6

Analyse économique

La vaccination est souvent citée comme un outil de prévention doté d'un excellent rapport coût-efficacité (Willems et Sanders, 1981 ; World Bank, 1993). Ce point de vue pourrait rapidement évoluer du fait des innovations technologiques, des progrès constants de la génétique et des techniques d'ingénierie qui vont accélérer le développement des vaccins (Brown, 1996), mais également induire une augmentation de leur coût. L'ampleur du marché mondial du vaccin, estimé à 6 milliards d'ECU, dont 50 % aux mains de sociétés nord-américaines et 28 % de sociétés européennes (Schwanig et coll., 1996), constitue un aspect important de l'enjeu économique lié à la vaccination.

L'évaluation médico-économique doit faire partie des éléments décisionnels conduisant à l'adoption de nouveaux vaccins dans le calendrier vaccinal au même titre que le contexte épidémiologique, l'organisation du dispositif de soins et la vaccinovigilance (Creese, 1986). Elle permet d'explicitier les différentes composantes, d'identifier clairement les données manquantes, et en pratique de justifier et d'orienter un programme de vaccination (Koplan, 1985). L'émergence de nouvelles maladies liées à l'évolution de notre environnement et de nos conditions de vie, la volonté de réduire les effets secondaires des vaccins, l'arrivée de nouveaux vaccins contre des maladies à faible incidence dans nos pays, la montée en force des dispositifs de surveillance et de contrôle de qualité, la qualité et la sophistication des campagnes de promotion pour convaincre des consommateurs exigeant une sécurité maximale sont autant de facteurs susceptibles de rendre l'évaluation économique indispensable (Demicheli et Jefferson, 1996 ; Van Damme et Beutels, 1996 ; Wooddruff et coll., 1996 ; Zimmerman et coll., 1996). Dans la mesure où certains vaccins en développement concernent des maladies moins graves du point de vue du pronostic vital, les aspects de qualité de vie ou de pertes de production seront pris en compte et ne manqueront pas d'entraîner des questions techniques et éthiques (Moatti et coll., 1995). Les vaccins qui concerneront des maladies chroniques, ayant des effets potentiellement bénéfiques à long terme, soulèveront des problèmes particuliers concernant l'évaluation économique.

Certains professionnels de santé manifestent quelques réticences l'égard de l'introduction de l'analyse économique dans la préparation de toute politique

de santé publique en arguant de l'incompatibilité de cette approche avec l'éthique hippocratique ; cette attitude résulte d'une association erronée entre économie de la santé et restriction des moyens de soins. Si l'évaluation économique ne peut – et ne doit pas être le seul élément décisionnel, elle doit éclairer le débat sur la politique de santé publique. En France la croissance de la part des dépenses de santé, passée de 6,2 % du produit intérieur brut en 1970 à 10,2 % en 1995, soit 781,7 milliards de francs (HCSP, 1996), oblige à une rationalisation des moyens qui passe nécessairement par l'analyse médico-économique.

Nous ne disposons pas à ce jour en France de bilan économique de la vaccination. L'éclatement des structures de décision et de financement (Ministère chargé de la santé, Assurance maladie, Conseils généraux, Services communaux d'hygiène et de santé...) ainsi que des opérateurs (médecins libéraux, dispensaires, services de santé scolaire, de protection maternelle et infantile, et de médecine du travail...) rend ce bilan extrêmement complexe. Lorsqu'on cumule le nombre d'enfants et d'adultes qui, selon le calendrier vaccinal français actuel, devraient recevoir chaque année une ou plusieurs vaccinations, on arrive au total très approximatif de 20 millions de personnes concernées et à une dépense pour la Sécurité sociale voisine de 3,5 à 4 milliards de francs. Ces estimations, qui prennent seulement en compte le coût des vaccins et des consultations médicales associées, mais non les vaccinations recommandées à certains groupes à risque, permettent de situer l'ampleur de ce moyen de prévention.

Considérations générales et critiques

Au cours des deux dernières décennies, six évaluations médico-économiques réalisées dans notre pays ont été publiées (Levy, 1981 ; Liwartowski, 1988 ; Levy et Levy, 1992 ; Kerleau et coll., 1995 ; Levy-Bruhl et coll., 1996 ; Liwartowski et coll., 1996). Même si d'autres travaux non publiés ont pu échapper à notre analyse, ce nombre restreint témoigne du faible intérêt porté jusqu'à aujourd'hui à l'évaluation économique de la vaccination. Si on élargit cette recherche à la littérature internationale parue entre 1994 et 1997, on dénombre alors 28 publications indexées dans la base de données Medline® dont la majorité traite du rapport coût-efficacité dans les pays industrialisés. Certaines vaccinations étant inscrites au calendrier vaccinal depuis longtemps, peu de travaux récents les concernent, et il nous a semblé intéressant d'examiner quelques publications plus anciennes, notamment dans le cas du BCG, de la coqueluche ou du vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole. Ne pouvant dans le contexte de cette expertise collective, analyser de manière critique toutes les évaluations économiques publiées pour chaque vaccination, nous avons choisi de présenter quelques considérations générales et

critiques à leur égard, puis d'analyser quelques données publiées sur les vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal le plus récent ou qui pourraient être incluses dans les futurs calendriers vaccinaux.

Objectifs pratiques de l'évaluation médico-économique

Il existe quatre grandes catégories d'évaluation médico-économique (Drummond et coll., 1987) :

- Les études de minimisation des coûts tentent de déterminer parmi plusieurs stratégies ayant une efficacité clinique comparable, celle qui optimise les coûts. Peut-être parce qu'il est relativement rare que des stratégies vaccinales aient des effets cliniques tout à fait comparables (inconfort pour le patient, impact sur la qualité de vie, sérologie vaccinale...), la littérature est très pauvre sur ce sujet.
- Les études qui traitent du rapport coût-efficacité essaient de répondre à des interrogations sur le « comment d'une politique ». Elles déterminent la stratégie permettant d'atteindre un objectif d'efficacité médicale donné au moindre coût ou, ce qui revient au même, ayant l'efficacité maximale à contrainte budgétaire fixée *a priori* (coût par année de vie gagnée, par complication évitée...). Ces études permettent de trancher lorsqu'une des stratégies domine clairement les autres, à la fois sur la dimension du coût et sur celle de l'efficacité. Ce sont les études les plus fréquemment rencontrées dans la littérature consacrée à la vaccination.
- Les analyses dites « coût-utilité » s'efforcent de dépasser certaines limites des approches « coût-efficacité ». Elles utilisent des indicateurs de type QALY (année de vie gagnée ajustée sur la qualité) et s'efforcent de pondérer explicitement l'indicateur d'efficacité médicale (gain en survie) par une appréciation subjective quantifiée de la qualité de cette survie. Cette approche suscite de multiples débats quant aux méthodes de révélation des préférences utilisées et surtout des problèmes éthiques et politiques. Certaines firmes pharmaceutiques ont utilisé les indicateurs QALY pour promouvoir des molécules nouvelles n'entraînant pas de gains thérapeutiques majeurs en comparaison de l'arsenal existant mais améliorant la « qualité du service médical rendu » (Hillman et coll., 1991). Cependant, malgré les débats que soulèvent ces analyses, dès lors que l'évaluation porte sur la comparaison de stratégies diagnostiques et thérapeutiques concernant un groupe relativement homogène de patients et d'indications, elle peut apporter des éléments décisionnels importants en termes de politique de santé publique (Moatti et coll., 1995).
- Les études de type « coût-bénéfice » comparent les coûts de stratégies médicales avec leurs bénéfices sanitaires mesurés en quantités monétaires. Cette approche est la seule méthodologie économique qui puisse contribuer à la fixation des seuils d'allocation des ressources. Si toute tentative de monétarisation d'un résultat médical ou sanitaire peut paraître choquante *a priori*, sa nécessité découle du fait que toute comparaison de coûts et de bénéfices implique une échelle de mesure commune. Ainsi, on associe des valeurs à des

