elle devait survenir.

Évaluer le rapport risque/bénéfice d'une stratégie vaccinale

Le risque potentiel d'effet indésirable excède-t-il le bénéfice de la vaccination ? Une fois évaluées la morbidité et la mortalité de la maladie que l'on cherche à prévenir, l'efficacité du vaccin, et les risques d'effets indésirables du vaccin, l'étape suivante consiste à déterminer le rapport risque/bénéfice de la stratégie vaccinale. Si la démarche d'évaluation du rapport risque/bénéfice au niveau collectif repose sur des données chiffrées, il en va tout autrement de l'estimation du rapport risque/bénéfice individuel qui est en grande partie subjective, et fait intervenir de nombreux paramètres qualitatifs, incluant la perception des risques de la vaccination qu'ont le patient et le médecin.

Rapport risque/bénéfice collectif

Au niveau collectif, le bénéfice se conçoit en terme de nombre de cas évités, d'hospitalisations évitées et de décès évités de la maladie contre laquelle on

immunise la population. Le risque s'exprime en nombre de cas supplémentaires d'une maladie reconnue comme EIGI de la vaccination. L'analyse bénéfice/risque consiste ensuite à évaluer si, arithmétiquement, le bénéfice épidémiologique de la vaccination se compare favorablement au risque d'EIGI [44].

La crainte de ne pouvoir obtenir une couverture vaccinale suffisante, exposant à l'augmentation de l'âge des individus contractant une varicelle, est la principale justification pour n'avoir pas recommandé la vaccination généralisée des nourrissons en France. Toutefois, la gravité potentielle de la varicelle à l'âge adulte rend souhaitable que les adultes non immunisés soient protégés. C'est en tenant compte de ces paramètres et de l'ensemble des données récoltées que les recommandations de la vaccination contre la varicelle en France ont finalement été formulées : (1) vaccination des personnes sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui appartiennent à l'un des groupes suivants : professionnels de santé, professionnels en contact avec la petite enfance, personnes en contact étroit avec des personnes immunodéprimées (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter le contact avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours) ; (2) vaccination en post-exposition : les adultes immunocompétents de plus de 18 ans exposés à la varicelle, sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse), dans les 3 jours suivant l'exposition, le contrôle de la sérologie étant alors facultatif [45].

Rapport risque/bénéfice à l'échelon individuel

Pour un individu, la vaccination exige la prise d'un risque immédiat (lié au EI de la vaccination elle-même) pour éviter un risque hypothétique et différé (la maladie infectieuse). Les bénéfices de la vaccination liés aux complications évitées de l'infection se situent donc dans un horizon pouvant aller jusqu'à plusieurs décennies, alors que les risques de la vaccination, s'ils existent, sont immédiats. De plus, l'efficacité des vaccins est inégale entre les individus, puisqu'elle s'ex-

Less risk	versus	Greater risk
Voluntary	versus	Involuntary
Individual control	versus	System control
Omission (risk due to inaction)	versus	Commission (risk due to an action)
Natural	versus	Manmade
Not memorable	versus	Memorable
Familiar	versus	Exotic
Trustworthy	versus	Untrustworthy
Knowable	versus	Unknowable
Not dreaded	versus	Dreaded

Tableau II. Perception du risque en fonction des caractéristiques de ce risque. Les caractéristiques applicables à la vaccination et à ses effets indésirables sont représentés en rouge. Les termes n'ont volontairement pas été traduits (adapté de [52]).

prime finalement en tout ou rien (effectivement protégé ou non) quel que soit le mode d'action du vaccin. Par ailleurs, pour les personnes appartenant à des populations particulières, il n'est pas aisé de prédire l'efficacité individuelle d'un vaccin à partir des données issues des études antérieures à l'autorisation de mise sur le marché. Par exemple, quand on vaccine un patient ayant une connectivité, les taux sériques d'anticorps (en valeur du pic et en durée) ou les sous-classes d'immunoglobulines ne seront pas les mêmes que chez des sujets sains, et dans ces conditions l'efficacité qu'aurait le vaccin en période épidémique ne peut être prédite avec certitude [46-50].

