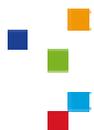


# VACCINATION CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE : PRIORITÉ AUX ENFANTS OU À D'AUTRES GROUPES CIBLES ?

## PARTIE II : ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ – SYNTHÈSE





## Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé est un parastatal, créé par la loi-programme (1) du 24 décembre 2002 (articles 259 à 281), sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales. Il est chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie.

### Conseil d'Administration

	<b>Membres effectifs</b>	<b>Membres suppléants</b>
Président	Pierre Gillet	
Fonctionnaire dirigeant de l'INAMI (vice président)	Jo De Cock	Benoît Collin
Président du SPF Santé publique (vice président)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Président du SPF Sécurité sociale (vice président)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur général de l'AFMPS	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Représentants du ministre de la Santé publique	Bernard Lange	Brieuc Van Damme
	Bernard Vercruysse	Annick Poncé
Représentants du ministre des Affaires sociales	Lambert Stamatakis	Vinciane Quidbach
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Représentants du Conseil des ministres	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniël Devos	Wilfried Den Tandt
Agence intermutualiste	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Organisations professionnelles représentatives des médecins	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Organisations professionnelles représentatives des infirmiers	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Fédérations hospitalières	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Partenaires sociaux	Rita Thys	Leo Neels
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Chambre des Représentants	Lieve Wierinck	



## Contrôle

Commissaire du Gouvernement

Yves Roger

## Direction

Directeur Général

Raf Mertens

Directeur Général Adjoint

Christian Léonard

Directeur du programme d'études

Kristel De Gauquier

## Contact

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)

Doorbuilding (10<sup>e</sup> étage)

Boulevard du Jardin Botanique, 55

B-1000 Bruxelles

Belgique

T +32 [0]2 287 33 88

F +32 [0]2 287 33 85

info@kce.fgov.be

<http://www.kce.fgov.be>



# VACCINATION CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE : PRIORITÉ AUX ENFANTS OU À D'AUTRES GROUPES CIBLES ?

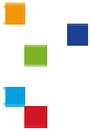
## PARTIE II : ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ – SYNTHÈSE

PHILIPPE BEUTELS, YANNICK VANDENDIJK, LANDER WILLEM, NELE GOEYVAERTS, ADRIAAN BLOMMAERT, KIM VAN KERCKHOVE, JOKE BILCKE, GERMAINE HANQUET, PIETER NEELS, NANCY THIRY, JORI LIESENBORG, NIEL HENS



## COLOPHON

- Titre : Vaccination contre la grippe saisonnière : priorité aux enfants ou à d'autres groupes cibles ?  
Partie II : analyse coût-efficacité – Synthèse.
- Auteurs : Philippe Beutels (Universiteit Antwerpen), Yannick Vandendijck (Universiteit Hasselt), Lander Willem (Universiteit Antwerpen), Nele Goeyvaerts (Universiteit Hasselt), Adriaan Blommaert (Universiteit Antwerpen), Kim van Kerckhove (Universiteit Hasselt), Joke Bilcke (Universiteit Antwerpen), Germaine Hanquet (KCE), Pieter Neels (FAGG – AFMPS), Nancy Thiry (KCE), Jori Liesenborgs (Universiteit Hasselt), Niel Hens (Universiteit Hasselt).
- Relecture : Jo Robays, Frank Hulstaert and Raf Mertens.
- Experts externes : Rik Baeten (VIGEZ), Johan Bots (Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie van Brussel-Hoofdstad), Liesbeth Dejaegere (VIGEZ), Ann Malfroot (UZ Brussel), Daniel Reynders (SPF Santé Publique – FOD Volksgezondheid), Béatrice Swennen (Université Libre de Bruxelles), Isabelle Thomas (ISP – WIV), Geert Top (Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid), Patrick Tréfois (Question Santé), Yves Van Laethem (Centre Hospitalier Universitaire St. Pierre), Anne Vergison (Université Libre de Bruxelles), Françoise Wuillaume (ISP – WIV).
- Remerciements : Yannick Vandendijck bénéficie d'une bourse de doctorat de l'Universiteit Hasselt (BOF11D04FAEC), Lander Willem bénéficie d'une bourse doctorale interdisciplinaire de l'Universiteit Antwerpen (ID-BOF25759), Nele Goeyvaerts est bénéficiaire d'une bourse postdoctorale du Fonds AXA Research Fund, Adriaan Blommaert bénéficie du soutien de l'Universiteit Antwerpen pour les actions de recherche concertées numéro 23405 (BOF - GOA), Joke Bilcke reçoit le support d'une bourse postdoctorale du Fund for Scientific Research Flanders (FWO), Niel Hens a bénéficié du soutien d'une chaire scientifique de l'Universiteit Antwerpen en Evidence-Based Vaccinology, financée en 2009-2013 par une donation de Pfizer. Le soutien du réseau de recherche IAP P7/06 de l'Etat belge (Politique Scientifique Belge) est grandement apprécié.
- Pour les simulations des modèles, nous avons utilisé l'infrastructure du VSC - Flemish Supercomputer Center, financé par la fondation Hercules et le gouvernement flamand - département EWI. Nous remercions Geert Jan Bex (Universiteit Hasselt et KULeuven) de son aide pour l'utilisation du VSC cluster, ainsi que Frank Van Reeth (Centre d'Expertise for Digital Media, Universiteit Hasselt).
- Nous sommes redevables aux personnes suivantes pour leur aide, principalement à travers des conseils, la livraison des données, l'interprétation des données ou des révisions de textes. Nous remercions Anthony Newall (University of New South Wales, Sydney, Australie) et Mark Jit (Health Protection Agency, Royaume-Uni) pour leur contribution aux revues systématiques des évaluations économiques. Nous remercions également Samuel Coenen et Niels Adriaenssens (Centre for General Practice & Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute, University of Antwerp), Curt Brugman (Julius Center for Health Science and Primary Care, UMC Utrecht, Pays-Bas), Pierre Van Damme (Centre for the Evaluation of Vaccination, Vaccine &



Infectious Disease Institute, University of Antwerp) et Herman Goossens (Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute, University of Antwerp, et coordinateur de « Genomics to combat Resistance against Antibiotics in Community-acquired LRTI in Europe » – GRACE, DG Research, 2005) pour leur aide dans l'interprétation des revues de littérature et des données sur les médicaments que nous avons recueillies à travers notre enquête sur les syndrome grippaux, ainsi que pour le partage des données d'antibiotiques de GRACE. Nous remercions également la société de recherche en marketing "DayOne" (en particulier Koen Van Bulck) pour avoir mené une enquête sur les syndromes grippaux parmi la population générale lors de la saison grippale 2011-2012.

Cette étude a pu être réalisée grâce à la collaboration de l'Institut Scientifique de Santé Publique/Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (ISP – WIV) qui a fourni les données des laboratoires sentinelles et de la grippe, le laboratoire de référence du *Streptococcus pneumoniae* de l'UZ Leuven, la Cellule Technique pour les données du Résumé Clinique Minimal, la Fédération Wallonie-Bruxelles, la Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid et l'Observatoire de la Santé et du Social de Bruxelles-Capitale – Observatorium voor Gezondheid en Welzijn van Brussel-Hoofdstad pour les données sur les causes de décès. Nous remercions particulièrement Jan Verhaegen et Jozef Vandeven (UZ Leuven), Françoise Wuillaume, Viviane van Casteren, Geneviève Ducoffre et Isabelle Thomas (ISP – WIV), Déogratias Mazina et Murielle Deguerry (Observatoire de la Santé et du Social de Bruxelles-Capitale – Observatorium voor Gezondheid en Welzijn van Brussel-Hoofdstad), Erik Hendrickx, Anne Kongs et Heidi Cloots (Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid), Virginie Charlier (Fédération Wallonie-Bruxelles), Yves Parmentier (INAMI – RIZIV), France Vrijens, Jo Robays, Carl Devos, Stephan Devriese et Frank Hulstaert (KCE). Nous remercions également Esther Kissling (EpiConcept) et Bianca Cox (Universiteit Hasselt) pour les conseils sur la programmation en STATA. Nous remercions finalement Kristel De Gauquier (KCE) pour le support et l'appui à la gestion de ce projet tout au long de l'étude.

Validateurs externes :

Daniel Brasseur (AFMPS – FAGG, European Medicines Agency et Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola), Marc Van Ranst (KULeuven, Hoge Gezondheidsraad – Conseil Supérieur de la Santé), Emilia Vynnycky (London School of Tropical Medicine and Hygiene).

Autres intérêts déclarés :

Marc Van Ranst (MVR) a collaboré, en tant que chercheur principal ou consultant, à des projets pour lesquels l'Université de Louvain a reçu des subventions et des fonds pour la recherche. Ces subventions et fonds ont été versés directement à l'université et MVR n'a perçu aucune rémunération personnelle pour ce travail. Yves Van Laethem a reçu des fonds pour la recherche ainsi que des honoraires de consultance ou pour des conférences provenant de sociétés impliquées dans les vaccins antigrippaux mais pour des activités n'ayant aucun lien avec la grippe. Ces honoraires ont été versés directement à l'unité de recherche de son hôpital. Anne Vergison a reçu des honoraires de consultance, provenant de sociétés impliquées dans les vaccins anti-pneumocoques, pour participer à des comités scientifiques et donner des conférences sur la vaccination contre le pneumocoque. Ces honoraires ont été versés directement à son hôpital. Béatrice Swennen a reçu une bourse pour participer à une conférence scientifique. Patrick Tréfois collabore à la revue Vax Infos qui bénéficie d'une subvention sans



restriction de la part de GSK.

Layout :

Sophie Vaes

**Disclaimer :**

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Enfin, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration.**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :

12 juillet 2013

Domaine :

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH :

Influenza Vaccines ; Influenza, Human ; Pregnancy ; Comorbidity ; Health Personnel ; Infant ; Child, Preschool ; Child ; Adolescent ; Young Adult ; Middle Aged ; Aged ; Cost-Benefit Analysis ; Costs and Cost Analysis.

Classification NLM :

WC 515

Langue :

Français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal :

D/2013/10.273/41

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »  
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, Van Kerckhove K, Bilcke J, Hanquet G, Neels P, Thiry N, Liesenborgs J, Hens N. Vaccination contre la grippe saisonnière : priorité aux enfants ou à d'autres groupes cibles ? Partie II: Analyse coût-efficacité – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2013. KCE Reports 204Bs. D/2013/10.273/41.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.



## ■ PRÉFACE

Le KCE a publié en 2011 une étude portant sur le choix de groupes prioritaires comme cibles des campagnes de vaccination antigrippe annuelles. La question clé de cette étude était la suivante: quelle stratégie adopter pour prévenir un maximum de gripes et de décès? Les réponses diffèrent selon l'objectif choisi. Pour prévenir un maximum de gripes non-hospitalisées, il est recommandé de vacciner les moins de 65 ans. Pour restreindre le nombre d'hospitalisations, il est préférable de se concentrer sur les personnes de cette population souffrant de comorbidité, ou sur les personnes âgées de plus de 75 ans (bien que le taux de vaccination soit déjà élevé parmi ce groupe).

La Conférence Interministérielle Santé nous a demandé de la conseiller quant aux stratégies qui génèreraient le plus de bénéfices en terme de santé par euro investit. Nous nous efforçons de répondre à cette requête par le biais de la présente étude coût-efficacité, menée à nouveau en collaboration avec les célèbres équipes des universités d'Anvers et de Hasselt. Les observations effectuées lors de la première étude sont encore davantage d'actualité: tous les modèles relatifs à la grippe souffrent de l'insuffisance des données disponibles. Citons tout d'abord le comportement capricieux du virus en lui-même, qui modifie d'année en année sa signature immunologique. Ainsi, le profil épidémique et la virulence par catégorie d'âge varient également, et en conséquence l'efficacité du vaccin. Il convient d'y ajouter la difficulté de faire la différence entre la véritable grippe et ses multiples dérivés survenant tout au long de l'hiver. Tout ceci implique qu'il existe dans ce domaine diverses 'variables', dans tous les sens du terme. Enfin et surtout, le prix auquel les instances compétentes peuvent obtenir le vaccin influence de manière cruciale le rapport coût-efficacité des campagnes de vaccination.