« améliorations de la santé et gains en vies humaines » pour pouvoir comprendre le bien-fondé des ressources consacrées à obtenir de tels résultats. Cette approche peut entretenir des inégalités selon l'âge, le sexe ou la catégorie socio-professionnelle. On a par exemple décidé de fixer à 38 ans l'âge seuil de l'accès gratuit pour les femmes enceintes au diagnostic prénatal par amniocentèse des aberrations chromosomiques ; ce qui revient à considérer qu'il n'est pas rentable de consacrer des ressources à la réalisation de cet examen chez des femmes plus jeunes (Moatti et coll., 1990). Cependant, s'y refuser explicitement au nom de considérations comme « la vie humaine n'a pas de prix » revient en fait simplement à dissimuler des choix implicites, déjà effectués dans notre société. Ce type d'étude peut s'avérer très intéressant dans le cadre de vaccinations dont les objectifs économiques peuvent paraître aussi importants, voire plus, que les objectifs sanitaires (par exemple vaccination universelle des enfants contre la varicelle).

Evaluation médico-économique de la vaccination

L'analyse économique de la vaccination soulève les questions communes à tous les champs de la médecine, en particulier celui de la prévention, mais également des questions tout à fait spécifiques que nous tenterons d'identifier (Cutting, 1980).

Parmi les questions non spécifiques, on peut noter celles des journées de travail perdues et économisées, des hospitalisations ou des handicaps évités. Bien que non spécifiques, elles peuvent prendre un poids considérable du fait de la taille de la population concernée par la vaccination. Comme nous l'avons signalé plus haut, nous ne disposons en France que de peu d'évaluations économiques. Il est donc nécessaire de se tourner vers des publications étrangères, notamment nord-américaines. Ceci pose le problème de la comparabilité des données, tant épidémiologiques qu'économiques, utilisées dans les modèles mathématiques. L'évaluation du prix d'une journée de travail peut varier de manière considérable d'un pays à l'autre, alors que le prix du vaccin peut demeurer assez proche ; le prix d'une journée d'hospitalisation par exemple est plus élevé aux Etats-Unis que dans la plupart des pays européens (Clements et coll., 1993). Il est par conséquent essentiel d'analyser les résultats des études publiées en regard de leur contexte national et de comparer minutieusement les données utilisées avec celles de la France. Quelquefois, il sera utile de reproduire ces modèles en actualisant les données sur l'incidence des infections concernées et sur les coûts.

Une difficulté fréquemment rencontrée est l'évaluation du prix des outils de diagnostic. Il a été montré que le prix des analyses biomédicales peut varier considérablement à l'intérieur d'un même pays. Ainsi, qu'un test sérologique soit comptabilisé selon le barème de remboursement de l'assurance maladie ou qu'il soit réalisé dans une structure spécialisée, on obtient des résultats fort différents. Il en est de même pour une vaccination selon qu'elle est réalisée dans un dispositif institutionnel (dispensaire, santé scolaire, médecine du

travail...) ou en pratique de ville. Or ces aspects sont rarement pris en compte dans les évaluations publiées. Le plus souvent, des barèmes nationaux sont utilisés, sans tenir compte des pratiques médicales et de l'organisation des soins dont la complexité a été maintes fois soulignée en France.

Une question qui se pose plus particulièrement dans le cas de la vaccination est celle de l'évaluation des coûts liés aux effets secondaires et aux éventuelles indemnités par rapport à des effets graves. Si pendant longtemps la décision de rendre obligatoire une vaccination ayant un impact positif sur la santé publique n'a pas été très problématique, aujourd'hui elle l'est beaucoup plus. En faisant abstraction des problèmes sanitaires et éthiques posés, la décision de rendre obligatoire ou de recommander un vaccin à large échelle posera la question de l'indemnité face à des effets secondaires non attendus, compte tenu de l'évolution de la demande sociale dans ce domaine. Les demandes d'indemnisation des contaminations par le virus de l'hépatite C lors de transfusions sanguines pratiquées à une période où les dons n'étaient pas sélectionnés de manière stricte, du fait d'un déficit de connaissance, en sont un exemple. Cet aspect n'est pas aujourd'hui pris en compte dans les travaux publiés ; cependant, on note un intérêt très marqué actuellement pour mettre en place des dispositifs performants afin de comptabiliser et d'analyser les effets secondaires de la vaccination (Chen et coll., 1997). L'évaluation économique des vaccinations concernant des maladies le plus souvent bénignes (la varicelle par exemple) devra tout particulièrement s'attacher à mieux connaître ces effets.

Un aspect exceptionnellement pris en compte dans les analyses publiées est le coût des programmes de promotion et de réalisation de la vaccination. Il est extrêmement difficile à évaluer dans notre pays du fait de la multiplicité des intervenants dans ce domaine mais on peut estimer qu'il peut représenter une part non négligeable. Or, il est apparu qu'après une première phase durant laquelle les campagnes de vaccination ont permis d'améliorer la couverture vaccinale contre certaines maladies, en particulier rougeole-oreillons-rubéole, l'objectif de parvenir à un seuil permettant d'envisager le contrôle et l'éradication nécessitait des moyens plus importants. D'une part, il est nécessaire d'envisager une deuxième vaccination, ce qui multipliera les coûts par deux, et d'autre part de renforcer les campagnes de sensibilisation pour atteindre un public et des professionnels de santé plus réfractaires (Janvrin et coll., 1996 ; Rotily et coll., 1996). Les futures analyses économiques devront envisager des scénarios comparables pour les futures vaccinations et compter sur des observances réalistes de la population à la vaccination.

D'autres aspects tout à fait spécifiques de la vaccination relèvent de la transmissibilité de la maladie qu'elle est capable de prévenir. Vacciner un sujet contre une maladie permet de le protéger individuellement, mais permet également de protéger les autres personnes qu'il aurait pu contaminer en l'étant lui-même, c'est le phénomène qu'on qualifie d'externalité ou encore d'immunité de groupe (Fox et coll., 1971 ; Fine, 1993). La prise en compte de

cet élément dans l'analyse économique nécessitera de recourir à des modèles mathématiques complexes. Les résultats avancés par Becker et Bahrampour (1997) indiquent que dans certains cas les maladies infectieuses évitables par la vaccination pourraient être contrôlées par des taux de couverture vaccinale inférieurs à ceux estimés actuellement.

Dans l'analyse médico-économique des vaccinations, le délai moyen d'apparition de la maladie après la contamination introduit une différenciation nécessaire. Pour certaines maladies, rougeole ou grippe par exemple, les gains sont mesurables rapidement, les délais entre contamination et apparition de la maladie avec ses conséquences étant relativement brefs. Pour d'autres, l'hépatite B par exemple, le délai entre la contamination et les complications graves éventuelles (cirrhose, hépatocarcinome) peut être de plusieurs années. Dans ce cas, des analyses économiques et des décisions prises aujourd'hui peuvent s'avérer obsolètes si des traitements efficaces apparaissent. La prise en compte de ces facteurs est extrêmement difficile mais pourrait être facilitée par une actualisation fréquente des connaissances. Il faut ici souligner l'importance de la poursuite des recherches, de la surveillance épidémiologique de maladies « anciennes » et du réajustement régulier des évaluations économiques face à ces contextes épidémiologiques et thérapeutiques très évolutifs.

