



***Vaccination anti-pneumococcique :
Quelles sont les situations actuelles
dans l'Union Européenne ?
Quels éléments de réponse
pour la Belgique ?***

**D. DOUMONT
J. PELICAND
M. STEYAERT**

***En collaboration et pour le cabinet
de la Ministre de l'Enfance,
de l'Aide à la Jeunesse et de la Santé***

**Mars 2005
Réf. : 05-33**

Série de dossiers techniques



TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| 1. Introduction | 2 |
| 2. Données épidémiologiques | 3 |
| 3. Quelles stratégies sont mises en place en terme de prévention pour lutter contre les infections invasives à pneumocoques ? | 9 |
| 4. Quel est l'impact de ce vaccin anti-pneumococcique en termes de coût/efficacité/bénéfice ? | 13 |
| 5. Quelle(s) argumentation(s) scientifique(s) est/sont avancée(s) pour justifier l'utilisation (et la promotion) de ce vaccin ? | 20 |
| 6. Quelles sont les recommandations suggérées par les auteurs ? | 24 |
| 7. Conclusions | 26 |
| 8. Bibliographie | 28 |
| 9. Annexes | 30 |

UCL – RESO Dossier technique 05–33

Dominique DOUMONT, Marc STEYAERT, Julie PELICAND.
Unité RESO, Education pour la santé, Faculté de Médecine, UCL¹

**Vaccination anti-pneumococcique :
Quelles sont les situations actuelles dans l'Union Européenne ?
Quels éléments de réponse pour la Belgique ?**

1.Introduction

La vaccination contre le pneumocoque est efficace et recommandée chez les enfants dès l'âge de deux mois. De nombreuses études ont largement démontré l'intérêt de ce vaccin. Depuis octobre 2004, ce nouveau vaccin conjugué (contre les 7 souches pneumococciques les plus répandues et les plus résistantes) est disponible sur le marché belge : vaccin heptavalent (Prevenar®).

Pour rappel, l'haemophilus influenzae de type B (Hib), le méningocoque et le pneumocoque sont les trois types de bactéries principalement responsables de la méningite auprès des nourrissons et des jeunes enfants. Le pneumocoque est une bactérie présente chez 5 à 25% des personnes en bonne santé, au niveau de la bouche, du nez et du pharynx. Chez un hôte sensible, le pneumocoque peut provoquer des infections, soit par descente vers les voies respiratoires (pneumonie), soit par migration vers l'oreille (otite moyenne aiguë - OMA), soit par envahissement de la circulation sanguine (méningite, bactériémie, septicémie avec choc toxi-infectieux) (infection invasive à pneumocoque - IIP).

« Chez le jeune enfant, le pneumocoque représente une cause importante d'otite moyenne, de pneumonie, de méningite et de septicémie. Le jeune âge est un déterminant majeur du risque d'infection pneumococcique : près de la moitié des bactériémies et les trois-quarts des méningites survenant avant l'âge de 5 ans affectent les enfants au cours de leur première année de vie. Les bactériémies à pneumocoques peuvent le plus souvent être guéries par antibiotiques. Par contre, les méningites à pneumocoques peuvent provoquer de graves séquelles (surdités, convulsions, comas, troubles neurologiques, etc) voire le décès de l'enfant atteint. Sans danger pour la vie de l'enfant, les otites moyennes bactériennes sont elles aussi fréquentes : un tiers d'entre elles sont causées par le pneumocoque ». (<http://vacc.info>).

Une large campagne de promotion de ce vaccin a été orchestrée par la Société Belge de Pédiatrie. Toutefois, si ce vaccin est disponible, il reste onéreux (68,27 euros par dose avec un schéma de vaccination de 4 doses). Il serait dès lors souhaitable qu'un remboursement de ce vaccin puisse être proposé en Belgique.

¹ L'analyse des publications a été réalisé par D. Doumont, F. Libion, I. Aujoulat, J. Pelicand, M. Steyaert

Le cabinet de la Ministre de l'Enfance, de l'Aide à la Jeunesse et de la Santé² sollicite l'unité RESO pour faire un rapide état de la question. Il nous demande de s'enquérir d'une part de la situation actuelle en Belgique et d'autre part des mesures de santé publique prises dans d'autres pays européens.

Les recherches bibliographiques ont été menées sur différentes bases de données telles que Doctes (base de données partagées dans les domaines de la promotion de la santé et de l'éducation pour la santé), Medline (base de données bibliographiques produites par la National Library of Medicine et qui couvre tous les domaines biomédicaux) et Sciencedirect (base de données qui fournit les références d'articles provenant de périodiques de la collection Elsevier Science). Différents sites internet ont également été consultés. La date du document, son accessibilité, son degré de réponse et sa pertinence par rapport aux questions de recherche ont conditionné le choix des articles retenus.

Les mots clefs retenus sont vaccin (anti) pneumococcique (conjugué) (heptavalent), épidémiologie, enfants et nourrissons, Prevenar®, coût-efficacité, méningite, pneumococcal vaccine, meningococcal vaccine, prévention.³

23 articles ont été retenus et concernent principalement les quatre dernières années.

2. Données épidémiologiques

* **Hanquet et al (2005)** établissent un "état des lieux" en Belgique.

Les infections invasives à streptocoques pneumoniae sont les pneumonies, les bactériémies et les méningites. Le streptocoque pneumoniae est une cause classique de méningite bactérienne chez l'enfant de moins de 5 ans.

Chez l'enfant de moins de 2 ans, la bactériémie sans site connu d'infection est la présentation la plus fréquente.

Les enfants porteurs d'anémie falciforme, du virus HIV, de cardiopathies chroniques et de maladies hépatiques ont un risque beaucoup plus élevé d'infections invasives à pneumocoques.

L'article présente les résultats de l'étude réalisée en collaboration avec la Société belge de pédiatrie et sponsorisée par la firme Wyeth.

Dans cette étude réalisée de mars 2002 à mars 2003 auprès de 128 départements hospitaliers de pédiatrie, 342 enfants de moins de 5 ans ont été atteints d'infections invasives à pneumocoques. 240 étaient âgés de moins de 2 ans. On dénombre 8 décès (2,3 %) dont 6 auprès d'enfants âgés de moins de deux ans (5 méningites, 2 chocs septiques, 1 péritonite avec choc septique et méningite).

Les chiffres cités proviennent des statistiques réalisées à partir des cas de maladies recensés sur une période d'un an sur le territoire belge.

Onze enfants ont quitté l'hôpital avec des séquelles définitives (3,2%) (surdité, déficit neurologique) Enfin, parmi le groupe d'enfants âgés de moins de 2 ans, on dénombre 16 % de décès et 30 % de séquelles définitives.

Les taux d'incidence relevés lors de cette étude belge sont les suivants :

- Le taux d'incidence chez l'enfant de moins de 5 ans est de 59/100 000 pour les infections invasives et de 8/100 000 pour les méningites.

² Madame Catherine Fonck

³ Il est à noter que certains auteurs des articles retenus utilisent le terme vaccin conjugué ou heptavalent ou vaccin pneumococcique conjugué heptavalent ou PCV7 ou 7 valent CV ou PNCV7 ou PNCRM7 pour évoquer le « Prevenar® ». Ces différentes appellations ont été respectées dans l'écriture du dossier.

- Le taux d'incidence chez l'enfant de moins de 2 ans est de 104/100 000 pour les infections invasives contre 30/100 000 chez les enfants âgés de 2 à 4 ans.
- Le taux de méningite est de 16/100 000 chez les enfants de moins de 2 ans et de 2/100 000 chez les enfants de 2 à 4 ans.

Comparaison avec d'autres pays européens

| Country | IPD IR per 100.000 | Meningitis IR per 100.00 |
|----------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Belgium , IPD study, 2002-2003 | 104,0 | 16,0 |
| France, EPIBAC surveillance,2003 | | 12,2 |
| Austria, 2001-2003 | 14,5 | 7,7 |
| Italy, Piemont, 2001-2002 | 11,3 | 5,7 |
| Italy, Puglia, 2001-2002 | 5,9 | 4,7 |
| Spain, Madrid, 2000 | 78,6 | |

Incidence rates (IR) per 100.000 children below 2 years recently reported in European countries
Invasive Pneumoniae Disease (IPD)

Dans l'étude belge, on dénombre plus d'infections à pneumocoques. Ces différences du taux total d'infections invasives à pneumocoques sont largement explicables par les différences de pratique des hémocultures. La définition des cas et les méthodes d'études présentent des variations conséquentes de détection du taux de streptocoques pneumoniae dans le sang.

* **Selon Black et al (2004) (France)**, en Europe, le *Streptococcus Pneumoniae* est la première cause de méningite bactérienne chez les enfants de moins de 2 ans dans de nombreux pays. Chez des enfants âgés de 6 à 24 mois, l'incidence annuelle des infections invasives à Pneumocoques (IIP) varie de 10 à 40 cas pour 100.000 dans les pays comme le Danemark, la Finlande, la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni, tandis qu'elle est comprise entre 50 et 170 cas pour 100 000 chez les enfants espagnols.

En France, en 1997, l'incidence des IIP était 45/100 000 chez les nourrissons de moins d'un an et de 12/100 000 chez ceux de 1- 4 ans.

L'incidence des méningites à pneumocoques était d'environ 1/100 000 dans la population générale et atteignait 4 à 10/100 000 chez les moins de 2 ans.

Parmi les bactéries à l'origine des méningites de l'enfant, la fréquence de *S. pneumoniae* était de 60% chez les 2-11 mois, 33% chez les 1-2 ans et 42% chez les 3-14 ans.

En France (avril 2000), l'Observatoire National des méningites bactériennes de l'enfant confirme que le pneumocoque est bien le premier germe en cause chez l'enfant de moins de 2 ans, devant le méningocoque qui prédomine chez l'enfant plus grand. 449 cas de méningites ont été enregistrés en 2001 (environ 2/3 du nombre total estimé de cas réels).

D'après une enquête réalisée en 1999-2001, le pneumocoque a été responsable de 3/4 des méningites mortelles (26 cas) et près de 4/10 des décès, toutes pathologies bactériennes communautaires confondues, chez les enfants de plus de 2 mois.

* Pour **Navas et al (2005) (Espagne)**, en particulier en Catalogne, la distribution des sérotypes est identique à celle des USA. Cependant, la Catalogne est un des pays qui présente le plus haut niveau de résistance des pneumocoques aux antibiotiques dans le monde.

La différence d'incidence des IIP entre la Catalogne (estimation de 220 cas auprès d'une population de 60.000 enfants sur une période de 10 ans: 10 cas de méningite, 160 bactériémies, 43 pneumonies et 7 autres) et les USA est due à l'incidence des bactériémies non focalisées plus faibles alors que l'incidence des méningites et des pneumonies est similaire. Cette différence peut être expliquée par des pratiques cliniques et la réalisation d'examen différents.

Le taux de mortalité des épisodes de pneumonies en Catalogne est de 0,4% .