Une politique de santé basée sur les preuves se fonde sur une évaluation aussi exacte que possible de toutes les options envisagées. La mission du KCE consiste à présenter ces options. Par la suite, des choix doivent être faits. Pour les effectuer de manière optimale, il conviendrait idéalement de prendre aussi en compte des paramètres extérieurs à la sphère de la santé. La grippe a bien sûr des conséquences médicales, mais elle a aussi un impact économique considérable, notamment par le nombre substantiel de jours d'incapacité de travail qu'elle entraîne. Ce coût n'est cependant pas pris en compte dans la méthodologie conventionnelle des études de rapport coût-efficacité. Nous espérons que les informations contenues dans ce rapport seront utiles aux décideurs en la matière.

Christian LÉONARD  
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS  
Directeur Général



## ■ RÉSUMÉ

La grippe ou influenza est une infection virale très fréquente, bénigne chez la plupart des adultes en bonne santé mais responsable d'une morbidité importante chez les groupes vulnérables comme les personnes âgées, les patients avec des maladies chroniques et également les enfants. La vaccination contre l'influenza est un des outils les plus efficaces pour protéger contre la maladie et ses complications. Cependant, le virus de la grippe montre une très grande variabilité d'une saison à une autre et évolue en permanence. Cela a deux conséquences : premièrement ni l'infection ni la vaccination ne procurent une immunité durable, de telle sorte que les personnes à risque doivent être revaccinées chaque année; deuxièmement les prédictions portant sur les futures saisons sont imprécises et entourées d'incertitude.

En Belgique, le vaccin est recommandé pour les personnes de plus de 50 ans, celles présentant une affection chronique sous-jacente, les femmes enceintes et le personnel des soins de santé. Depuis quelques années, plusieurs pays ont introduit la vaccination universelle des enfants, pour deux raisons principales. La première est que le taux d'hospitalisation lié à l'influenza chez les plus jeunes est aussi élevé que celui des personnes âgées. La deuxième est que les enfants jouent un rôle primordial dans la transmission du virus dans la population et que leur vaccination procure une protection indirecte aux membres non-vaccinés de la communauté, et donc également aux groupes à risque.

Les analyses de ce rapport ont été demandées par la Conférence Interministérielle Santé pour identifier les priorités entre les différents groupes cibles à vacciner contre l'influenza. Les analyses explorent l'efficacité et le rapport coût-efficacité de plus de 5600 stratégies de vaccination, y compris la vaccination universelle des enfants, l'augmentation de la couverture vaccinale parmi les groupes cibles actuels, ainsi que la combinaison d'options ciblant les enfants et les adultes. Nous avons aussi exploré des scénarios dans lesquels la couverture serait réduite chez les adultes en bonne santé pendant que celle des groupes cibles serait augmentée. Pour tenir compte de l'effet de la vaccination sur la transmission du virus, un modèle dynamique de transmission a été développé. Les paramètres utilisés dans les analyses sont principalement basés sur des données belges, provenant d'études spécifiques et d'analyses de données hospitalières, et les autres ont été extraits des



revues de la littérature. Pour tenir compte de la variabilité du virus et de l'incertitude autour d'une série de paramètres, le modèle s'est basé sur un grand nombre de saisons passées et l'incertitude autour des paramètres a été incluse comme une partie intégrante des analyses.

Cette étude révèle que la vaccination des enfants génère un certain degré de protection indirecte pour les autres membres de la population mais son impact est trop limité que pour remplacer la vaccination des adultes à risque, même avec une couverture élevée. La vaccination universelle des enfants est aussi coût-efficace que d'autres vaccinations qui ont été récemment introduites dans le calendrier vaccinal pour autant que les coûts de la vaccination soient réduits d'au moins 25%. Cette réduction pourrait être obtenue si le vaccin est administré par exemple par les services de santé scolaire et/ou si les achats groupés permettent de réduire le coût du vaccin, par exemple par un appel d'offre. Le Royaume-Uni va introduire la vaccination universelle des enfants en âge scolaire en raison d'un rapport coût-efficacité très favorable; cependant, cette décision est basée sur des hypothèses et paramètres beaucoup plus optimistes (y compris des coûts de vaccination nettement inférieurs) que ceux que notre étude utilise dans la plupart des analyses.

La vaccination des femmes enceintes, des travailleurs de la santé et des personnes présentant une affection chronique sous-jacente est aussi coût-efficace que les vaccins récemment introduits dans le calendrier vaccinal, et certainement si le vaccin peut être administré sans coût supplémentaire de consultation. Même si cette vaccination nécessitait une consultation supplémentaire, ces options resteraient très intéressantes si nous faisons

l'hypothèse que la vaccination des femmes enceintes et des travailleurs de santé confère une protection plus élevée à leurs contacts (le nouveau-né pour les femmes enceintes et les patients pour les travailleurs de la santé).

Chez les adultes, les options les plus coût-efficaces incluent l'arrêt de la vaccination des jeunes adultes en bonne santé (18-49 ans) bien que cela aurait un effet néfaste sur ce groupe. L'augmentation de couverture chez les personnes âgées de plus de 75 ans tout en maintenant la couverture actuelle chez les autres groupes est une stratégie très intéressante.

L'intervention qui aurait la plus grande efficacité en termes cliniques, c.à.d. vacciner tous les enfants avec une couverture de 80% et augmenter la couverture chez tous les adultes de plus de 50 ans, pourrait réduire d'environ 40% le nombre actuel d'hospitalisations et de décès. Cependant, cette intervention ne serait coût-efficace que sous l'hypothèse d'une durée plus longue d'immunité et/ou si les coûts de vaccination étaient plus bas que ceux choisis dans notre scénario de base (prix du vaccin sans appel d'offre et coût d'administration d'une consultation).

Ces conclusions restent valables si les futurs vaccins quadrivalents sont utilisés car l'amélioration attendue en termes d'efficacité n'aurait qu'un impact très limité sur le rapport coût-efficacité des stratégies de vaccination.



## ■ SYNTHÈSE

### TABLE DES MATIERES

■	<b>PRÉFACE</b> .....	<b>1</b>
■	<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>2</b>
■	<b>SYNTHÈSE</b> .....	<b>4</b>
1.	<b>LA GRIPPE ET LES VACCINS ANTIGRIPPAUX</b> .....	<b>6</b>
1.1.	LA GRIPPE, UNE MALADIE COURANTE, MAIS UN VIRUS COMPLEXE .....	6
1.2.	POLITIQUES ET VACCINS ANTIGRIPPAUX EN BELGIQUE.....	6
1.3.	POURQUOI VACCINER LES ENFANTS CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE? .....	7
1.4.	QUESTIONS DE RECHERCHE .....	8
2.	<b>MÉTHODES</b> .....	<b>8</b>
2.1.	OPTIONS DE VACCINATION.....	8
2.2.	MODÈLES .....	9
	2.2.1. Modèle dynamique.....	9
	2.2.2. Modèle statique.....	9
2.3.	ANALYSE ÉCONOMIQUE .....	9
3.	<b>HYPOTHÈSES ET PARAMÈTRES DU MODÈLE</b> .....	<b>11</b>
3.1.	CHARGE DE MORBIDITÉ ET TRANSMISSION .....	11
3.2.	VACCINS ANTIGRIPPAUX, SÉCURITÉ ET IMMUNITÉ .....	12
4.	<b>RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE</b> .....	<b>16</b>
4.1.	VACCINATION DES ENFANTS UNIQUEMENT .....	16
4.2.	MODIFICATION DE LA COUVERTURE VACCINALE DES ADULTES UNIQUEMENT .....	18
	4.2.1. Par groupe d'âge.....	18
	4.2.2. Parmi les groupes cibles spécifiques.....	20
4.3.	VACCINATION DES ENFANTS ET MODIFICATION DE LA COUVERTURE DES ADULTES.....	21
5.	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>22</b>
5.1.	VACCINATION DES ENFANTS.....	22
5.2.	MODIFIER LA COUVERTURE ADULTE, AVEC OU SANS VACCINATION DES ENFANTS.....	24
5.3.	LIMITATIONS DE L'ÉTUDE .....	24



5.4.	PERSPECTIVES FUTURES.....	25
6.	<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>26</b>
■	<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>27</b>
■	<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>29</b>

# 1. LA GRIPPE ET LES VACCINS ANTIGRIPPAUX

## 1.1. La grippe, une maladie courante, mais un virus complexe

La grippe est une des maladies infectieuses les plus fréquentes chez les humains, dans la mesure où elle affecte chaque année environ 10% de la population mondiale. Cette infection virale est transmise par les voies respiratoires. Elle se manifeste surtout sous la forme d'épidémies saisonnières durant l'hiver (dans l'hémisphère nord), et elle est responsable d'un nombre important de cas et de décès. Alors que, chez les sujets en bonne santé, elle se limite à une maladie respiratoire spontanément résolutive, elle est source d'un grand nombre d'hospitalisations auprès des groupes plus vulnérables et elle représente une des causes principales de mortalité parmi les personnes âgées durant l'hiver. Le virus de la grippe peut être responsable de la maladie chez des sujets de tout âge, mais les groupes les plus susceptibles de développer une forme sévère sont les enfants, les seniors et les personnes souffrant de pathologies sous-jacentes.

Les mutations du virus de la grippe ne sont pas prévisibles. Différents types et sous-types de virus sont responsables de la maladie chez les humains, mais ils présentent des différences en termes de virulence, de groupes touchés et de timing. Des mutations mineures et fréquentes du virus entraînent de légères modifications des antigènes viraux (appelées glissement antigénique), et leur accumulation peut mener à l'apparition de nouvelles variantes du virus de la grippe. Ces modifications pouvant affecter la réponse immunitaire chez l'hôte, les anticorps contre la souche circulante antérieure n'assurent qu'une protection restreinte contre la nouvelle souche. Cette particularité a trois conséquences majeures: les mutations continues de la souche virale en circulation permettent au virus de se répandre plus rapidement parmi la population, car elle échappe partiellement à la réponse immunitaire; les saisons grippales changent de profil d'année en année en termes de timing, de groupes touchés et de virulence; la composition du vaccin antigrippal est adaptée d'année en année, et ce en fonction des prédictions quant aux virus qui vont le plus probablement provoquer la grippe au cours de la saison à venir. Des

changements plus notables des souches virales peuvent aussi donner naissance à de nouvelles souches qui n'ont encore jamais circulé auparavant et qui peuvent potentiellement provoquer une pandémie. Le présent rapport se concentre toutefois sur la grippe saisonnière, qui se manifeste généralement entre novembre et avril en Belgique.

## 1.2. Politiques et vaccins antigrippaux en Belgique

Les vaccins antigrippaux sont généralement considérés comme des moyens de protection efficaces contre la maladie et ses complications. En Europe, on distingue essentiellement deux types de vaccins contre la grippe saisonnière:

1. Le vaccin antigrippal vivant atténué (ou LAIV pour « live attenuated influenza vaccine »), administré sous forme de spray nasal et approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments pour utilisation chez les enfants de 2 à 17 ans.
2. Le vaccin antigrippal trivalent inactivé (ou TIV pour « trivalent inactivated influenza vaccine »), qui est injectable et indiqué pour les sujets de tout âge au-delà de 6 mois.

Ces vaccins 'trivalents' contiennent deux souches d'influenza de type A et une souche de type B. Ces composants sont recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et font l'objet d'un réexamen sur base annuelle. Le premier vaccin LAIV (Fluenz, MedImmune LLC) a été autorisé au sein de l'Union Européenne en 2011, mais il n'est pas encore disponible sur le marché belge. Son fabricant a annoncé qu'il pourrait être disponible dans notre pays à l'horizon 2014-2015. En conséquence, seuls les vaccins TIV ont été utilisés en Belgique jusqu'à présent. Ils sont remboursés par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité pour les groupes à risque tels que définis par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS).<sup>a</sup>

Au cours des dernières années, la demande pour les vaccins antigrippaux saisonniers a régulièrement excédé l'offre, ce déséquilibre ayant parfois engendré une pénurie de vaccins. Le mode de production complexe à base d'œuf étant toujours le plus largement répandu pour les vaccins

<sup>a</sup> Conseil Supérieur de la Santé (CSS), [http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/19080808\\_FR?ie2Term=influenza&ie2section=9744](http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/19080808_FR?ie2Term=influenza&ie2section=9744)



antigrippaux, les doses disponibles au niveau national sont limitées et il n'est pas possible d'augmenter aisément la production. Le CSS a donc établi une liste de priorités pour la vaccination des groupes à risque, à appliquer en cas de pénurie de vaccins. La priorité la plus élevée est donnée aux personnes présentant le plus grand risque de complications dues à la grippe. L'avis CSS 2012-2013 recommande la vaccination des femmes enceintes qui sont au deuxième ou troisième trimestre de grossesse au moment de la vaccination, des patients souffrant de maladies chroniques sous-jacentes, des personnes de 65 ans et plus, des personnes institutionnalisées et des enfants (de 6 mois à 18 ans) bénéficiant d'une thérapie à long terme à l'aspirine. Les priorités suivantes sont accordées aux professionnels de la santé (personnel soignant), puis aux proches d'enfants de moins de 6 mois et de personnes présentant un risque élevé de complications.