Une autre difficulté de l'évaluation économique de la vaccination provient des hypothèses faites sur les taux d'actualisation monétaires. Sur la base d'un taux d'actualisation annuel de 5 %, un franc d'aujourd'hui équivaldra à seulement 0,61 franc dans 10 ans ; si on évalue ce taux à 10 %, ce même franc équivaldra à 0,39 franc. Face à des vaccins protégeant contre des maladies d'apparition lente, le choix de ces taux s'avère primordial. Bien qu'en pratique il soit assez aisé de dépasser ces difficultés en appliquant différents taux d'actualisation (souvent entre 0 % et 12 %) et de vérifier si la modification de ce taux change les résultats de l'évaluation, ou si la stratégie considérée comme optimale l'est de toute façon quelles que soient les hypothèses faites sur le taux d'actualisation, certaines études n'en ont pas tenu compte (Liwartowski, 1988).

Dans la perspective d'une évolution du calendrier vaccinal, il faut compter d'une part sur la mise au point de nouveaux vaccins ou l'évolution d'anciens vaccins réduisant les effets secondaires, et d'autre part sur l'ajout de valences dans des vaccins déjà présents sur le marché (ajout de la valence hépatite B dans le vaccin pentavalent diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche-*Haemophilus influenzae* type b). La conception, la recherche clinique, le contrôle de qualité des produits prennent de nombreuses années et ont donc un coût important. En outre, des normes de sécurité toujours plus draconiennes sont exigées tant par les consommateurs de soins que par les décideurs.

Ces éléments rendront plus nécessaires encore les analyses socio-économiques. On peut souligner au vu de la littérature que l'analyse économique est trop peu souvent utilisée pour comparer différentes stratégies thérapeutiques, ou pour tenter de déterminer les âges ou les groupes à risque sur lesquels il serait possible de cibler les campagnes de vaccination.

Vaccination par le BCG

Dans ce domaine, les évaluations économiques sont rares et anciennes, elles n'ont pas bénéficié des dernières avancées méthodologiques et méritent d'être considérées avec circonspection ; leurs résultats sont contradictoires, soit en faveur de la vaccination des nourrissons et des enfants (Ambrosch et coll., 1979), soit en défaveur (Stilwell, 1976). Bien que la politique française de vaccination BCG soit l'une des plus lourdes en termes de coût (751 millions de francs en 1996), notamment en raison de la pratique systématique de la revaccination des sujets tuberculino-négatifs jusqu'à l'âge adulte, elle a peu fait l'objet d'évaluations économiques. Une étude française récente tend à montrer que la pratique d'une seconde revaccination chez les personnes tuberculino-négatives – *a fortiori* plusieurs – présente un rapport coût-efficacité défavorable et plaide pour l'abandon de cette stratégie (Lévy-Bruhl et coll., 1996). L'analyse fait apparaître que, si le rapport coût-bénéfice des différentes alternatives est plutôt en faveur de l'arrêt de la vaccination, cette décision n'est pas acceptable sur des critères épidémiologiques. Cependant, cette analyse ne prend pas en compte le fait que la très grande majorité des médecins (80 % dans les Alpes-Maritimes, ORS PACA, 1997) n'utilise pas l'intradermo-réaction mais plutôt la vaccination BCG par multipuncture dont l'efficacité est moindre. Il est donc possible que le maintien d'une vaccination BCG ne soit pas aussi coût-efficace que le modèle théorique le prédit. Il est donc important d'une part de mieux connaître les pratiques de vaccination BCG, et d'autre part de disposer d'estimations plus fiables du pouvoir protecteur du BCG en fonction de l'âge.

Une travail réalisé en Amérique du Nord étudie le problème de la vaccination BCG pour les médecins (Nettleman et coll., 1997) et montre qu'un programme annuel de dépistage cutané dans ce public permettrait d'éviter un nombre élevé de cas de tuberculose. Le rapport coût-efficacité d'un tel programme semble tout à fait comparables à ceux acceptés pour d'autres maladies. Il n'existe pas de données françaises sur cette question qui mériterait réflexion.

Sur la base d'une analyse économique, une étude nord-américaine tend à montrer que la proposition de la vaccination BCG aux personnes sans domicile fixe et fréquentant les abris communautaires est une démarche dont le rapport coût-efficacité est favorable, même avec des hypothèses d'efficacité vaccinale très conservatrices, de l'ordre de 40 % (Nettleman, 1993). En

France, aucune recommandation particulière n'existe en ce qui concerne ces personnes dont l'effectif a dramatiquement augmenté ces dernières années, et la question mérite d'être posée aussi bien en termes épidémiologiques qu'économiques.

Vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b

Les formes graves d'infection à *H. influenzae* de type b (Hib) sont pour une part les épiglottites mais surtout les méningites qui, dans 15 % à 20 % des cas, laissent des séquelles neurologiques graves et dont le taux de létalité est de 5 % (Harris et coll., 1994). Une étude réalisée en Afrique du Sud où l'incidence est estimée à 966 pour 100 000 a montré que les rapports coût-bénéfice de la vaccination des nourrissons contre le Hib étaient très favorables (Hussey et coll., 1995). Et ceci d'autant plus que les coûts étaient très probablement sous-estimés du fait de la non-prise en compte d'une part des pertes de production liées à l'absentéisme des parents, et d'autre part de la diffusion de la maladie à d'autres enfants. En outre, s'agissant des effets secondaires, les auteurs avaient considéré qu'un nourrisson présentant une réaction anaphylactique – à une fréquence estimée à 1/58 000 – recevait dans le modèle les trois injections. Puisque dans la réalité il est peu probable que chez un enfant présentant des effets secondaires de cet ordre le schéma vaccinal soit poursuivi, cette hypothèse tend à faire sous-estimer le ratio coût-bénéfice. Une étude de type coût-efficacité (années de vie sauvées) et de type coût-utilité (QALY) menée en Australie avec le vaccin PRP-OMP soutient également l'intérêt de la vaccination contre le Hib (Harris et coll., 1994). Une étude de type coût-bénéfice réalisée aux Etats-Unis a montré que si on parvenait à vacciner 60 % des enfants à l'âge de 18 mois avec deux doses, l'économie réalisée serait de 88 dollars par enfant vacciné (Hay et Daum, 1990). Cette étude envisageait une vaccination tardive et une consultation spécifique, ce qui n'est plus le cas actuellement ; ceci laisse supposer que, si cette évaluation était transposée à la situation française, les bénéfices seraient encore majorés. Dans d'autres pays industrialisés (Australie, Finlande, Israël, Suisse et Royaume-Uni), il a été montré que, du fait d'une plus faible incidence de l'infection et des coûts d'hospitalisation inférieurs à ceux observés en Amérique du Nord, les rapports coût-bénéfice étaient plus favorables (Clements et coll., 1993). En France, une étude de type coût-efficacité a permis d'estimer le coût d'un programme de vaccination par le vaccin pentavalent sur 5 ans à 1 milliard de francs pour l'assurance maladie et 920 millions de francs pour les familles, l'année de vie gagnée à 54 084 francs et celle ajustée sur la qualité de vie à 34 050 francs (Livartowski et coll., 1996). Cette étude, qui par ailleurs ne prend pas en compte les coûts indirects liés aux séquelles des infections à Hib, conclut à l'intérêt d'un programme de vaccination contre le Hib à large échelle.

Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

Le contrôle de la rougeole a permis de réaliser aux Etats-Unis un bénéfice important (Witte et Axnick, 1975 ; White et coll., 1985). En Finlande, les bénéfices cumulés entraînés par la vaccination à la troisième année du programme dépassaient les coûts liés à la vaccination elle-même (Ekblom et coll., 1978). Toutefois ces études sont plus des bilans économiques que de véritables évaluations définissant des ratios coût-efficacité ou coût-bénéfice de différentes stratégies alternatives, et reposent sur l'hypothèse d'une vaccination isolée contre la rougeole. En ce qui concerne la vaccination contre les oreillons, une étude nord-américaine bien construite a conclu que, associée à la vaccination contre la rougeole et la rubéole, celle contre les oreillons était hautement profitable sur un strict plan économique (Koplan et Preblud, 1982). Nous ne disposons que d'une seule évaluation économique de type coût-bénéfice en France. Cette étude publiée en 1988 (Livartowski, 1988) conclut au bénéfice à long terme de la vaccination rougeole-oreillons-rubéole ; cependant, l'auteur se base sur un taux de couverture vaccinale de 95 % – ce qui n'est toujours pas le cas actuellement –, ne tient pas compte de la baisse de la létalité liée aux progrès médicaux, ne prend pas en compte le coût du rattrapage, et aussi fait l'hypothèse d'un taux d'actualisation nul.

Compte tenu des difficultés que rencontrent certains départements français pour parvenir à une couverture vaccinale suffisante afin de contrôler ces maladies, on peut suggérer que des évaluations soient associées aux actions de promotion du vaccin afin de déterminer celles ayant les meilleurs ratios coût-efficacité. Une importante question posée aujourd'hui est celle du contrôle ou de l'éradication de la rougeole ; dans cette problématique il serait nécessaire de comparer les ratios coût-bénéfice des programmes visant à éradiquer la rougeole à ceux visant à la contrôler (Cutts et Steinglass, 1998). Certains estiment que les programmes de vaccination devraient être poursuivis après une éventuelle éradication (Aaby et coll., 1995).

Vaccination contre la coqueluche

Alors que cette vaccination a fait l'objet de nombreux débats quant à son efficacité et surtout ses effets secondaires, très peu d'auteurs se sont intéressés à l'évaluation économique du vaccin contre la coqueluche ou l'impact économique de la maladie (Pichichero et Treanor, 1997). Une étude réalisée en 1979 aux Etats-Unis, recourant à un modèle d'analyse de décision, a pu estimer que la vaccination contre la coqueluche pourrait entraîner une réduction de 61 % des coûts médicaux, soit un rapport coût-bénéfice de 2,6 : 1 (Koplan et coll., 1979). Dans cette étude, les auteurs avaient estimé l'incidence de la maladie à 10,9/100 000 chez les enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés et que le vaccin était efficace chez 70 % des enfants. Cependant, il

est probable que, au moins au regard de la situation française, les auteurs aient sous-estimé l'impact des effets secondaires : ils avaient estimé que seulement 2 % des enfants présentant des effets secondaires faisaient l'objet d'une visite médicale et que seulement la moitié des parents d'enfants ayant des convulsions appelaient un médecin. Cette étude soulignait la nécessité de disposer de données épidémiologiques plus précises, en particulier sur les effets secondaires de la vaccination ; elle a été reproduite quelques années plus tard, avec des données épidémiologiques similaires mais en réajustant les coûts de la vaccination, et l'impact économique positif de cette vaccination a été confirmé (Hinman et Koplan, 1984). A l'heure où des vaccins acellulaires, dont les prix sont supérieurs, arrivent sur le marché, il serait intéressant d'évaluer l'impact économique de ces stratégies.

Vaccination contre la poliomyélite

Aucune étude n'a été publiée en France sur les aspects économiques de la vaccination antipoliomyélite. Aux Etats-Unis où le Comité des vaccinations s'est prononcé en 1996 pour l'adoption d'un schéma vaccinal composé de 2 doses de vaccin inactivé et de deux doses de vaccin atténué, une évaluation économique a été réalisée (Miller et coll., 1996). Elle conclut que le recours au vaccin inactivé qui n'est pas associé au vaccin DTCoq-Hib comme c'est le cas en France, entraînerait un coût marginal net de l'ordre de plusieurs millions de dollars. Cependant, deux éléments importants ne sont pas pris en compte dans l'analyse. Tout d'abord, il est fort probable que dans le contexte actuel où la population est très sensible aux effets secondaires des vaccins, la survenue même rare de cas de poliomyélite paralytique avec le vaccin atténué entraînerait une désaffection non seulement vis-à-vis du vaccin contre la poliomyélite mais également vis-à-vis d'autres vaccins. D'autre part, l'analyse ne prend pas en compte l'argument avancé par les personnes favorables à la vaccination par voie orale et qui est la possibilité de prévenir les cas dus à des virus sauvages importés. Cette analyse qui a permis de justifier financièrement et de reconforter le public avec la décision d'introduire le vaccin inactivé pour protéger (partiellement) contre la poliomyélite associée au vaccin atténué n'apporte pas d'arguments visant à modifier la politique adoptée par la France ; elle pose cependant le problème mondial de l'éradication qui pourrait être analysé sous l'angle de l'évaluation économique.

Vaccination contre les infections à rotavirus

Aux Etats-Unis, le fardeau économique lié aux infections à rotavirus a été estimé comparable à celui lié globalement à la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle avant que les programmes de vaccination contre ces

maladies aient été mis en place (Orenstein et coll., 1996). Avant que le vaccin ne soit mis sur le marché, plusieurs équipes nord-américaines se sont intéressées aux aspects économiques de la vaccination et ont conclu positivement (Smith et coll., 1995 ; Griffiths et coll., 1995). Une de ces études a comparé les coûts et les bénéfices liés à la vaccination contre le rotavirus et a conclu qu'un tel programme serait bénéficiaire si le coût par enfant se situait entre 15 et 20 dollars US (Griffiths et coll., 1995). Une autre équipe a réalisé une évaluation plus complète en faisant l'hypothèse d'une efficacité vaccinale de 50 % sur l'incidence des diarrhées à rotavirus et de 75 % sur l'incidence des formes sévères (Smith et coll., 1995). Sous cette hypothèse un programme de vaccination reposant sur l'administration de trois doses par voie orale à 4 millions d'enfants âgés de 2, 4 et 6 mois pourrait prévenir aux Etats-Unis plus d'un million de cas de diarrhée, 58 000 hospitalisations et 87 décès. L'économie substantielle réalisée pour chaque cas évité serait de 459 dollars (dollars US en 1993) du point de vue de la société, et de 78 dollars pour le système de santé. Dans cette étude la couverture vaccinale atteinte par le programme était de 67 % et le prix du vaccin fixé à 30 dollars, mais les résultats restaient stables jusqu'à 40 dollars. Compte tenu de l'importance des effets secondaires actuels, dont l'impact est probablement lié aux habitudes culturelles déterminant le niveau de recours au système de soins, l'introduction du vaccin contre le rotavirus dans le calendrier français devrait être précédée d'une analyse économique.

Vaccination contre la varicelle

La varicelle est le plus souvent une maladie tout à fait bénigne chez l'enfant immunocompétent mais qui peut avoir de graves conséquences en cas d'immunodépression. Un vaccin efficace est commercialisé aux Etats-Unis depuis 1995 et recommandé chez les enfants en bonne santé vers l'âge de 12 mois et chez les adolescents non vaccinés ou sans antécédent confirmé de varicelle à l'âge de 11-12 ans (Expertise collective INSERM, 1997). La question de son intégration dans le calendrier vaccinal français est désormais posée.