Les complications souvent dues au streptococcus pneumoniae, notamment lors de méningites, sont des problèmes de surdité (environ 30%) (29% modérées, 71% sévères dont 27% qui ont nécessité la mise en place d'implant cochléaire). 16% des cas de méningites ont entraîné des problèmes neurologiques ou mentaux (20% mineurs, 40% modérés et 40% sévères).

* **Bos et al (2003) (Pays-Bas)** rappellent que le vaccin contre l'haemophilus influenzae de type b a été introduit au début des années 1990 et a permis de fortement réduire l'incidence des méningites bactériennes. Actuellement, le streptococcus pneumoniae et le neisseria meningitidis sont les 2 causes principales de méningites et de bactériémie aux Pays-Bas.

Le streptococcus pneumoniae est associé à un taux de mortalité >   15% et à un taux élevé de complications. L'impact sur la société est sévère du fait que la plupart des cas touchent de très jeunes enfants. Les survivants présentent souvent des séquelles sévères neurologiques et physiques (retard mental ou spasticité). Cette bactérie est la principale cause de pneumonie et d'otite moyenne.

En Europe de l'ouest, on estime qu'une grande majorité des enfants présentent au moins 1 épisode d'otite moyenne avant l'âge de 2 ans. De plus, des otites moyennes récurrentes sont suspectées être à l'origine de retard dans l'apprentissage du langage chez les jeunes enfants.

L'estimation de l'incidence des pneumonies et otites moyennes à pneumocoque selon l'âge a été réalisée à partir des données de 1997 à 2000, celle des méningites et des bactériémies a été évaluée à partir des données de 1996 à 2001. L'incidence est IIP s'élève à 339 cas par an.

L'incidence annuelle des méningites à pneumocoques est stable (113 cas par an pour des enfants âgés de 0 à 10 ans dont 70% ont lieu chez des enfants de moins de 2 ans).

L'incidence des bactériémies à pneumocoque est stable également (226 cas par an pour des enfants âgés de 0 à 10 ans).

La moyenne d'âge des pathologies est de 5 mois pour les méningites ou bactériémies et de 14 mois pour les pneumonies.

Les auteurs proposent un modèle « décisionnel » (annexe 1) pour déterminer l'impact de la vaccination anti-pneumococcique sur l'incidence des infections pneumococciques auprès des enfants depuis la naissance jusqu'à l'âge de dix ans. Les coûts, bénéfices et gains en terme de santé sont estimés et les « cost-effectiveness » sont calculés.

* **Fritzell (2005) (France)** rappelle que selon une estimation de l'OMS en 2003 plus d'1 million d'enfants de moins de 5 ans meurent chaque année d'une infection à pneumocoque. Cette infection représente une cause de morbidité sévère et de mortalité infantile.

En France, le pneumocoque est le principal responsable des infection bactériennes invasives chez les enfants en bas âge. L'incidence annuelle de celles-ci avant l'âge d'1 an était en 2002 de 39 cas/100.000 enfants. L'incidence des méningites à pneumocoque peut être estimée à près de 5 cas/100.000 enfants de moins de 5 ans, avec un pic d'incidence entre 6 et 24 mois d'âge. Près de 10% des méningites à pneumocoque ont une évolution fatale. Suite à une enquête réalisée dans les services de réanimation en France (de 1999-2000), près de 40% des

décès par infections bactériennes, essentiellement des méningites, étaient dus, chez l'enfant de plus de 2 mois, au pneumocoque. Les séquelles neurologiques ou sensorielles (auditives) affectent au moins 30% des survivants d'une méningite à pneumocoque.

* **Reinert (2004) (Allemagne)** rappelle que l'incidence des infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de deux ans en Europe va de 14 cas pour 100 000 en Allemagne et aux Pays Bas, à plus de 90 pour 100 000 en Espagne (cfr tableau ci-dessous). Ces différences pourraient être expliquées en partie par des différences dans le système de surveillance.

L'incidence serait plus basse en Europe qu'aux Etats Unis, où l'on rapporte un taux de 203 pour 100 000 chez les enfants âgés de 12 à 23 mois. Des taux très élevés ont été rapportés pour certaines populations (jusqu'à 2396 et 2043 cas pour 100 000, respectivement chez les Américains d'origine noire et les populations indigènes en Australie). Il pourrait y avoir des biais de sélection. En Europe, les analyses de sang sont faites seulement chez les enfants hospitalisés donc gravement malades, tandis qu'aux Etats Unis, il s'agit d'une pratique plus courante.

En Allemagne, une étude sur les infections invasives à pneumocoques a montré un taux de mortalité de 4,9%, avec un taux plus élevé pour la méningite (7,5%) que pour les autres cas (2,0%).

La couverture des sérotypes par le vaccin est variable suivant le pays, l'âge et la maladie. En Allemagne, la couverture du vaccin est élevée dans les deux premières années de la vie (81 % d'efficacité pour les cas autres que la méningite, 86% d'efficacité pour la méningite). Jusqu'à l'âge de 5 ans, le taux de couverture demeure élevé (>70%).

La couverture vaccinale moyenne est de 74,4 % en Europe contre 88,7% aux Etats-Unis et au Canada.

L'auteur fait remarquer que les plus hauts taux de pneumocoques résistants aux antibiotiques ont été relevés en France, en Espagne et dans les pays d'Europe de l'Est, tandis que l'Allemagne et les pays d'Europe du Nord ne seraient concernés que de manière marginale. Une des raisons de cette variabilité tient sans doute aux habitudes de prescription/consommation des antibiotiques, ceux-ci étant la première source du développement de résistances.

Table 1. Incidence of invasive pneumococcal disease by country and age group in selected countries in Europe

| Country (Reference) | Infants | | Older children | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| | Incidence per 100,000 | Age group | Incidence per 100,000 | Age group |
| Belgium (Vergison et al., 2003) | n.d. | | 48.3 | < 5 y |
| Denmark (Kaltoft et al., 2000) | 34.9 | < 2 y | 5.5 | 2–6 y |
| Denmark (Nielsen and Henrichsen, 1996) | n.d. | | 23 | < 5 y |
| England & Wales (George, 2003) | 51.6 | < 1 m | ~10 ^a | 1–4 y |
| | ~38 ^a | 1–11 m | | |
| England & Wales (Laurichesse et al., 1998) | 59.2 | < 2 y | n.d. | n.d. |
| England & Wales (Miller et al., 2000) | 39.7 | < 1 y | 5.5 | 48–59 m |
| Finland (Eskola et al., 1992) | 45.3 | < 2 y | 24.2 | < 5 y |
| | 41.5 | < 1 y | 5.3 | 2–5 y |
| France (Laurichesse et al., 1998) | 59.2 | < 2 y | n.d. | |
| Germany (von Kries et al., 2000, 2002a, b) ^b | 19.8 | < 2 y | 11.1 | < 5 y |
| Greece (Syriopoulou et al., 2000) | n.d. | n.d. | 43 ^c | < 5 y |
| Netherlands (Spanjaard et al., 2000) | 14.2 ^a | < 2 y | n.d. | n.d. |
| Scotland (Kyaw et al., 2002a, b, 2003) | 44.9 | < 2 y | 15 | 2–4 y |
| Spain (Bernaola Iturbe et al., 2002) | 93.5 | < 2 y | 56.2 | < 5 y |
| Switzerland (Mühlemann et al., 2003) | 8–16 | < 2 y | 16–20 | < 5 y |

^aData was adapted from a figure.

^bUpdated data. Source: Annual report (2003) of the German IPD study group (RKI, ESPED, NRZS).

^cCalculation of incidences includes non bacteraemic pneumonia with positive Gram stain or positive culture of pleural fluid, culture-negative but CSF antigen-positive meningitis, and cases of cellulitis, arthritis, mastoiditis, and peritonitis.

* Pour l'équipe de **De Wals et al (2003) (Canada)**, l'incidence la plus forte d'infections à pneumocoques est observée chez les enfants de moins de deux ans avec un taux de mortalité s'élevant à 7% chez les enfants avec méningite et s'élevant à 44 % chez ceux se présentant en état de choc septique.

* Pour **Paragi et al (2003) (Slovénie)**, le taux de mortalité des méningites à pneumocoques s'élève de 5 à 10% ; environ 25 à 35% des enfants survivants gardent des séquelles permanentes du système nerveux central.

Le streptocoque pneumoniae est le premier germe des infections invasives chez l'enfant.

L'incidence des infections invasives est, en Slovénie, de 11/100 000 enfants de moins de 5 ans.

Dans le groupe d'enfants le plus affecté de 0 à 1 an, la couverture des sérotypes est de 73,7% avec le vaccin septavalent.

Pour les enfants âgés de plus de 5 ans, la couverture vaccinale pour ce vaccin est de 38,9%.

En Slovénie, vu l'existence d'un sérotype différent (sérotype 1), le vaccin conjugué à 9 sérotypes serait le plus approprié pour couvrir le sérotype 1.

* **O'brien et al (2003) (Etats-Unis)** soulignent qu'aux Etats-Unis, le S. pneumoniae est la cause d'environ 17.000 cas de maladies invasives chez les enfants de moins de 5 ans chaque année, y compris 700 cas de méningite et 200 morts.

C'est aussi une cause très importante des maladies non-invasives, il s'agit de la première cause d'OMA (otite moyenne aiguë) chez les jeunes enfants aux Etats-Unis.

Il y a une haute prévalence de la présence asymptomatique nasopharyngée du pneumocoque chez les jeunes enfants.

Il apparaît que dans un ménage avec des enfants en dessous de 6 ans, le taux de porteur du S. pneumoniae est de 18 à 29 % et dans un ménage sans enfant, il est de 6 %.

Aux Etats-Unis, le taux d'une maladie invasive causée par 3 agents pathogènes chez des enfants de plus de 5 ans :

| Pathogène | Taux/100 000 population par âge | | |
|-----------------|---------------------------------|-------|--------------|
| | > 1 an | 1 an | de 2 à 4 ans |
| Hib | 0.8 | 0 | 0.1 |
| N. meningitidis | 7.2 | 4.1 | 2.4 |
| S. pneumoniae | 165.3 | 202.5 | 36.9 |

* **Bogaert et al (2004) (Pays-Bas)** rappellent qu'un million d'enfants en dessous de 5 ans décèdent chaque année à cause de maladies dues au pneumocoque.

Dans les pays où l'on a introduit les vaccinations contre le méningocoque du groupe C et l'h. influenzae du type B, le S. pneumoniae représente la cause principale de méningite et de septicémie chez les enfants.

Entre 30 et 50 % des otites moyennes et des pourcentages importants de sinusites et de pneumonies sont dus au S. pneumoniae.

Les patients à risques de développer des pathologies à pneumocoques sont les enfants ayant moins de 2 ans.

* **Ess et al (2003) (Suisse)** établissent un état des lieux de la situation helvète.