### 1.3. Pourquoi vacciner les enfants contre la grippe saisonnière?

Depuis quelques années, la stratégie de vaccination annuelle des enfants contre la grippe saisonnière suscite un intérêt croissant. Aux États-Unis, la vaccination annuelle des enfants est recommandée depuis 2004. Elle a été progressivement étendue depuis 2010 à tous les autres groupes d'âge de plus de 6 mois. En 2012, l'OMS a recommandé que tous les enfants de moins de 5 ans soient considérés comme un groupe à risque pour la vaccination antigrippale, et ce en raison du nombre élevé de cas sévères dans ce groupe.<sup>1</sup> En Europe, au mois d'avril 2013, sept pays seulement – Autriche, Estonie, Finlande, Lettonie, Pologne, Slovaquie et Slovénie – recommandaient la vaccination antigrippale saisonnière universelle pour différentes catégories d'âge de moins de 18 ans, mais la Finlande est le seul pays à l'avoir intégrée dans le programme de vaccination de routine des enfants (pour les enfants de 6 mois à 3 ans).<sup>2-4</sup> Le Royaume-Uni a annoncé en 2012 sa décision d'instaurer dès 2014 la vaccination contre l'influenza de toutes les enfants âgées de 5 à 17 ans.<sup>5,6</sup>

Il existe deux raisons principales d'introduire la vaccination universelle des enfants, à savoir l'effet direct et l'effet indirect du vaccin contre l'influenza.

L'effet direct du vaccin antigrippal est la réduction du nombre de cas et décès liées à l'influenza parmi les enfants vaccinés. Aux États-Unis, le décès au cours de la saison 2003-2004 de plus de 150 enfants pour des

pathologies associées à la grippe a joué un rôle marquant dans la décision d'instaurer la vaccination universelle des enfants.<sup>7,8</sup> Au cours de cette saison, circulait une nouvelle variante de la souche caractérisée par une forte virulence chez les enfants. La motivation de cette décision était le risque élevé d'hospitalisations associées à la grippe parmi les enfants de moins de 2 ans en bonne santé, ce risque étant supérieur ou égal à celui des autres groupes à risque précédemment identifiés. L'extension de la vaccination à d'autres tranches d'âge se justifiait par l'augmentation des consultations ambulatoires et du recours aux services d'urgence pour des pathologies associées à la grippe, également observés dans ces tranches d'âge.

L'effet indirect est l'immunité de masse (« herd immunity »), à savoir la diminution du nombre de cas liés à la grippe parmi les personnes non vaccinées suite à une réduction de la circulation du virus de la grippe. Les enfants non seulement présentent le plus haut taux d'infection grippale, mais ils excrètent aussi davantage de virus et ont de multiples contacts avec d'autres enfants et avec les membres de leur famille. Ce groupe est donc le principal élément de la transmission de la grippe à l'ensemble de la population, de sorte que leur vaccination peut potentiellement protéger les autres tranches d'âge via une réduction de la transmission du virus.<sup>9,10</sup> Plusieurs essais cliniques et études observationnelles menés aux États-Unis, au Canada et en Italie révèlent une réduction significative du nombre de cas et d'hospitalisations liées à la grippe dans les collectivités ou familles de sujets vaccinés, même lors des saisons montrant peu de correspondance entre les virus du vaccin et ceux circulants.<sup>11-16</sup> Cette démonstration de l'effet indirect de la vaccination antigrippale, conjuguée à la faible efficacité vaccinale chez les personnes très âgées, a incité plusieurs pays à considérer la vaccination des enfants comme une option efficace pour réduire la morbidité et mortalité générées par la grippe. La récente décision britannique d'introduire la vaccination de tous les enfants en âge scolaire est d'ailleurs fondée sur l'argument que l'immunité de masse engendrée par cette stratégie en fait une intervention coût-efficace, comme en attestent les études de modélisation mathématiques menées en support à la prise de décision.<sup>5</sup>

### 1.4. Questions de recherche

En 2009, la Conférence Interministérielle belge sur la Santé a chargé le KCE d'entreprendre une étude visant à établir des priorités parmi les groupes ciblés par la vaccination antigrippale dans le but d'optimiser l'utilisation des vaccins disponibles. Une première étude menée dans le cadre de ce projet (Rapport KCE 162, 2011)<sup>17</sup> a évalué l'impact sur la morbidité et la mortalité de plusieurs scénarios de vaccination des adultes. Cette deuxième étude s'intéresse au rapport coût-efficacité d'un plus large éventail de scénarios de vaccination, en prenant en compte les éventuels effets indirects. Dans une première phase, nous explorons l'ajout d'une série d'options de vaccination universelle des enfants à l'actuel programme de vaccination des adultes. Dans une seconde phase, nous explorons un large éventail d'options de vaccination, qui combinent des changements de la vaccination actuelles des adultes et l'ajout d'options de vaccination des enfants.

## 2. MÉTHODES

### 2.1. Options de vaccination

Les scénarios de vaccination (Tableau 1) concernant les groupes cibles actuels de la vaccination antigrippale ont été définis en concertation avec les décideurs et des experts. Pour les enfants, aucun scénario spécifique n'a pu être sélectionné et nous avons dès lors considéré des couvertures comprises entre 10% et 90%, par incréments de 10% et pour plusieurs tranches d'âge. Chaque scénario est envisagé comme un changement de la couverture vaccinale par rapport à la couverture de 2008. En outre, des options consistant à ne pas vacciner les adultes de 18-49 ans en bonne santé – qui ne sont pas reprises dans les recommandations actuelles – ont été incluses, bien que ces options sont probablement difficiles à mettre en œuvre dans la pratique.

**Tableau 1 – Groupes cibles et changement de la couverture vaccinale (voir Rapport KCE 162)<sup>17</sup>**

Groupes cibles	Couverture vaccinale 2008 <sup>a</sup>	Modification du taux de vaccination	Couverture vaccinale envisagée
<b>Enfants de 6 mois à 17 ans (4 sous-groupes)</b>	<0,1%	10 à 90%	10 à 90%
<b>18-49 ans en bonne santé</b>	11%	-11%	0%
<b>50-64 ans en bonne santé</b>	28%	+10% +20%	38% 48%
<b>Seniors 65-74 ans</b>	50%	+25%	75% (cible OMS)
<b>Seniors ≥75 ans</b>	71%	+4%	75% (cible OMS)
<b>1-64 ans avec comorbidités</b>	20%	+20%	40%
<b>Femmes enceintes</b>	NA (~0%)	+50%	50%
<b>Personnel soignant</b>	35%	+15%	50%

a: Sur la base de l'Enquête de Santé par Interview 2008 réalisée par l'Institut scientifique de Santé Publique.



Chez les enfants de moins de 8 ans, nous avons considéré que deux doses de TIV ou de LAIV sont nécessaires pour la première vaccination, alors qu'une dose suffit pour les enfants de plus de 8 ans. Les vaccinations ultérieures se font à dose unique. Conformément aux indications des vaccins respectifs, les options reprenant le LAIV ont été explorées uniquement dans le groupe d'âge 2-17 ans, et les options TIV chez les plus de 6 mois. Les options de vaccination des enfants et des adultes sont comparées à la situation actuelle, tant séparément qu'en combinaison. Sur la base des combinaisons des âges cibles, de la couverture vaccinale et des deux vaccins disponibles, nous avons modélisé un total de 5667 scénarios de vaccination différents, ciblant les adultes et/ou les enfants en bonne santé. En outre, nous avons effectué des analyses séparées pour trois groupes cibles particuliers (les personnes avec des comorbidités, les femmes enceintes et le personnel soignant).

## 2.2. Modèles

Le rapport coût-efficacité est évalué au moyen de deux types de modèle, en fonction du groupe cible:

- Un modèle de transmission dynamique pour la vaccination des principaux groupes d'âge de la population générale: enfants (<18 ans), adultes (18-64 ans) et seniors (≥65 ans).
- Trois modèles statiques (à risques fixes) pour la vaccination des groupes cibles suivants: les personnes avec des comorbidités, les femmes enceintes et le personnel soignant.

Le modèle dynamique peut tenir compte des changements dans la dynamique de transmission de la grippe qui interviennent lorsque des groupes importants de la population sont vaccinés. Les coûts et les effets parmi certains groupes à risque, tels que les femmes enceintes, sont évalués par des modèles statiques car la vaccination de ces groupes plus restreints n'est pas considérée influencer la dynamique de transmission de la grippe dans l'ensemble de la population.

### 2.2.1. Modèle dynamique

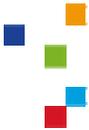
Nous avons utilisé un modèle "SEIRS", incluant la vaccination, qui contient des compartiments de sujets Susceptibles, Exposés, Infectieux, guéris et non infectieux (pour « Recovered ») et Vaccinés. Nous nous sommes inspirés du modèle développé en Grande-Bretagne par Vynnycky et al, en

y apportant deux modifications majeures.<sup>18</sup> Tout d'abord, nous avons estimé les paramètres du modèle qui sont moins certains et à propos desquels il n'existe pas de consensus, à partir de cas belges de syndrome grippal plutôt que d'utiliser des valeurs prédéfinies. Ensuite, nous avons basé le modèle sur une seule souche générique d'influenza, plutôt que de modéliser plusieurs souches différentes pour lesquelles nous ne disposons pas de données de surveillance suffisantes en Belgique. Nous avons néanmoins stratifié nos paramètres par âge et par saison pour prendre en compte une partie de l'hétérogénéité saisonnière de la grippe.

Le modèle est basé sur le principe du 'tout ou rien' pour l'effet du vaccin, à savoir que le vaccin protège totalement contre l'infection une proportion donnée de sujets, et d'autre part ne protège pas du tout le reste des sujets. Le modèle considère également que les sujets vaccinés infectés sont aussi infectieux que les sujets infectés mais non vaccinés (en d'autres termes, pas d'efficacité vaccinale sur l'infectiosité).

### 2.2.2. Modèle statique

Pour l'évaluation des coûts et des bénéfices en termes de santé des options de vaccination des groupes à risque par les modèles statiques, nous avons pris en compte les patients ne nécessitant pas d'hospitalisation (y compris les patients consultant un médecin et les patients ne consultant pas de médecin), les patients nécessitant une hospitalisation et les décès. Bien que ces modèles risquent de légèrement sous-estimer les bénéfices de la vaccination (en ne prenant pas en compte les effets indirects), les aspects les plus importants de la protection indirecte sont également explorés. En particulier, nous avons intégré dans certaines options la protection indirecte conférée aux patients par la vaccination du personnel soignant, ainsi que la protection indirecte des nouveau-nés dont la mère a été vaccinée durant sa grossesse. Aucune donnée fiable n'ayant été trouvée sur ces effets indirects, nous avons formulé des hypothèses et avons attribué une réduction proportionnelle du risque d'infection de ces groupes cibles secondaires. Ces hypothèses étant peu étayées mais probablement influentes, l'impact de leur modification a été examiné dans l'analyse de sensibilité.



### 2.3. Analyse économique

L'analyse a été menée du point de vue du payeur des soins de santé (à savoir qu'elle inclut les coûts pour le budget santé des instances tant fédérales que régionales, mais aussi la contribution payée par le patient), conformément aux recommandations du KCE. Les résultats sont présentés sous la forme de coûts directs incrémentiels, de résultats santé incrémentiels et de rapports coût-efficacité incrémentiels (ICER pour « Incremental cost-effectiveness ratio ») d'une option d'intervention, et ce par rapport à la situation actuelle ou par rapport à la meilleure alternative. La meilleure alternative à une option de vaccination est définie en appliquant les concepts de dominance et de dominance étendue aux coûts directs incrémentiels et aux années de vie ajustées pour la qualité (QALY pour « Quality-adjusted life year »). L'analyse de sensibilité probabiliste a été effectuée pour de nombreuses analyses, sur la base de 10 000 simulations pour chaque option de vaccination étudiée. Les ICERs présentés dans le chapitre 'Résultats' sont calculés par rapport à la situation actuelle, sauf indication contraire.