Cette vaccination, dont l'enjeu a une part économique importante, a suscité bon nombre d'évaluations, en particulier aux Etats-Unis. Déjà en 1985, une analyse de type coût-bénéfice avait suggéré qu'une vaccination conférant une immunité pour la vie entière économiserait 7 dollars à la société pour chaque dollar investi dans la vaccination (Preblud et coll., 1985). En 1994, une étude de type coût-efficacité a confirmé qu'un programme en routine chez les enfants en bonne santé entraînerait des économies tant pour la société que pour l'assurance maladie, et que, comparée à d'autres programmes de prévention, elle est relativement coût-efficace (Lieu et coll., 1994). Une autre étude coût-bénéfice a pu montrer que la vaccination des enfants âgés de 15 mois, en parallèle à celle contre la rougeole-oreillons-rubéole, était coût-bénéfice

(66,5 dollars économisés par enfant vacciné) (Huse et coll., 1994). Une étude plus récente conclut que le bénéfice lié à la vaccination était quasi nul pour les prestataires de l'assurance maladie mais pouvait être positif pour la société ; ceci étant lié aux journées de travail perdues par les parents des enfants atteints (Strassels et Sullivan, 1997). Toutefois, une étude allemande, comparant plusieurs stratégies vaccinales à la non-vaccination, a montré que la vaccination des adolescents était optimale et la seule à procurer un réel bénéfice sur le plan économique ; cependant les auteurs insistaient sur sa faible faisabilité (Beutels et coll., 1996). Une question qui n'est cependant pas abordée dans les études publiées est celle de son acceptabilité par les familles et les éventuels effets pervers qu'elle pourrait avoir sur les vaccinations de l'enfant. Cet élément pourrait avoir un impact sur le profil épidémiologique de la maladie, notamment en reculant l'âge au moment de la varicelle et en accentuant la gravité, et sur le plan économique en demandant une promotion très importante auprès des familles pour obtenir une couverture vaccinale satisfaisante.

La question du risque lié à la varicelle chez la femme enceinte reste controversée. Certains ont proposé la vaccination chez les femmes réceptives. Une évaluation économique montre clairement la nécessité de réaliser un contrôle sérologique avant toute stratégie préventive et que le ratio coût-efficacité de la vaccination est très peu favorable ; cette étude plaide pour l'abstention ou l'immunisation par des immunoglobulines (Rouse et coll., 1996). Plusieurs études de types coût-efficacité et coût-bénéfice ont conclu positivement à la vaccination des professionnels de santé, notamment après un contrôle sérologique préalable. De tels programmes pourraient avoir des effets positifs – non mesurés sur le plan économique – sur la santé des patients (Gray et coll., 1997 ; Nettleman et Schmid, 1997 ; Tennenberg et coll., 1997).

Vaccination contre la grippe

La question de la vaccination contre la grippe, notamment sous l'angle économique a déjà été examinée au cours d'une expertise collective antérieure (Expertise collective INSERM, 1994). Les différentes études analysées alors suggéraient que les bénéfices médicaux et économiques de la vaccination étaient supérieurs à l'ensemble des coûts de la vaccination pour les personnes à risque, notamment les personnes âgées. La question pendante est celle de l'âge à partir duquel la vaccination contre la grippe peut être proposée. Les Etats-Unis ont opté pour l'âge de 65 ans ; plusieurs publications font état de l'intérêt de ce choix (Riddiough et coll., 1983 ; NHS, 1996 ; USPSTF, 1996 ; CTFPHE, 1994 ; Diguseppi, 1996). Le contexte économique nord-américain ne permet pas une transposition directe à notre pays, en particulier à cause des coûts d'hospitalisation et des pratiques médicales (recours au médecin, taux d'hospitalisation...) (Nicholson, 1996), et le coût du vaccin intervient de

manière très sensible dans les résultats publiés. Par conséquent, avant de statuer sur l'âge à partir duquel il faudrait recommander la vaccination anti-grippale, il serait souhaitable de réaliser une évaluation économique nationale qui tiendrait compte des particularités de notre système de santé (Jefferson et Demicheli, 1996), et de l'éventuelle association à un vaccin contre le pneumocoque et/ou le tétanos susceptible de réduire les coûts du programme de vaccination.

La vaccination contre la grippe des personnes en bonne santé ayant une activité professionnelle a fait l'objet de plusieurs évaluations économiques abordées lors de l'expertise collective INSERM (1994). Les résultats de l'évaluation publiée par Lévy et Lévy (1992) lui étaient plutôt favorables. Il ressortait cependant de cette expertise que les conclusions quant au bénéfice escompté de la vaccination étaient extrêmement sensibles aux hypothèses sur les coûts de production, et que la question de la vaccination des actifs semblait, en l'état actuel des connaissances, devoir être laissée à l'appréciation individuelle.

Vaccination contre les infections à pneumocoque

La mortalité par pneumonie à pneumocoques en milieu hospitalier est estimée à environ 16,5 % chez les sujets de plus de 55 ans (Baltussen et coll., 1997). Depuis 1988, l'OMS recommande la vaccination contre le pneumocoque pour les personnes âgées (Fedson et coll., 1989) ; une revue récente de la littérature économique confirme le bien fondé de cette attitude (Gable et coll., 1997).

La vaccination contre le pneumocoque s'est avérée d'un bon rapport coût-efficacité avec des coûts par année de vie sauvée relativement comparables à ceux d'autres stratégies de prévention (Willems et coll., 1980 ; Sisk et coll., 1986 ; Plans Rubio et coll., 1995 ; Jimenez et coll., 1996). Une étude hollandaise récente (Baltussen et coll., 1997), utilisant dans son modèle d'analyse une efficacité vaccinale de 60 % pendant cinq ans, a conclu que la vaccination des personnes âgées de plus de 65 ans (par le vaccin 23-valent), notamment les sujets diabétiques, était comparable en termes de coût-efficacité à de nombreuses autres stratégies de prévention (9 750 francs par année de vie gagnée) et permettait de réaliser des économies en ce qui concerne les personnes au delà de 85 ans. Cette analyse, par ailleurs très sensible aux coûts de prise en charge hospitalière et au taux d'admission à l'hôpital des pneumonies à pneumocoques, conclut également à un impact économique positif chez les personnes âgées de plus de 55 ans souffrant de maladies pulmonaires ou cardiaques chroniques. Une seule étude réalisée sur la question en France (Lévy, 1981) concluait à l'intérêt économique de la vaccination contre le pneumocoque (par le vaccin à 14 valences) uniquement parmi les personnes à haut risque de plus de 45 ans. Cette étude, déjà ancienne ne faisait pas appel

aux modèles d'analyse de décision et ne correspond plus aux standards actuels de l'évaluation économique. Elle mériterait d'être reconduite à la lumière de la proposition gratuite du vaccin contre la grippe chez les personnes âgées à partir de 70 ans, avec une efficacité du vaccin actualisée.