En voici un tableau synthétique.

| Enfant de 0-23 mois | Enfant de 24-59 mois |
|--|---|
| Incidence pneumonie: 660 cas/an | Incidence pneumonie: 600 cas/an |
| Incidence pneumo invasive : 31 cas/100,000 et par an | Incidence pneumo invasive : 11 cas/100,000et par an |
| Incidence otite moyenne : 22,50 cas/an | Incidence otite moyenne : 18 cas/an |
| Incidence méningite à pneumo : 5,6 cas par an pour 100,000 enfants | Incidence méningite à pneumo : 3,13 cas/100,000 enfants |

En résumé :

- L'incidence annuelle des infections invasives à pneumocoques (IIP) chez les enfants de moins de 2 ans en Europe varie de 10 à 40 cas pour 100.000 dans les pays comme le Danemark, la Finlande, la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni, tandis qu'elle est comprise entre 50 et 170 cas pour 100 000 chez les enfants espagnols. En Belgique, elle oscille aux alentours de 100 pour 100 000. Les différences sont sans doute explicables par des critères de diagnostic et de surveillance différents.

- Le taux de mortalité est d'environ 2 à 5 % avec un taux plus élevé pour la méningite (7 à 10 %). Environ 30 % des enfants survivants gardent des séquelles permanentes du système nerveux central et/ou du système auditif.

- La couverture des sérotypes par le vaccin heptavalant est variable suivant le pays, l'âge de l'enfant et la pathologie qu'il cible.

Le vaccin couvre environ 80 à 90 % des sérotypes chez les enfants de moins de 2 ans. Son taux d'efficacité avant 5 ans est quant à lui estimé à plus de 70 %.

- Le streptocoque pneumoniae est la cause d'une importante morbidité (bactériémie, septicémie, méningites, pneumonies, otites moyennes et aiguës surtout chez l'enfant de moins de 2 ans) et d'une mortalité infantile non négligeable (selon les sources de l'OMS, un million d'enfants de moins de 5 ans par an).

3. Quelles stratégies sont mises en place en terme de prévention pour lutter contre les infections invasives à pneumocoques ?

- Ces autres pays vaccinent-ils ? si oui, comment (vaccination de masse ?)
- Quelle population cible : enfants de 0 à 2 ans, enfants à risque, enfants fréquentant les milieux d'accueil, autres collectivités, enfants plus âgés ? etc
- Quelle est le taux de couverture vaccinale ?
- Ces pays organisent-ils des campagnes de promotion/d'information de ce vaccin à l'attention du tout public/des professionnels de santé ?
- Des procédures de remboursement (complet et/ou partiel) sont-elles en vigueur ? le vaccin est-il gratuit ?

* Dans l'étude réalisée par **Black et al (2004) (France)**, sur les 126 cas de méningites à pneumocoque observés, il s'agissait pour 7/10 d'enfants de moins de 2 ans, et le recueil rétrospectif d'informations montrait que globalement sept enfants sur dix étaient gardés à la maison, 2 sur 10 à la crèche ou à une halte garderie et 1 sur 10 en nourrice.

Le vaccin Prevenar® est commercialisé en France depuis avril 2001 à l'issue de la procédure centralisée européenne. En Mars 2002, le Conseil supérieur d'hygiène publique français recommande le vaccin sur l'avis du Comité technique des vaccinations.

La vaccination est fortement recommandée chez les enfants présentant une pathologie les exposant au risque élevé d'IIP (drépanocytaires, aspléniques, immunodéprimés) et auprès des enfants de moins de 2 ans exposés à 1 ou plusieurs risques liés aux modes de vie identifiés dans la littérature (garderie durant plus de 4 heures par semaine avec plus de 2 enfants hors fratrie, allaitement d'une durée de moins de 2 mois, famille d'au moins 3 enfants d'âge préscolaire)

Un remboursement du vaccin est accordé depuis le 26 décembre 2002 et un calendrier vaccinal est planifié depuis février 2003.

La couverture théorique du vaccin vis à vis des IIP en France est d'environ 80%, ce qui, selon les auteurs, représente une des couvertures les plus élevées en Europe.

Aux USA, le vaccin PNC7V est autorisé depuis février 2000. Il est recommandé pour tous les enfants âgés de moins de 2 ans par l'Académie américaine de pédiatrie depuis août 2000, ainsi qu'aux enfants de 2 à 5 ans présentant un déficit immunitaire ou une maladie chronique les exposant à une IIP.

Il est également proposé aux enfants âgés de 2 à 5 ans sur base de facteurs de risques particuliers liés au mode de vie : noirs américains, natifs de l'Alaska, indiens d'Amérique, enfants fréquentant les crèches, enfants socialement ou économiquement défavorisés, résidant dans les logements surpeuplés ou ne correspondant pas aux standards habituels, ainsi que les enfants sans domicile, ceux chroniquement exposés à la fumée du tabac ou avec des antécédents d'otite moyenne sévère ou récurrente.

Les auteurs **Navas et al (2005) (Espagne)** proposent une étude portant sur 60 000 enfants, nés en Catalogne durant l'année 2000, en se référant aux stratégies actuelles de non vaccination systématique.

Les échéances de l'évaluation sont les suivantes : 10 ans pour les formes invasives (IIP), 2 ans pour les épisodes de pneumonies et otites moyennes et 3,5 ans pour la mise en place de drains tympaniques.

* **Bos et al (2003) (Pays-Bas)** réalisent une étude de l'impact épidémiologique et le coût-efficacité d'une vaccination universelle des enfants avec le vaccin anti-pneumocoque septavalent. Incorporation de ce vaccin dans le programme de vaccination existant : diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, oreillons, rubéole, rougeole, H influenzae type b, N meningitidis groupe C.

L'analyse du coût-efficacité peut être utilisée pour aider à la décision de remboursement de nouvelles thérapeutiques ou à l'introduction de nouveaux vaccins. Aux Pays-Bas, les interventions avec un taux « coût-efficacité » inférieur à 20.000 euros par année de vie gagnée sont considérées par les pouvoirs publics comme rentables.

* **Cohen et al (2002) (France)** proposent le schéma vaccinal suivant :

- Avant 6 mois, 3 injections à un mois d'écart minimum, avec un rappel dans la deuxième année ;
- De 6 à 12 mois, le nombre d'injections est réduit à 2, suivi d'un rappel dans la deuxième année ;
- Après un an, une injection suivie d'un rappel suffisent.

Les auteurs s'étonnaient (situation en France en 2002 !) alors que l'efficacité et la tolérance du vaccin ont été reconnues par une récente AMM européenne, qu'il ne soit toujours pas remboursé. Ils mettaient en garde contre le risque de voir se développer une médecine à 2 vitesses : enfants riches vaccinés... et quid des autres ! En attendant un remboursement éventuel, deux stratégies étaient proposées :

- Vaccination exclusive des enfants à plus haut risque comme par exemple les enfants drépanocytaires et aspléniques ;
- Vaccination des enfants à risque « moindre » mais plus nombreux : crèche, otites récidivantes, prématurés, etc.

* **Reinert (2004) (Allemagne)** signalent que depuis février 2000, aux USA, le vaccin conjugué est breveté. En juin 2000, des recommandations sont faites par deux organismes de santé publique (Advisory Committee on Immunization practices - American Academy for Pediatrics) de vacciner tous les enfants en dessous de 20 mois dans le cadre d'un programme national de vaccination. Cette vaccination est recommandée aussi pour les enfants de 24 à 59 mois s'ils sont à risque élevé d'infection par un pneumocoque. Depuis cette date, 30 millions de doses de vaccin ont été utilisées aux USA. L'évaluation faite par les Centers for disease control and Prevention a montré une baisse de 24,3 cas/100 000 en 1997-98 à 17,3 cas/100 000 en 2001 (Whitney et al. 2003). Une réduction de 69% a été observée chez les enfants en dessous de deux ans. Les auteurs signalent toutefois une pénurie du vaccin en mars 2004!

En Europe, les calendriers vaccinaux et les combinaisons de vaccins varient dans chaque pays. La diversité des programmes vaccinaux dans les différents pays européens entraîne un retard dans la prise de décision au niveau national, quant à l'introduction d'un nouveau vaccin dans un programme vaccinal. Cependant, divers pays tel l'Allemagne ont actuellement rentré ce vaccin dans leur calendrier vaccinal.

A ce jour (article publié 2004), la France et l'Espagne sont les pays d'Europe qui ont les programmes de vaccination les plus élargis : le vaccin conjugué est recommandé pour les enfants à risque (asplénie, déficit immunitaire, maladie chronique), les enfants fréquentant la crèche et les enfants issus d'une fratrie de plus de deux enfants. Selon les recommandations actuelles, 80 % des enfants naissants (birth cohort) pourraient être vaccinés.

En Allemagne, la vaccination est recommandée pour les enfants à haut risque. Selon les recommandations actuelles, 15 à 25 % des enfants naissants pourraient être vaccinés.

*** Fritzell et al (2005) (France)**

Après autorisation de mise sur le marché du vaccin Prevenar®, en février 2000, aux USA l'Académie américaine des pédiatres et le comité technique sur les vaccinations du CDC (Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), recommandaient, en octobre 2000, la vaccination de tous les enfants de moins de 2 ans. Cette vaccination était également recommandée pour les enfants âgés de 2 à 4 ans et souffrant d'altérations du système immunitaire ou de maladie chronique car ce sont des enfants à risque d'infection invasive à pneumocoque.

En France, en 2002, suite aux recommandations d'utilisation du Prevenar® émises par le Conseil supérieur d'hygiène publique (CSHP), cette vaccination est fortement conseillée chez les enfants de moins de 2 ans porteurs d'une pathologie les exposant à un risque d'infection invasive à pneumocoque. Ces recommandations incluent aussi les enfants de moins de 2 ans exposés à 1 ou plusieurs facteurs de risque liés au mode de vie (enfant fréquentant la crèche plus de 4h/semaine, allaitement d'une durée de moins de 2 mois, famille d'au moins 3 enfants d'âge préscolaire)

* Les auteurs **Ruedin et al (2003) (Suisse)** énumèrent différentes stratégies vaccinales mises en place pour lutter contre les infections à meningocoques et à pneumocoques par des pays (européens et autres).

Ces stratégies dépendent des situations épidémiologiques de chaque pays.

- Aux Pays-Bas, le programme national de vaccination propose une vaccination en 1 dose du MenC (*Neisseria meningitidis*) à l'âge de 14 mois supplée par une vaccination de « rattrapage » (catch-up) de tous les enfants de moins de 18 ans. Pas d'informations concernant le PCV-7. (Timen et al (2002), cités par les auteurs)
- En Angleterre, vaccination en 3 doses dès l'âge de 2 mois ainsi qu'une vaccination de « rattrapage » (catch-up) de toutes les personnes de moins de 25 ans pour le MenCN. Pas d'informations concernant le PCV-7. (Comm Dis Rep Wkly, (1999) cités par les auteurs)
- Au Canada, The national Advisory Committee on Immunisation recommande la vaccination contre les pneumocoque et meningocoque. (NACI, (2001),(2002) cités par les auteurs).
- Les USA, où les infections à pneumocoque sont plus fréquentes qu'en Europe, proposent l'immunisation de tous les enfants en 4 doses contre 7 sérotypes du pneumocoque (PCV-7). Ces vaccinations font partie du programme d'immunisation depuis 2000. (Center for Disease Control, (2000), cités par les auteurs).

