

**Vers le futur des programmes de
vaccination influenza : Comment les
données peuvent-elle nous guider ?
Quelles sont les priorités ?**

Gaston De Serres, MD, PhD

Institut National de santé publique du Québec

Faculté de médecine, Université Laval

Conflits d'intérêt

- GSK
 - Subvention de recherche
 - Remboursement de frais de transport pour participer à un comité avisé

Objectifs de santé publique pour l'influenza

- D'ici 2012, réduire de 25 % le taux annuel d'hospitalisation pour influenza et pneumonie des personnes de 65 ans ou plus.
- Maintenir les services essentiels en cas de pandémie d'influenza.

Populations cibles

- Personnes âgées de 60 ans et plus
- Les enfants et adultes atteints d'une maladie chronique
- Les enfants en bonne santé âgés de 6 à 23 mois, les contacts domiciliaires ainsi que ceux qui prennent soin de ces enfants
- Toutes personnes vivant sous le même toit que les personnes atteintes de maladies chroniques ou nourrisson de moins de 6 mois
- Les femmes enceintes en bonne santé qui accoucheront durant la saison grippale

Les taux de couverture vaccinale visés

Immunisation de base	95 %
.....	
Hépatite B en 4 ^e année du primaire	90 %
.....	
Pneumocoque groupes vulnérables	80 %
.....	
Influenza groupes vulnérables	80 %
.....	
VPH en 4 ^e année du primaire	90 %
.....	
VPH en 3 ^e année du secondaire	85 %
.....	

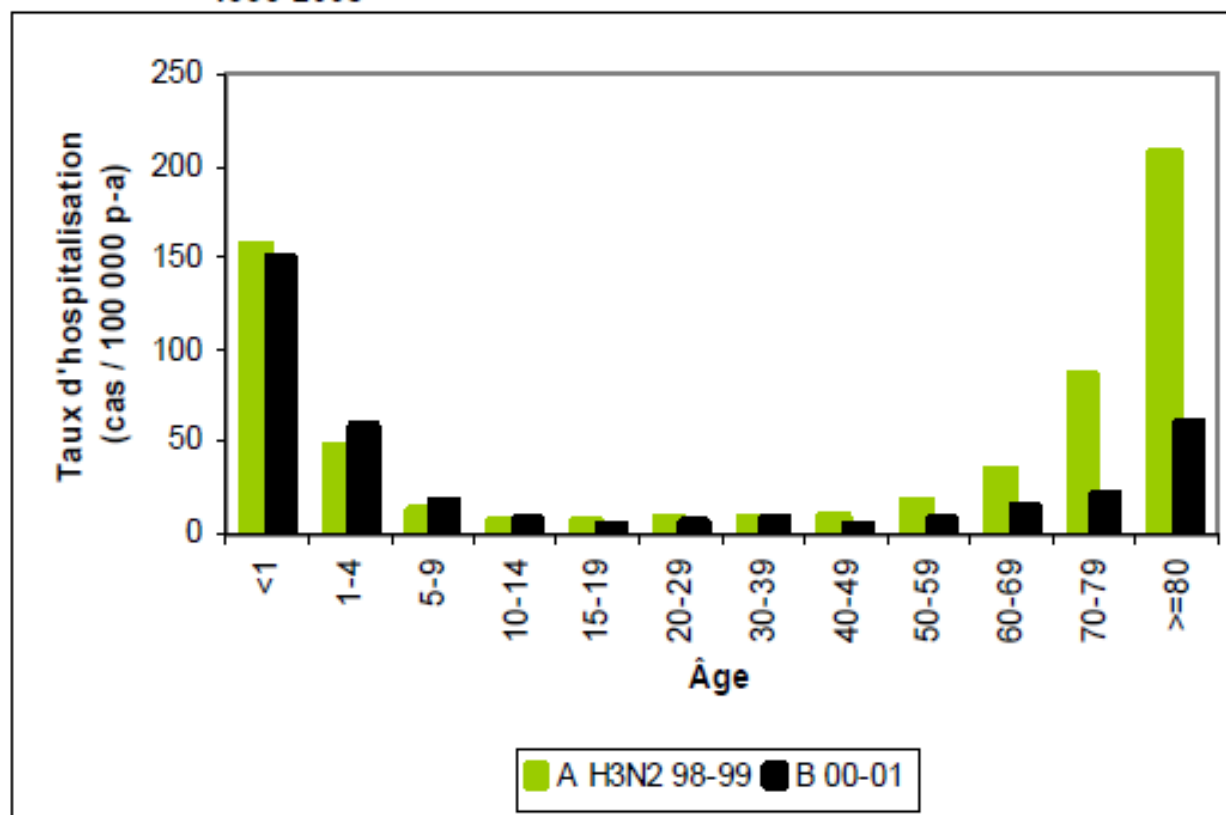
Données:

Qu'a-t-on appris au cours des dernières années?