### 3. HYPOTHÈSES ET PARAMÈTRES DU MODÈLE

Nous avons utilisé autant que possible des données belges, car la morbidité et mortalité de la grippe et ses mesures dépendent considérablement des spécificités nationales du système de soins de santé, des schémas de contact et des politiques vaccinales. En particulier, nous avons conduit une enquête sur le coût du traitement des cas de grippe, analysé les bases de données disponibles en Belgique pour évaluer la morbidité et mortalité grippale et utilisé les données des schémas de contacts sociaux belges. Plusieurs paramètres de transmission ont été estimés en ajustant notre modèle aux syndromes grippaux belges. D'autres paramètres ont été extraits des revues de la littérature. Vu sa nature très spécifique, la saison pandémique 2009-2010 a été exclue de l'analyse des données. La variabilité des saisons grippales a été prise en compte dans une série de paramètres pour lesquels cela était pertinent. L'incertitude de pratiquement tous les paramètres estimés à partir de données, et non par modélisation, a été prise en compte par diverses formes d'analyse de sensibilité.

#### 3.1. Morbidité, mortalité et transmission

Nous avons estimé les cas de grippe et de syndrome grippal (par âge) consultant un médecin généraliste à partir du programme national de surveillance de la grippe mis en place par l'Institut scientifique de Santé Publique. Bien que ce système n'inclut pas les cas vus par les pédiatres ni par les services d'urgence, il nous a permis de dériver le nombre par âge d'infections (symptomatiques ou non) et de cas ne consultant pas un service de santé, sur base du modèle et des données de l'enquête sur les coûts. Les hospitalisations et décès dus à la grippe étant rarement confirmés par laboratoire ou codés comme tels, nous avons mené une analyse de régression basée sur les données des Résumé Clinique Minimum (RCM), les certificats de décès et les données sur les pathogènes respiratoires afin d'évaluer le nombre d'hospitalisations et de décès imputables à la grippe. Les estimations obtenues sous-évaluent probablement les nombres réellement causés par la grippe, car les

saisons 2004-2008 ont été plus bénignes, mais elles sont proches des estimations d'autres études utilisant des paramètres similaires durant des saisons similaires. Vu qu'aucune donnée n'était disponible sur les cas et décès chez les femmes enceintes, le personnel soignant et les personnes avec des comorbidités, nous avons utilisé les mêmes taux par âge que pour l'ensemble de la population, en les ajustant sur l'augmentation du risque parmi ces groupes quand c'était pertinent, sur la base de la littérature ou des données belges. Les cas et décès parmi les nouveaux-nés sont basés sur les taux calculés parmi les enfants de moins de 5 ans.

Le coût du traitement ambulatoire ou de l'automédication a été estimé par notre étude portant sur 2250 syndromes grippaux appartenant à l'ensemble de la population (saison 2011-2012). Le coût des patients hospitalisés pour influenza a été estimé au moyen des bases de données nationales relatives aux hôpitaux (données Séjour Hospitalier Anonyme et RCM). L'impact sur la qualité de vie liée à la santé a été estimé sur la base de la meilleure étude trouvée à l'issue d'une recherche systématique. Les estimations de qualité de vie liée à la santé pour les patients ambulatoires ont été extrapolées aux patients hospitalisés, en partant du principe conservateur selon lequel la perte moyenne de QALY par jour de grippe est identique selon que le patient est hospitalisé ou non.

Le Tableau 2 résume les résultats par groupe cible. Il illustre clairement la lourde morbidité engendrée par la grippe auprès des jeunes enfants et des personnes âgées. La haute variabilité de ces résultats a également été prise en compte dans les diverses projections de modèle.

Nous avons par ailleurs pris l'hypothèse que les taux de transmission de la grippe par âge sont proportionnels aux taux de contact impliquant un contact cutané et une conversation de plus de 15 minutes, mesurés dans une large étude belge sur les contacts sociaux. Les paramètres de transmission pour lesquels des données existaient ont été extraits de la littérature. D'autres ont été obtenus en ajustant le modèle aux cas de syndromes grippaux belges.

Tableau 2 – Morbidité, mortalité et coûts actuels liés à la grippe par tranche d'âge (valeurs moyennes par saison)

Groupe cible ou groupe d'âge	Cas	Consultations chez un généraliste (2003–09)	Hospitalisations <sup>a</sup> (2004–08)	Décès <sup>a</sup> (2004–08)	Coût des soins ambulatoires (2011–12)	Coût des hospitalisations <sup>b</sup> (2004–07)
<5 ans	29 362	21 824	540–661	0–2		€2237
5-14 ans	72 223	60 534	287–348	0		€1656
15-49 ans	191 834	138 320	309–462	5–8	Le plus bas: €51,04 (moyenne)	€1802 <sup>c</sup>
50-64 ans	82 176	46 938	201–356	11–30		€3660 <sup>d</sup>
65-74 ans	25 925	10 313	234–386	24–51		€4825
≥75 ans	10 749	8022	568–1043	204–266	Le plus élevé: €63,81 (moyenne)	€5664
<b>Total</b>	<b>412 269</b>	<b>285 951</b>	<b>2140–3256</b>	<b>244–356</b>		<b>€2599</b>
<b>Femmes enceintes</b>	-	3243	Base: 7–11 Haut: 54	Base: 0,1–0,2 Haut: 2–20	(valeurs par âge statistiquement similaires)	€1481–1838 <sup>e</sup>
<b>Personnel soignant</b>	-	6425	18–55	0,6–1,3		€1653–3660 selon l'âge
<b>Personnes de 1-64 ans avec des comorbidités</b>	-	24 099	363	39		€3437–7507 selon l'âge

a: Décès et hospitalisations imputables à la grippe, sur la base d'analyses de régression des données de sortie d'hôpital et des certificats de décès. Pour le personnel soignant et les tranches d'âge spécifiques, les valeurs inférieures sont basées sur l'analyse d'admissions codées 'Pneumonie' et/ou 'Influenza' (P+I) comme cause principale (modèle 1 pour hospitalisations, voir Rapport scientifique); les valeurs supérieures sont basées sur les hospitalisations codées P+I comme un des diagnostics. Pour les femmes enceintes, un scénario "élevé" a été estimé sur la base des données américaines relatives à la pandémie H1N1 de 2009. b: Coût des hospitalisations codées comme influenza comme diagnostic principal. c: Pour les 16-35 ans. d: Pour les 56-69 ans. e: La valeur inférieure est le coût d'une hospitalisation codée influenza comme diagnostic principal et des complications de la grossesse comme diagnostic secondaire; la valeur supérieure est le coût pour les 15-49 ans hospitalisés pour influenza comme diagnostic principal.

### 3.2. Vaccins antigrippaux, sécurité et immunité

Les paramètres d'efficacité des vaccins antigrippaux (EVA) sont basés sur une revue systématique de la littérature limitée aux essais cliniques contrôlés randomisés (RCT), à l'exception des groupes cibles actuels, pour lesquels les RCT ne sont plus menés pour des raisons éthiques. Nous avons dans ce cas inclus des études observationnelles prospectives pour autant qu'elles contrôlent les principaux facteurs de confusion observés dans ces groupes. Les estimations de l'efficacité théorique du TIV étant hautement influencées par le degré de corrélation entre les souches vaccinales et celles en circulation et l'intensité de la grippe, nous avons regroupé les valeurs d'EVA des études par type de saison et par groupe

d'âge, et extrapolé les valeurs d'EVA pour les saisons sans étude (Tableau 3). Pour le LAIV, vu la stabilité de l'efficacité théorique montrée dans les différents types de saisons, nous avons utilisé des estimations uniques d'EVA pour toutes les saisons et avons regroupé les estimations des études par nombre de doses (Tableau 4). Les essais cliniques du LAIV ont uniquement mesuré l'EVA chez les enfants âgés de 6 à 71 mois, mais les valeurs par âge étaient stables. Nous avons utilisé des paramètres d'EVA similaires pour les enfants âgés de 6 à 17 ans, dans la mesure où l'EVA mesurée dans les études observationnelles n'a pas révélé de différence significative parmi les enfants de plus de 6 ans.



**Tableau 3 – Efficacité théorique/réelle du TIV par rapport aux cas confirmés d'influenza par groupe d'âge et type de saison**

Saison	Intensité moyenne/élevée		Intensité faible	
	Adéquation bonne/moyenne	Adéquation faible	Adéquation bonne/moyenne	Adéquation faible
<b>6 mois - 17 ans</b>	65%	48%	30%	16%
<b>18-64 ans (en bonne santé)</b>	65%	60%	45%	22%
<b>≥65 ans</b>	60%	55%	42%	20%

**Tableau 4 – Efficacité théorique du LAIV parmi les enfants de 6-71 mois, estimations regroupées par nombre de doses**

Dosage LAIV	Efficacité vaccinale (95% IC)
<b>EVA 2 doses</b>	81% (69–89%)
<b>EVA 1 dose</b>	75% (8–93%)
<b>EVA 2 doses 1<sup>ère</sup> année, 1 dose 2<sup>e</sup> année</b>	81% (64–90%)

Nous faisons l'hypothèse que l'immunité conférée par la vaccination est similaire à l'immunité conférée par l'infection. Comme l'immunité contre une souche de grippe décline avec le temps et ne confère qu'une protection limitée contre les nouvelles souches, nous avons estimé le taux de déclin de l'immunité à 1/1,68 année sur base des estimations du modèle et considéré que le taux est similaire pour les deux types d'immunité. Cela signifie que l'immunité acquise contre la grippe par vaccination ou par infection déclinerait de 60% (1/1,68) par an, ou durerait en moyenne 1,68 année. Ce chiffre est semblable aux récentes estimations des études observationnelles d'efficacité. Comme plusieurs autres études de modélisation ont fait l'hypothèse d'un déclin de l'immunité

de 1/6 ans pour la souche en circulation, cette valeur a été prise en compte dans les analyses de sensibilité.

La vaccination des enfants contre la grippe saisonnière impliquerait la vaccination de cohortes d'âges complètes tous les ans entre septembre et décembre. En l'absence d'informations spécifiques et en accord avec les experts qui guident cette étude, nous avons considéré en premier lieu que toutes les vaccinations sont effectuées par des médecins généralistes et que, en l'absence d'informations sur les prix du LAIV, les deux vaccins (LAIV et TIV) seraient vendus à un prix identique. De nombreuses autres projections ont été réalisées avec des estimations de coût inférieures, qui pourraient être obtenues en vaccinant via le système scolaire ou les consultations pour enfants et en faisant des appels d'offres en vue d'un achat en grande quantité, dans le but de faire baisser le prix du vaccin. Pour chacun des groupes cibles spécifiques parmi les adultes, nous avons également calculé le rapport coût-efficacité sur la base d'un coût additionnel d'administration du vaccin équivalent à zéro (par exemple lors des consultations prénatales de routine pour les femmes enceintes ou lors de consultations médicales ou dans le cadre de la médecine du travail pour le personnel soignant et les personnes avec des comorbidités), ainsi qu'avec un coût additionnel d'administration équivalent au coût d'une consultation chez le généraliste.

La littérature traitant de la sécurité vaccinale n'évoque que des effets indésirables bénins liés au TIV et au LAIV (au-dessus de 2 ans). En général, aucun problème important de sécurité vaccinale n'a été publié suite à l'application à grande échelle de la vaccination saisonnière antigrippale parmi les enfants. Bien qu'une association a été trouvée entre le syndrome de Guillain-Barré et le vaccin contre la grippe dans les années 70, les études suivantes n'ont pas montré de risque accru après la vaccination, mais bien un risque accru après un syndrome grippal. Dans certains pays, la narcolepsie a montré une association temporelle avec le vaccin H1N1 utilisant l'adjuvant AS03, mais cette relation n'a pas été observée dans d'autres pays. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ces observations. Le coût des effets indésirables liés au vaccin n'a pas été pris en compte dans les modèles, car il est considéré comme négligeable par rapport aux autres coûts liés à la vaccination (certainement lorsqu'on considère la grande incertitude de ces derniers).