- En Suisse, (Bulletins OFSP 29 (2001), 31(2002), 4(2003), cités par les auteurs), le nombre de cas d'infections à méningocoque (approximativement 4,7/100.000 personnes/an) ou à pneumocoque (18,4/100.000 personnes/an) est bas chez les enfants de moins de 2 ans
→ recommandation de la vaccination pour les personnes atteintes de maladies immunodéficientes, diabète, maladies chroniques, cardiaques et pulmonaires, etc. Les enfants de moins de 5 ans et souffrant d'un problème de santé chronique reçoivent une nouvelle combinaison de vaccins:
 - o MenC en 3 doses chez les enfants malades de moins de 12 mois ou 1 dose s'ils sont âgés d' 1 an et plus,
 - o Pour le PCV-7, les suisses appliquent les mêmes « normes » de vaccinations qu'aux USA.

* **O'Brien et al (2003) (USA)** proposent d'engager un programme de vaccination généralisé contre le pneumocoque. Ils recommandent l'utilisation prudente et choisie des antibiotiques en cas d'infection ainsi qu'une réduction des facteurs de risques modifiables.

- Vaccin avec 7 sérotypes (Etats-Unis, Finlande) (i.c. PNCRM7, Prevenar®, Wyeth Vaccines)
- Vaccin avec 9 sérotypes (Israël, Afrique du Sud, Gambia)
- Vaccin avec 11 sérotypes (Finlande, Israël, Philippines)

Le vaccin (7 sérotypes) est recommandé pour les jeunes enfants de moins de 2 ans et pour les enfants à haut risque de colonisation et de maladie.

Taux de couverture

- 7 sérotypes (i.c. 4, 6B, 9V, I4, 18C, 19F, 23F)
- 9 sérotypes (les 7 sérotypes + sérotypes 1 + 5)
- 11 sérotypes (les 9 sérotypes + sérotypes 3 et 7F)

Les vaccins à sérotypes 9 et 11 sont des vaccins non commercialisés mais à l'essai, couvrant des sérotypes différents et particulièrement fréquents dans certains pays (cfr supra).

Le vaccin à 7 sérotypes présente l'avantage de pouvoir être utilisé avant l'âge de 2 ans car il est thymostimulant. Avant deux ans, l'enfant fait essentiellement son immunité à partir de lymphocytes T présents dans le thymus (thymus qui disparaît vers l'âge de deux ans).

* **Bogaert et al (2004) (Pays-Bas)** rappellent les recommandations suivantes :

L'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) conseille

le **vaccin 23-valent PS** chez :

- Les personnes âgées de 65 ans et plus
- Les enfants de 5 ans et plus immunocompétents qui ont un risque accru de développer ou de décéder d'une maladie à pneumocoque (pathologies chroniques)
- Les enfants de 5 ans et plus avec asplénie fonctionnelle ou anatomique
- Les patients immunodéprimés de 5 ans et plus à risque d'infection

Rappel 2 mois après le 7-valent CV chez les enfants entre 2 et à 5 ans

La vaccination avec le **7-valent CV** est mise en place aux Etats Unis depuis l'année 2000 pour les enfants de moins de deux ans.

En Communauté Européenne, les stratégies développées dépendent des situations épidémiologiques de chaque pays. Actuellement, la France (fin 2002) et l'Autriche (début 2003) proposent une couverture vaccinale quasi systématique pour tous les enfants de moins de deux ans.

La Belgique, la Hollande, le Danemark, l'Allemagne, la Finlande, l'Irlande, l'Italie, l'Espagne et le Royaume Uni limitent l'utilisation du vaccin à des catégories à risque incluant par exemple, les enfants avec asplénie fonctionnelle, immunodéficiences, diabète, maladies chroniques hépatiques, rénales, pulmonaires, cardiaques et enfants avec implants cochléaires,....

En résumé :

Les stratégies développées dépendent fortement des situations épidémiologiques de chaque pays. Par exemple :

- En France, depuis le mois de février 2003, le vaccin Prevenar® est systématique pour les enfants de moins de deux ans et fait l'objet d'un remboursement. La couverture vaccinale actuelle est de l'ordre de 80 %.
- Aux USA, la vaccination systématique a débuté en février 2000 pour tous les enfants de moins de 2 ans. Pour les enfants de 2 à 5 ans, elle est réalisée dans les groupes à risque (drépanocytose, HIV, cardiopathies chroniques, immunodéprimés et maladies hépatiques) et chez les enfants vivant en collectivité (plus de 4 enfants).

Globalement trois stratégies sont proposées pour le vaccin Prevenar ®:

- ◆ Vaccination exclusive des enfants à plus haut risque comme par exemple les enfants drépanocytaires, aspléniques, immunodéprimés, porteurs d'une cardiopathie chronique ou de maladies hépatites chroniques. Une vaccination de tous les enfants de moins de cinq ans.
- ◆ Vaccination de tous les enfants de moins de 2 ans (qui est celle qui répond le mieux aux données épidémiologiques de nos régions)
- ◆ Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans,
 - soit vacciner les enfants à plus haut risque uniquement ;
 - soit vacciner les enfants à plus haut risque ainsi que ceux à moindre risque , comme par exemple les enfants fréquentant les collectivités de plus de 4 enfants, les enfants présentant des otites récidivantes, les prématurés, les enfants chroniquement exposés à la fumée du tabac et les enfants issus de milieux précaires.

4. Quel est l'impact de ce vaccin anti-pneumococcique en termes de coût/efficacité/bénéfice ?

NB : un glossaire des termes économiques réalisé par l'Anaes (2004) (France) est proposé en annexe 2.

* **Black et al (2004) (France)** rendent compte dans leur article de l'efficacité de la vaccination anti-pneumococcique aux Etats-Unis.

Une surveillance des IIP a été réalisée à partir de 1995 et elle a permis d'évaluer l'impact de l'introduction et de l'utilisation en routine du vaccin à partir d'avril 2000, ceci auprès d'une population de plus de 200.000 enfants californiens âgés de moins de 5 ans.

En ce qui concerne les sérotypes contenus dans le vaccin, des taux s'élevant à 97,4 % ont été observés chez les enfants totalement vaccinés (ayant reçu 3 doses minimum chez les moins de 16 mois et 4 doses chez les 16 mois et plus) (cfr tableau ci-dessous).

En ce qui concerne les enfants « en intention de traiter » c'est à dire chez tous les enfants qu'ils aient reçu une seule dose de vaccin ou qu'ils aient reçu les trois doses de primovaccination avec ou sans rappel, le taux observé s'élevait à 93,9 %.

52,6% des enfants de moins de deux ans ont reçu au moins 1 dose vaccinale (impact observé à 1 an). On observe aussi une diminution de 58,2% des IIP dues aux sérotypes contenus dans le vaccin par rapport au taux moyen observé durant les 4 années précédant la mise en place du vaccin sur le marché. Il n'y a pas d'augmentation des IIP dues aux sérotypes non contenus dans le vaccin. Après 24 mois, on note une réduction de 95,2% de l'incidence des IIP liées aux sérotypes vaccinaux chez les enfants de moins de 2 ans.

L'impact sur les enfants plus âgés est le suivant : 62% de diminution chez les enfants de moins de 5 ans, 10 à 26 % pour les personnes de plus de 5 ans (58% chez les 20-39 ans)

Une réduction de 5,7% des prescriptions d'antibiotiques a également été observée chez les enfants vaccinés par rapport aux enfants issus du groupe témoin.

On note une même efficacité dans les populations à risque (prématurité, hypotrophie) que dans la population générale.

Tableau 2
Efficacité du vaccin PNC7V^a dans l'étude NCKP^b (août 1998–mars 2000) sur les infections invasives pneumococciques (IIP) liées aux sérotypes vaccinaux

| Date | Analyse | Nombre d'IIP | | Efficacité vaccinale (%) | Intervalle de confiance 95 % |
|------------|-----------------------------|----------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------|
| | | PNC7V | Groupe témoin ^c | | |
| août 1998 | « Per protocol » | 0 | 17 | 100 | 75,7–100 |
| | « En intention de traiter » | 0 | 22 | 100 | 81,7–100 |
| avril 1999 | « Per protocol » | 1 ^d | 39 | 97,4 | 84,8–99,9 |
| | « En intention de traiter » | 3 ^e | 49 | 93,9 | 81,0–98,8 |
| mars 2000 | « Per protocol » | 1 ^d | 44 | 97,7 | 86,7–99,9 |
| | « En intention de traiter » | 3 ^e | 55 | 94,5 | 83,2–98,9 |

^a Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué.

^b Northern California Kaiser Permanente.

^c Vaccin MNCC (vaccin méningococcique conjugué du groupe C).

^d Un enfant complètement vacciné (4 doses).

^e Un enfant complètement vacciné (4 doses) ; un enfant partiellement vacciné (1 dose) ; un enfant devenu immunodéficient après traitement pour une leucémie.

* **Navas et al (2005) (Espagne)** évoquent la notion de « Quality Adjusted Life Year » ou « année de vie ajustée par la qualité ». La notion de QALY a été formalisée en 1977 par Weinstein et Stason et est issue de l'application au champ de la santé de la théorie de l'utilité développée par les économistes.

C'est un moyen de formaliser l'expression des préférences individuelles et collectives entre différents états de santé et de qualité de vie. Le patient préfère-t-il une thérapeutique chirurgicale présentant un risque opératoire et une certaine probabilité de succès, à une thérapeutique médicale moins efficace et présentant des effets secondaires ?

Le QALY est une mesure de l'utilité perçue par les patients d'une action médicale qui modifie leur état de santé. Il correspond à un nombre d'années de vie gagnées pondérées par la valeur accordée à ces années par les patients en fonction de l'état dans lequel ce temps est vécu sur le plan des handicaps et de la souffrance (physique et psychologique). De tels choix implicites apparaissent également au niveau collectif, chaque fois que des décisions d'allocation des ressources médicales sont effectuées.

Cet article a pour but d'estimer les coûts et bénéfices (analyse du coût-efficacité et coût-bénéfices) de l'inclusion du vaccin heptavalent conjugué contre le pneumocoque au programme de vaccination classique de Catalogne, avec des résultats estimés par rapport au taux d'incidence des pathologies dues au pneumocoque, des complications et décès dans la

population des 0 à 10 ans en Catalogne et les effets estimés de la vaccination dans la prévention de ces pathologies.

L'efficacité évaluée sur des facteurs physiques de santé serait par exemple le nombre de décès évités, les années de vie sauvées, le gain de QALY, les cas de maladies invasives évités, tous les épisodes de pneumonies et d'otites moyennes évités.

L'efficacité du vaccin estimée chez les enfants de moins de 10 ans s'élève à 89,1% pour les maladies invasives (IIP), à 22,7% pour les épisodes de pneumonies chez enfants de moins de 2 ans et à 6,4% dans la réduction des épisodes d'otites moyennes chez les enfants de moins de 2 ans. La protection contre la mise en place de drains tympaniques est estimée à 23,2% chez les enfants de moins de 3,5 ans.