- Fardeau de la maladie variable et +/- connu
- Efficacité vaccinale
 - moins élevée que ce qui était dit initialement
 - Entre 40% et 60% pour vaccin inactivé
- Programme universel vs ciblé
 - Couverture vaccinale
 - Impact
- Études coût-efficacité

Fardeau de la maladie

Figure 1 Comparaison des taux d'hospitalisation pour influenza de type A/H3N2 et B, par catégorie d'âge, Med-Echo (CIM-9, 480.0 à 487.8), Québec 1998-2003



Source : Fortin E. et Hubert B., présentation INSPQ, 2004.

Fardeau de la maladie

Hospitalisation par groupe d'âge

Tableau IV Taux d'hospitalisation pour des maladies associées à l'influenza selon les catégories d'âge et de groupe à risque par 100 000 personnes aux États-Unis

Groupe d'âge (années)	Population (taux/100 000 personnes)	
	Sans facteur de risque	Avec facteur de risque
0-4	100	500
5-14	20-40	200
15-44	20-30	40-60
45-64	20-40	80-400
≥ 65	200 - > 1000	

Source : CDC. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000; 49 (RR3) : 1-38.

Prevention and control of influenza. Recommendations of the ACIP. MMWR 2005; 54 (RR08) : 1-40.

Qui reste-t-il à vacciner?



Avis sur la pertinence d'ajouter les enfants
âgés de 24 à 59 mois dans le Programme
québécois de vaccination contre l'influenza

Près de 50% des hospitalisations surviennent chez des enfants avec maladie sous-jacente

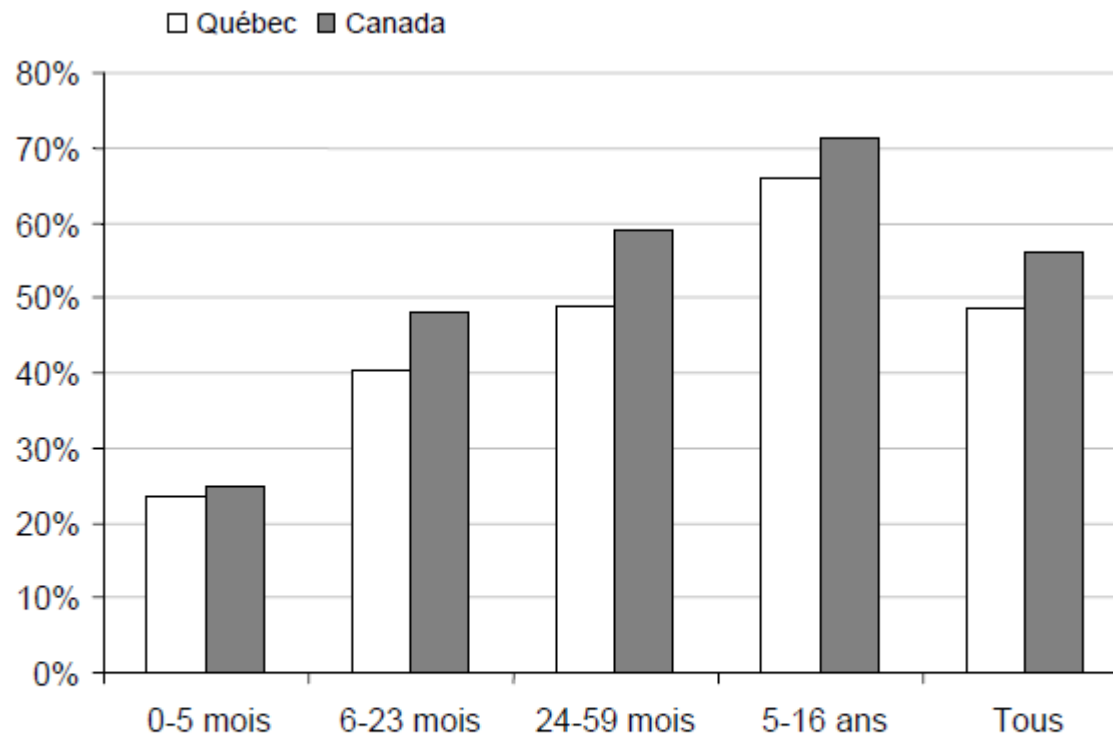


Figure 1 Proportion de maladies sous-jacentes parmi les enfants hospitalisés avec influenza dans les hôpitaux du réseau IMPACT, 2009-2012

