

**Cours International de Vaccinologie  
Paris – Mars 2009**

## **Efficacité vaccinale**

**Professeur René Migliani**



**Département d'épidémiologie  
et de santé publique  
École du Val-de-Grâce**



## **Développement d'un vaccin**

- **Étape pré-clinique chez l'animal**
    - Étude toxicologie
    - Étude immunogénicité (extrapolation dose)
  - **Étape clinique chez l'homme**
    - Phase 1 : Adultes sains → Tolérance, Effet attendu
    - Phase 2 : Sujets cibles → Innocuité, Immunogénicité
    - Phase 3 : Essai contrôlé → Efficacité potentielle
- 
- Mise sur le marché**
- 
- Phase 4 : Études d'observation → Efficacité réelle

## **Efficacité : deux notions**

- « Efficacité sérologique »
  - Immunogénicité
    - Capacité du vaccin à induire, chez le vacciné, la production et la persistance d'anticorps spécifiques neutralisants au delà d'un seuil considéré comme protecteur
- « Efficacité clinique »
  - Efficacité vaccinale (EV)
    - Pourcentage de réduction de la fréquence de la maladie attribuable à la vaccination

3

## **I Étude d'immunogénicité « Efficacité sérologique »**

4

## Étude d'immunogénicité

- Corrélation protection clinique et seuil protecteur
- Seuil protecteur = titre minimum en Ac protégeant contre maladie
  - quelques exemples:
    - diphtérie : seuil : 0,1 UI/ml
    - tétanos : seuil : 10 mUI/ml
    - hépatite B : seuil : 10 UI/ml
  - seuil quelquefois difficile à déterminer

5

## Étude d'immunogénicité

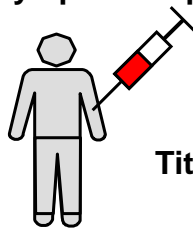
- Schéma d'étude
  - vaccination et suivi d'un groupe non immunisé
  - Indicateurs :
    - % séroconversion
      - % de sujets au dessus du seuil protecteur
    - durée de l'immunité
      - durée pendant laquelle le titre an Ac est supérieur au seuil protecteur

6

## Étude d'immunogénicité

### Les grandes étapes

- Sélection des sujets réceptifs (non immuns)
- Exclusion :
  - déjà vaccinés
  - anciens malades
  - infections asymptomatiques

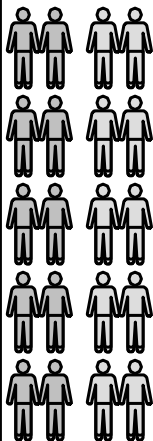


Titrage des anticorps

7

## Étude d'immunogénicité

### 1. Sélection de volontaires



Éthique

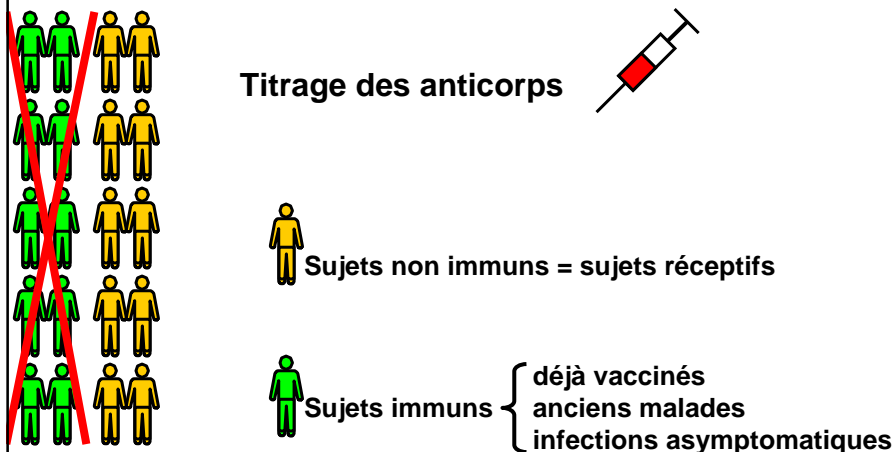
consentement libre, express et éclairé  
enfant : problème spécifique