Une estimation (lors de l'étude d'une cohorte de 60 000 enfants) d'évitement de 220 cas de IIP (10 cas de méningite, 43 cas de pneumonies, 160 cas de bactériémies et 7 cas autres pathologies invasives) dans les 10 ans a été réalisée si la vaccination avait été mis en place.

Dans les 2 ans suivant la vaccination, 306 épisodes de pneumonie auraient pu être évités, ainsi que 8361 épisodes d'otites moyennes et que la mise en place de 553 drains tympaniques

Les auteurs établissent les coûts de la maladie en termes de coûts directs et de coûts indirects.

- Les coûts directs : selon les dépenses des consultations médicales en soins primaires, les jours d'hospitalisation en pédiatrie, les traitements et tests diagnostiques pour chacune des maladies invasives et épisodes de pneumonies et otites moyennes.
- Les coûts indirects : valeurs des jours perdus dues à la maladie ou à la mort prématurée en valeurs de productivité perdue (jours de maladie pour chaque événement multiplié par le salaire journalier)

Les résultats sur les bénéfices économiques du programme de vaccination sont estimés à 7.3 millions d'euros pour les coûts directs et indirects et 3.2 millions uniquement pour les coûts directs.

Les coûts du programme de vaccination sont évalués à partir du schéma suivant : 4 doses de vaccin sont administrées à 2, 4, 6 mois et à 12-15 mois.

La vaccination de 95% des enfants en Catalogne correspond à 228 000 doses par an. Le coût d'une dose est de 50 euros, l'administration de la dose par un professionnel de santé est de 3,99 euros et le coût de l'éducation liée à la vaccination est de 3 euros. On estime que 5% des doses administrées ont causé l'administration d'antipyrétiques (1,8 euros/unité) et une consultation pédiatrique (30 euros).

Le coût de la vaccination est évalué à 12.4 millions d'euros (il serait donc beaucoup plus important que les bénéfices économiques).

L'analyse réalisée en terme de coût-efficacité permet de dire que sauver une vie coûte avec le programme de vaccination 1.296.144 euros (societal perspective – cost-effectiveness analysis and cost-benefit) et 2.322.154 euros (provider's perspective – cost-effectiveness analysis).

Le coût de chaque maladie invasive évitée est de 23.823 euros à 42.686 euros. Si on comptabilise les cas de pneumonie évités, le coût d'une pathologie évitée due au pneumocoque est de 607 à 1088 euros.

Les principaux paramètres influençant ces résultats sont les variations du prix du vaccin, les coûts indirects et l'incidence des otites moyennes.

Selon les auteurs, pour être coût efficacité nul, le prix du vaccin devrait être 26.9 euros par dose.

* Dans le document proposé par **Bos et al (2003) (Pays-Bas)**, l'impact de la vaccination a été estimé en fonction de l'incidence des infections pneumococciques (339 cas par an) chez les nourrissons et les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 10 ans (1996 – 2001).

Les résultats de l'estimation de l'efficacité du programme de vaccination ont pu être établis(s) via l'utilisation du modèle repris en annexe 1.

La vaccination permettrait d'éviter 48 cas de méningites et 88 cas de bactériémies par an, 42.695 cas d'otites moyennes et 3411 cas de pneumonies. Elle aurait également permis d'éviter 13 décès par an et 31 cas de séquelles durables, et rendu 382 « années de vie ajustée par la qualité » (QALY) ou 329 gains d'année de vie (LYG) par an.

En ce qui concerne les données économiques :

- Les coûts directs sont établis en fonction de chaque pathologie : hospitalisation, soins de suite,
- Les coûts indirects sont établis en fonction de la perte de productivité due à l'absence des parents en fonction de chaque pathologie.
- Le prix du vaccin est estimé à 40 euros la dose avec un prix d'administration de 2,2 euros et le prix des activités éducatives réalisées (à l'attention de ceux qui administrent les vaccins) est évalué à 45.000 euros

Les résultats estimés du coût du programme de vaccination :

- Coûts directs évités : 2.471.070 euros par an par les soins aigus et 3.822.800 euros pour les soins de suite (liés aux séquelles éventuelles).
- Coûts indirects évités : 3.159.740 euros par an.
- Coûts de la vaccination (base du prix de vaccin à 40 euros la dose) = 27.236.860 euros par an

d'où un ratio coût –efficacité à 71.250 euros par QALY .

Bos et al suggèrent que pour obtenir un ratio coût-efficacité rentable aux Pays Bas (<20,000 euros par QALY), le prix du vaccin ne devrait pas excéder 15.8 euros par dose (exclusion du prix inhérent à l'administration du vaccin)

* **Reinert (2004) (Allemagne)** rappelle qu'il a été démontré que le vaccin était « cost-effectiveness » chez les enfants aux USA. (Le (2000), Lieu et al.(2000) cités par l'auteur)

En Allemagne, une analyse réalisée par Claes & Graf von der Schulenburg (2003) (cités par l'auteur) indique qu'une vaccination généralisée permettrait d'économiser 51,1% des coûts de traitement évitable et que d'un point de vue strictement économique, le bénéfice du programme couvrirait le coût de la vaccination. Un programme général de vaccination demanderait un investissement de 72.866 euros par année de vie gagnée.

* Le document de **De Wals et al (2003)(Canada)** contient une explication très détaillée d'une projection économique faite au Canada à l'aide de modèles et de calculs de coûts. Une démonstration est décrite en annexe 3.

Les auteurs ont fait un calcul projectif sur une cohorte de 340 000 nouveau-nés qui seraient suivis jusqu'à l'âge de 106 ans (espérance de vie maximale selon les statistiques canadiennes actuelles).

La question était de savoir quel serait le coût bénéfice d'une campagne de vaccination de masse pour la vaccin conjugué.

La formule de calcul est la suivante :

$$\text{Coûts nets actuels du programme de vaccination} = \sum \frac{\text{coûts} - \text{bénéfices}}{(1 + r)^t}$$

- Coûts = coûts de l'achat du vaccin pour le système de santé + coûts de l'administration du vaccin pour le système de santé et pour les familles
- Bénéfices = coûts pour le système de santé et pour les familles du traitement des maladies évitées + gains de productivité du fait des cas de décès évités
- t = temps en années
- r = taux de réduction (discount rate) pour prendre en compte le temps écoulé entre les coûts (temps de la vaccination) et les bénéfices (dans les 106 ans suivants)

Les coûts du programme de vaccination sont indiqués à chaque fois pour le système de santé, pour les familles et pour la société et les résultats sont présentés dans des tableaux récapitulatifs. (en annexe 3 également)

Les conclusions sont qu'au coût actuel du vaccin (71 dollars canadiens actuellement mais estimé à 58 dollars canadiens pour cette projection, dans la mesure où il est probable que le coût soit réduit si le vaccin est produit et commandé en masse) et si on considère qu'on atteindrait une couverture vaccinale de 80%, le vaccin n'est pas « coût/efficace ».

En effet, le coût total d'une campagne de vaccination de masse serait de 71 millions de dollars, dont 98% seraient pris en charge par le système de santé, avec l'achat du vaccin représentant 90% du coût total. A l'opposé, la majorité des bénéfices sociétaux (60%) seraient perçus par la famille.

A l'heure actuelle, sans vaccination de masse, le coût des infections pneumococciques pour la société s'élève à 127 millions et est supporté à 67% par les familles.

La vaccination, en terme de coûts rapporterait plus aux familles qu'au système de santé !

Les auteurs insistent toutefois sur le fait que les nouveaux vaccins produits sont de plus en plus chers et que le principe selon lequel les programmes de vaccination doivent nécessairement permettre au système de santé de réaliser des économies est obsolète (Scheifele, 2000, cité par les auteurs).

La principale variable qui explique le coût du programme de vaccination est le prix du vaccin lui même. La « rentabilité » (breakeven point) s'élève à 30 dollars canadiens pour la société et 6 dollars canadiens pour le système de santé. Autrement dit, le programme deviendrait économiquement rentable pour la société à partir d'un coût unitaire de 30\$ par dose de vaccin, et pour le système de santé à partir d'un coût unitaire de 6\$. Au coût unitaire de 58\$, les coûts induits par le programme de vaccination sont supérieurs aux bénéfices pour la société.

* **Fritzell (2005) (France)** rappelle que suite au dispositif de surveillance du Northern Californian Kaiser Permanente (NCKP), l'évidence de l'efficacité du vaccin Prevenar® a pu être mise en évidence (comparaison de l'incidence des infections invasives avant et après utilisation de ce vaccin) :

- réduction de l'incidence de 25%
- diminution la plus importante observée chez les 20-39 ans (52%)
- diminution de 27% chez les personnes de plus de 60 ans (population ou incidence des ces infections est la plus élevée)

Les résultats des évaluations réalisées grâce au système de surveillance des infections bactériennes « Active Bacterial Core » (ABC) – système de surveillance qui couvrait en 2002 une population de 16 millions de personnes vivant dans 7 états et comprenant plus de 430.000 enfants - mis en place aux USA par le « Center for Diseases Control and Prevention » (CDC), montrent qu'après 18 mois d'introduction du Prevenar® :

- 78% de diminution des infections invasives à pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans (comparaison entre 1998/1999 et 2001 – $p < 0,001$)
- le taux des infections invasives causées par un sérotype non couvert par le vaccin passait de 12,4 à 15,7/110.000 ($p = 0,14$ non significatif)
- → confirmation des observations mises en évidence dans le suivi de la population du NCKP : 29% de diminution de l'incidence de ces infections ($p < 0,001$) chez les 20-39 ans et de 16,9% ($p = 0,006$) chez les plus de 65 ans.

Aux travers de ces 2 réseaux (NCKP et ABC), il a été mis en évidence une réduction de l'incidence des infections invasives dans les classes d'âge non vaccinés. Cette observation serait due à une immunité de groupe, liée à la réduction du portage rhinopharyngé des sérotypes vaccinaux chez les enfants vaccinés.

* Les auteurs **Hanquet et al (2005) (Belgique)** signalent qu'une dose de Prevenar® coûte 68 euros et n'est actuellement pas remboursée en Belgique.

L'étape suivante à l'étude belge réalisée en 2002/2003 serait d'apprécier les bénéfices de la vaccination en terme de « coût/efficacité ». Selon l'avis du Docteur Tuerlinckx, membre du comité d'experts scientifiques de l'étude précitée, les coûts directs représentent les maladies invasives, les otites moyennes et aiguës, les handicaps à court et à long terme, les hospitalisations, les décès. Ce qui est ici considéré, c'est la notion de coût direct en terme de maladie invasive et qui s'élèverait de 4.000 à 8.000 euros par enfant en fonction des pathologies contractées. Une étude est en cours afin d'évaluer précisément le coût des soins et hospitalisation encourus auprès des 100 premiers enfants repris dans les données de l'étude belge. A cela s'ajoutent les coûts indirects que représente par exemple l'absentéisme parental lors d'une maladie. Le coût qualitatif est quant à lui difficile à évaluer car le fait de vacciner des enfants de moins de 2 ans entraîne une diminution globale des infections à pneumocoques dans la population en général.