Vaccination des 24-59 mois en bonne santé

- Évaluation exclut les enfants de cet âge avec maladies sous-jacentes
- Hospitalisations 2009-2012:
 - Moyenne 154 hospitalisations par année
 - 0,6/1000 enfants soit 1 par 1613 enfants
- Décès: 0,15/100 000 soit 1 décès/3 ans

Au niveau du Québec et au cours de la période 2009-2012, 7 % (9/121) des enfants de 24-59 mois en bonne santé hospitalisés pour influenza dans le réseau IMPACT ont été admis à l'unité de soins intensifs (incidence 0,04/1 000 enfants). Aucun décès n'a été enregistré dans ce groupe d'âge pendant la même période. Depuis le début du réseau IMPACT (septembre 2004) jusqu'en août 2012, il y a eu 2 décès chez les enfants de 24-59 mois en bonne santé au Québec (incidence 0,1/100 000) (Julie Bettinger, communication personnelle).

Efficacité vaccinale

Coût efficacité

- Vaccin vivant atténué:
 - Cochrane et Osterholm: $\approx 80\%$
- Coût-efficacité: incluait toute visite médicale

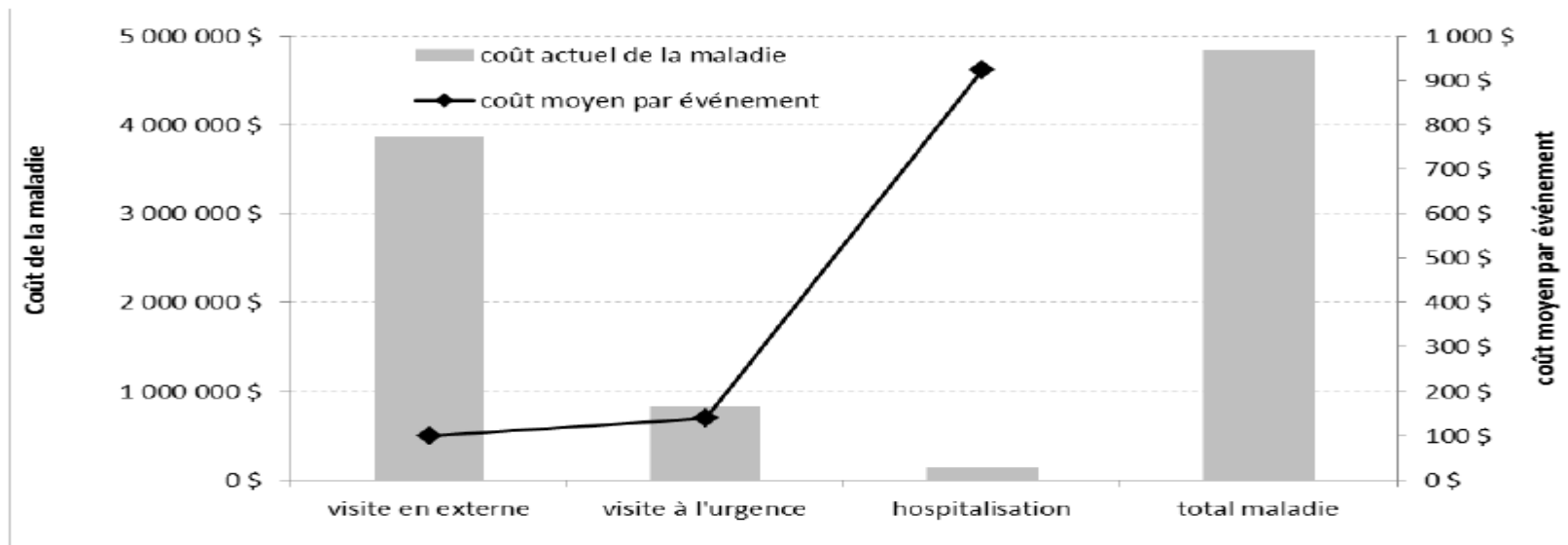


Figure 3

Coût annuel total de la maladie due à l'influenza et coût moyen par événement dû à l'influenza chez les enfants de 24 à 59 mois en bonne santé