L'appréciation du rapport risque/bénéfice va donc dépendre pour beaucoup de la perception des risques [51], et il est utile d'en évoquer les déterminants. Certains risques paraissent plus acceptables que d'autres, à probabilité de survenue identique, en fonction de leurs caractéristiques [52, 53]. Les déterminants classiques de la perception du risque sont indiqués dans le *Tableau II*. On voit que sur ces neuf caractéristiques, le risque vaccinal en regroupe huit qui orientent la perception du risque du côté le plus défavorable. L'expérience personnelle compte pour beaucoup dans la détermination du risque [52, 53]. Les personnes ayant vécu un EIGI, ou connaissant une personne ayant eu un EIGI, percevront le risque de la vaccination comme plus important qu'il n'est, au contraire des personnes ayant été atteintes d'une maladie contre laquelle on propose la vaccination. Toutes les maladies contre lesquelles une vaccination universelle est pratiquée sont devenues rares, voire ont pratiquement disparu. Elles ne représentent plus un danger aisément perceptible, tant par la population que par les médecins les plus jeunes. Une enquête du Comité français d'éducation pour la santé (CFES) menée auprès des parents d'enfants à vacciner a montré que la crainte des complications liées à la vaccination arrive en tête des raisons motivant les refus de vaccination. En revanche, ces mêmes parents ignorent la gravité des complications auxquelles ils exposent les enfants. Les risques auxquels on s'expose volontairement sont mieux perçus : il est plus facile d'accepter un EIGI d'un vaccin du voyageur (le risque est contrôlable et volontaire) que celui d'un vaccin obligatoire ou indiqué compte tenu du risque professionnel (risque incontrôlable et imposé). Pour deux niveaux de risques égaux, la majorité des personnes préférera celui auquel l'exposition est passive (attraper une maladie en omettant la vaccination) à celui résultant d'une action (avoir un EI après s'être fait vacciner). Une meilleure compréhension des déterminants de la décision de vaccination pourrait aider à améliorer la couverture vaccinale et éviter l'amplification de rumeurs de risques non démontrés.

Estimer le coût de la stratégie vaccinale

L'évaluation médico-économique fait partie des éléments décisionnels conduisant à l'adoption de nouveaux vaccins

dans le calendrier vaccinal au même titre que le contexte épidémiologique, l'organisation du dispositif de soins et la vaccino-vigilance [54]. Elle s'insère dans la réflexion risque/bénéfice de la stratégie vaccinale en positionnant cette dernière par rapport aux autres interventions pour la santé. L'évaluation médico-économique éclaire les choix de santé publique et aide à la rationalisation des interventions car les ressources que la société décide d'allouer aux dépenses de santé ne sont pas illimitées en pratique. Cette nécessaire quantification n'est pas synonyme de restriction comptable des moyens de soins.

Il a été montré qu'une stratégie de dépistage et de vaccination contre la varicelle des personnes âgées de 15 ans déclarant n'avoir jamais eu la varicelle, présente un rapport coût/bénéfice comparable à celui d'autres traitements très coûteux [55, 56], en termes de coûts médicaux directs. Quand les coûts de perte de productivité sont associés, la vaccination pourrait permettre de réduire les coûts comparativement à l'absence de vaccination, jusqu'à l'âge de 25 ans. Quoi qu'il en soit cette stratégie reste finalement moins rentable tant en termes de nombre de morts évitées que de coûts directs et/ou indirects par année de vie gagnées qu'une vaccination systématique des enfants [57].

