
8

Évaluation clinique de l'efficacité vaccinale

Généralités

L'utilisation du vaccin dans une population ou sous-population peut être vue comme la mise en place d'une intervention destinée à lutter contre une maladie infectieuse. Évaluer l'efficacité vaccinale revient à évaluer l'effet de cette intervention sur la maladie en question. La vaccination a des effets à deux niveaux : d'une part au niveau de l'individu en le protégeant contre l'infection, et d'autre part au niveau de la communauté (le nombre de sujets infectés dans la population est plus faible - puisqu'une partie est vaccinée - ce qui entraîne une diminution de la probabilité de contact avec un sujet infecté chez les vaccinés mais aussi chez les non vaccinés).

Halloran et coll. (1991) proposent une classification des différents effets d'une telle intervention.

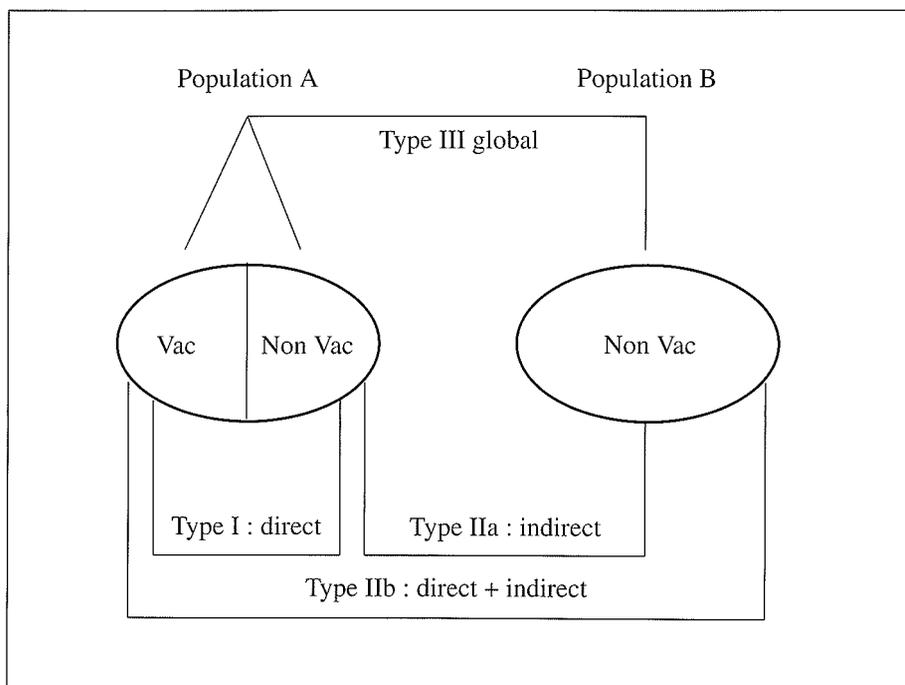
- Effet direct : réduction de la maladie chez les sujets bénéficiant de l'intervention (vaccinés) par rapport à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente, mais dans laquelle l'exposition à l'infection serait identique.
- Effet indirect : réduction de la maladie chez les sujets ne bénéficiant pas de l'intervention (non vaccinés) comparée à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente. Cet item mesure le bénéfice attendu chez les sujets non vaccinés en termes de réduction de l'exposition à l'infection consécutive à la vaccination d'une partie de la population.
- Effet total : réduction de la maladie chez les sujets recevant l'intervention (vaccinés) par rapport à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente (et donc l'exposition à l'infection différente).
- Effet global : réduction de la maladie en moyenne chez les individus parmi lesquels une partie est vaccinée comparativement à une population identique dans laquelle aucune vaccination ne serait effectuée (correspond

à une moyenne pondérée de la réduction d'incidence chez les vaccinés et chez les non vaccinés).

En réponse à cette classification, les auteurs définissent quatre types d'études (cf. Figure 8-1).

- Les études de type I sont les plus communément pratiquées : dans une même population, on compare des vaccinés à des non vaccinés.
- Les études de type IIa évaluent l'effet indirect seul : on compare les taux d'attaque chez les non vaccinés dans une population soumise à l'intervention, par rapport à une population non soumise à l'intervention.
- Les études de type IIb évaluent l'effet direct et indirect chez les sujets vaccinés de la population A comparés à une population de sujets non vaccinés.
- Enfin, les études de type III mesurent l'effet attendu d'un programme de santé publique en termes de réduction d'impact de la maladie chez les vaccinés (effet direct + indirect) et non vaccinés (effet indirect seul).

Les auteurs rappellent qu'il est important de prendre en compte ces différents schémas méthodologiques pour procéder à une évaluation complète de l'effet de l'intervention.



SOURCE : HALLORAN M.E. et coll., 1991

82 **Figure 8-1 - Les différents types d'études d'après Halloran**

Différents modèles, différentes enquêtes, différents estimateurs...

Modèles

L'efficacité vaccinale est définie selon l'expression suivante (Orenstein et coll., 1988 - O'Neill, 1988) : $VE = 1 - AR_v/AR_u$ où AR_v représente le taux d'attaque chez les sujets vaccinés et AR_u le taux d'attaque chez les non vaccinés.