Vaccination contre le tétanos

Peu d'études se sont intéressées aux aspects économiques de la vaccination antitétanique chez l'enfant comme chez les personnes âgées (Bentley, 1996). Il a été montré au Canada que les efforts pour augmenter la protection vaccinale par des programmes de vaccination de masse chez les personnes âgées étaient d'un intérêt économique limité et qu'il était préférable de cibler les personnes les plus exposées, et de bien prévenir les risques au moment des blessures (Hutchison et Stoddart, 1988). En revanche, il serait peut-être coût-efficace de proposer un rappel à l'âge de 65 ans chez toutes les personnes ayant bénéficié d'une vaccination initiale (Balestra et Littenberg, 1993). Cette perspective mérite d'être étudiée, en parallèle avec la proposition de l'adjonction du pneumocoque, dans le contexte français où la vaccination contre la grippe est proposée gratuitement aux personnes d'au moins 70 ans.

Vaccinations contre les hépatites A et B

Une expertise collective publiée en 1997 faisait le point sur les aspects économiques de ces vaccinations. Aucun élément nouveau n'ayant été publié depuis un an, nous rappellerons seulement les conclusions de cette expertise et renverrons le lecteur à ce document pour plus de détails (Expertise collective INSERM, 1997). En ce qui concerne les aspects socio-économiques, les experts concluaient que la politique de vaccination contre l'hépatite A devrait rester liée à des indications précises comme notamment des séjours fréquents ou de longue durée dans des pays de forte endémicité, ou en cas d'épidémie ; ceci pourrait être le cas dans certaines zones rurales françaises où les risques sont présents (CAREPS, 1989). Deux articles récents soulignent l'intérêt de connaître la distribution par âge de la séroprévalence des anticorps contre le virus de l'hépatite A dans la population à qui est proposée le vaccin, afin de déterminer les tranches d'âge et les groupes de population dans lesquels il est coût-efficace de proposer un dépistage des anticorps avant de pratiquer la vaccination (Buckley et coll., 1996 ; Plans Rubio, 1997).

En ce qui concerne l'hépatite B, les auteurs concluaient au caractère raisonnable d'une politique de vaccination de masse, dépassant les seuls groupes à risque. Aucun élément nouveau n'est venu contrarier cette recommandation en termes d'analyse économique. Les derniers développements scientifiques et

médiatiques sur la responsabilité du vaccin dans certaines atteintes neurologiques sont en train de remanier les aspects médico-économiques de la vaccination contre l'hépatite B. Si, dans l'état actuel des connaissances, la responsabilité du vaccin n'est pas démontrée, elle ne peut cependant être exclue et l'image négative que pourrait avoir le public risque fortement de contrarier les efforts d'une telle politique de vaccination de masse, notamment auprès des nourrissons. En tout état de cause, l'insuffisance de la couverture vaccinale de certains groupes à risque (professionnels de santé, usagers de drogues par voie intraveineuse) ne doit pas être perdue de vue (Rotily et coll., 1996 ; Rotily et coll., 1997).

Perspectives

Les prochaines évaluations devront surtout s'intéresser aux problèmes de l'éradication ou du contrôle, et à l'évaluation des stratégies des programmes de vaccination : modèles d'action (Alemy et coll., 1996 ; Pierce et coll., 1996 ; Birmingham et coll., 1997 ; Christy et coll., 1997), nombre et calendrier des doses, sites d'injection (Fabrizi et coll., 1997). Elles nécessiteront de parfaire nos connaissances épidémiologiques : couverture vaccinale (Cordero et Orenstein, 1997 ; Fornili et coll., 1997 ; Root et Popovich, 1997), incidence des maladies (Plans Rubio, 1997) et des effets secondaires des vaccins (Chen et coll., 1997 ; Duclos et coll., 1997). En outre, ces études devront être réalisées selon des standards méthodologiques valides et comparables (Russell et coll., 1996 ; Weinstein et coll., 1996).

Des stratégies nouvelles pour étendre la couverture vaccinale des enfants font appel aux réseaux informatiques, tels Internet et Intranet ; bien que déjà opérationnelles elles n'ont encore été évaluées ni sur le plan de la couverture vaccinale ni sur le plan économique (Arzt et Salkowitz, 1997). D'autres méthodes ont été imaginées, notamment des procédés informatiques permettant de rappeler ou d'adresser une lettre aux parents des enfants pour lesquels le certificat de vaccination n'était pas retourné avant l'âge de 2 ans (Alemi et coll., 1996 ; Lieu et coll., 1997). Bien que de telles méthodes se soient montrées efficaces pour augmenter la couverture vaccinale, les rapports coût-efficacité, par ailleurs très médiocres, étaient très dépendants de la couverture initiale et de l'efficacité du procédé d'envoi des lettres de rappel (Lieu et coll., 1997). De telles stratégies mériteraient d'être testées et évaluées dans certains départements français où les couvertures vaccinales restent faibles.

En conclusion, la plupart des évaluations économiques réalisées sont très en faveur des programmes de vaccination. L'évaluation médico-économique des programmes de vaccination ne peut et ne doit pas être le seul élément dans la prise de décision de lancer ou non un programme. En revanche, elle fournit un cadre de réflexion structuré qui peut mettre en lumière les points critiques

d'une politique et indiquer les pistes de recherche à suivre pour améliorer la prise de décision. Comme pour d'autres problèmes de santé publique, les données épidémiologiques ou la connaissance de l'histoire naturelle de certaines maladies transmissibles sont parfois insuffisantes pour permettre à l'évaluation médico-économique d'élaborer des modèles fiables à long terme. Le développement de systèmes de surveillance épidémiologique et de vaccinovigilance est une base et un relais indispensables à la qualité des analyses médico-économiques des programmes vaccinaux.

BIBLIOGRAPHIE

AABY P, SAMB B, SIMONDON F, SECK AMC, KNUDSEN K, WHITTLE. Non-specific beneficial effect of measles immunisation : analysis of mortality studies from developing countries. *Br Med J* 1995, **311** : 481-485

ALEMI F, ALEMAGNO SA, GOLDHAGEN J, ASH L, FINKELSTEIN B et coll. Computer reminders improve on-time immunization rates. *Med Care* 1996, **34** : OS45-OS51

AMBROSCH F, KLIMA H, WIEDERMANN G. Cost-benefit analysis of BCG-vaccination in Austria. *Dev Biol Stand* 1979, **43** : 121-126

ANONYMOUS. Status report on the childhood immunization initiative : reported cases of selected vaccine-preventable diseases-United States, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997, **46** : 665-671

ARZT NH, SALKOWITZ SM. Technology strategies for a state immunization information system. *Am J Prev Med* 1997, **13** : 51-57

BALESTRA DJ, LITTENBERG B. Should adult tetanus vaccination be given as a single vaccination at age 65 ? A cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 1993, **8** : 405-412

BALTUSSEN RMPM, AMENT AJHA, LEIDL RM, VAN FURTH R. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia in the Netherlands. *Eur J Public Health* 1997, **7** : 153-161

BECKER NG, BAHRAMPOUR A. Preventing epidemics with age-specific vaccination schedules. *Math Biosci* 1997, **142** : 63-77

BENTLEY DW. Immunizations in older adults. *Infect Dis Clin Pract* 1996, **5** : 490-497

BEUTELS P, CLARA R, TORMANS G, VAN DOORSLAER E, VAN DAMME P. Costs and benefits of routine varicella vaccination. *J Infect Dis* 1996, **174** : S335-S341

BIRMINGHAM ME, AYLWARD RB, COCHI SL, HULL HF. National immunization days - State of the art. *J Infect Dis* 1997, **175** : S183-S188

BROWN KS. Looking back at Jenner vaccine developers prepare for 21st century. *Scientist* 1996, **10** : 5

BUCKLEY D, FAHEY T, BEVAN G. The prevalence and direct costs of pre-immunization testing for hepatitis A in general practice. *Br J Gen Pract* 1996, **46** : 541-542