Tableau 5 – Autres valeurs des paramètres et leurs sources

Diagnostic	Paramètre	Valeur estimée	Source (Section détaillant ce paramètre dans le Rapport scientifique)
<b>Modèle dynamique</b>			
SG	Fraction de patients ne recourant pas à des soins médicaux	0,492	BE Étude syndromes grippaux (section 4.2.1)
Influenza	Pourcentage de syndromes grippaux qui sont influenza	Par saison et par groupe d'âge : 15–67%	Résultats de laboratoire de la surveillance sentinelle par les généralistes
Influenza / SG*	Coût ambulatoire pour un patient hospitalisé	Le plus bas: moyenne €119,65 Le plus élevé: moyenne €139,94	BE Étude coûts syndromes grippaux (section 4.2.1.5)
SG	Coût d'un SG sans recours à des soins médicaux	Le plus bas: moyenne €3,39 Le plus élevé: moyenne €7,17	BE Étude coûts syndromes grippaux (section 4.2.1.4)
NA	Coût marginal fixe du programme de vaccination	€0	Hypothèse
NA	Coût du vaccin: TIV et LAIV par dose	€11,81	BE Prix officiel du TIV (BCFI/CBIP), prix identique supposé pour le LAIV
NA	Coût de l'administration du vaccin, par dose	€23,32	BE Prix officiel d'une consultation chez un généraliste
Influenza	Perte de QALY pour un patient ambulatoire ou hospitalisé	0,0070	O'Brien et al, ajusté en fonction du nombre de jours avec symptômes
SG	Durée des symptômes, patients ambulatoires	Moyenne: 6,43 jours	BE Étude coûts MAG
SG	Durée des symptômes, patients hospitalisés	Moyenne: 8,5 jours	BE Étude coûts MAG
SG	Durée des symptômes des syndromes grippaux sans soins médicaux	Moyenne: 5,51 jours	BE Étude coûts MAG
NA	Taux d'escompte pour coûts	0,03	BE, recommandations belges <sup>19</sup>
NA	Taux d'escompte pour effets santé	0,015	BE, recommandations belges <sup>19</sup>
Influenza	Chiffre de reproduction moyen ( $R_0$ )	Variable selon les saisons : 1,7–2,5	Modèle le plus adéquat sur la base des syndromes grippaux BE par saison



Diagnostic	Paramètre	Valeur estimée	Source (Section détaillant ce paramètre dans le Rapport scientifique)
<b>Modèles statiques**</b>			
NA	Effectif du groupe cible femmes enceintes	121 363	BE, SPMA (Rapport, 1 <sup>ère</sup> partie)
NA	Effectif du groupe cible personnel soignant	239 740 de 20 à 65 ans	BE, INAMI et proportion d'actifs du personnel (Rapport, 1 <sup>ère</sup> partie)
NA	Effectif du groupe cible personnes avec des comorbidités	1 405 546 (tous âges)	BE, Enquête de Santé par Interview 2008
Influenza	Coût d'un nouveau-né hospitalisé	€2572 (nouveau-né avec grippe)	BE, Analyse des coûts SHA-RCM (section 4.2.2)
NA	Coût d'administration du vaccin	Femmes enceintes: €0 Soignants: €0 ou €23,32 Patients avec comorbidités: €23,32	La vaccination est considérée comme étant administrée durant une consultation prénatale Deux hypothèses: dans le cadre de la médecine du travail ou nouvelle consultation chez un généraliste. Prix officiel BE d'une consultation chez le généraliste
Influenza	Efficacité théorique TIV	59% (95% IC 51–67%)	Osterholm et al, méta-analyse chez les adultes (section 5.5.2.2)
NA	Espérance de vie des personnes avec comorbidités	En fonction de l'âge, multiplié par un facteur 1, 0,5 ou 0,3	BE, Eurostat. Facteur utilisé pour étudier l'influence d'une espérance de vie réduite en raison des comorbidités

BE: Source spécifique à la Belgique. SG: Syndrome grippal. SPMA: Procédures standardisées d'Analyse de la Mortalité. CBIP: Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique. SHA-RCM: Séjour Hospitaliser Anonyme – Résumé Clinique minimum. NA: Non applicable. IC: Intervalle de confiance.

\* Faisant l'hypothèse que le coût d'un syndrome grippal = coût de la grippe.

\*\* Paramètres qui diffèrent de ceux du modèle dynamique.



## 4. RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE

### 4.1. Vaccination des enfants uniquement

Parmi les 19 options prises en considération pour la vaccination des enfants, le scénario le plus *efficace cliniquement*, à savoir l'administration du TIV aux 6-23 mois et du LAIV aux 2-17 ans avec une couverture élevée (80%), permettrait de prévenir un millier d'hospitalisations (y compris ~400 admissions d'enfants de moins de 5 ans et ~300 admissions de personnes âgées de plus de 64 ans) et une moyenne de 75 décès (dont une soixantaine de décès de personnes âgées de plus de 64 ans) (Tableau 6).

**Tableau 6 – Nombre moyen d'événements liés à la grippe dans tous les groupes d'âge pour une sélection d'options de vaccination, avec une couverture de 80%**

Option de vaccination	Nombre moyen de patients influenza	Nombre moyen de consultations chez un généraliste	Nombre moyen d'hospitalisations (95% IC)	Nombre moyen de QALY perdues	Nombre moyen d'années de vie perdues	Nombre moyen de décès (95% IC)
<b>Situation actuelle<sup>a</sup></b>	412 269	205 313	4002 (2703–5575)	5814	3279	470 (297–676)
<b>TIV &lt;2 ans et LAIV 2-17 ans</b>	314 000	156 454	2965 (1909–4331)	4663	2734	395 (245–580)
<b>TIV &lt;2 ans</b>	403 884	201 233	3825 (2587–5340)	5707	3225	463 (293–666)
<b>LAIV 2-17 ans</b>	321 710	160 224	3110 (2016–4504)	4770	2793	403 (250–591)
<b>LAIV 5-17 ans</b>	355 965	177 362	3366 (2213–4800)	5186	2997	432 (271–626)
<b>LAIV 12-17 ans</b>	380 277	189 293	3778 (2536–5296)	5454	3116	448 (647–282)

a: Situation actuelle telle que prédite par le modèle. Les valeurs diffèrent de celles du Tableau 2 parce que les saisons simulées par le modèle diffèrent de celles qui ont été utilisées pour produire les moyennes du Tableau 2. IC : Intervalle de confiance.



Le Tableau 7 présente les trois options les plus *coût-efficaces*, suivies de l'option la plus efficace du point de vue clinique, avec une couverture plus réaliste de 50% (c.à.d. le taux de couverture atteint aux États-Unis). L'option la plus coût-efficace (en comparaison avec la situation actuelle) est la vaccination LAIV des enfants de 12-17 ans, suivie par la vaccination des 5-17 ans, puis des 2-17 ans. Toutefois, sous nos hypothèses de base – à savoir un déclin rapide de l'immunité, l'administration du vaccin lors d'une consultation chez un généraliste et le prix de détail du vaccin – ces trois options ont un rapport coût-efficacité incrémentiel (ICER) médian compris entre €40 000 et €45 000 par QALY gagnée. Cet ICER est à la fois moins favorable (plus élevé) et plus favorable (moins élevé) que d'autres ICERs estimés dans des études du KCE portant sur des vaccinations récemment introduites en Belgique. À titre d'exemple, l'introduction de la vaccination universelle des enfants par le vaccin antipneumococcique conjugué était estimée à un coût de €10 000 par QALY gagnée avec un schéma 2+1 doses dans l'hypothèse qu'il n'y aurait pas de remplacement.<sup>20</sup> La vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) des jeunes filles de 12 ans a été estimée à €33 000/QALY gagnée pour 3 doses sans coût additionnel d'administration du vaccin, et une dose de rappel administrée tous les 10 ans par les médecins généralistes.<sup>21</sup> À l'inverse, l'ICER de la vaccination antipneumococcique des enfants dans l'hypothèse de remplacement est moins favorable (€45 000/QALY gagnée pour 2+1 doses).<sup>20</sup> L'ICER de la vaccination des enfants contre le rotavirus, du moins de la manière dont elle a été mise en œuvre en Belgique c'est-à-dire avec remboursement partiel sous prescription mais incluse dans le calendrier de vaccination, est estimé à €50 000–68 000/QALY gagnée, selon le vaccin utilisé.<sup>22</sup> L'ICER d'une option spécifique dans ce rapport reste relativement stable lorsque la couverture est augmentée, principalement à cause du coût élevé de la vaccination dans nos hypothèses de base. Toutefois, une réduction des coûts de vaccination dans les options ciblant les enfants pourrait améliorer considérablement le rapport coût-efficacité: une réduction de 25% et de 50% des coûts de vaccination permettrait de réduire ces ICERs moyens à

±€30 000 et €20 000/QALY gagnée respectivement, ce qui en fait des options intéressantes du point de vue coût-efficacité.

D'autres analyses incrémentielles, comparant chaque option de manière incrémentielle par rapport à la meilleure option suivante, suggèrent qu'il est plus efficace de commencer par accroître la couverture dans les groupes plus âgés, avant de l'étendre et de l'accroître progressivement parmi les groupes plus jeunes. En effet, l'hypothèse de base d'une courte durée de l'immunité chez les jeunes enfants (durée moyenne de 1,68 ans) limite l'expansion de l'effet d'immunité de masse par rapport aux enfants plus âgés (qui ont également davantage de contacts sociaux), d'où l'intérêt relatif de vacciner les jeunes enfants plutôt que les enfants plus âgés. Dans toutes les options, la vaccination TIV se révèle plus coût-efficace que la vaccination LAIV (sauf pour les <2 ans, pour lesquels le LAIV n'est pas indiqué).

Sous une hypothèse d'un déclin plus lent de l'immunité (durée moyenne de 6 ans), toutes les options deviennent plus coût-efficaces, et la meilleure option est alors la vaccination TIV des <2 ans, avec un ICER de ±€20 000 par QALY gagnée. Les analyses incrémentielles révèlent que, lorsqu'il n'est possible d'assurer qu'une faible couverture, il est plus efficace de restreindre la vaccination aux enfants les plus jeunes (moins de 2 ans ou moins de 5 ans). Plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées en plus des analyses évoquées ci-avant et portant sur des variations du déclin de l'immunité et des coûts de la vaccination. Tous les résultats ont été obtenus par analyses de sensibilité probabilistes de toutes les variables, à l'exception des paramètres du modèle dynamique à savoir les paramètres fixes et flexibles. Les paramètres les plus déterminants pour les coûts, les QALYs et les ICERs de la plupart des scénarios de vaccination des enfants sont les taux d'hospitalisation ou de létalité, l'efficacité théorique du LAIV (en particulier de la dose unique, car elle concerne un plus grand nombre d'enfants et que l'intervalle de confiance est plus large), la proportion de syndrome grippaux dus à l'influenza, ainsi que les QALYs des patients non hospitalisés.



**Tableau 7 – Rapport coût-efficacité des meilleurs scénarios de vaccination des enfants comparés à la situation actuelle (couverture 50%, médianes)**

Scénario de vaccination	QALY gagnées	Années de vie gagnées	Coût incrémentiel	Coût incrémentiel à 25% de réduction du coût de la vaccination <18 ans	ICER (par QALY gagnée)	ICER à 25% de réduction du coût de la vaccination <18 ans
LAIV 12-17 ans	3589	1532	€150 972 404	€109 179 464	€42 046	€30 411
LAIV 5-17 ans	8274	3537	€366 140 326	€264 834 626	€44 260	€32 014
LAIV 2-17 ans	10 336	4557	€458 330 418	€330 819 568	€44 280	€32 009
TIV <2 ans et LAIV 2-17 ans	11 381	5098	€505 420 856	€364 562 469	€44 415	€32 058

## 4.2. Modification de la couverture vaccinale des adultes uniquement

### 4.2.1. Par groupe d'âge

Parmi les 23 options faisant varier la couverture vaccinale chez les adultes (Tableau 1), le scénario le plus *efficace cliniquement* est la plus grande augmentation de couverture vaccinale de tous les groupes d'âge ≥50 ans. Cette option permettrait d'éviter environ 350 hospitalisations et 60 décès par an en moyenne, mais son ICER est plus élevé que ceux qui ont été estimés pour l'introduction de la vaccination antipneumococcique et du HPV (Tableau 8). Les options présentant le meilleur *rapport coût-efficacité* par rapport à la situation actuelle sont l'augmentation de la couverture des 50-64 ans et/ou des 65 ans et plus, tout en diminuant la couverture des moins de 50 ans, qui ne sont pas actuellement un groupe cible. Ces scénarios seraient intéressants du point de vue du rapport coût-efficacité (ICER inférieur à €25 000/QALY gagnée, voire des économies en soins de santé pour les payeurs), mais au prix d'une hausse de la morbidité parmi

les 18-49 ans. Une option intéressante consiste à conserver la couverture actuelle des jeunes adultes, mais de porter à 75% la couverture de tous les ≥75 ans, pour un ICER de ±€24 000/QALY gagnée. Les scénarios combinant une augmentation de la couverture des ≥65 ans au maintien de la couverture des jeunes adultes produisent un ICER de ±€30 000/QALY gagnée. Dans l'analyse incrémentielle, les options les plus intéressantes sont également la réduction de la couverture des jeunes adultes et l'augmentation de la couverture des seniors (surtout les 50-74 ans).