Halloran et coll. (1992) reprennent les différents cas de figures pour l'estimation de l'efficacité vaccinale. On peut rappeler que le terme anglo-saxon d'*efficacy*, utilisé couramment, représente l'efficacité mesurée dans les essais prospectifs contrôlés, alors que *effectiveness* représente l'efficacité mesurée dans les études d'observation. Dans cet article, différentes variantes de l'estimateur de l'efficacité vaccinale sont proposées, notamment l'estimateur de la méthode du screening $VE = (p-c)/p(1-c)$ où p est le taux de couverture vaccinale dans la population, et c le pourcentage de cas vaccinés.

Un autre modèle de l'efficacité vaccinale est $VE = 1 - B_v/B_u$ avec B_v/B_u probabilité relative de contracter la maladie après un contact avec un individu infectieux.

Enquêtes et estimations

Deux types d'enquêtes épidémiologiques pour mesurer l'efficacité vaccinale peuvent être envisagés :

- les enquêtes de cohorte : N_1 sujets sont vaccinés, N_2 sujets sont non vaccinés, « x cas » sont observés durant une période T parmi les vaccinés, « y » parmi les non-vaccinés. L'efficacité vaccinale est estimée par la formule : $VE = 1 - (x/N_1)/(y/N_2)$;
- les enquêtes cas-témoins : on dresse le tableau suivant

	cas	témoïn
vaccinés	a	b
non-vaccinés	c	d

et $VE = 1 - (ad/bc)$ où ad/bc représente l'odd-ratio, estimation du « risque relatif » - ici inférieur à 1 - d'infection chez les sujets exposés au vaccin. Les détails pour les calculs d'intervalle de confiance et du nombre de sujets nécessaires pour une précision désirée dans les deux cas sont donnés dans l'article de O'Neill (1988) mais ne seront pas développés ici.

Biais en évaluation de l'efficacité vaccinale (non spécifique de la grippe)

Orenstein et coll. (1988) étudient les différents facteurs de variation de l'efficacité vaccinale pouvant biaiser son évaluation.

L'efficacité vaccinale varie en fonction de la sensibilité et de la spécificité de la définition des cas, du système de report des cas, de la mémoire du statut vaccinal, des différences d'exposition au risque entre vaccinés et non vaccinés, de l'existence de maladie antérieure à la vaccination, etc.

En transposant au vaccin antigrippal ces remarques d'ordre général, on peut retenir que :

- lorsque le diagnostic clinique est peu spécifique et de sensibilité faible (ce qui est le cas pour la grippe), l'estimation de VE est biaisée vers le bas (par exemple, si du VRS circule en même temps que le virus grippal, on n'observera pas de réduction des cas chez les vaccinés atteints de VRS et donc le taux d'attaque par affection respiratoire chez les vaccinés sera « faussement » élevé).

- un biais peut exister si les sujets vaccinés « sur-déclarent » la maladie par rapport aux non vaccinés (ce qui est fréquemment le cas).

- biais d'interrogatoire : le sujet vacciné oublie qu'il a été vacciné lorsqu'il est malade. Ce biais intervient probablement très peu pour le vaccin annuel antigrippal, mais comment considérer une vaccination effectuée deux ans auparavant ?

- pour les différences d'exposition : les sujets vaccinés sont a priori plus exposés (et c'est pour cela qu'on les vaccine) mais, à l'inverse, dans une communauté où tous sont vaccinés, l'exposition à l'infection est beaucoup plus faible que dans la population générale. Ce biais est typiquement pris en compte - et il ne s'agit d'ailleurs plus d'un biais - si l'on mesure les effets indirects de la vaccination (cf. supra).

- l'existence d'une infection grippale dans les années précédant la vaccination peut biaiser l'efficacité vaccinale si la pratique du vaccin est liée à cette infection passée (un sujet qui a déjà eu la grippe se vaccinera peut-être plus pour ne pas la re-contracter, ou inversement ne se fera pas vacciner, pensant être protégé...).

Et cette liste n'est pas limitative...

Population non aléatoire

On entend par population non aléatoire une population dans laquelle l'exposition au risque d'infection varie en fonction d'un certain nombre de paramètres (taux de couverture vaccinale, âge, mode de vie,...).

Dans ce cas, tout ce qui est exposé précédemment n'est plus applicable « tel quel ». Il existe une littérature abondante sur le sujet et les conditions de l'évaluation de l'efficacité vaccinale sont sensiblement différentes. On peut néanmoins retenir que l'hypothèse a priori d'une distribution aléatoire des vaccinés et des non-vaccinés, lorsque tel n'est pas le cas en réalité, sous-estime dans la plupart des cas la valeur réelle de l'efficacité vaccinale (exposition au risque plus faible chez les non vaccinés) (Halloran et coll., 1991 - Fine et coll., 1994).

BIBLIOGRAPHIE

- FINE PEM, ZELL ER. Outbreaks in highly vaccinated populations : implications for studies of vaccine performance. *Am J Epidemiol.* 1994. **139**. 77-90.
- HALLORAN ME, HABER M, LONGINI IM. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol.* 1991. **133**. 323-331.
- HALLORAN ME, HABER M, LONGINI IM. Interpretation and estimation of vaccine efficacy under heterogeneity. *Am J Epidemiol.* 1992. **136**. 328-343.
- HALLORAN ME, STRUCHINER CJ. Study design for dependent happenings. *Epidemiology.* 1991. **2**. 331 -338.
- O'NEILL RT. On sample sizes to estimate the protective efficacy of a vaccine. *Statistics in Medicine.* 1988. **7**. 1279-1288.
- ORENSTEIN WA, BERNIER RH, HINMAN AR. Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol.Rev.* 1988. **10**. 212-241.