Coût-efficacité

Tableau 3 Coûts par événement prévenu en fonction du scénario utilisé et ratio coût immunisation/coût maladie en fonction du scénario utilisé

Événement dû à l'influenza	Coût moyen actuel par événement, \$ CAN	Coût par événement prévenu lors de l'implémentation d'un programme de vaccination contre l'influenza, \$ CAN		Ratio coût immunisation/coût maladie	
		Première année du programme*	Années suivantes du programme**	Première année du programme*	Années suivantes du programme**
Consultation en externe	98	621	345	6	4
Visite aux urgences	140	2 560	1 422	18	10
Hospitalisation	924	99 100	55 055	107	60
Décès	ND	40,53 millions	22,41 millions	ND	ND

* Première année du programme si 80 % des enfants avaient besoin de 2 doses.

** Années suivantes du programme si tous les enfants avaient déjà reçu un vaccin contre l'influenza.

ND : non disponible.

Coût de l'immunisation toujours plus élevé que le coût de la maladie
Coût par décès prévenu très élevé

Coût par QALY

Tableau 5 Coût par année de vie gagnée et par QALY gagnée si un programme de vaccination contre l'influenza était mis en place chez les enfants de 24 à 59 mois en bonne santé

Paramètres	Taux d'actualisation	
	0 %	3 %
Espérance de vie à la naissance, années	81,7	47,4
QALY à la naissance, années	70,8	27,6
Si le décès attribuable à l'influenza à l'âge de 24-59 mois (fixé à 3 ans) est prévenu :		
années de vie gagnées	78,7	44,4
QALY gagnées	67,8	24,6
Scénario de base		
Différence entre le coût du programme d'immunisation et le coût de la maladie si on ne vaccinait pas, sur 3 ans*, \$ CAN	14,12 millions	
Coût par année de vie gagnée, \$ CAN	179 449	318 078
Coût par QALY gagnée, \$ CAN	208 299	574 092

Coût d'opportunité

- Lorsqu'on choisit de dédier des ressources pour une intervention, ces ressources ne peuvent être utilisées pour une autre intervention. On perd donc « l'opportunité » de faire cette autre intervention.
- Ici l'ajout de nouveaux groupes au programme actuel pourrait réduire (ou empêcher d'augmenter) la couverture vaccinale dans d'autres groupes

CV en Ontario vs autres provinces pour groupes à risque

Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals for seasonal influenza vaccination in 2007/2008.

Characteristic	All		Ontario		Other provinces	
	Adjusted OR ^a	95% CI	Adjusted OR ^a	95% CI	Adjusted OR ^a	95% CI
Chronic disease status						
No	1.00		1.00		1.00	
Yes	1.70	1.63–1.77	1.56	1.43–1.71	1.80	1.69–1.92
Age (years)						
12–24	1.00		1.00		1.00	
25–44	1.18	1.12–1.25	1.00	0.90–1.11	1.38	1.25–1.51
45–64	2.02	1.92–2.13	1.93	1.73–2.15	2.14	1.95–2.34
65 or older	6.13	5.77–6.51	5.43	4.84–6.09	6.87	6.24–7.57
Gender						
Male	1.00		1.00		1.00	
Female	1.31	1.26–1.35	1.25	1.16–1.34	1.36	1.28–1.43
Income						
High	1.00		1.00		1.00	
Medium	0.94	0.90–0.98	0.99	0.91–1.09	0.89	0.83–0.96
Low	0.87	0.83–0.92	1.02	0.92–1.13	0.78	0.72–0.84
Unknown	0.90	0.85–0.94	0.91	0.82–1.02	0.88	0.80–0.96
Smoking status						
Never	1.00		1.00		1.00	
Former	1.03	1.00–1.07	0.99	0.91–1.07	1.08	1.01–1.15
Occasional	0.82	0.75–0.89	0.78	0.64–0.95	0.86	0.75–0.98
Daily	0.70	0.67–0.74	0.68	0.61–0.76	0.72	0.66–0.78
Has a regular medical doctor						
No	1.00		1.00		1.00	
Yes	1.95	1.85–2.07	1.85	1.58–2.18	1.99	1.82–2.19
Self-perceived health						
Excellent	1.00		1.00		1.00	
Very good	1.09	1.04–1.14	1.08	0.98–1.19	1.09	1.01–1.18
Good	1.16	1.11–1.22	1.18	1.06–1.30	1.15	1.06–1.25
Fair	1.30	1.21–1.39	1.33	1.15–1.54	1.28	1.15–1.42
Poor	1.10	0.99–1.22	1.16	0.88–1.53	1.04	0.89–1.22