Si nous faisons l'hypothèse d'un déclin moins rapide de l'immunité, le scénario le plus efficace cliniquement – c.à.d. le maintien de la couverture parmi les 18-49 ans et l'augmentation de celle des adultes de 50 ans et plus – peut également être considéré comme coût-efficace, en comparaison avec d'autres vaccins récemment inclus dans le calendrier vaccinal, avec un ICER médian de €32 834 (95% IC €19 245–53 630 par QALY gagnée). Lorsque parallèlement la couverture des 18-49 ans diminue, son ICER devient plus intéressant, à €17 234).



**Tableau 8 – Rapport coût-efficacité d'une sélection d'options de vaccination des adultes, en comparaison avec la situation actuelle (médianes)\***

Options de vaccination	Coût incrémentiel	QALY gagnées	Années de vie gagnées	ICER (par QALY gagnée)
<b>0% pour les 18-49 ans, 75% pour les 65+ ans</b>	-€29 694 662	314	1103	Économie de coûts (-€44 036)
<b>0% pour les 18-49 ans, +20% pour les 50-64 ans</b>	-€2 727 087	360	557	Économie de coûts (-€6815)
<b>0% pour les 18-49 ans, +10% pour les 50-64 ans, 75% pour les 65-74 ans</b>	€21 452 039	1252	1535	€17 234
<b>0% pour les 18-49 ans, +10% pour les 50-64 ans, 75% pour les 65+ ans</b>	€32 976 563	1728	1984	€19 125
<b>75% pour les 75+ ans</b>	€11 482 177	479	450	€23 688
<b>+20% pour les 50-64 ans, 75% pour les 65+ ans</b>	€222 972 076	5716	4047	€39 053

\* Les options sélectionnées sont celles qui présentent les meilleurs ICERs par rapport à la situation actuelle (<€25 000/QALY gagnée), à l'exception de l'option qui ne semble pas opérationnellement réaliste (à savoir l'augmentation de la couverture des ≥50 ans, sauf pour la tranche 65-74 ans) et l'option la plus efficace (la dernière dans la liste).

#### 4.2.2. Parmi les groupes cibles spécifiques

Dans des analyses séparées (modèles statiques), nous avons également étudié l'impact d'une augmentation de la couverture vaccinale des autres groupes cibles, en particulier les femmes enceintes, le personnel soignant et les personnes avec des comorbidités (Tableau 9).

Une augmentation substantielle de la vaccination des femmes enceintes lors du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse ne permettrait d'éviter qu'une petite trentaine d'hospitalisations et pratiquement aucun décès. Cette intervention présenterait cependant un excellent rapport coût-efficacité comparé à l'absence de vaccination, avec un ICER de <€7000 par QALY gagnée sous notre hypothèse de base sans coût additionnel pour l'administration du vaccin. L'impact de l'ajout du coût d'une consultation chez un généraliste est élevé, mais l'ICER (~€30 000/QALY gagnée) reste relativement intéressant en comparaison avec d'autres vaccins récemment introduits. Le taux de létalité parmi les femmes enceintes, pour lequel

aucun chiffre n'est disponible en Belgique, n'a qu'un impact restreint sur les estimations de l'ICER en comparaison avec l'influence des coûts de la vaccination. Toutefois, si l'on fait l'hypothèse que le taux de létalité et le taux d'hospitalisation sont similaires aux chiffres les plus élevés estimés aux États-Unis durant la pandémie H1N1 de 2009, le rapport coût-efficacité serait substantiellement meilleur (moins de €2000 par QALY gagnée), même avec le coût additionnel d'une consultation chez un généraliste. Même si l'on fait l'hypothèse que la vaccination de la mère ne protège pas du tout son fœtus ou son nouveau-né, la vaccination des femmes enceintes reste très coût-efficace (ICER de ±€10 000/QALY gagnée) sans le coût d'une consultation chez un généraliste. Sous l'hypothèse de l'ajout du coût d'une visite chez un généraliste, cette option devient beaucoup moins intéressante, avec un ICER supérieur à €40 000 par QALY gagnée.

**Tableau 9 – Rapport coût-efficacité de l'augmentation de la couverture des groupes cibles, en comparaison avec la situation actuelle (médianes)**

Options de vaccination	Hospitalisations évitées	Décès évités	Coût incrémentiel	QALY gagnées	ICER (par QALY gagnée)
<b>Femmes enceintes, +50%<sup>a</sup></b>	28,6	0,07	€384 540	58	€6589
<b>Personnel soignant, +15%</b>					
- Sans cas secondaire	3,5	0,07	€709 674	29	€24 102
- Avec 0,4 cas secondaire <sup>b</sup>	7,7–88,4	0,3–25,0	€640 327–€188 271	49–245	€13 114–€732
<b>Personnes avec comorbidités, +20%</b>					
- <15 ans	10,1	0,2	€689 687	31	€22 008
- 15-49 ans	16,9	1,0	€2 476 027	100	€24 768
- 50-64 ans	21,3	4,0	€1 902 263	132	€14 378
- ≥65 ans <sup>c</sup>	155,9	42,4	€2 587 383	518	€4784

a: Sur la base de €0 de coût supplémentaire pour l'administration du vaccin. Hospitalisations: 26 femmes et 2,6 nouveaux nés. Décès: uniquement parmi les femmes. b: Premier chiffre lorsque le cas secondaire est âgé de 50-64 ans et second chiffre lorsqu'il est âgé de ≥75 ans. c: Pas considéré séparément des autres ≥65 ans dans les scénarios, mais fourni à titre d'information.



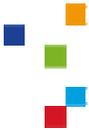
Une augmentation de 15% de la couverture du personnel soignant sans coût additionnel d'administration du vaccin pourrait être une stratégie intéressante en comparaison avec d'autres vaccins récemment introduits, même lorsqu'on fait l'hypothèse que le personnel soignant infecté ne transmet pas la grippe aux patients adultes avec lesquels ils sont en contact (~€24 000/QALY gagnée). De plus, si on fait l'hypothèse que chaque soignant infecté contaminerait de 0,2 à 1 patient ( $\geq 50$  ans), l'ICER chute à €15 000–5000/QALY gagnée. Inversement, si on part du principe que l'administration du vaccin au personnel soignant s'effectue au prix d'une consultation chez le généraliste, l'ICER de l'augmentation de la couverture du personnel soignant reste proche de l'ICER estimé lors de l'introduction du vaccin HPV au calendrier, uniquement dans l'hypothèse où le soignant transmettrait la grippe à un certain nombre de patients (exemple: 0,8 patient de 50-64 ans ou 0,2 patient  $\geq 75$  ans par saison). Outre le coût de l'administration et la transmission aux patients, le taux de létalité des personnes âgées potentiellement infectées par le personnel soignant serait le paramètre le plus déterminant, suivi par l'efficacité du vaccin.

L'augmentation de 20% de la couverture vaccinale parmi les personnes avec des comorbidités est également une option intéressante, avec un ICER se situant dans la plage €4800–25 000/QALY gagnée, même sous l'hypothèse de base que l'administration du vaccin coûterait une consultation chez le généraliste (Tableau 9). Le taux de létalité et l'efficacité du vaccin sont les deux paramètres les plus déterminants dans les estimations de l'ICER. Nous avons pris comme hypothèse de base que l'espérance de vie de ce groupe n'est pas moindre que celle de l'ensemble de la population. Sous l'hypothèse que l'espérance de vie de la population générale est réduite de 50% ou de 70% parmi les personnes avec des comorbidités, l'ICER moyen augmenterait considérablement dans chaque groupe d'âge, tout en restant proche de l'ICER estimé pour l'introduction du vaccin HPV dans le calendrier vaccinal.

### 4.3. Vaccination des enfants et modification de la couverture des adultes

Nous avons également combiné les 19 options parmi les enfants et les 23 options concernant les adultes détaillées ci-dessus et examiné les 437 scénarios combinés. L'option la plus *efficace cliniquement*, à savoir la vaccination de tous les enfants et l'accroissement de la couverture des adultes de 50 ans et plus, permettrait d'éviter environ 1500 hospitalisations et 150 décès, avec une couverture des enfants de 80%. Cette stratégie permettrait donc de réduire de 38% le nombre actuel d'issues graves liées à la grippe, mais avec un ICER relativement élevé, à  $\pm$ €40 000 par QALY gagnée. L'analyse incrémentielle, qui inclut des variations dans la couverture vaccinale des enfants, révèle que le scénario le plus coût-efficace comprend la plus faible couverture des enfants (10-20%), aucune vaccination des jeunes adultes en bonne santé et une augmentation de la couverture vaccinale des 50-64 ans, des  $\geq 65$  ans et des  $\geq 75$  ans (ICER <€20 000/QALY gagnée), ce qui est un scénario très proche de certaines options de vaccination préférées ci-dessus. En tablant sur un déclin plus lent de l'immunité, l'ICER sera plus favorable (<€20 000/QALY gagnée) pour les options offrant le meilleur rapport coût-efficacité.

Nous avons également exploré des scénarios combinés 'enfants et adultes' impliquant une réduction de la couverture des adultes  $\geq 50$  ans, afin d'évaluer le rapport coût-efficacité d'une diminution de la couverture adulte lorsqu'on vaccine les enfants. Une diminution des coûts est obtenue lorsqu'on cesse de vacciner les personnes les plus âgées ( $\geq 85$  ou  $\geq 95$  ans) et/ou les jeunes adultes en bonne santé, tout en vaccinant les enfants  $\geq 5$  ans ou tous les enfants. Un tel scénario générerait un bénéfice global net (quoique restreint) en termes de QALY, mais serait assorti de pertes en années de vie notamment parmi la population âgée, ce qui au final serait préjudiciable. Bien que l'optimisation des QALYs soit le fondement même des analyses du rapport coût-efficacité, de telles conséquences sur les seniors peuvent être considérées comme non éthiques.



## 5. DISCUSSION

Cette étude a récolté et analysé une large série de données belges et développé des outils de modélisation sophistiqués, qui ont été appliqués à un très grand nombre d'options de vaccination. Plusieurs obstacles empêchent toutefois la formulation de recommandations simples, claires et spécifiques à l'attention des décideurs dans le domaine des politiques vaccinales. Premièrement, comme il existe de multiples stratégies possibles d'organisation de la vaccination des enfants contre la grippe saisonnière, nous avons dû modéliser un grand nombre de cibles (tranches d'âge) et d'options de couverture vaccinale (5667 options ont été examinées), qui ont été multipliées par les différentes hypothèses relatives au coût de l'administration du vaccin. Deuxièmement, de nombreuses incertitudes persistent sur le virus de l'influenza, son interaction avec le système immunitaire et sa variabilité de saison en saison, ce qui rend toute prédiction des futures saisons également incertaine. Cependant, ces prédictions ont davantage de chances d'être fiables si elles portent sur une plus longue période. Troisièmement, les formes cliniques liées à l'influenza ne sont pas très spécifiques, ce qui peut mener à des diagnostics erronés. En conséquence, toute estimation des conséquences de l'influenza implique un degré substantiel d'incertitude en termes de nombre de cas, décès, coût des soins de santé et qualité de vie liée à la santé. Et enfin, la vitesse de déclin de l'immunité conférée par le vaccin ou par l'infection naturelle est méconnue.