CAREPS (Centre Alpin de Recherche Epidémiologique et de Prévention Sanitaire). Investigation d'un foyer d'hépatites virales a en Savoie. Rapport de consultation n° 6, CAREPS, Grenoble 1989 : 8

CHEN RT, GLASSER JW, RHODES PH, DAVIS RL, BARLOW WE et coll. Vaccine safety datalink project. A new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics* 1997, **99** : 765-773

CHRISTY C, MCCONNOCHIE KM, ZERNIK N, BRZOZA S. Impact of an algorithm-guided nurse intervention on the use of immunization opportunities. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997, **151** : 384-391

CLEMENTS DA, BOOY R, DAGAN R, GILBERT GL, MOXON R et coll. Comparison of the epidemiology and cost of *Haemophilus influenzae* type b disease in five Western countries. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12** : 362-367

CORDERO JF, ORENSTEIN WA. The future of immunization registries. *Am J Prev Med* 1997, **13** : 122-124

CREESE AL. Cost-effectiveness of potential immunization interventions against diarrhoeal disease. *Soc Sci Med* 1986, **23** : 231-240

CTFPHE (Canadian Task Force on the Periodic Health Examination). Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa : *Canada Communication Groupe*, 1994 : 744-751

CUTTING WAM. Cost-benefit evaluations of vaccination programmes. *Lancet* 1980, **20** : 634-635

CUTTS FT, STEINGLASS R. Should measles be eradicated ? *Br Med J* 1998, **316** : 765-766

DEMICHELI V, JEFFERSON T. Economic aspects of vaccination. *Vaccine* 1996, **14** : 941-943

DIGUISEPPI C. Why everyone over 65 deserves influenza vaccine. Government recommendations should reflect the evidence. *Br Med J* 1996, **313** : 1162

DRUMMOND M, STODDART G, TORRANCE G. Methods for economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press, Oxford, England, 1987

DUCLOS P, HOCKIN J, PLESS R, LAWLOR B. Reporting vaccine-associated adverse events. *Can Fam Physician* 1997, **43** : 1551-1156

EKBLOM M, ELO O, LAURINKARI J, NIEMELA P. Costs and benefits of measles vaccination in Finland. *Scand J Soc Med* 1978, **6** : 111-115

EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. La grippe. Stratégies de vaccination. 1994

EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement. 1997

FABRIZI F, ANDRULLI S, BACCHINI G, CORTI M, LOCATELLI F. Intradermal versus intramuscular hepatitis B re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients. A prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 1204-1211

FEDSON D, HENRICHSEN J, MAKELA PH, AUSTRIAN R. WHO Recommendations on pneumococcal vaccination of elderly people with polyvalent pneumococcal vaccine. *Infection* 1989, **17** : 437-441

FINE PEM. Herd immunity : history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993, **15** : 265-302

- FINE PEM, CLARKSON JA. Individual versus public priorities in the determination of optimal vaccination policies. *Am J Epidemiol* 1986, **124** : 1012-1020
- FORNILI KS, THALHEIMER JC, HALPERIN PB, KANE DJ. The interdependence of immunization registries and community outreach programs. *Am J Prev Med* 1997, **13** : 90-96
- FOX JP, ELVEBACK L, SCOTT W, GATEWOOD L, ACKERMAN E. Herd immunity : basic concept and relevance to public health immunisation practice. *Am J Epidemiol* 1971, **34** : 179-189
- GABLE CB, BOTTEMAN M, SAVAGE G, JOY K. The cost effectiveness of pneumococcal vaccination strategies. *Pharmacoeconomics* 1997, **12** : 161-174
- GRAY AM, FENN P, WEINBERG J, MILLER E, MCGUIRE A. An economic analysis of varicella vaccination for health care workers. *Epidemiol Infect* 1997, **119** : 209-220
- GRIFFITHS RI, ANDERSON GF, POWE NR, OLIVERAS E, HERBERT RJ et coll. Economic impact of immunization against rotavirus gastroenteritis. Evidence from a clinical trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995, **149** : 407-414
- HARRIS A, HENDRIE D, BOWER C, PAYNE J, DE KLERK N, STANLEY F. The burden of *Haemophilus influenzae* type b disease in Australia and an economic appraisal of the vaccine PRP-OMP. *Med J Aust* 1994, **160** : 483-488
- HAY JW, DAUM RS. Cost-benefit analysis of *Haemophilus influenzae* type b prevention conjugate vaccination at eighteen months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1990, **9** : 246-252
- HCSP (Haut Commissariat de Santé Publique). La santé en France. Ministère du Travail et des Affaires Sociales, La Documentation Française Ed. 1996
- HILLMAN AL, EISENBERG JM, PAULY MV. Avoiding bias in the conduct and reporting of cost-effectiveness research sponsored by pharmaceutical companies. *N Engl J Med* 1991, **324** : 1362-1365
- HINMAN AR, KOPLAN JP. Pertussis and pertussis vaccine. Reanalysis of benefits, risks and costs *JAMA* 1984, **251** : 3109-3113
- HUSE DM, MEISSNER HC, LACEY MJ, OSTER G. Childhood vaccination against chickenpox : an analysis of benefits and costs. *J Pediatr* 1994, **124** : 869-874
- HUSSEY GD, LASSER ML, REEKIE WD. The costs and benefits of a vaccination programme for *Haemophilus influenzae* type b disease. *S Afr Med J* 1995, **85** : 20-25
- HUTCHISON BG, STODDART GL. Cost-effectiveness of primary tetanus vaccination among elderly Canadians. *Can Med Assoc J* 1988, **139** : 1143-1151
- JANVRIN MP, BEAUDIER F, ROTILY M, MOATTI JP. Opinions and practices of family physicians regarding measles-mumps-rubella vaccination. *Arch Pediatr* 1996, **3** : 602-607
- JEFFERSON T, DEMICHELI V. Economic evaluation of influenza vaccination and economic modelling. Can results be pooled. *Pharmacoeconomics* 1996, **9** : 67-72
- JIMENEZ FJ, GUALLAR P, RUBIO C et coll. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination in the elderly spanish population. *Br J Med Econ* 1996, **10** : 193-202
- KERLEAU M, FLORI YA, NALPAS B, LANOË JL, BERTHELOT P, FARDEAU-GAUTIER M. Cost-benefit analysis of vaccinal prevention of hepatitis B policy. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1995, **43** : 48-60