Recommandation

Notre évaluation démontre que l'ajout des enfants de 24 à 59 mois en bonne santé dans le PIIQ coûtera cher et aura des impacts sur des issues non ciblées par les objectifs du Programme national de santé publique. Elle met en évidence les graves difficultés du programme actuel à rejoindre les patients ayant des risques d'hospitalisation et de décès substantiellement plus élevés et de la nécessité de concentrer les efforts de vaccination sur ces personnes plutôt que de les diluer sur des individus à plus faible risque. Finalement, il existe des défis au niveau de l'acceptabilité, de la faisabilité et des incertitudes sur la sécurité à long terme d'un tel programme. Le CIQ ne recommande donc pas l'ajout des enfants de 24 à 59 mois dans le PIIQ.

Quelle leçon en tirer?

- Les groupes actuellement non ciblés par le PIIQ sont ceux chez qui la morbidité est la plus faible
- L'ajout de nouveaux groupes au PIIQ aura un rendement (coût-efficacité) décroissant et pourrait même nuire à l'atteinte des cibles chez les groupes à plus haut risque

Futur

- Vaccination « universelle »
 - Toutes les autres provinces canadiennes et les États-Unis offrent la vaccination à tous ceux qui en font la demande
 - Données ontariennes
 - Les données sur la période avant 2005 semblaient montrer un impact en terme de réduction des hospitalisations (Kwong JC PLoS Med. 2008)
 - Avec un suivi sur une plus longue période, cette réduction n'était plus présente.
 - Aucune donnée sur l'impact dans les autres endroits avec ce programme pour le moment

Couverture vaccinale contre l'influenza

Situation actuelle du Québec

- Enfants 6-23 mois
- Adultes avec maladie chronique
- Personnes de 60 ans et +

Couverture vaccinale

Enfants de 6 à 23 mois

Tableau 20 Couverture vaccinale contre l'influenza selon la cohorte et la saison influenza

Saison influenza	Cohorte 1 an (n = 740)				Cohorte 2 ans (n = 710)			
	1 dose influenza		2 doses influenza		1 dose influenza		2 doses influenza ^a	
	n	%	n	%	n	%	n	%
2011-2012	152	20,5	82	11,1	116	16,3	89	12,5
IC-95 %			(8,9-13,6)				(10,2-15,2)	
2010-2011	Non éligible				178	25,1	106	14,9
IC-95 %							(12,4-17,8)	

^a Un enfant peut avoir reçu sa première dose à l'automne-hiver 2010-2011 et sa seconde dose à l'automne-hiver 2011-2012.

Couverture vaccinale patients avec maladie chronique

Tableau 25 Vaccination contre la grippe par groupe d'âge et par sexe des malades chroniques âgés de 18-59 ans

	Hommes		Femmes		Tous*		En excluant les asthmatiques [†]	
	%	IC à 95 %	%	IC à 95 %	%	IC à 95 %	%	IC à 95 %
18-49 ans	19,3	12,3 ; 26,3	29,2	22,5 ; 35,8	24,6	19,7 ; 29,4	27,9	20,1 ; 35,7
50-59 ans [‡]	42,3	34,2 ; 50,5	38,6	32,3 ; 44,9	40,3	35,3 ; 45,4	42,0	36,1 ; 47,8
Ensemble	27,0	21,4 ; 32,6	32,4	27,5 ; 37,3	29,9	26,2 ; 33,6	34,7	29,7 ; 39,7

* Moins de 1 % des participants ont refusé de répondre à cette question ou ont répondu *Ne sait pas*

† Cette information est présentée à des fins de comparaison avec d'autres enquêtes (comme NICS[60]) qui n'incluent pas cette maladie dans leur définition de « malades chroniques ».

‡ Couvertures vaccinales statistiquement différentes par groupe d'âge ($p < 0,001$).