Conclusions

La décision de mise en place d'une stratégie de vaccination repose d'abord sur la détermination de son rapport risques/bénéfices, dont nous venons d'illustrer la démarche d'évaluation. On pourrait *a priori* s'attendre à ce que cette démarche, qui se veut rationnelle, laisse peu de place à la subjectivité ou à l'interprétation des données. L'expérience montre toutefois qu'il n'en va pas toujours ainsi. Il suffit pour s'en convaincre de comparer d'un pays à l'autre les recommandations vaccinales, parfois très différentes alors que l'épidémiologie de la maladie à prévenir est similaire. Si l'on reprend une dernière fois l'exemple de la varicelle, on constate que les américains ont depuis plus de 10 ans recommandé la mise en place d'une vaccination systématique contre la varicelle. Pourtant, les incertitudes sur la durée de protection, ou encore celles sur le risque de déplacement des classes d'âges, sont les mêmes qu'en France, où la décision a été au contraire de ne pas recommander la vaccination systématique. S'agissant de vaccination, l'impact du contexte socio-culturel sur l'appréciation du rapport risque/bénéfice n'est pas chose nouvelle. Déjà en son temps, Voltaire relevait les attitudes opposées de part et d'autre de la Manche, face à la vario- lisation (*voir Encadré*).

On dit doucement, dans l'Europe chrétienne, que les Anglais sont des fous et des enragés : des fous parce qu'ils donnent la petite vérole à leurs enfants, pour les empêcher de l'avoir ; des enragés, parce qu'ils communiquent de gaîté de coeur à ces enfants une maladie certaine et affreuse, dans la vue de prévenir un mal incertain. Les Anglais, de leur côté, disent : « Les autres Européens sont des lâches et des dénaturés : ils sont lâches, en ce qu'ils craignent de faire un peu de mal à leurs enfants ; dénaturés, en ce qu'ils les exposent à mourir un jour de la petite vérole »

Voltaire, *Lettres Philosophiques*, 1734.

L'évaluation du rapport risque/bénéfice d'une stratégie vaccinale n'est jamais établie une fois pour toute. Elle doit toujours être ajustée en fonction de l'évolution des paramètres épidémiologiques, médico-économiques, mais aussi de l'évolution des données d'efficacité et de pharmacovigilance. Pour cela, l'information doit être mise à jour très régulièrement, ce qui souligne la nécessité de disposer d'un système de surveillance opérationnel et fiable pour accompagner, en temps réel, la mise en place des stratégies de vaccination. Par ailleurs, depuis 2005, un plan de gestion de risque (PGR) accompagne les demandes d'autorisation de mise sur le marché des vaccins (et de toute nouvelle substance active). Il associe un plan national de pharmacovigilance et un plan de minimisation du risque, allant au-delà de la seule détection de signaux et d'alertes de pharmacovigilance après la mise sur le marché. Le PGR doit proposer toutes les actions qui permettront d'une part de mieux connaître le profil de sécurité d'emploi du vaccin, et d'autre part d'évaluer le rapport bénéfique/risque dans les conditions réelles d'utilisation.

Enfin, dans le contexte d'incertitude qui, comme on l'a vu, accompagne souvent l'évaluation du rapport risque/bénéfice, il est important que les médecins communiquent de la façon la plus objective et factuelle possible [23]. Nous pouvons surtout éviter le piège des discours engagés et combattants, qu'ils soient pro- ou anti-vaccination. Ils ne peuvent que desservir les objectifs de santé publique en amplifiant l'inquiétude du public ou en participant à la perte de crédibilité du milieu scientifique quand les propos ne peuvent être étayés par des estimations précises. ♦

SUMMARY

Benefit-risk assessment of vaccination strategies

This article summarises the various stages of the risk/benefit assessment of vaccination strategies. Establishing the awaited effectiveness of a vaccination strategy supposes to have an epidemiologic description of the disease to be prevented. The effectiveness of the vaccine strategy will be thus expressed in numbers of cases, hospitalizations or deaths avoided. The effectiveness can be direct, expressed as the reduction of the incidence of the infectious disease in the vaccinated subjects compared to unvaccinated subjects. It can also be indirect, the unvaccinated persons being protected by the suspension in circulation of the pathogenic agent, consecutive to the implementation of the vaccination campaign. The risks of vaccination related to the adverse effects detected during the clinical trials preceding marketing are well quantified, but other risks can occur after marketing: e.g., serious and unexpected adverse effects detected by vaccinovigilance systems, or risk of increase in the age of cases if the vaccination coverage is insufficient. The medico-economic evaluation forms a part of the risks/benefit assessment, by positio-

ning the vaccine strategy comparatively with other interventions for health. Epidemiologic and vaccinovigilance informations must be updated very regularly, which underlines the need for having an operational and reliable real time monitoring system to accompany the vaccination strategies. Lastly, in the context of uncertainty which often accompanies the risks/benefit assessments, it is important that an adapted communication towards the public and the doctors is planned. ♦