Toujours selon le Docteur Tuerlinckx, au coût actuel du vaccin et même si on le payait 45 euros la dose, il est évident que le coût de la vaccination sera plus élevé que le coût direct. Il faudrait que la vaccin coûte moins de 30 euros pour obtenir une balance équilibrée.

Ces données, en cours d'analyse, pourraient faire l'objet d'une prochaine publication.

* **O'Brien et al (2003) (USA)** évoquent l'impact du vaccin en terme de coût-efficacité-bénéfice.

PNCRM7

Ce vaccin est très efficace pour la prévention de maladies invasives chez les jeunes enfants d'une population générale et aussi dans une population à grand risque. C'est le seul vaccin conjugué qui est « enregistré » pour les vaccinations contre le pneumocoque chez les enfants en dessous de 2 ans.

PNCRM9

Il est efficace chez les enfants placés dans les milieux d'accueil. Il y a une réduction du nombre d'infections respiratoires et d'OMA ainsi qu'une réduction de mise en route de traitement antibiotique.

PNCRM11

Ce vaccin est bien toléré et très immunogène.

Selon les auteurs, ces vaccins sont très chers mais au vu du bénéfice important des vaccins sur la santé globale, l'Etat devrait en tenir compte pour en faire diminuer le prix.

* **Bogaert et al (2004) (Pays-Bas)** mettent en garde contre le fait que bien que le 7 valent CV7 soit protecteur contre les pathologies à pneumocoque, son efficacité vaccinale sur le long terme est limitée par la couverture des sérotypes (et donc possibilité d'un remplacement des sources responsables des maladies).

* L'étude réalisée par **Ess et al (2003) (Suisse)** indique qu'une vaccination de routine des enfants contre le pneumocoque peut réduire le taux de mortalité et de morbidité en cas de maladies liées au pneumocoque et ce avec un ratio coût-utilité raisonnable.

D'autre part, un bénéfice secondaire est mis en évidence et concerne la diminution des cas de pneumonie et d'otite moyenne. Ces bénéfices de santé peuvent également être archivés avec un ratio coût-efficacité raisonnable pour la Suisse.

Les auteurs insistent sur le fait que chez les jeunes enfants, le traitement des maladies à pneumocoque devient compliqué suite à l'émergence de résistance du pneumocoque aux traitements par pénicilline et autres antibiotiques.

Ils rappellent que pour prévenir une infection invasive à pneumocoque, le vaccin « pneumococcal polysaccharide » est très efficace chez les enfants âgés de plus de 2 ans et les adultes mais est inefficace pour les enfants de moins de 2 ans. Le vaccin conjugué Prevenar® est efficace chez les enfants de moins de 2 ans (diminution de la colonisation des voies respiratoires supérieures et donc prévention des maladies invasives à pneumocoque).

Les auteurs présentent une étude évaluant les bénéfices de santé, coûts, coût-efficacité d'un programme de vaccination avec le PNCV7 (vaccin conjugué) chez les nourrissons et auprès d'enfants âgés de 24 à 60 mois.

Résumé

Dans les pays ayant mis en place une politique de vaccination systématique chez l'enfant de moins de 2 ans (USA, France), on observe :

- Une excellente couverture vaccinale (environ 80 %) ;
- Une nette diminution des IIP ;
- Pas d'augmentation des IIP par des sérotypes non-contenus dans le vaccin ;
- Une réduction de la prescription d'antibiotiques chez les enfants vaccinés ;
- Une réduction du nombre de pneumonies chez l'enfant de moins de 2 ans de l'ordre de 22,7 % ;
- Une réduction des otites moyennes aiguës ;
- Une réduction de la mise en place de drains tympaniques de l'ordre de 23,2 % chez l'enfant de moins de trois ans ;
- Une réduction de l'incidence des infections invasives dans les classes d'âge non vaccinées due à la diminution du portage nasopharyngé chez les enfants vaccinés.

Il faut réaliser une évaluation :

- Du coût direct de la maladie et de l'hospitalisation ;
- Du coût indirect de l'absentéisme parental ;
- Du coût du programme de vaccination.

Cette évaluation permettra d'obtenir un coût efficacité/bénéfice rentable. Par exemple, aux Pays-Bas, le vaccin devrait coûter 15,8 euros, en Espagne, 26,9 euros.

Le vaccin est certes très coûteux, mais il présente un grand bénéfice de santé publique pour les enfants de moins de 2 ans, ainsi que pour la tranche d'âge de 2 à 5 ans.

5. Quelle(s) argumentation(s) scientifique(s) est/sont avancée(s) pour justifier l'utilisation (et la promotion) de ce vaccin ?

* Pour **Black et al (2004) (France)**, la distribution des sérogroupes en cause du pneumocoque en fonction de l'âge montre que chez les moins de 2 ans, 86% des sérogroupes sont inclus dans le vaccin contre 79% chez les enfants âgés de plus de 2 ans. Enfin 60% des souches sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) et plus de 90% d'entre elles sont couvertes par le vaccin. Le vaccin Prevenar® semble actuellement bien adapté à la situation épidémiologique de la France.

* Selon **Navas et al (2005) (Espagne)**,

- Le coût – efficacité est raisonnable car le coût par année de « vie de qualité » (QALY= quality adjusted life year) est de niveau III (coûts >10.000 and <100.000 par QALY) (niveau établi par le comité d'études des priorités pour le développement des vaccins).
- Or, le niveau de coût-efficacité et coût-bénéfice devrait être meilleur du fait de :
 - o la longueur de l'efficacité du vaccin : l'étude n'a considéré l'effet du vaccin pour les pneumonies et les otites que durant 2 à 3,5 ans et pour les IIP que pour une période de 10 ans. Mais, nous ne savons pas encore à partir de combien d'années le vaccin n'est plus efficace pour protéger contre les maladies invasives.
 - o les effets potentiels indirects bénéfiques de la vaccination : la réduction des cas chez les adultes et notamment chez les membres de familles d'enfants vaccinés (observation faite aux USA).
 - o la réduction de la prévalence des situations de résistance du pneumocoque à la pénicilline et autres antibiotiques du fait de la vaccination. Les sérotypes les plus résistants sont contenus dans le vaccin (observation faite aux USA).
 - o la protection contre la pneumonie par le vaccin qui complique généralement les infections virales chez l'enfant. (étude en Afrique du sud : diminution de la prévalence de 33% des pneumonies chez des enfants infectés par un virus).
 - o l'impact de la vaccination sur la réduction des différences sociales et raciales dans l'incidence des maladies invasives à pneumocoque. (observation faite aux USA du fait de la généralisation de la vaccination).

* Pour **Bos et al (2003) (Pays-Bas)**, les effets sociaux et l'impact sur le budget total de gestion de ces pathologies sont plus importants que le taux coût-efficacité. L'impact social des séquelles liées à ces pathologies est très important et la pression du public pour la prévention de ces maladies est considérable.

* **Cohen et al (2002) (France)** rappellent que le pneumocoque est en France la bactérie qui pose le plus de problèmes de résistance aux antibiotiques.

Chez les nourrissons dans les pays industrialisés, ce sont les sérogroupes peu immunogènes (6, 9, 14, 19, 23 = 5 sur les 7 sérotypes ou groupes dans le vaccin) qui sont fréquemment retrouvés en portage et dans les infections ORL ou systémiques

En France, le Prevenar® est bien adapté à la situation épidémiologique du pays car il couvre plus de 80% des souches impliquées avant 3 ans et 90% des souches résistantes aux antibiotiques.

L'efficacité et la tolérance du vaccin ont été démontrées dans deux larges études référencées par les auteurs (Black et al, 2000) et (Eskola et al , 2001), respectivement réalisées en Californie et en Finlande.

L'étude en Californie portait sur 37.868 enfants comparés en double aveugle.

Les résultats de l'étude permettent de témoigner de l'efficacité du vaccin (>90%) dans les infections systémiques (bactériémies, septicémies, méningites), dans les pneumonies (30 à 70%) et plus modestement dans les otites (<10%).

L'étude Finlandaise quant à elle s'est intéressée à la prévention des otites moyennes aiguës. (efficacité protectrice contre les OMA par les pneumocoques de sérotype vaccinal). Près de 1600 enfants ont été comparés en double aveugle. Le vaccin n'est pas très efficace contre les otites (7% d'efficacité pour toutes otites confondues, 9,5 % pour les otites récidivantes).

Dans une autre étude, Dagan et al. (cités par les auteurs) (1996) ont montré que le portage des pneumocoques résistants à la pénicilline était significativement diminué dans la fratrie d'enfants gardés en crèche et ayant bénéficié d'un vaccin pneumococcique conjugué.

D'autres études encore (Sorensen et al, 1998 ; Barnett et al, 2001), (cités par les auteurs) ont montré la bonne immunogénicité du Prevenar® chez des patients ayant présenté des otites récidivantes et n'ayant pas répondu au vaccin pneumococcique polysaccharidique

Selon les auteurs, l'effet bénéfique attendu du Prévenar ® est un « effet troupeau ».

Il s'agit là d'un effet déjà mis en évidence lors de la généralisation de la vaccination contre l'Haemophilus influenza sérotype b, la vaccination diminuant dans la population générale la circulation des sérotypes contenus dans le vaccin.

* Pour **Reinert (2004) (Allemagne,)** les sérotypes responsables de la propagation de la résistance aux antibiotiques étant contenus dans le vaccin conjugué, il est probable qu'une vaccination massive réduira de manière significative le niveau de résistance pneumococcique. Par ailleurs, la vaccination est associée à une réduction de la consommation d'antibiotiques. L'auteur rappelle également que chez l'enfant, la réponse immunitaire est plus forte après un vaccin conjugué qu'après le vaccin polysaccharidique.

Dagan et al. (1997), (2003) (cités par l'auteur) soulignent que la diminution des sérotypes contenus dans vaccin s'accompagne d'une augmentation des sérotypes non contenus dans vaccin.

L'argument le plus important en faveur du vaccin est de diminuer la présence des sérotypes résistants chez les enfants d'âge pré-scolaire.

Reinert mentionne également les inconvénients liés à l'administration du vaccin, à savoir :

1) La diminution du portage des sérotypes vaccinaux s'accompagne d'une augmentation quasi équivalente du portage de sérotypes non contenus dans le vaccin avec comme conséquences :

- Sur la pathologie : pas d'augmentation des infections invasives dues aux sérotypes non contenus dans le vaccin mais une augmentation des otites ;
- Sur la résistance : pour le moment, les sérotypes non contenus dans le vaccin ne sont pas résistants... mais pourraient le devenir si on continue d'utiliser les antibiotiques aussi massivement.

2) Compliance : l'auteur insiste sur le fait que ce vaccin ne peut pas être combiné avec d'autres vaccins pédiatriques, il va dès lors imposer 4 nouvelles injections dans un programme vaccinal déjà chargé. (l'auteur fait également référence aux échecs de la vaccination hépatite B, probablement dus à la nécessité de deux injections (même si site d'injection différent) lors de la même consultation).

3) Bénéfice modeste en termes de mortalité et de séquelles graves (ce qui représente peu de patients).