Couverture vaccinale

Personnes âgées de 60 ans et plus

Tableau 5 Vaccination contre la grippe saisonnière par groupe d'âge et par sexe, population de 50 ans ou plus

	Hommes		Femmes		Sexes réunis*	
	%	IC à 95 %	%	IC à 95 %	%	IC à 95 %
50 à 59 ans [†]	24,9	21,1 ; 28,7	28,1	25,0 ; 31,2	26,5	24,1 ; 29,0
60 à 64 ans [†]	41,8	35,1 ; 48,5	47,9	42,6 ; 53,3	44,9	40,7 ; 49,2
65 ans ou plus*	62,5	58,0 ; 67,1	60,3	56,6 ; 63,9	61,3	58,4 ; 64,1
Ensemble 50 ans et plus	42,8	39,9 ; 45,6	45,7	43,4 ; 48,1	44,3	42,5 ; 46,2
Ensemble 60 ans ou plus[‡]	56,2	52,3 ; 60,0	57,0	53,9 ; 60,0	56,6	54,2 ; 59,0

* Moins de 1 % des participants ont refusé de répondre à cette question ou ont répondu *Ne sait pas*.

† Couvertures vaccinales statistiquement différentes par groupe d'âge ($p < 0,001$).

‡ Groupe ciblé par le programme gratuit de vaccination contre la grippe saisonnière au Québec.

Couverture vaccinale contre l'influenza

Situation actuelle du Québec

- Enfants 6-23 mois : <20%
- Adultes avec maladie chronique: ~ 25% à 40 %
- Personnes de 60 ans et + : ~ 45% à 61%
- Loin de la cible de 80%
- Devons-nous élargir la vaccination vers des groupes pour lesquels le bénéfice sera plus faible ou améliorer la couverture dans les groupes déjà ciblé?

Vaccination des enfants d'âge scolaire

- Royaume Uni s'est lancé dans cette vaccination en 2013-2014
- Impact positif attendu viendra surtout de l'immunité de groupe qui réduira le risque d'influenza dans les autres groupes d'âge
- Impact
 - Résultats à venir
 - Dépendront de la couverture vaccinale et de l'efficacité du vaccin

Futur immédiat

Saison 2014-2015

OPEN ACCESS Freely available online



Low 2012–13 Influenza Vaccine Effectiveness Associated with Mutation in the Egg-Adapted H3N2 Vaccine Strain Not Antigenic Drift in Circulating Viruses

Danuta M. Skowronski^{1,2*}, Naveed Z. Janjua^{2,3}, Gaston De Serres^{4,5}, Suzana Sabaiduc¹, Alireza Eshaghi⁶, James A. Dickinson⁷, Kevin Fonseca^{8,9}, Anne-Luise Winter¹⁰, Jonathan B. Gubbay^{11,12,13}, Mel Krajden^{1,3}, Martin Petric^{1,3}, Hugues Charest^{14,15}, Nathalie Bastien¹⁶, Trijntje L. Kwindt², Salaheddin M. Mahmud¹⁷, Paul Van Caesele^{18,19}, Yan Li^{16,19}

Futur immédiat

- A chaque année l'OMS sélectionne trois souches prototypes d'influenza (A/H1N1, A/H3N2 et influenza B)
- Ces souches prototypes doivent être appariées aux virus circulant pour que le vaccin fournisse la meilleure protection
- Cet appariement est mesuré par un test antigénique d'inhibition de l'hémagglutination (IH).
- Ces souches prototype croissent sur des cellules humaines mais ne sont pas adaptées à la production industrielle faite sur des œufs.
- Il faut donc développer des souches à croissance rapide adaptées aux œufs et ce sont ces souches qui seront remises par l'OMS aux manufacturiers pour qu'ils produisent les vaccins.

Futur immédiat

- En 2012-2013, l'efficacité du vaccin a été de 43% contre la souche de H3N2
- Investigation a montré que la souche adaptée aux œufs contenait des mutations qui la rendait non-appariée aux souches circulantes
- Souche vaccinale pour 2013-2014 (A/Texas/50/2012) contient aussi ces mutations et n'était pas appariées aux souches 2012-2013
- Les données européennes en 2013-2014 montrent une faible efficacité contre la souche H3N2
- Souche non changée pour 2014-2015:
 - Si H3N2 circule la saison prochaine, le vaccin ne devrait pas offrir une très bonne protection

Conclusion

- Influenza est une maladie changeante et il est important d'évaluer l'impact de nos interventions (couverture vaccinale, efficacité du vaccin, fardeau de la maladie)
- Notre performance à rejoindre les groupes ciblés peut être substantiellement améliorée
- L'ajout de nouveaux groupes à vacciner fournira un gain de santé beaucoup plus faible que la vaccination des groupe actuellement ciblés.
 - Faire attention de ne pas « déshabiller Paul pour habiller Jacques »