Sélection

8

## Étude d'immunogénicité

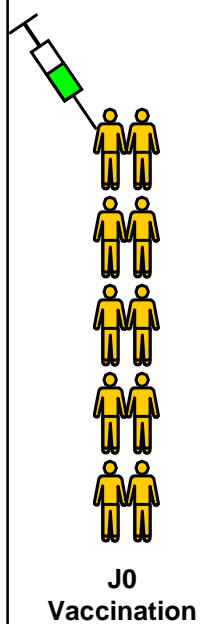
### 1. Sélection des non immuns



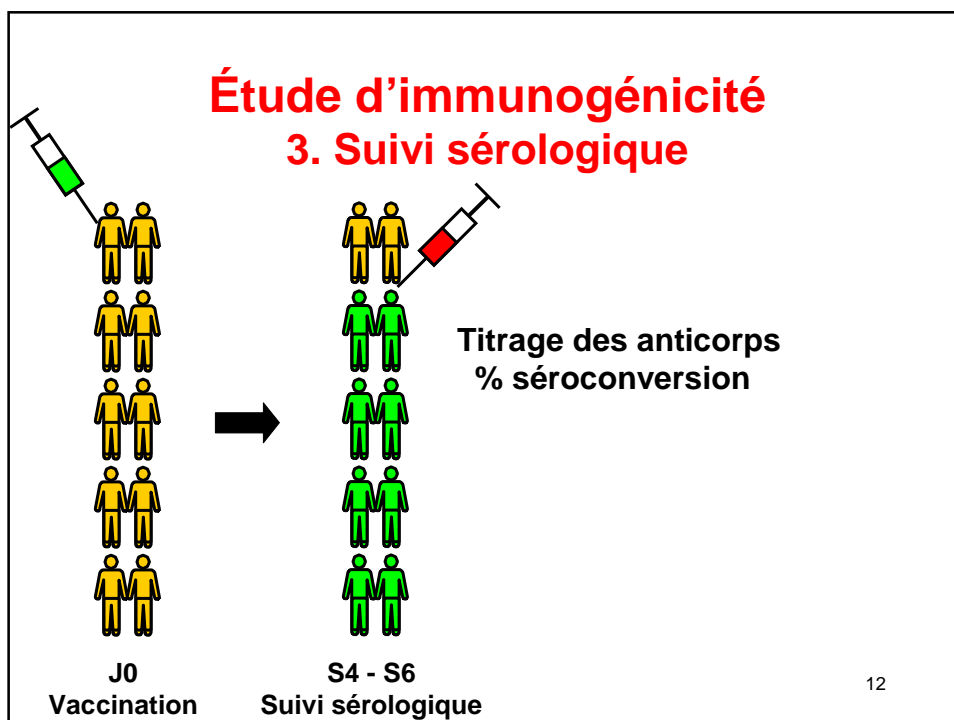
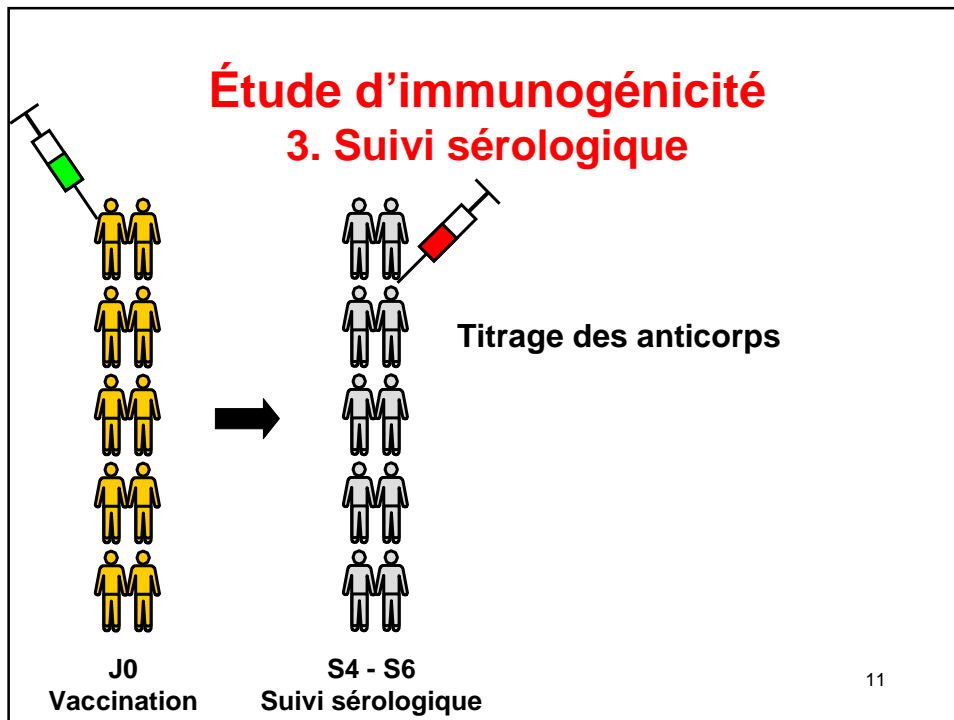
9

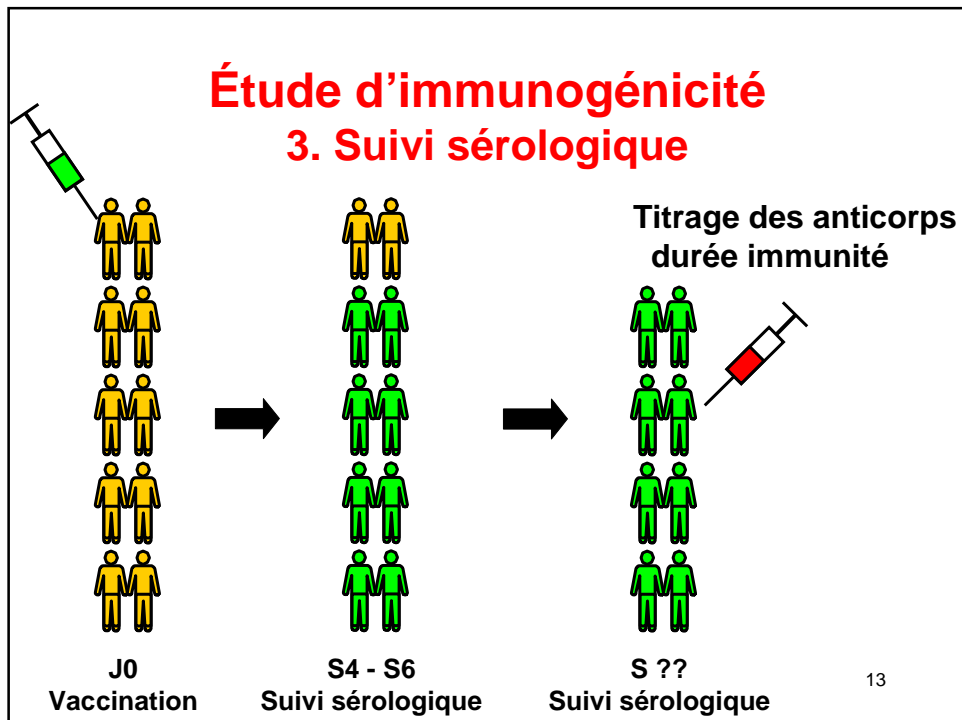
## Étude d'immunogénicité

### 2. Vaccination des réceptifs



10





### Étude d'immunogénicité Étude de séroprévalence

- Une fois le vaccin utilisé en routine
- Étude transversale sur un échantillon
- Approche de la durée d'immunité

14

## **Étude d'immunogénicité**

### **Limites, contraintes, difficultés**

- **Limites de la méthode**
  - Titre Ac n'est pas reflet exact immunité
    - Ac totaux  $\neq$  Ac neutralisants
    - Part de l'immunité cellulaire
- **Contraintes de la méthode sérologique**
  - Titrage Ac
    - Faisabilité : méthode disponible ?
    - Coût
- **Difficultés de l'enquête épidémiologique**
  - Perdus de vue
  - Contact avec agent infectieux

15

## **II**

### **Études d'efficacité vaccinale**

#### **« Efficacité clinique »**

16



## **Efficacité vaccinale**

- **Définition**
  - pourcentage de réduction de la fréquence de la maladie attribuable à la vaccination
- **Efficacité vaccinale (EV) mesure :**
  - réduction à la susceptibilité à l'infection = EVs
  - réduction capacité à transmettre l'infection = EVi

17

## **Efficacité vaccinale**

- **Vaccin rougeoleux**      **90 - 95 %**
- **Vaccin Coqueluche**      **90 - 95 % Germes entiers**  
   **85%          Acellulaires**
- **Vaccin Hépatite B**      **> 90 %**