Cependant, cette étude approfondie permet de tirer un certain nombre de conclusions générales pour aider à la prise de décision. Les résultats révèlent en effet qu'un grand nombre d'options de vaccination des enfants et des adultes peuvent être considérés comme présentant un rapport coût-efficacité favorable.

### 5.1. Vaccination des enfants

Si on prend comme hypothèse que les vaccins sont administrés par les médecins généralistes (scénario de base) et sont achetés au prix de vente au détail actuel, la vaccination des enfants n'induirait pas d'économie de coûts et a peu de chances d'être considérée très coût-efficace. En effet, les options les plus favorables présentent un ICER de  $\pm\text{€}40\,000$  per QALY gagnée, soit un rapport coût-efficacité moins positif que les ICERs estimés

pour l'introduction dans le calendrier des vaccins antipneumococciques et HPV. Une des observations intéressantes de l'étude révèle que le rapport coût-efficacité dépend très peu du taux de couverture vaccinale.

Par contre, l'intérêt du programme dépend de deux variables cruciales: le coût de la vaccination par dose et la durée de l'immunité. Premièrement, la vaccination des enfants deviendrait plus intéressante si le coût de la vaccination pouvait être réduit de 25-75%, ce qui a été exploré dans nos analyses, par exemple en administrant le vaccin par les services de santé scolaire et l'Office National de l'Enfance et en réduisant le prix des vaccins via des achats en grande quantité. Il est évident que tout effort visant à réduire le coût de la vaccination aurait un impact très bénéfique sur le programme, et les gestionnaires des programmes de vaccination devraient étudier les meilleures manières d'organiser la vaccination des enfants contre la grippe saisonnière en Belgique. Deuxièmement, la vitesse de déclin de l'immunité est importante pour deux raisons. Elle a d'une part un impact considérable sur le rapport coût-efficacité incrémentiel en soi, dans la mesure où plus la durée de l'immunité conférée par le vaccin est courte, plus le rapport coût-efficacité est mauvais (élevé). Elle a d'autre part un impact sur la priorisation des stratégies: plus le déclin est rapide, plus il est recommandé de vacciner d'abord les enfants les plus âgés, puis seulement les plus jeunes, par tranches d'âge décroissantes. À l'inverse, sous l'hypothèse d'un déclin lent (6 ans, par exemple), la vaccination des plus jeunes enfants est l'option offrant le meilleur rapport coût-efficacité, suivie par la vaccination des enfants plus âgés de moins de 18 ans. Dans cette étude, nous avons choisi un déclin rapide dans notre analyse principale, parce que ce paramètre a été estimé (et non pris comme hypothèse) en appliquant le modèle aux données belges. Un déclin rapide est également plus conforme aux données récentes d'efficacité vaccinale pour toute souche, alors que l'immunité de 6 ans est basée sur la souche en circulation. Sur cette base, nous avons découvert que la vaccination des enfants plus âgés (5-17 ans) est marginalement préférable à la vaccination des plus jeunes.

Nos analyses révèlent aussi systématiquement que le LAIV offre un meilleur rapport coût-efficacité que le TIV, sous notre hypothèse de parité des prix. Cela s'explique par l'efficacité vaccinale plus élevée et plus stable du LAIV par rapport au TIV, quelles que soient les saisons, et pour les mêmes groupes d'âge. Le LAIV n'étant pas encore disponible en Belgique,



son prix (et si les prix des deux types de vaccin seront similaires) n'est toujours pas connu. Au Royaume-Uni, le prix sur le marché privé (sans appel d'offres) du LAIV est supérieur à celui du TIV (respectivement £14 et ±£5) et les prix obtenus suite à appel d'offres ne sont pas connus.

Une conclusion très importante de notre étude est que la vaccination des enfants ne peut remplacer la vaccination des adultes. Bien que la vaccination des enfants génère un certain degré d'immunité de masse (surtout lorsqu'on table sur un déclin lent de l'immunité), elle ne suffirait pas à remplacer la vaccination des adultes. Même un scénario de couverture vaccinale très élevée des enfants dans un groupe d'âge très large – par exemple 80% de tous les enfants de 6 mois à 18 ans – ne permettrait pas de prévenir plus de 300 hospitalisations et 70 décès additionnels parmi la population de 65 ans et plus. À l'inverse, une soixantaine de décès et 350 hospitalisations seraient évités en augmentant la couverture vaccinale des adultes de 50 ans et plus. Dans le même registre, une réduction de la couverture des groupes d'adultes (telle que la suppression de la vaccination des 18-49 ans et des plus de 85 ans tout en introduisant la vaccination des enfants), permettrait de réaliser une économie nette sans perte en termes de QALY, mais ce scénario entraînerait une mortalité accrue parmi les seniors et une perte en années de vies par rapport à la situation actuelle. Pour des raisons éthiques, cette solution ne devrait donc pas être considérée comme acceptable.

L'étude sur laquelle est fondée la décision britannique d'instaurer la vaccination généralisée des enfants révèle que cette vaccination offre un rapport coût-efficacité très favorable (<£506/QALY gagnée) et que la vaccination des enfants de 2 à 4 ans permet même de réaliser des économies de coûts.<sup>23</sup> Cette étude britannique est basée sur un modèle de transmission dynamique structuré de manière similaire au nôtre (Vynnycky et al) et les différences de résultats peuvent paraître étonnantes. Bien que ces divergences puissent toujours s'expliquer par des différences entre les systèmes de soins de santé et de contact social, nous avons découvert que de nombreux paramètres choisis par l'étude britannique étaient très optimistes, tandis que notre étude a retenu des paramètres plus conservateurs, tout en tenant compte dans une large mesure du degré d'incertitude inhérent au modèle et au choix des paramètres (voir ci-dessous). Cependant, plusieurs observations d'ordre général de notre étude sont semblables à celles d'autres études de modélisation ou de

rapport coût-efficacité. Ainsi, Vynnycky et al ont également constaté que la réduction de l'incidence prédite suite à la vaccination diminue légèrement lorsque la protection contre la souche circulante décline.<sup>18</sup> Weycker (États-Unis) a également montré qu'une couverture vaccinale relativement faible peut générer des bénéfices majeurs en termes de santé publique.<sup>10</sup>

#### **Comparaison des paramètres clés entre l'étude britannique et notre analyse**

- Toutes les estimations d'efficacité sont supérieures en Grande-Bretagne (50-75% pour le TIV), sans incertitude et constantes d'une saison à l'autre.
- Le recul de qualité de vie imputable à la grippe est trois fois plus élevé dans l'étude britannique que nos estimations basées sur la littérature.
- Le coût des soins ambulatoires (£80 ou €93) est supérieur de 46% en Grande-Bretagne par rapport à l'estimation la plus élevée de notre étude de coûts.
- L'hypothèse de prix d'achat du vaccin est 42% inférieure en Grande-Bretagne par rapport à l'estimation de notre hypothèse de base.
- Le déclin de l'immunité a été considéré comme étant beaucoup plus lent, à un taux de 1/6 et 1/12 ans pour une souche circulante au Royaume-Uni.

Pour ce qui concerne la mise en œuvre, la vaccination de groupes d'âge actuellement moins ciblées par les autres vaccins de routine, tels que les enfants >2 ans en bonne santé, représente un défi considérable qui requiert des changements organisationnels impliquant de multiples intervenants. Premièrement, la vaccination des enfants via les consultations requiert une motivation de la part des parents, ainsi que du temps et des coûts supplémentaires. Une étude américaine estime que 60-80% des enfants de 5 à 8 ans nécessiterait 2 consultations supplémentaires non planifiées auprès d'un généraliste durant la première année pour être totalement vaccinés, et que 20% d'entre eux devraient se soumettre à une consultation additionnelle, même si chaque consultation est mise à profit pour administrer le vaccin.<sup>24,25</sup> Les auteurs indiquent que les programmes de vaccination via les services scolaires pourraient représenter la stratégie la plus efficace pour les enfants en âge scolaire.

En Belgique, les services existants – tels que les cliniques de l'Office National de l'Enfance (ONE) et les services de santé scolaire – ont fait la preuve de leur efficacité pour vacciner les enfants en âge (pré)scolaire. Cependant l'administration d'un vaccin annuel contre la grippe à des cohortes entières d'enfants alourdirait considérablement leur charge de travail actuelle et entraînerait des coûts additionnels et des défis en matière d'organisation.

### 5.2. Modifier la couverture adulte, avec ou sans vaccination des enfants

Les stratégies de vaccination des adultes dont le rapport coût-efficacité est le plus favorable consistent à augmenter la couverture vaccinale de différents groupes d'âge  $\geq 50$  ans, tout en réduisant ou même cessant la vaccination des jeunes adultes de 18-49 ans en bonne santé. Bien que ces scénarios génèrent de bons ICERs inférieurs à €20 000/QALY gagnée, ils sont préjudiciables pour les jeunes adultes, en induisant une morbidité accrue dans cette population. La meilleure option suivante en termes de rapport coût-efficacité consiste à conserver la couverture actuelle des jeunes adultes, et d'augmenter la couverture vaccinale (pour atteindre 75%) des groupes 75 ans et plus (ICER =  $\pm$ €20 000/QALY gagnée). Des économies pourraient être réalisées en cessant de vacciner les seniors très âgés ( $\geq 85$ -95 ans) et/ou les jeunes adultes en bonne santé, et en affectant ces ressources à la vaccination des enfants. Mais à nouveau, des années de vie seraient perdues, ce qui en fait des options non éthiques et préjudiciables.

L'intervention la plus efficace consisterait à vacciner tous les enfants et à accroître la couverture vaccinale de tous les adultes de 50 ans et plus. À un taux de couverture de 80% parmi les enfants, cette intervention permettrait de réduire de 40% environ le nombre d'hospitalisations et de décès dus à la grippe, mais elle n'aurait un rapport coût-efficacité favorable que sous l'hypothèse d'un déclin plus lent de l'immunité et/ou d'un prix de vaccination substantiellement inférieur.

Nous avons également montré que la vaccination des femmes enceintes, du personnel soignant et des personnes avec des comorbidités peut être considérée comme étant relativement bénéfique en termes de rapport coût-efficacité, plus particulièrement – mais pas nécessairement – si les coûts additionnels d'administration du vaccin restent faibles.

### 5.3. Limitations de l'étude

Bien que le recours à un modèle ne permette pas de prévoir avec certitude ce qui se passerait en réalité, les modèles présentés ici ont été conçus pour tenir compte autant que possible des diverses incertitudes.

Une des principales limitations de l'étude est le fait que les données disponibles ne nous ont pas permis de modéliser la grippe A (la plus commune en Belgique) distinctement de la grippe B (beaucoup plus rare dans notre pays). L'ensemble des souches d'influenza a donc été modélisée comme s'il s'agissait d'une seule souche générique. Nous avons toutefois permis à différents paramètres de varier par saison, afin de prendre en compte une partie de la variabilité du virus. L'impact de cette limitation sur les résultats et conclusions devrait donc être mineur.

En raison des formes cliniques non spécifiques de la grippe, nous avons dû utiliser des analyses de régression pour estimer les proportions d'hospitalisations et de décès qui sont imputables à l'influenza, à partir des hospitalisations codées comme pneumonie et grippe. Cette méthode peut sous-estimer les hospitalisations et décès, car certaines hospitalisations peuvent avoir été encodées comme étant causées par d'autres complications de la grippe. Bien que nous ayons également effectué des analyses de régression basées sur des codes d'admission moins spécifiques, les résultats étaient peu significatifs. Les proportions estimées par cette analyse sont inférieures à celles obtenues dans certains autres pays, probablement en raison de différences dans les systèmes de bases de données, les procédures d'hospitalisation et la circulation saisonnière du virus. Cependant, les taux d'hospitalisation et de décès étaient proches de ceux estimés par d'autres études lorsqu'elles utilisaient des paramètres similaires et portaient sur des saisons similaires.

Parmi les autres limitations, citons le fait que nous avons dû modéliser un large éventail de scénarios possibles, menant à un nombre excessif d'options à prioriser, certaines d'entre elles n'étant peut-être pas réalistes. Il est clair qu'une analyse plus spécifique pourra être menée, et des conclusions plus précises pourront être tirées, lorsque des informations plus spécifiques seront disponibles quant aux coûts de la vaccination et aux options de mise en œuvre en Belgique.