- KOPLAN JP, SCHOENBAUM SC, WEINSTEIN MC, FRASER DW. Pertussis vaccine. An analysis of benefits, risks and costs. *N Engl J Med* 1979, **301** : 906-911
- KOPLAN JP, PREBLUD SR. A benefit-cost analysis of mumps vaccine. *Am J Dis Child* 1982, **136** : 362-364
- KOPLAN JP. Benefits, risks and costs of immunization programmes. *Ciba Found Symp* 1985, **110** : 55-68
- LEVY E. Evaluation socio-économique d'un vaccin contre l'infection pneumococcique. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1981, **29** : 133-153
- LEVY E, LEVY P. La vaccination contre la grippe des personnes d'âge actif (25-64 ans) : une étude coût-bénéfice. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1992, **40** : 285-295
- LEVY-BRUHL D, DECHAMPEAUX A, MACCARIO J, ESCOFIER G, GARCIA A, GUERIN N. Evaluation épidémiologique et économique de la vaccination BCG en France. *Bull Épidémiol Hebd* 1996, **41** : 179-181
- LIEU, TA, COCHI SL, BLACK SB, HALLORAN E, SHINEFIELD HR et coll. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994, **271** : 375-381
- LIEU TA, BLACK SB, SCHWALBE JA, LEWIS EM et coll. Computer-generated recall letters for under immunized children : how cost-effective ? *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 28-33
- LIVARTOWSKI A. Analyse coût-avantage du vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole. *Bull Épidémiol Hebd* 1988, **25** : 97-98
- LIVARTOWSKI A, BOUCHER J, DETOURNAY B, REINERT P. Cost-effectiveness evaluation of vaccination against *Haemophilus influenzae* invasive diseases in France. *Vaccine* 1996, **14** : 495-500
- MILLER MA, SUTTER RW, STREBEL PM, HADLER SC. Cost-effectiveness of incorporating inactivated poliovirus vaccine into the routine childhood immunization schedule. *JAMA* 1996, **276** : 967-971
- MOATTI JP, LE GALES, JULIAN C, LANCE JL, AYME S. Analyse coût-bénéfice du diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques par amniocentèse. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1990, **38** : 309-321
- MOATTI JP, AUQUIER P, LE COROLLER AG, MACQUART-MOULIN G. Qalys or not qalys : that is the question. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1995, **43** : 573-583
- NETTLEMAN MD. Use of BCG vaccine in shelters for the homeless. A decision analysis. *Chest* 1993, **103** : 1087-1090
- NETTLEMAN MD, GEERDES H, ROY MC. The cost-effectiveness of preventing tuberculosis in physicians using tuberculin skin testing or a hypothetical vaccine. *Arch Intern Med* 1997, **157** : 1121-1127
- NETTLEMAN MD, SCHMID M. Controlling varicella in the healthcare setting : the cost-effectiveness of using varicella vaccine in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997, **18** : 504-508
- NHS (National Health System, Center for Review and Dissemination). Influenza vaccination and older people. *Effectiveness Matters* 1996, **2**

- NICHOLSON KG. Socioeconomics of influenza, and influenza vaccination in Europe. *Pharmacoeconomics* 1996, **9** : 75-78
- ODDONE EZ, COWPER PA, HAMILTON JD, FEUSSNER JR. A cost-effectiveness analysis of hepatitis B vaccine in predialysis patients. *Health Services Research* 1993, **28** : 97-121
- ORENSTEIN WA, HADLER S, KURITSKY JN, BERNIER RH. Rotavirus vaccines from licensure to disease reduction. *J Infect Dis* 1996, **174** : S118-S124
- ORS, PACA (Observatoire régional de la santé, Provence-Côte-d'Azur). Opinions et pratiques de la vaccination BCG chez les médecins généralistes et les pédiatres des Alpes-Maritimes. Rapport. 1997
- PICHICHERO ME, TREATOR J. Economic impact of pertussis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997, **151** : 35-40
- PIERCE C, GOLDSTEIN M, SUOZZI K, GALLAHER M, DIETZ V, STEVENSON J. The impact of the standards for pediatric immunization practices on vaccination coverage levels. *JAMA* 1996, **276** : 626-630
- PLANS RUBIO P, GARRIDO MORALES P, SALLERAS SANMARTI L. The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in Catalonia. *Rev Esp Salud Publica* 1995, **69** : 409-417
- PLANS RUBIO P. Critical value of prevalence for vaccination programmes. The case of hepatitis A vaccination in Spain. *Vaccine* 1997, **15** : 1445-1450
- PRELUD SR, ORENSTEIN WA, KOPLAN JP, BART KJ, HINMAN AR. A benefit-cost analysis of a childhood varicella vaccination programme. *Postgrad Med* 1985, **61** : 17-22
- RIDDIOUGH MA, SISK JE, BELL JC. Influenza vaccination : cost-effectiveness and public policy. *JAMA* 1983, **249** : 3189-3195
- ROOT R, POPOVICH ML. Developing links between private provider billing systems and immunization registries. *Am J Prev Med* 1997, **13** : 82-85
- ROTILY M, MOATTI JP, JANVRIN MP, BAUDIER F, GRILLO B, RAOULT B. Opinions et pratiques des médecins généralistes français face à la vaccination contre l'hépatite B. *Méd Mal Infect* 1996, **26** : 496-503
- ROTILY M, VERNAY-VAISSE C, BOURLIERE M, GALINIER-PUJOL A, ROUSSEAU S, OBADIA Y. HBV and HIV screening, and hepatitis B immunization programme in the prison of Marseille, France. *Int J STD AIDS* 1997, **8** : 753-759
- ROUSE DJ, GARDNER M, ALLEN SJ, GOLDENBERG RL. Management of the presumed susceptible varicella-exposed gravida : a cost-effectiveness/cost-benefit analysis. *Obstet Gynecol* 1996, **87** : 932-936
- RUSSEL LB, GOLD MR, SIEGEL JE, DANIELS N, WEINSTEIN MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *JAMA* 1996, **276** : 1172-1177
- SCHWANIG M, ESTEBAN M, GHISLAIN C, GRANDJEAN Y, JEPSEN S, ROUMIANTZEFF M. European Commission COST/STD Initiative. Report of the expert panel I. Models for scientific and economic interaction in vaccines R & D. *Vaccine* 1996, **14** : 582-610
- SISK JE, RIEGELMAN RK. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia. An update. *Ann Intern Med* 1986, **104** : 79-86
- SMITH JC, HADDIX AC, TEURSCH SM, GLASS RI. Cost-effectiveness of a rotavirus immunization program for the United States. *Pediatrics* 1995, **94** : 609-615

- STILWELL JA. Benefits and costs of the school's BCG vaccination programme. *Br Med J* 1976, **1** : 1002-1004
- STRASSELS SA, SULLIVAN SD. Clinical and economic considerations of vaccination against varicella. *Pharmacotherapy* 1997, **17** : 133-139
- TENNENBERG AM, BRASSARD JE, VANLIEU J, DRUSIN LM. Varicella vaccination for healthcare workers at a university hospital – An analysis of costs and benefits. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997, **18** : 405-411
- USPSTF (United States Preventive Services Task Force). Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore. 1996 : 791-814
- VAN DAMME P, BEUTELS P. Economic evaluation of vaccination. *Pharmacoeconomics* 1996, **9** : 8-15
- WEINSTEIN MC, SIEGEL JE, GOLD MR, KAMLET MS, RUSSEL LB. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996, **276** : 1258-1268
- WHITE CC, KOPLAN JP, ORENSTEIN WA. Benefits, risks and costs of immunisation for measles, mumps and rubella. *Am J Public Health* 1985, **75** : 739-744
- WILLEMS JS, SANDERS CR, RIDDIOUGH MA, BELL JC. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 1980, **303** : 553-559
- WILLEMS JS, SANDERS CR. Cost-effectiveness and cost-benefit analyses of vaccines. *J Infect Dis* 1981, **144** : 486-493
- WITTE JJ, AXNICK NW. The benefits from 10 years of measles immunization in the United States. *Public Health Rep* 1975, **90** : 205-207
- WOODRUFF BA, UNTI L, COYLE K, BOYER-CHUANROONG L. Parents attitudes toward school-based hepatitis B vaccination of their children. *Pediatrics* 1996, **98** : 410-413
- WORLD BANK. World development report 1993 : investing in health. Oxford University Press, New York, NY. 1993 : 72-107
- ZIMMERMAN RK, AHWESH ER, MIECZKOWSKI TA, BLOCK B, JANOSKY JE, BARKER DW. Influence of family functioning and income on vaccination in inner-city health centers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, **150** : 1054-1061