18

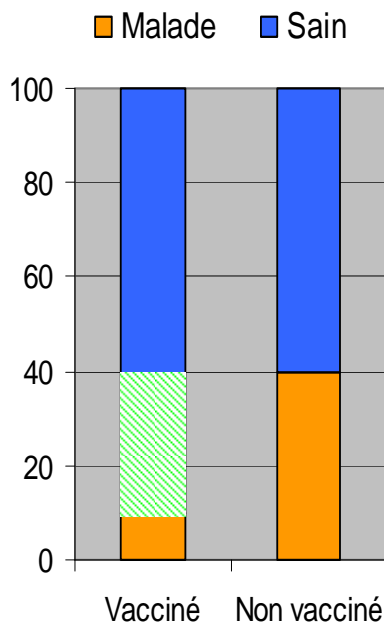
## Mesure de l'efficacité vaccinale

% de réduction du taux d'attaque **chez les vaccinés**  
par rapport  
au taux d'attaque **chez les non vaccinés**

$$EV (\%) = \frac{TANV - TAV}{TANV} (x 100)$$

TANV = Taux d'attaque chez les non vaccinés  
TAV = Taux d'attaque chez les vaccinés  
Taux d'attaque = taux d'incidence

19



**Proportion de malades dans un groupe vacciné et non vacciné**

TAV = 10%      TANV = 40%

EV = (40%-10%)/40%  
= 75%

20

## Mesure de l'efficacité vaccinale

	AgHBs+	AgHBs-	Total
Vaccinés	20	980	1.000
Non vaccinés	200	800	1.000

Taux d'attaque chez vaccinés = TAV =  $\frac{20}{1.000} = 0,02$

Taux d'attaque chez non vaccinés = TANV =  $\frac{200}{1.000} = 0,2$

$$EV = \frac{TANV - TAV}{TANV} = \frac{0,20 - 0,02}{0,20} = \frac{0,18}{0,20} = 0,90 = 90\%$$

$$EV = \frac{TANV - TAV}{TANV} = \frac{TANV}{TANV} - \frac{TAV}{TANV} = 1 - RR = 1 - 0,10 = 0,90 = 90\%$$

$$EV = 1 - RR = 1 - OR$$

21

## Mesure de l'efficacité vaccinale

### • Étude de cohorte

	Malades	Non malades	Total
Vaccinés	a	b	a+b
Non vaccinés	c	d	c+d

$$EV = (1 - RR) \times 100$$

$$RR = \frac{a(a+b)}{c(c+d)}$$

### • Étude Cas-Témoins

	Cas	Témoins
Vaccinés	a	b
Non vaccinés	c	d

$$EV = (1 - OR) \times 100$$

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

22

## Mesure de l'efficacité vaccinale

### Mesure du risque

$$\frac{\text{Nb de cas}}{\text{Nb de personnes à risque}}$$

Taux d'attaque

V+ = 2 p. 100

V- = 20 p.100

### Mesure du taux

$$\frac{\text{Nb de cas}}{\text{Nb de personnes-temps à risque}}$$

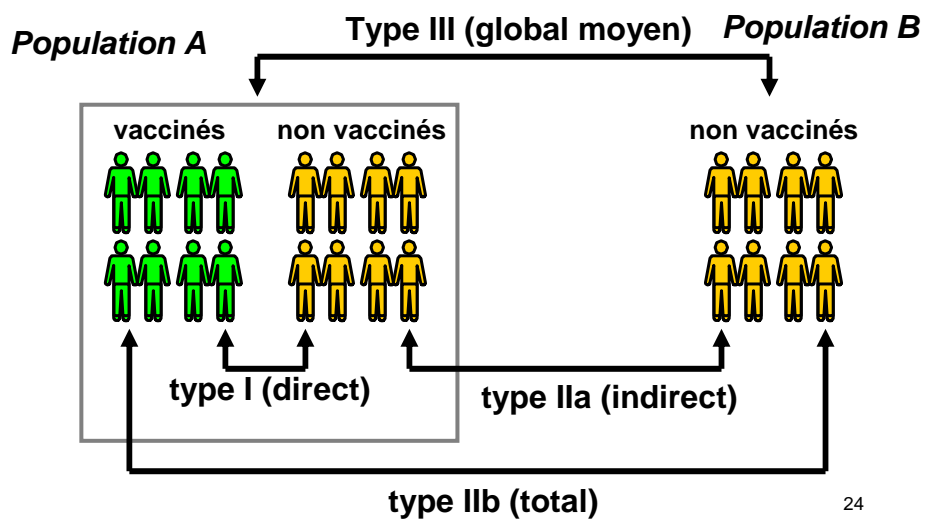
Taux de densité d'incidence

V+ = 2 p. 100 personnes.années

V- = 20 p.100 personnes. années

23

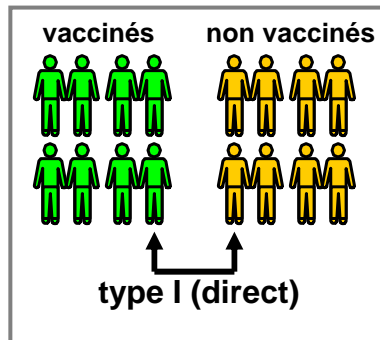
## Efficacité vaccinale : quels effets ?



24

## Efficacité vaccinale directe

### Population A



**Efficacité vaccinale :**  
 effet du « programme »  
 sur un individu recevant  
 la vaccination  
 par rapport  
 à un sujet ne la recevant  
 pas

25

## Efficacité vaccinale Deux situations d'évaluation

*Évaluation dans les conditions  
idéales  
« EV potentielle »*  
**Efficacy**

Comment ?  
essai contrôlé

Quand ?  
 pré-commercialisation +++  
 post-commercialisation +

*Évaluation dans les conditions  
d'utilisation  
« EV réelle »*  
**Effectiveness**

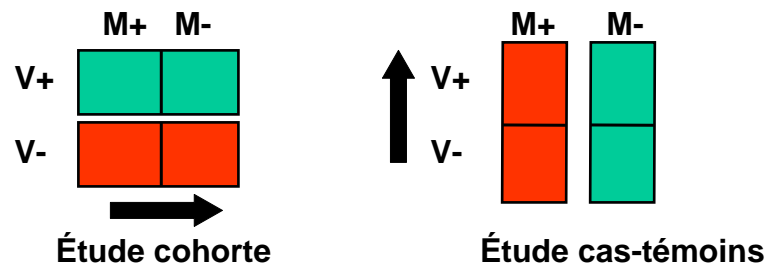
Comment ?  
étude d'observation

Quand ?  
 pré-commercialisation +  
 post-commercialisation +++

26

## Mesure de l'efficacité vaccinale

### Les biais potentiels



- Définition des cas
- Détermination du statut vaccinal
- Comparabilité V+ / V-
- Biais de confusion