Reinert souligne que la distribution des sérotypes dans la population est différente aux USA (d'où proviennent la majorité des études) qu'en Europe. Les conclusions des études américaines sont donc à examiner avec prudence.

Les vaccins conjugués ne protègent que contre un nombre limité des 90 sérotypes pneumococciques connus. Des études (Dagan et al, (2004)) suggèrent qu'on peut assister à un remplacement des sérotypes après le démarrage des programmes de vaccination en routine.

Des changements dans la distribution des sérotypes peuvent induire des changements dans l'incidence et dans l'image clinique générale (overall clinical picture) des maladies invasives et non invasives à pneumocoque .

Une étude menée aux Pays Bas auprès de 383 patients âgés de 1 à 7 ans présentant au moins deux épisodes d'otite moyenne aiguë dans l'année précédente n'a pas démontré de réduction des épisodes d'otite chez les enfants vaccinés par rapport à un groupe contrôle. (Veenhoven et al. 2003),(cités par l'auteur).

L'argument à retenir en faveur de la vaccination est son efficacité et sa bonne tolérance. Les effets secondaires sont faibles et transitoires : rougeur au point d'injection, fièvre.

Pour **De Wals et al.(2003) (Canada)**, la résistance aux antibiotiques est un sujet de préoccupation. Au Canada, seulement 3% des sérotypes étaient résistants dans la période 84-86 (Jetté et al (1989) cités par les auteurs), tandis qu'on est passé à 25 % pour la période 96-98. L'efficacité et la tolérance du vaccin ont été démontrées dans les études réalisées aux USA et en Finlande (Black et al (2000), Eskola et al (2001) cfr supra)

Dans la projection réalisée (à un taux de couverture vaccinale estimé à 80%), les auteurs indiquent une réduction de 60% des méningites pneumococciques et des bactéricémies et 30% des pneumonies et des otites.

* Pour **Fritzell (2005)(France)**, l'efficacité du vaccin est désormais confirmée par 3 années d'utilisation généralisée aux USA et la mise en évidence d'une immunité de groupe que le vaccin induit par son impact sur la colonisation du nasopharynx. De plus, une vaccination large par ce vaccin et une meilleure utilisation des antibiotiques doit contribuer à diminuer la prévalence des souches résistantes aux antibiotiques.

* L'argumentation proposée par **Hanquet et al (2005) (Belgique)** pour justifier la vaccination (par Prevenar®) est l'existence d'environ 90 sérotypes différents du streptocoque pneumoniae.

Le vaccin conjugué contient 7 sérotypes les plus fréquents responsables d'environ 80 à 90% des infections invasives à streptocoques pneumoniae chez les enfants de moins de 2 ans.

Les auteurs citent également les deux études réalisées aux Etats-Unis et en Finlande (Black et al (2000), Eskola et al (2001) cfr supra) qui ont montré que le vaccin est hautement efficace pour diminuer les risques des infections invasives à pneumocoques mais donne aussi une certaine protection pour les autres maladies à streptocoques à pneumoniae, la pneumonie et l'otite moyenne aiguë.

* Pour **Paragi et al (2003) (Slovénie)**,

- Le streptocoque pneumoniae est le 1^{er} agent pathogène des infections invasives chez l'enfant de moins de 5 ans.
- Lors d'une méningite bactérienne à streptocoque pneumoniae, on note
 - o une mortalité de 5 – 10%
 - o une morbidité de 25 – 35%

(Surdité - Séquelles permanentes au niveau du système nerveux central).

- L'apparition de streptocoque pneumoniae résistant à la pénicilline pose un problème thérapeutique en terme de prise en charge de ces malades et l'avenir va vers une augmentation de ce type de problèmes de résistance.

Les données récentes donnent en 2001 des taux de résistance en Europe d'environ 7% et des résistances intermédiaires de l'ordre de 24,2%.

Ces problèmes de résistance à la pénicilline donnent une nouvelle dimension au côté positif de l'immunisation.

- Les études réalisées aux Etats-Unis ont permis de mettre en évidence une diminution du portage naso-pharyngé après immunisation, diminuant ainsi le risque de transmission en collectivité de germes multirésistants.

* **O'brien et al (2003) (USA)** insistent sur :

- La réduction des cas de maladies non-invasives (i.c OMA, pneumonies).
- L'apport de qualités additionnelles comme une réduction d'une acquisition des sérotypes vaccin spécifique du S.pneumoniae. Il y a donc, une réduction de l'incidence d'une maladie à pneumocoques chez les individus non vaccinés.
- Les sérotypes les plus résistants aux antibiotiques se trouvent dans les vaccins.

Les auteurs recommandent donc une utilisation globale car :

- Prévention de la maladie grâce à l'immunité directe et indirecte
- Réduction de l'utilisation des antibiotiques
- Réduction de la résistance aux antibiotiques.

* **Pour Bogaert et son équipe (2004) (Pays-Bas)**, la vaccination est à conseiller car elle est efficace (97,4%) contre les formes invasives à pneumocoque, elle a un impact contre la pneumonie et l'OMA et elle permet une réduction du nombre des porteurs de sérotypes du vaccin au niveau du nasopharynx, ce qui peut mener à la réduction de la transmission inter-humaine des sérotypes plus fréquemment associés avec des pathologies et résistances aux antibiotiques.

En résumé :

I. Le vaccin est bien adapté à la situation épidémiologique :

- il diminue la présence des sérotypes résistants chez les enfants d'âge pré-scolaire (> à 80 %) ;
- il couvre également les sérotypes résistants à la pénicilline .

II. Diminution significative à long terme des IIP :

- très efficace pour les infections systémiques supérieures à 90 % ;
- efficace pour les pneumonies (30 à 70 %) ;
- efficacité modeste pour les OMA (10 %) .

III. Réduction des infections pneumococciques chez les adultes en raison de la diminution du portage nasopharyngé chez les enfants vaccinés.

IV. Réduction de la prévalence de résistance aux antibiotiques.

V. L'impact social des séquelles et de ces pathologies invasives chez les enfants de moins de 5 ans est très important, la pression du public est considérable.

VI. Réduction de la consommation globale d'antibiotiques.

VII. Vaccin efficace et extrêmement bien toléré comme tous les vaccins conjugués d'ailleurs.

Cependant, une vaccination systématique pourrait entraîner des changements dans l'incidence et la distribution des autres sérotypes, une surveillance épidémiologique sérieuse et continue est dès lors indispensable.

6. Quelles sont les recommandations suggérées par les auteurs ?

* **Black et al (2004) (France)** signalent que les études de surveillance et les travaux des réseaux épidémiologiques existants doivent permettre de mesurer l'impact de la vaccination large des nourrissons en France.

Il faut également réaliser une évaluation du bénéfice en termes de mortalité et de séquelles graves des méningites à pneumocoque, du suivi du devenir des sérotypes de remplacement des IIP et de l'évolution de leur profil de résistance aux antibiotiques.

* **Navas et al (2005) (Espagne)** insistent sur la surveillance des autres sérotypes de pneumocoques car il existe un risque de sélection par la vaccination de nouvelles souches non contenues dans le vaccin

Enfin, ils soulignent que bien qu'aux USA de nombreuses études montrent que les programmes de vaccination ne font pas « gagner d'argent », ces derniers apportent des résultats importants en termes de bénéfices de santé. Ceux-ci devraient dès lors être pris en compte.

* **Bos et al (2003) (Pays-Bas)** insistent quant à eux sur la notion de coûts indirects de la vaccination comme par exemple la perte de productivité des parents.

Ils révèlent également une sous estimation de l'impact sur la qualité de vie car l'estimation se fait uniquement sur les séquelles et non pas sur l'impact des événements à court terme (choc septique...) ni sur la qualité de vie des très jeunes enfants, difficile à évaluer.

Enfin, dans cette étude, il n'y a pas d'analyse de l'utilisation du vaccin pour propager l'immunité contre les infections non invasives ou invasives à pneumocoque chez les enfants et adultes. L'intérêt est important, notamment pour les cas de méningites apparus chez les enfants trop jeunes pour être vaccinés (< 2 mois). Ces données peuvent également diminuer le ratio coût-efficacité.

L'existence de différences avec les USA est probablement due à un champ d'application plus faible du vaccin aux Pays Bas, des coûts indirects plus faibles ainsi que des coûts plus faibles

pour le traitement des otites moyennes (dues à la différence entre les 2 systèmes de soins: en effet, les otites sont peu traitées par un médecin généraliste aux Pays Bas)

* **Cohen et al (2002) (France)** évoquent l'idée d'associer la promotion de ce vaccin à une campagne sur un usage plus prudent des antibiotiques, ce vaccin en effet pourrait contribuer à diminuer la résistance du pneumocoque.

Les auteurs suggèrent de mener une action sur l'usage des antibiotiques en même temps que la vaccination... la résistance aux antibiotiques est un des arguments clés pour justifier la vaccination !

L'utilisation plus prudente des antibiotiques ainsi que la réalisation d'une surveillance épidémiologique s'imposent donc dans les prochaines années.

* **Reinert (2004) (Allemagne)** propose d'émettre des recommandations au niveau européen pour que tous les enfants en dessous de 5 ans soient vaccinés.

* Pour **De Wals et al (2003) (Canada)**, il semble important de dire que le bénéfice financier des campagnes de vaccination ne doit plus être le seul critère à prendre en considération dans une politique de vaccination.

* **Hanquet et al (2005)** soulignent qu'en Belgique, le Conseil Supérieur d'Hygiène recommande la vaccination chez les enfants de 2 mois à 2 ans et chez les enfants de 2 ans à 5 ans s'ils ont un facteur de risque plus élevé (HIV – cardiopathies – maladies hépatiques – splénectomisés – drépanocytoses).

* **Paragi et al (2003) (Slovénie)** recommandent l'utilisation dans l'avenir du vaccin conjugué anti-pneumococcique à 9 sérotypes. Ce vaccin serait le plus approprié car il permettrait de couvrir le sérotype 1.

Pour le moment, il est raisonnable d'utiliser le vaccin à 7 sérotypes chez les enfants porteurs de maladies cardiaques, de maladies hépatiques, les splénectomisés, les immunodéficients et les néoplasiques.

* **O'brien et al (2003) (USA)** insistent sur le fait que pour réaliser le potentiel plein des vaccins conjugués contre le pneumocoque, il faut vérifier que les programmes de vaccination soient accompagnés par des séances d'information et d'éducation des médecins et du public concerné, sur le bon usage des antibiotiques.

* Suite aux résultats d'une étude visant à mieux comprendre les facteurs influençant les « comportements » de vaccination, (étude réalisée en Wallonie et en Flandres (1999) auprès de respectivement 866 et 1005 familles), **Swennen et al (2002) (Belgique)** s'accordent à dire qu'il est important de privilégier et d'accroître la transmission d'informations concernant les vaccinations existantes, leur impact en terme de prévention des maladies infectieuses, les mesures à prendre en considération pour permettre la gratuité de ces vaccinations. Ils insistent sur le rôle que les parents, aussi bien que les professionnels de santé, peuvent jouer pour

augmenter la couverture vaccinale des enfants. Des programmes de promotion et d'éducation sur l'immunisation des nourrissons et des enfants doivent être réalisés et dirigés à l'encontre de la population entière, et tout particulièrement auprès des jeunes parents. Ces programmes devront être élaborés sur la base d'un partenariat parents/professionnels de santé.