Il convient de noter que nous n'avons pas tenu compte dans notre analyse du coût indirect lié à la perte de productivité des patients adultes malades



et des parents d'enfants malades, car les recommandations du KCE préconisent d'adopter la perspective du payeur des soins de santé dans le scénario de base. Si le coût induit par les pertes de productivité était pris en compte, il est plus que probable que toutes les options deviendraient plus intéressantes, jusqu'au point de présenter un bénéfice net.

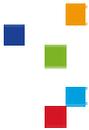
Dans les analyses concernant les femmes enceintes et le personnel soignant, nous avons évalué l'impact de différentes hypothèses liées aux infections secondaires des nouveau-nés et des autres patients, mais sans disposer de données suffisantes pour quantifier de manière fiable le degré d'incertitude. Nous montrons néanmoins la relative robustesse des conclusions principales, et ce suivant diverses hypothèses.

#### 5.4. Perspectives futures

Les analyses contenues dans le présent rapport, bien qu'elles se concentrent sur les actuels vaccins trivalents autorisés, sont tout aussi valables pour les futurs vaccins quadrivalents. La seule différence prévisible réside dans une efficacité marginalement supérieure (en moyenne) des vaccins quadrivalents par rapport aux vaccins trivalents en ce qui concerne l'ensemble des souches d'influenza. L'impact sur le choix de stratégies optimales et sur l'estimation des ICERs moyens serait très faible. À titre d'exemple et en partant de l'hypothèse selon laquelle un vaccin LAIV quadrivalent est disponible au même prix et présente une efficacité de 10% plus élevée (par rapport au LAIV trivalent de l'étude actuelle), l'ICER moyen de la vaccination des enfants de 2-17 ans par rapport à la situation actuelle serait de €38 845 (95% IC €24 882–60 567) par QALY gagnée contre €44 280 actuellement (Tableau 7). Cela suggère également que les options de vaccination quadrivalente devraient avoir un coût similaire aux options trivalentes que nous avons modélisées.

Pour ce qui concerne l'agenda de la recherche, il existe un besoin réel de vaccin efficace pour les enfants de moins de 2 ans. L'efficacité du TIV est plus faible chez les enfants que chez les adultes, et varie d'une saison à l'autre. Bien que le LAIV ait fait la preuve d'une très haute efficacité dans ce groupe d'âge dans plusieurs essais cliniques, il n'est pas indiqué pour ce groupe (en raison d'un excès de problèmes respiratoires après vaccination observé lors d'essais cliniques). Or, les enfants de moins de deux ans présentent la plus haute morbidité (ensemble avec les seniors) et doivent être protégés efficacement contre la grippe.

Toute décision relative aux stratégies de vaccination doit prendre en compte le fait que le virus de la grippe est une cible mouvante, et que la variabilité des saisons grippales rend impossible toute prédiction précise et certaine de l'impact des stratégies de prévention. Il est donc essentiel de suivre l'impact à long terme des changements apportés à la vaccination des groupes cibles.



## 6. CONCLUSIONS

La présente étude révèle que la vaccination des enfants contre la grippe saisonnière peut engendrer un certain niveau de protection indirecte d'autres groupes d'âge, mais que son impact n'est pas suffisant pour remplacer la vaccination des adultes à risques, même si une couverture vaccinale élevée peut être atteinte.

La vaccination universelle des enfants contre la grippe pourrait être considérée coût-efficace, par rapport à d'autres interventions, si le coût de la vaccination pouvait être réduit de 25% au moins. Bien que le Royaume-Uni ait l'intention de mettre en place la vaccination des enfants en âge scolaire, cette décision est basée sur des paramètres et hypothèses beaucoup plus optimistes que les nôtres. Les paramètres que nous avons choisis sont fondés sur les meilleures données belges que nous ayons pu trouver et utiliser et, lorsque de telles données n'étaient pas disponibles, nous nous sommes efforcés de choisir les meilleures estimations possibles dans la littérature internationale. Lorsqu'on compare les paramètres finalement retenus avec ceux utilisés dans les études antérieures, il apparaît que nos choix sont relativement conservateurs.

La vaccination des femmes enceintes, du personnel soignant et des personnes avec des comorbidités offre un rapport coût-efficacité similaire à celui des vaccins récemment introduits, à la condition que l'administration du vaccin puisse se faire sans coût additionnel. Même dans l'hypothèse où cette vaccination requerrait une consultation supplémentaire, ces options pourraient être intéressantes en retenant des hypothèses plus favorables de protection indirecte (des mères vers les nouveaux-nés et du personnel soignant vers les patients) ou de taux de létalité. Les scénarios de vaccination des adultes présentant le meilleur rapport coût-efficacité incluent la suppression de la vaccination des jeunes adultes, ce qui aurait un effet préjudiciable sur ce groupe. L'augmentation de la couverture vaccinale des seniors de 75 ans et plus, tout en conservant la couverture des autres tranches d'âge, se positionne en ordre très utile dans le classement des stratégies.

L'amélioration de la couverture vaccinale de tous les adultes de 50 ans et plus permettrait d'éviter près de 350 hospitalisations et 60 décès en moyenne par année, mais elle entraînerait un coût élevé car il s'agit d'un très grand groupe. Cette option pourrait être coût-efficace si elle s'assortit

en parallèle d'une réduction de la vaccination des jeunes adultes en bonne santé (18-49 ans).

Le scénario le plus efficace cliniquement, à savoir la vaccination de 80% des enfants et l'augmentation de la couverture de tous les adultes de 50 ans et plus, permettrait d'éviter environ 40% des hospitalisations et décès liés à la grippe. Ce scénario ne présente toutefois un rapport coût-efficacité favorable que sous l'hypothèse d'un déclin plus lent de l'immunité et/ou un coût de vaccination substantiellement inférieur.

Ces recommandations s'appliquent également dans leur ensemble aux futurs vaccins quadrivalents, dans la mesure où le gain d'efficacité qu'ils induisent ne pourrait avoir un impact majeur sur le rapport coût-efficacité des stratégies de vaccination.

Il est essentiel que l'impact à long terme de toute modification de la vaccination des groupes cibles soit suivi, et ce avec une surveillance sur plusieurs saisons après la mise en œuvre de ces modifications.



## ■ RÉFÉRENCES

1. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(47):461-76.
2. Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Levy-Bruhl D, Ferro A, Tridente G, et al. National seasonal influenza vaccination survey in Europe, 2008. *Euro Surveill.* 2008;13(43).
3. Mereckiene J, Cotter S, D'Ancona F, Giambi C, Nicoll A, Levy-Bruhl D, et al. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008-2009. *Euro Surveill.* 2010;15(44).
4. Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Zycinska K, Miskiewicz K, Szenborn L, Wardyn K. Influenza immunization rates in children and teenagers in Polish cities: conclusions from the 2009/2010 season. *Crossroads between Innate and Adaptive Immunity* lii. 2013;755:243-9.
5. Murphy H. Vaccinating healthy children against flu is cost effective, says committee. *BMJ.* 2012;344:e3876.
6. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Minute of the meeting on Wednesday 13 June 2012. London: 2012. Available from: <http://media.dh.gov.uk/network/261/files/2012/07/JCVI-minutes-13-June-2012-revised.pdf>
7. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Hinrichsen VL, Meltzer MI, Molinari NA, et al. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerging Infectious Diseases.* 2006;12(10):1548-58.
8. Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(RR-6):1-54.
9. Monto AS, Koopman JS, Longini IM. Tecumseh Study of Illness.13. Influenza Infection and Disease, 1976-1981. *American Journal of Epidemiology.* 1985;121(6):811-22.
10. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, Longini IM, Jr., Nizam A, Ciuryla V, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine.* 2005;23(10):1284-93.



11. Esposito S, Marchisio P, Bosis S, Lambertini L, Claut L, Faelli N, et al. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. *Vaccine*. 2006;24(5):629-35.
12. Loeb M, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJ, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303(10):943-50.
13. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine*. 2005;23(13):1540-8.
14. Schmier J, Li S, King JC, Jr., Nichol K, Mahadevia PJ. Benefits and costs of immunizing children against influenza at school: an economic analysis based on a large-cluster controlled clinical trial. *Health Aff (Millwood)*. 2008;27(2):w96-104.
15. King JC, Jr., Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2523-32.
16. Glezen WP, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Piedra PA. Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(11):1626-33.
17. Hanquet G, Jonckheer P, Vlayen J, Vrijens F, Thiry N, Beutels P. Seasonal influenza vaccination : priority target groups – Part I. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011. KCE Reports 162C.
18. Vynnycky E, Pitman R, Siddiqui R, Gay N, Edmunds WJ. Estimating the impact of childhood influenza vaccination programmes in England and Wales. *Vaccine*. 2008;26(41):5321-30.
19. Cleemput I, Neyt M, Van De Sande S, Thiry N. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) . KCE Reports 183C. 2012.
20. Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006 22/06/2006. KCE Reports 33C (D/2006/10.273/54) Available from: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/d20061027354.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20061027354.pdf)
21. Thiry N, Lambert M-L, Cleemput I, Huybrechts M, Neyt M, Hulstaert F, et al. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Cancer in Belgium: Health Technology Assessment. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007 17/10/2007. KCE Reports 64C (D/2007/10.273/43) Available from: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/d20071027343.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20071027343.pdf)
22. Bilcke J, Beutels P, De Smet F, Hanquet G, Van Ranst M, Van Damme P. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of Belgian infants. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007 27/06/2007. KCE Reports 54C (D2007/10.273/11) Available from: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/d20071027311.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20071027311.pdf)
23. Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine*. 2013;31(6):927-42.
24. Fiore AE, Epperson S, Perrotta D, Bernstein H, Neuzil K. Expanding the recommendations for annual influenza vaccination to school-age children in the United States. *Pediatrics*. 2012;129 Suppl 2:S54-62.
25. Rand C, Szilagyi P, Yoo B, Auinger P, Albertin C, Coleman MS. Additional visit burden for universal influenza vaccination of US school-aged children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(11):1048-55.



## ■ RECOMMANDATIONS<sup>b</sup>

### Aux autorités compétentes :

- La vaccination des enfants contre la grippe saisonnière peut être aussi coût-efficace que d'autres vaccinations récemment introduites dans le calendrier vaccinal (tels le vaccin conjugué contre le pneumocoque et celui contre le papillomavirus humain), pour autant que les coûts de vaccination soient réduits d'au moins 25%. Cela signifie que, si la vaccination des enfants contre la grippe est mise en place, elle devrait être organisée à travers par exemple les services de santé scolaire et que le prix du vaccin devrait être diminué jusqu'à un niveau acceptable.
- La vaccination des enfants contre la grippe ne pourrait pas remplacer la vaccination des adultes à risque, vu que la vaccination des enfants ne procure qu'une protection indirecte limitée aux autres groupes d'âge.
- Si la vaccination des enfants contre la grippe est introduite, le vaccin LAIV devrait être préféré au TIV, pour autant que son prix soit similaire ou inférieur à celui du TIV.
- La vaccination des groupes cibles suivants devrait être maintenue et renforcée car elle présente un rapport coût-efficacité favorable: les personnes de plus de 75 ans, les femmes enceintes, les travailleurs des soins de santé et les personnes souffrant d'une affection chronique sous-jacente.
- L'amélioration de la vaccination de tous les adultes de 50 ans et plus pourrait réduire le nombre d'hospitalisations et décès liés à la grippe de manière substantielle, mais entraînerait un coût élevé car il s'agit d'un très grand groupe. Lorsqu'on considère le rapport coût-efficacité, une réduction en parallèle de la vaccination des jeunes adultes en bonne santé (18-49 ans) serait conseillée.
- L'impact à long terme de tout changement de vaccination des groupes cibles devrait être suivi car le virus grippal est une cible mouvante.
- Ces conclusions sont en général également valables pour les vaccins quadrivalents qui seront bientôt disponibles, étant donné que l'amélioration que l'on peut en attendre en terme d'efficacité n'aurait qu'un impact limité sur le rapport coût-efficacité des stratégies de vaccination.

<sup>b</sup> Le KCE reste seul responsable des recommandations.

**Agenda de recherche :**

- **De nouveaux vaccins anti-grippaux ou de nouvelles indications pour les vaccins existants sont nécessaires afin de protéger les jeunes enfants de moins de deux ans, étant donné que leur taux d'hospitalisation est le plus élevé et que le très efficace vaccin LAIV n'est actuellement pas indiqué pour cet âge.**