27

## Mesure de l'efficacité vaccinale

### Biais potentiels : 1. définition des cas

- Biais de classification concernant les cas :
  - malades considérés comme non malades  
 $M + \Rightarrow M -$   
 problème de sensibilité
  - non malades considérés comme malades  
 $M - \Rightarrow M +$   
 problème de spécificité

28

## Mesure de l'efficacité vaccinale

### Biais potentiels : 1. définition des cas

Effectif	Vaccinés 10.000	Non vaccinés 10.000
T.A. réels	1%	10%
RR		0,1
E.V. réelle		90%
Cas réels	100	1.000
Sains réels	9.900	9.000

## Mesure de l'efficacité vaccinale

### Biais potentiels : 1. définition des cas

Effectif	Vaccinés 10.000	Non vaccinés 10.000
T.A. réels	1%	10%
RR		0,1
E.V. réelle		90%
Cas réels	100	1.000
Sains réels	9.900	9.000
<b>Sensibilité = 90%</b>		
<b>Spécificité = 100%</b>		
Cas observés	90	900
T.A. observés	0,9%	9%
RR observés		0,1
E.V. observée		90%

90

## Mesure de l'efficacité vaccinale

### Biais potentiels : 1. définition des cas

Effectif	Vaccinés 10.000		Non vaccinés 10.000
T.A. réels	1%		10%
RR		0,1	
E.V. réelle		90%	
Cas réels	100		1.000
Sains réels	9.900		9.000
<b>Sensibilité = 100%</b>			
<b>Spécificité = 99%</b>			
Cas observés	199		1.090
T.A. observés	1,99%		10,90%
RR observés		0,18	
E.V. observée		82%	

31

## Mesure de l'efficacité vaccinale

### Biais potentiels : 1. définition des cas

- Définition avant tout opérationnelle
- Aussi sensible et spécifique que possible
- Exemple : Cas cliniques de polio paralytiques
  - « Tout individu ayant manifesté une paralysie flasque d'un membre, de survenue brutale et dont l'origine congénitale ou traumatique peut être écartée, pendant la période et dans la zone de l'épidémie »

32



## Mesure de l'efficacité vaccinale

### Biais potentiels : 2. détermination statut vaccinal

- Biais de classification concernant le statut vaccinal
  - même effort dans recherche statut vaccinal
  - document de vaccination perdu
  - informations inexactes sur vaccination

33

## Mesure de l'efficacité vaccinale

### Biais potentiels : 2. détermination statut vaccinal

- Mauvais système d'enregistrement
  - 50 % des V+ ont perdu carnet et sont considérés comme V-
  - Comment sont affectés ?

• taux attaque V+	↗	⇒	↘
• taux attaque V-	↗	⇒	↘
• efficacité vaccinale	↗	⇒	↘

34

## Mesure de l'efficacité vaccinale

### Biais potentiels : 2. détermination statut vaccinal

- Mauvais système d'enregistrement
  - 50 % des V+ considérés comme V-

Réalité			
	M+	M-	Total
V+	100	9.900	10.000
V-	1000	9.000	10.000
TAV+ = 1% TAV- = 10% RR = 0,1 EV = 90%			

50 % des V+ considérés V-			
	M+	M-	Total
V+	50	4.500	5.000
V+/V-	50	4.500	5.000
V-	1000	9000	10.000
TAV+ = 1% TAV- = 1050/15000 = 7% RR = 0,14 EV = 86%			

## Mesure de l'efficacité vaccinale

### Biais potentiels : 2. détermination statut vaccinal

- % importante de statut vaccinal inconnu
  - biais : quel sens ? difficile
  - exclure ces sujets de l'étude

## **Mesure de l'efficacité vaccinale**

### **Biais potentiels : 3. Non comparabilité**

- **Vaccinés et non vaccinés doivent être comparables**
  - problème études observation / contrôlées

37

## **Mesure de l'efficacité vaccinale**

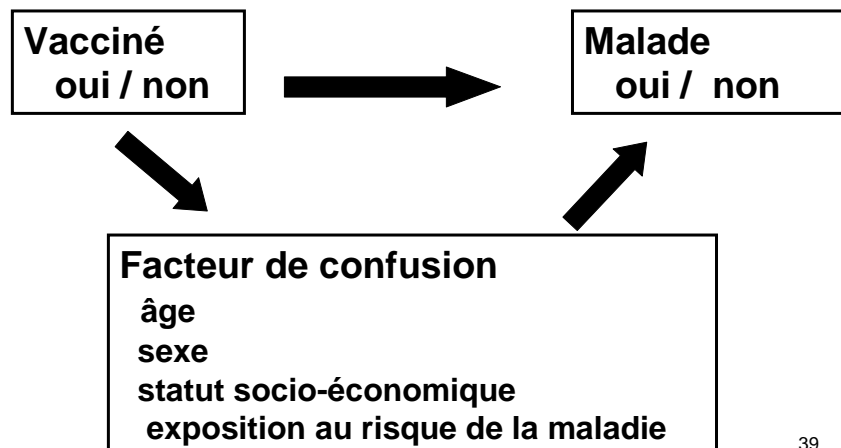
### **Biais potentiels : 4. Biais de confusion**

- **Définition d'un biais de confusion**
  - facteur associé au statut vaccinal et à la maladie qui fausse l'étude vaccination - maladie
  - exemple de biais
    - âge, sexe, statut socio-économique
    - exposition au risque de la maladie
      - » V- venant de groupe où CV↗ circulation ↗
      - » épidémie : V- malades avant épidémie

38

## Mesure de l'efficacité vaccinale

### Biais potentiels : 4. Biais de confusion



## Efficacité vaccinale Méthodes

- Essai contrôlé
- Études d'observation :
  - Méthode d'estimation de contrôle
  - Études de cohorte
    - exhaustive : épidémie
    - étude contacts secondaires dans les familles
    - par échantillonnage en grappes (EEG)
  - Étude cas-témoin

40

## **Efficacité vaccinale**

### **Méthodes**

- **Essai contrôlé**
- **Études d'observation :**
  - Méthode d'estimation de contrôle
  - Études de cohorte
    - exhaustive : épidémie
    - étude contacts secondaires dans les familles
    - par échantillonnage en grappes (EEG)
  - Étude cas-témoin