De plus, les auteurs insistent sur l'importance d'introduire des cours sur les vaccinations dans les cursus (para)médicaux des universités et dans les écoles d'infirmier(e)s.

Recommandations suggérées

- ◆ Réaliser des études épidémiologiques mesurant :
 - l'impact de la vaccination ;
 - le devenir des sérotypes de remplacement ;
 - le profil de résistance aux antibiotiques ;
- ◆ Associer la promotion du vaccin avec une campagne du bon usage des antibiotiques.
- ◆ Poursuivre des efforts pour augmenter et favoriser les connaissances sur les vaccinations disponibles, aussi bien auprès de professionnels de santé que des parents. Rendre accessible à tous ces informations par le biais de programmes d'éducation et de promotion de la vaccination.

7. Conclusions

Actuellement, la lutte contre les pneumocoques reste un problème majeur de santé publique. En effet, l'infection à pneumocoques représente une cause de morbidité sévère et de mortalité infantile non négligeable. Le pneumocoque est responsable chez le jeune enfant âgé de moins de deux ans, d'infection méningée, d'infection respiratoire (pneumonie), de septicémie et d'otite moyenne aiguë. Les méningites à pneumocoques sont responsables de graves séquelles neurologiques, auditives, voire provoquent le décès de l'enfant.

L'efficacité du vaccin « Prevenar® » (vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent) est désormais bien établie dans le cadre de la prévention des infections pneumococciques invasives auprès des nourrissons et des enfants en bas âge.

Une efficacité vaccinale de 97,7 % contre les IIP dues aux sérotypes vaccinaux a été démontrée lors d'une étude (NCKP – Northern California Kaiser Permanent – août 1998 – mars 2000) randomisée, contrôlée, en double aveugle incluant 37.868 nourrissons⁴. Les résultats plus récents d'autres études européennes (dont l'étude Belge)⁵ vont dans le même sens. La tolérance du vaccin est également excellente, qu'il s'agisse de réactions générales ou secondaires (fièvre, rougeur, etc).

Aux USA et en France, la vaccination systématique des enfants âgés de moins de deux ans a entraîné une diminution drastique des IIP et des otites moyennes aiguës.

La vaccination apparaît comme une excellente alternative à l'augmentation des résistances aux antibiotiques par deux biais, d'une part une diminution du nombre d'IIP et d'otites moyennes aiguës et d'autre part une diminution des antibiotiques prescrits. Il est aussi important de signaler que la vaccination des enfants âgés de moins de deux ans entraîne un

⁴ Black S., Shinefield H., Fireman B. et al, Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, 19, pp 187-195.

⁵ Vergison A., Tuerlinckx D., Leyman S., et al., Epidemiology of invasive pneumococcal disease en Belgian Children : a national pre-conjugate vaccine overview, ESPID Congres, Mei 2004, Tampere, Finland.

taux de portage nasopharyngé moindre et donc une diminution globale des infections à pneumocoques dans la population générale.

Certains auteurs émettent toutefois quelques réserves. La suppression et/ou la diminution du portage des sérotypes connus pourraient s'accompagner d'une augmentation du portage de sérotypes non contenus dans le vaccin injecté. On pourrait en effet assister à l'émergence d'autres sérotypes après la mise en route de programme de vaccination.

Un recul plus long est encore nécessaire et une surveillance épidémiologique soutenue s'impose donc; notamment une évaluation précise des bénéfices de l'impact de cette vaccination en terme de mortalité et de séquelle graves observées dans le cas de méningites. Enfin, ce vaccin suppose quatre nouvelles injections dans un programme vaccinal déjà bien chargé.

Plusieurs stratégies sont décrites dans la littérature: aux USA et en France, on vaccine tous les enfants de moins de deux ans. Au-dessus de deux ans, plusieurs alternatives sont proposées: soit une vaccination de tous les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans; soit une vaccination des enfants à risque: drépanocytaire, asplénique et immunodéprimé; soit une vaccination des enfants à risque et/ou des enfants fréquentant les collectivités, des prématurés et des enfants présentant des otites moyennes à répétition.

En Belgique, depuis octobre 2004, le nouveau vaccin conjugué contre le pneumocoque est disponible sur le marché. La Société belge de pédiatrie a réalisé une campagne de prévention contre le pneumocoque. Mais alors que certains pays « offrent » déjà ce vaccin; en Belgique, il ne fait encore l'objet d'aucune procédure de remboursement. Dès lors, on risque de voir se profiler/se développer une médecine à deux vitesses. Les enfants issus de milieux favorisés seraient vaccinés avant les autres.

En conclusion, le vaccin conjugué heptavalent « Prevenar® » contre le pneumocoque est donc recommandé pour tous les enfants entre 2 mois et 2 ans. Pour les enfants à hauts risques (drépanocytose, asplénie, maladies chroniques, déficiences immunitaires, prématurés, etc), le vaccin devrait sans aucun doute être « obligatoirement recommandé ». Enfin, les enfants fréquentant les milieux d'accueil, les collectivités mais également issus d'une fratrie de plus de deux enfants seraient « d'excellents candidats à la vaccination ».

Il sera important si le vaccin est proposé aux nourrissons de moins de deux ans de mettre en place des études épidémiologiques sérieuses, afin de surveiller l'émergence d'autres sérotypes.

En termes de coût et d'efficacité, il est important d'insister sur le fait que le coût et la rentabilité ne sont pas les seuls critères de choix. Il est difficile d'évaluer le coût en terme de survie et de coût à long terme des handicaps neurologiques et auditifs.

De plus, l'impact social des séquelles et des pathologies invasives est très important.

La pression du public est non seulement considérable mais aussi incontournable. Sauver des enfants de la mort, les prémunir des infections invasives et de séquelles neurologiques et/ou auditives, semble incontestablement un argument de santé publique majeur.

Enfin, les efforts déjà entrepris doivent être poursuivis en vue de sensibiliser et donc d'informer encore mieux les parents mais également les professionnels de la santé quant à l'utilité des vaccinations en général et particulièrement de celle-ci.

8. Bibliographie

Bachy A., (2004), Vaccin pneumococcique : responsabilité trop lourde sur les parents ?, Journal du médecin, n° 1637, 07.12.2004, in www.medisurf.be

Bouilliez D.J., (2004), Plaidoyer de la SBP pour un vaccin gratuit dès l'âge de 2 mois, Journal du médecin, n° 1635, 30.11.2004, page 32.

Black S., Shinefield H., Cohen R., Floret D., Gaudelus J., Olivier C., Reinert P., (2004), Efficacité du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar) contre les infections invasives à pneumocoque : bénéfice attendu pour les enfants en France, Archives de Pédiatrie, 11, pp 843-853.

Bogaert D., Hermans P.W.M., Adrian P.V., Rümke H.C., de Groot R., (2004), Pneumococcal vaccines : an update on current strategies, Vaccine, 23, pp 2209-2220.

Bos J.M., Rümke H., Welte R., Postma M.J., (2003), Epidemiologic Impact and Cost-effectiveness of Universal Infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands, Clinical Therapeutics, Vol. 23, n°10, pp 2614-2630.

Cohen R., Ovetchkine P., Reinert P., Gaudelus J., (2002), Les vaccins pneumococciques : espoirs et limites, Med Mal Infect, 32, Suppl 1 ; pp 79-85.

De Wals P., Petit G., Erickson L.J., Guay M., Tam T., Law B., Framarin., Benefits and cost of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada, Vaccine 21, pp 3757 – 3764.

Ess S.M., Schaad U.B., Gervaix A., Pinösch S., Szucs T.D., (2003), Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland, Vaccine, 21, pp 3273-3281.

Fritzell B., (2005), Rôle de la vaccination sur les infections invasives à pneumocoque, article in Press, Journal de Pédiatrie et de Puericulture, 8 pages.

Gaudelus J. (2001), Vaccin conjugué antipneumococcique heptavalent : pour qui ? Réalités Pédiatriques, n° 61, mai 2001, pp 13-18.

Gaudelus J., Ovetchkine P., Cheymol J., De Courson F., Allaert F.-A., (2003), Suivi des recommandations vaccinales des nourrissons de 0 à 24 mois : à propos d'une enquête en médecine libérale, Archives de Pédiatrie, 10, pp 781-786.

Hanquet G., Ducoffre G., (2005), News on outbreaks and infectious diseases, IPH, ID team, 06/01/2005. 4 pages.

Mahieu L., De Dooy J., (2004), Pneumokokken, een onderschatte ziekte ? Epidemiologisch Bulletin van de Vlaamse Gemeenschap, 50, 2004/4, pp 1-5.

Mahieu L., De Dooy J., (2004), Preventie van pneumokokkeninfecties door middel van vaccinatie, Epidemiologisch Bulletin van de Vlaamse Gemeenschap, 50, 2004/4, pp 6-11.

Maillard C., (2004), « Vaccination gratuite contre les pneumocoques dès 2 mois », Journal du médecin, n° 1635, 30.11.2004, in www.medisurf.be

Maillard C., (2004), Bénéfices indirects de la vaccination, Journal du médecin, n° 1635, 30.11.2004, page 32.

Navas E., Salleras L., Gisbert R., Dominguez A., Timoner E., Ibanez D., Prat A., (2005), Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination schedule of Catalonia (Spain), article in Press, Vaccine, 7 pages.

O'Brien K., Dagan R., (2003), The potentiel indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines, Vaccine, 21, pp 1815 – 1825.

Paragi M., Kolman J., Kraigher A., Cizman M., Gubina M., Ribic H., (2003), Possibiity of application of new pneumococcal conjugae vaccines in children in Slovenia, Vaccine, 21, pp 4708-4714.

Reinert R. R., (2004), Pneumococcal conjugat vaccines – a European perspective, International Journal of Medical Microbiology, 294, pp 277 – 294.

Ruedin H.J., Ess S., Zimmermann H.P. ? Szucs T., (2003), Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland : cost-utility analysis of different vaccine strategies, Vaccine, 21, pp 4145-4152.

Swennen B., Van Damme P., Vellinga A., Coppieters Y., Depoorter A.M., (2002), Analysis of factors influencing vaccine uptake : perspectives from Belgium, Vaccine 20, S5-S7.

Vergison A., Tuerlinckx D., Leyman S., et al., Epidemiology of invasive pneumococcal disease en Belgian Children : a national pre-conjugate vaccine overview, ESPID Congres, Mei 2004, Tampere, Finland.

Sites internet consultés :

www.iph.fgov.be/epidemie/epifit/

www.health.fgov.be/CSH_HGR/

www.vacc.info/vaccination/

www.sante.cfwb.be/

9. Annexes

Annexe 1 : Modèle décisionnel de J.M. Bos et al

Annexe 2 : Glossaire des termes économiques , Anaes 2004

Annexe 3 : Tableaux Ph De Wals et al