RÉFÉRENCES

- Teng TO, Adams ME, Pliskin JS, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Analysis* 1995 ; 15 : 369-90.
- Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev* 1996 ; 18 : 99-117.
- Nokes DJ, Anderson RM. Vaccine safety versus vaccine efficacy in mass immunisation programs. *Lancet* 1991 ; 338 : 1309-12.
- Jefferson T, Demicheli V, Pratt M. Evidence-based vaccinology: the work of the Cochrane vaccine field. *J Epidemiol Community Health* 1998 ; 52 : 207-8.
- Dittmann S. Vaccine safety: risk communication: a global perspective. *Vaccine* 2001 ; 19 : 2446-56.
- André F. Vaccination contre la varicelle. In : *Vaccinations, actualités et perspectives. Expertise collective de l'Inserm*. Paris : Éditions Inserm, 1999.
- Anderson RM, Donnelly CA, Gupta S. Vaccine design, evaluation, and community-based use for antigenically variable infectious agents. *Lancet* 1997 ; 350 : 1466-70.
- ACIP, CDC. Prevention of varicella: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996 ; 45 (RR-11) : 1-36.
- Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004 ; 291 : 851-5.
- Boelle PY. Épidémiologie théorique et vaccination. *Rev Med Interne* 2007 (sous presse).
- Halloran ME. Epidemiologic effects of varicella vaccination. *Infect Dis Clin North Am* 1996 ; 10 : 631-55.
- Bonmarin I, Levy-Bruhl D. La rougeole en France : impact épidémiologique d'une couverture vaccinale sub-optimale. *Eurosurveillance* 2002 ; 7 : 55-60.
- Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002 ; 287 : 606-11.
- Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, et al. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005 ; 294 : 797-802.
- Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 450-8.
- Anderson RM, Donnelly CA, Gupta S. Vaccine design, evaluation, and community-based use for antigenically variable infectious agents. *Lancet* 1997 ; 350 : 1466-70.
- Levine MM, Levine OS. Influence of disease burden, public perception, and other factors on new vaccine development, implementation, and continued use. *Lancet* 1997 ; 350 : 1386-92.
- Zimmerman RK, Schlesselman JJ, Mieczkowski TA, et al. Physician concern about vaccine adverse effects and potential litigation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998 ; 152 : 12-9.
- Comité Technique des Vaccinations, Direction Générale de la santé. *Guide des vaccinations*. Paris : Comité français d'éducation pour la santé (CFES), 2006.
- Bonmarin I, Ndiaye B, Seringe E, Levy-Bruhl D. Épidémiologie de la varicelle en France. *BEH* 2005 ; 2005 : 30-2.
- Boëlle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect* 2002 ; 129 : 599-606.
- Hanslik T, Boëlle PY, Schwarzwinger M, et al. Varicella in French adolescents and adults: individual risk assessment and cost-effectiveness of routine vaccination. *Vaccine* 2003 ; 21 : 3614-22.
- Chen RT, DeStefano F. Vaccine adverse events: causal or coincidental? *Lancet* 1998 ; 351 : 611-2.
- Loupi E, Baudard S, Debois H, Pignato F. Les risques associés aux vaccinations. *Ann Med Interne* 1998 ; 149 : 361-71.
- Gershon AA, M. Takahashi, Seward J. *Vaccines*, 4th ed. In : Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Philadelphia : Saunders, 2004 : 783-824.
- Hambleton S, Gershon AA. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev* 2005 ; 18 : 70-80.
- Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 184-9.
- Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, et al. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis* 2005 ; 191 : 2002-7.
- Ellenberg SS, Chen RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Public Health Reports* 1997 ; 112 : 10-20.
- Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, et al. VAERS Working Group. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. *Vaccine* 1999 ; 17 : 2908-17.
- Braun MM, Ellenberg SS. Descriptive epidemiology of adverse events after immunization: reports of the vaccine adverse event reporting system, 1991-1994. *J Pediatr* 1997 ; 131 : 529-35.
- Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2000 ; 19 : 916-23.
- Gershon AA. Varicella vaccine: rare serious problems-but the benefits still outweigh the risks. *J Infect Dis* 2003 ; 188 : 945-7.
- Wise RP, Salive ME, Braun MM, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000 ; 284 : 1271-9.
- Levin MJ, Dahl KM, Weinberg A, et al. Development of resistance to aciclovir during chronic infection with the Oka vaccine strain of varicella-zoster virus, in an immunosuppressed child. *J Infect Dis* 2003 ; 188 : 954-9.
- Hanslik T, Blanchon T, Alvarez Fabián P. Vaccination des adultes contre la varicelle et le zona. *Rev Med Interne* 2007 (sous presse).
- Valleron AJ. Mise en évidence des faits et recherche des causes en épidémiologie environnementale : enjeux méthodologiques. *CR Acad Sci Paris SerIII* 2000 ; 323 : 617-28.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965 ; 58 : 295-300.
- Kramer MS. Difficulties in assessing the adverse effects of drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1981 ; 11 (suppl 1) : S105-10.
- Institute of Medicine. Causality and evidence. In : Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, eds. *Adverse events associated with childhood vaccine, evidence bearing on causality*. Washington DC : National Academy Press, 1994 : 19-33.
- World Health Organization. Causality assessment of adverse events following immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 2001 ; 76 : 85-92.
- Collet JP, MacDonald N, Cashman N, Pless R, Advisory committee in causality assessment. Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse event report by an expert advisory committee. *Bull World Health Org* 2000 ; 78 : 178-85.
- Chauvin P, Valleron AJ. Persistence of susceptibility to measles in France despite routine immunization: a cohort analysis. *Am J Publ Health* 1999 ; 89 : 79-81.
- Levy-Bruhl D, Desenclos JC, Rebiere I, Drucker J. Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination: a risk-benefit approach for pre-adolescent vaccination in France. *Vaccine* 2002 ; 20 : 2065-71.
- Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Calendrier vaccinal 2006. *BEH* 2006 ; n° 2 : 211-6.
- Devey ME, Bleasdale K, Isenberg DA. Antibody affinity and IgG subclass of responses to tetanus toxoid in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1987 ; 68 : 562-9.
- Mitchell DM, Fitzharris P, Knight RA, et al. Kinetics of specific anti-influenza antibody production by cultured lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus following influenza immunization. *Clin Exp Immunol* 1982 ; 49 : 290-6.
- Turner-Stokes L, Cambridge G, Corcoran T, et al. *In vitro* response to influenza immunisation by peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1988 ; 47 : 532-5.
- McDonald E, Jarret MP, Schiffman G, Grayzel AI. Persistence of pneumococcal antibodies after immunization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984 ; 11 : 306-8.
- Ioannou Y, Isenberg DA. Immunisation of patients with systemic lupus erythematosus: the current state of play. *Lupus* 1999 ; 8 : 497-501.
- Hanslik T, Wechsler B, Vaillant JN, et al. A survey of physicians' vaccine risk perception and immunization practices for subjects with immunological diseases. *Vaccine* 2000 ; 19 : 908-15.
- Chen RT. Vaccine risks: real, perceived and unknown. *Vaccine* 1999 ; 17 : S41-6.
- Slovic P. Perception of risk. *Science* 1987 ; 236 : 280-5.
- Analyse économique. In : *Vaccinations, actualités et perspectives. Expertise collective de l'Inserm*. Paris : Éditions Inserm, 1999 : 103-23.
- Teng TO, Adams ME, Pliskin JS, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Analysis* 1995 ; 15 : 369-90.
- Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al. Cost-effectiveness of thrombotic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1418-24.
- Lieu TA, Cochi SL, Black SB, et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994 ; 271 : 375-81.

TIRÉS À PART
T. Hanslik