41

## **Efficacité vaccinale**

### **Essai contrôlé**

- **Étude de référence pour EV**
- **Caractéristiques :**
  - prospective
  - randomisée
    - groupe V+, groupe V-
    - contrôle des facteurs de confusion
  - comparative (vs placebo ou vs vaccin référence)
  - double aveugle
- **Mesure « efficacy » : phase III (population ciblée...)**
- **Problèmes éthiques à prendre en compte**
- **Coût important**

42

## **Efficacité vaccinale**

### **Essai contrôlé**

- **Vaccination contre le paludisme**
  - Bojang KA, lancet 2001 : 1924-1934
  - RTS,S/ASO2 : stade pré-érythrocytaire
  - 250 hommes
  - 131 vaccinés (IM – 3 doses)
  - 119 non vacciné (vaccin antirabique)
  - Suivi 16 semaines (2 semaines après 3ème dose)
  - EV : apparition parasitémie (ajustée âge, MSTQ)
    - 34% IC 95% [8% - 53%] p=0,014
  - EV : accès palustre (ajustée âge, MSTQ)
    - 31% IC 95% [-7% - 56%] p=0,096

43

## **Efficacité vaccinale**

### **Méthodes**

- Essai contrôlé
- Études d'observation :
  - Méthode d'estimation de contrôle
  - Études de cohorte
    - exhaustive : épidémie
    - étude contacts secondaires dans les familles
    - par échantillonnage en grappes (EEG)
  - Étude cas-témoin

44

## Efficacité vaccinale

### Méthode d'estimation de contrôle

- Connaissant
  - couverture vaccinale (CV)
  - proportion de vaccinés parmi les cas (PVC)
- On peut estimer l'efficacité vaccinale

45

## Efficacité vaccinale

### Méthode d'estimation de contrôle

	M+	M-	Total
Vaccinés	$TANV \cdot (1-EV) \cdot CV \cdot N$		$CV \cdot N$
Non vaccinés	$TANV \cdot (1-CV) \cdot N$		$(1-CV) \cdot N$

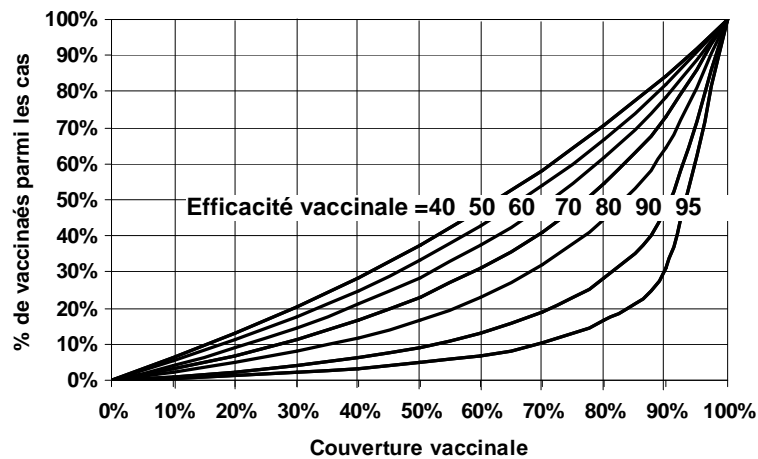
$$\% \text{ vaccinés cas} = PVC = \frac{TANV \cdot (1-EV) \cdot CV \cdot N}{[TANV \cdot (1-EV) \cdot CV \cdot N] + [TANV \cdot (1-CV) \cdot N]}$$

$$EV = \frac{CV - PVC}{CV \cdot (1 - PVC)} = \frac{0,7 - 0,5}{0,7 \cdot (1 - 0,5)} = 57\%$$

46

## Efficacité vaccinale

### Estimation à l'aide d'un nomogramme

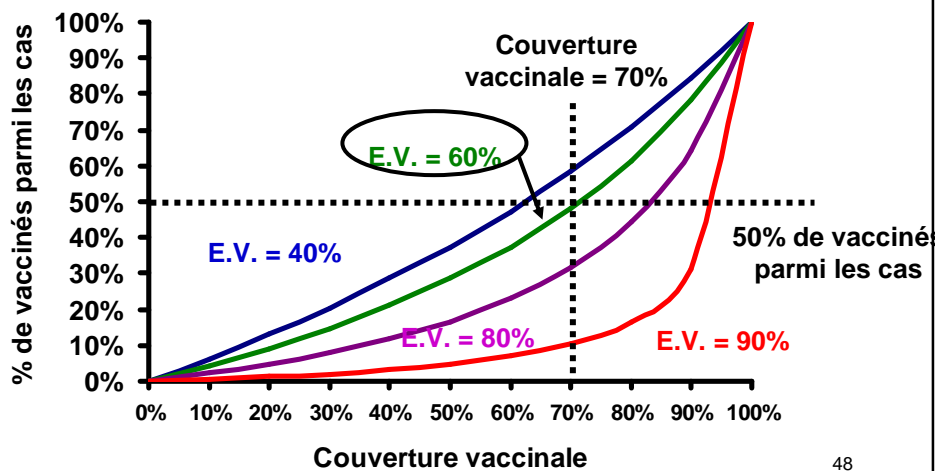


Oreinstein WA et col. Bulletin de l'OMS 1985;63:1055-68

17

## Efficacité vaccinale

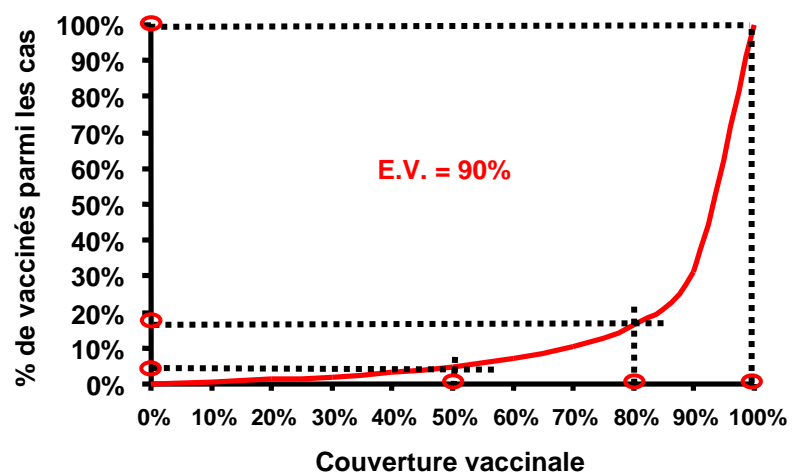
### Estimation à l'aide d'un nomogramme



48



## Efficacité vaccinale



à EV égale => PVC ↑ avec CV

**Risque chez les non vaccinés = 20 p.100**  
**Efficacité vaccinale = 90 %**

	Rougeole	Total	
Vaccinés	16	800	CV = 80 %
Non Vaccinés	40	200	
	56	1000	

% de vaccinés chez malades = PVC =  $16/56 = 29\%$

	Rougeole	Total	
Vaccinés	10	500	CV = 50 %
Non Vaccinés	100	500	
	110	1000	

% de vaccinés chez malades = PVC =  $10/110 = 9\%$

**à EV égale => PVC ↑ avec CV**

51

## **Efficacité vaccinale**

### **Méthode d'estimation de contrôle**

- Peu biaisée si EV élevée
- Peu précise si CV imprécise => SIS peu performant
- Pour vaccin à EV supposée élevée :
  - Si EV estimée > 80% => Pas d'enquête comp.
  - Si EV estimée < 80% => Enquête plus sophistiquée

52

## **Efficacité vaccinale**

### **Méthodes**

- Essai contrôlé
- Études d'observation :
  - Méthode d'estimation de contrôle
  - Études de cohorte
    - exhaustive : épidémie
    - étude contacts secondaires dans les familles
    - par échantillonnage en grappes (EEG)
  - Étude cas-témoin

53

## **Efficacité vaccinale**

### **Étude de cohorte au cours d'épidémie**

- Population à risque bien définie
- Détermination rétrospective
  - statut vaccinal
  - statut malade / non malade
  - tenir compte
    - délai d'incubation
    - délai d'acquisition protection
- Exclusion des sujets malades avant l'épidémie
- Exclusion des sujets à statut vaccinal inconnu
- Calcul des TANV, TAV et EV

54

## Efficacité vaccinale

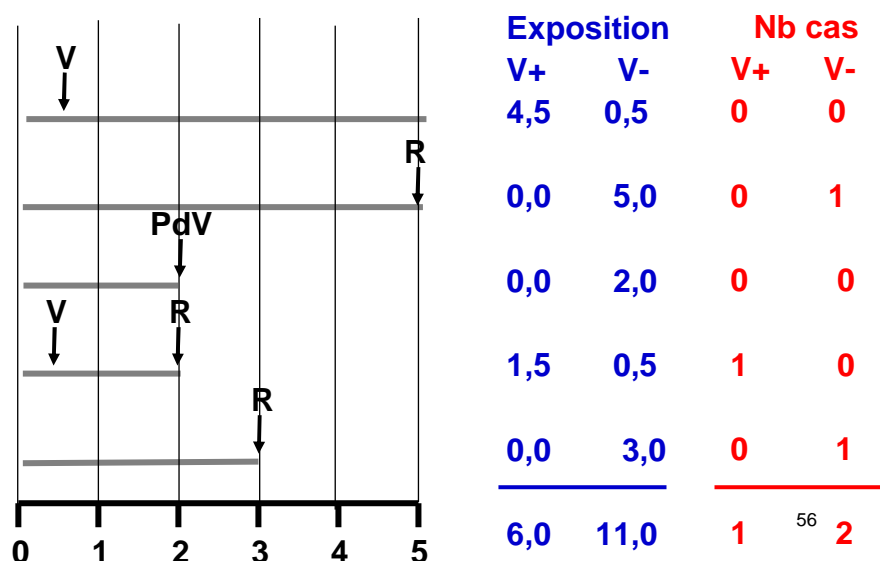
### Étude de cohorte au cours d'épidémie

- Statut vaccinal au début de l'épidémie
  - si vaccination en cours d'épidémie
  - tenir compte de la durée d'exposition
    - calcul du taux de densité d'incidence
  - utilisation des personnes-temps
    - maladie : date de survenue
    - vaccination : date

55

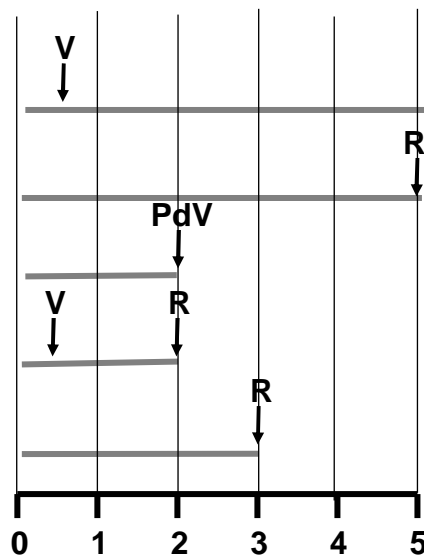
## Efficacité vaccinale

### Étude de cohorte au cours d'épidémie



## Efficacité vaccinale

### Étude de cohorte au cours d'épidémie



Exposition		Nb cas	
V+	V-	V+	V-
6,0	11,0	1	2

Tx densité d'incidence  
vaccinés = 1/6  
non vaccinés = 2/11

57

## Efficacité vaccinale

### Étude de cohorte au cours d'épidémie

% de réduction du taux de densité d'incidence **chez**  
**les vaccinés** par rapport  
au TDI **chez les non vaccinés**

$$EV (\%) = \frac{TDINV - TDIV}{TDINV} \times 100$$

TDINV = Taux de densité d'incidence chez les non vaccinés  
TDIV = Taux de densité d'incidence chez les vaccinés

58

## **Efficacité vaccinale**

### **Étude de cohorte au cours d'épidémie**

- Communauté de petite ou moyenne taille
- Nécessite des ressources importantes
- Taux attaque global suffisamment élevé
  - exposition à l'infection homogène
  - population se mélange au hasard (contact)
  - V+ et V- même exposition à l'infection
- Vaccin administré au hasard

59

## **Efficacité vaccinale**

### **Taux d'attaque secondaires dans les familles**

- Principe
  - cas index  $\Rightarrow$  mini-cohorte dans la famille
- Indications
  - exposition comparable V+ et V-
  - utilisable en dehors situation épidémique

60

## **Efficacité vaccinale**

### **Taux d'attaque secondaires dans les familles**

- **Méthode**
  - Identifier les foyers avec cas
  - identifier le 1er cas
  - Déterminer statut vaccinal membres famille
  - identifier les cas secondaires en fonction
    - date début symptômes 1er cas
    - durée de contagiosité et incubation

61

## **Efficacité vaccinale**

### **Taux d'attaque secondaires dans les familles**

- **Méthode**
  - identifier les cas secondaires en fonction
 

	cas co-primaires	cas secondaires
Rougeole	1 – 6 j	7 – 18 j
Varicelle	1 – 7 j	8 – 21 j
Oreillons	1 – 10 j	11 – 30 j
  - Exclure le cas index et les cas co-primaires
  - Calculer les TA secondaires (V+ et V-)

62

## Efficacité vaccinale

### Taux d'attaque secondaires dans les familles

- Cas index  $\Rightarrow$  mini-cohorte dans la famille

Foyer	Sujets	V	NV	Cas V	Cas NV
1	3	0	3	0	3
2	5	3	2	0	1
3	3	2	1	1	1
4	3	1	2	0	2
5	4	2	2	0	1
Total	18	8	10	1	8

TANV = 0,8   TAV = 0,125

EV = 84%

63

## Efficacité vaccinale

### Taux d'attaque secondaires dans les familles

- Suppose cas index même pouvoir infectant
- Grand nombre de famille à inclure
  - si petit nombre de sujets éligibles / famille
- Si étude prospective
  - plusieurs passages

64



## **Efficacité vaccinale**

### **Cohorte échantillonnée par grappes**

- **Indication**
  - épidémie étendue ⇒ impossible investiguer
- **Méthode**
  - cohorte rétrospective
  - sondage en grappe type OMS
    - 30 grappes de x sujets

65

## **Sondage en grappe « de l'OMS »**

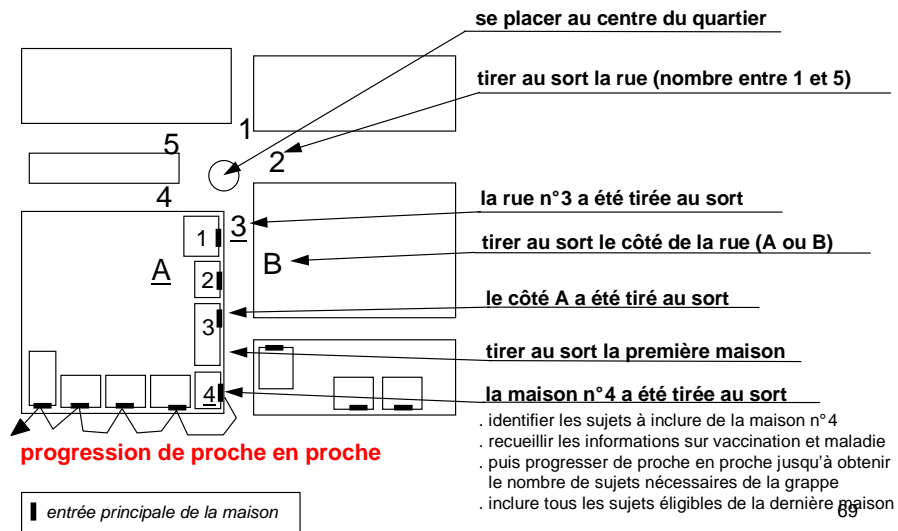
- **30 grappes de x sujets :**
  - 1°: tirer au sort des agglomérations proportionnellement à leur taille
  - 2°: tirer au sort une seule habitation
  - Inclure tous les sujets de la population cible présent dans l'habitation puis
  - Progresser de proche en proche jusqu'à constitution de la grappe

(Source RH Henderson & T Sundaresan, Bull WHO 1982;60:253-260) 66

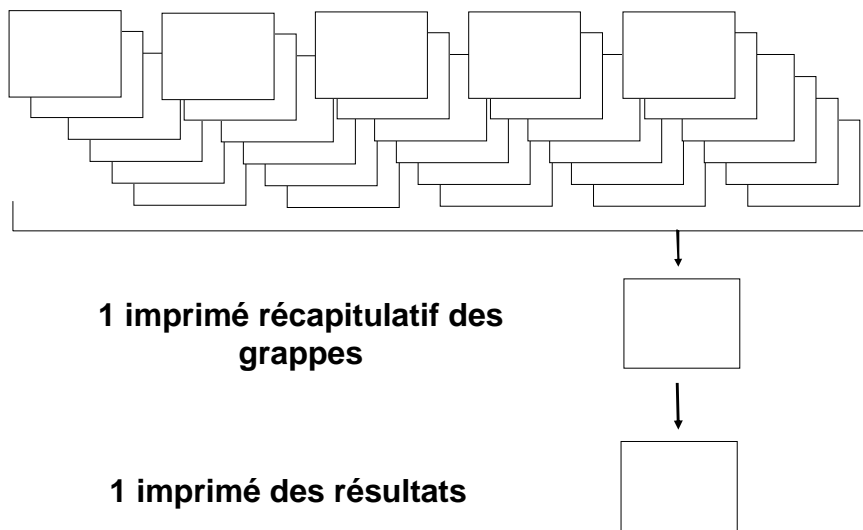
	N°	Nom de l'agglomération	Population	Population cumulative	Intervalle d'effectifs cumulés	Grappe n°
• Liste des agglomérations	1	Utaral	12 888	12 888	1 – 12 888	
• Population cumulée	2	Bolama	3 489	16 377	12 889 – 16 377	
• Localisation des grappes	3	Talum	6 826			
	4	Wara-yali	4 339			
	5	Galey	2 203			
	6	Tarum	4 341			
	7	Hamtato	1 544			
	8	Navjaff	885			
	9	Nuniya	2 962			
	10	Cattical	4 234			
	11	Paralai	1 520			
	12	Egala-Kuru	3 767			
	13	Uwanarpol	3 053			
	14	Terre haute	60 000			
	15	Purathna	2 207			
	16	Kegalni	1 355			
	17	Hamali-Ura	833			
	18	Kameni	4 118			
	19	Kiroya	2 782			
	20	Yanwela	3 285			
	21	Bagvi	4 416			
	22	Atota	3 188			
	23	Kogouva	1 179			
	24	Ahekpa	612			
	25	Yondot	3 193			
	26	Nozop	17 808			
	27	Mapasko	3 914			
	28	Lotohah	15 006			
	29	Voattigan	9 584			
	30	Pitok	4 225			
	31	Dopolan	2 652			
	32	Cococopa	35 000			
	33	Famegsi	3 954			
	34	Jigpelay	2 115			
	35	Mewoah	507			
	36	Odighi	3 515			67
	37	Sanbati	14 402			
	38	Andihwa	2 515	254 416	-254 416	

	N°	Nom de l'agglomération	Population	Population cumulative	Situation de la grappe
Localisation des 30 grappes	1	Utaral	12 888	12 888	G.1,G.2
	2	Bolama	3 489	16 377	
	3	Talum	6 826	23 203	G.3
	4	Wara-yali	4 339	27 542	G.4
	5	Galey	2 203	29 745	
	6	Tarum	4 341	34 086	
	7	Hamtato	1 544	35 630	G.5
	8	Navjaff	885	36 515	
	9	Nuniya	2 962	39 477	
	10	Cattical	4 234	43 711	G.6
	11	Paralai	1 520	45 231	
	12	Egala-Kuru	3 767	48 998	
	13	Uwanarpol	3 053	52 051	G.7
	14	Terre haute	60 000	112 051	G.8,9,10,11,12,13,14
	15	Purathna	2 207	114 258	
	16	Kegalni	1 355	115 613	
	17	Hamali-Ura	833	116 446	
	18	Kameni	4 118	120 564	G.15
	19	Kiroya	2 782	123 346	
	20	Yanwela	3 285	126 631	
	21	Bagvi	4 416	131 047	G.16
	22	Atota	3 188	134 235	
	23	Kogouva	1 179	135 414	
	24	Ahekpa	612	136 026	
	25	Yondot	3 193	139 219	G.17
	26	Nozop	17 808	157 027	G.18,G.19
	27	Mapasko	3 914	160 941	
	28	Lotohah	15 006	175 947	G.20,G.21
	29	Voattigan	9 584	185 531	G.22
	30	Pitok	4 225	189 756	G.23
	31	Dopolan	2 652	192 408	
	32	Cococopa	35 000	227 408	G.24,25,26,27
	33	Famegsi	3 954	231 362	G.28
	34	Jigpelay	2 115	233 477	
	35	Mewoah	507	233 984	
	36	Odighi	3 515	237 499	68
	37	Sanbati	14 402	251 901	G.29,G.30
	38	Andihwa	2 515	254 416	

## Déterminer le 1<sup>er</sup> foyer à visiter et progresser de proche en proche



## 30 imprimés de grappes



## Efficacité vaccinale

### Méthodes

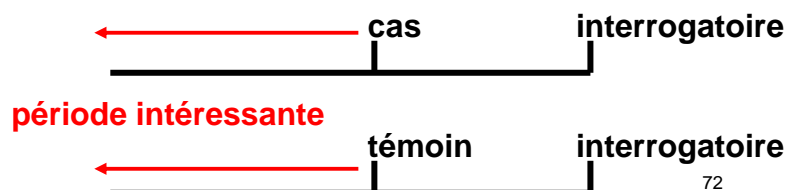
- Essai contrôlé
- Études d'observation :
  - Méthode d'estimation de contrôle
  - Étude de cohorte
    - exhaustive : épidémie
    - étude contact secondaire dans les familles
    - par échantillonnage en grappe (EEG)
  - Étude cas-témoin

71

## Efficacité vaccinale

### Étude cas-témoins

- Définition des cas
- Définition des témoins +++
  - au moins 1 témoin / cas
  - appariement âge, sexe, lieu résidence
  - pas été malade dans le passé
- Recherche du statut vaccinal



72

## **Efficacité vaccinale Étude cas-témoins**

- **Indications**
  - Taux d'attaque < 5%  $\Rightarrow$  OR peu différents de RR
  - Si TA > 5%
    - OR « éloigne de 1 » le RR
    - si RR = 0,1  $\Rightarrow$  OR = 0,08 et
    - EV réelle =  $1 - \text{RR} = 1 - 0,1 = 0,9$
    - EV observée =  $1 - \text{OR} = 1 - 0,08 = 0,92$
    - surestimation de EV
  - Maladie peu fréquente

73

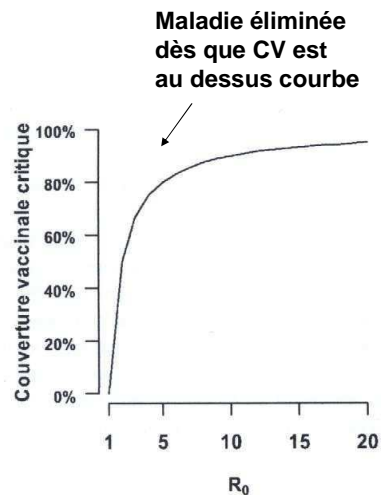
## **Efficacité vaccinale pour conclure**

- **Bien comprendre notion efficacité vaccinale**
  - Efficacy / Effectiveness
  - % réduction morbidité chez le vacciné
    - impact du programme +++
    - dépend
      - Efficacité « propre » du vaccin
      - Immunité de groupe

74

## Seuil critique Immunité de groupe

- $R_0$  : Ratio de reproduction de base
  - Nombre de cas secondaires produits par un sujet infectieux typique dans une population initialement entièrement susceptible
  - $R_0 > 1$  : épidémie
    - Rougeole, varicelle :  $R_0$  10 à 20
    - Grippe, SRAS :  $R_0$  1 à 4
  - $R_0 < 1$  : défaut de transmission
- Vaccination  $\Rightarrow R_E$  ratio reproduction efficace
  - Nombre de cas secondaires produits par un sujet infectieux typique dans une population où les effets de l'intervention (vaccination) sont présents
  - Couverture vaccinale critique où le potentiel épidémique disparaît = Immunité groupe
  - Exemples :
    - Variole CV critique 60-70%
    - Rougeole CV critique 95%



## Efficacité vaccinale pour conclure

- Importance des études de terrain
  - Cohorte et cas témoins
  - Méthode d'estimation de contrôle
- Difficultés
  - comparabilité des vaccinés et des non vaccinés
    - exposition à la maladie
    - âge, sexe, statut économique...
  - définition des cas sensible et spécifique
    - manque de spécificité : E.V. ⚡
  - détermination du statut vaccinal

## Références

- Orenstein WA et al. Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epid Reviews* 1988; 10:212-41
- Smith PG et al. Assessment of the protective efficacy of vaccines against common diseases using case-control and cohort studies. *Int J Epidemiol* 1984;13:87-93
- Halloran ME et al. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol* 1991;133:323-31
- Fine PEM. Herd immunity: History, theory, practice. *Epidemiol Reviews* 1993;15: 265-302
- Moren A. et al. Efficacité vaccinale : mesures et contraintes méthodologiques. *Cahiers Santé* 1994;4:221-5
- Boëlle PY. Épidémiologie théorique et vaccination. *La revue de médecine interne* 2008;28:161-65

77

78

## **Exercice**

### **Cas groupés de coqueluche dans un lycée militaire janvier 2006**

- **813 élèves**
- **312 cadres**

79

## **Définition des cas**

- **Cas confirmé biologiquement**
  - toux
  - sérologie ou PCR (CNR)
- **Cas confirmé épidémiologiquement**
  - toux
  - et même classe cas confirmé biologiquement
  - et antibiothérapie
- **Cas suspect**
  - toux
  - et antibiothérapie

80

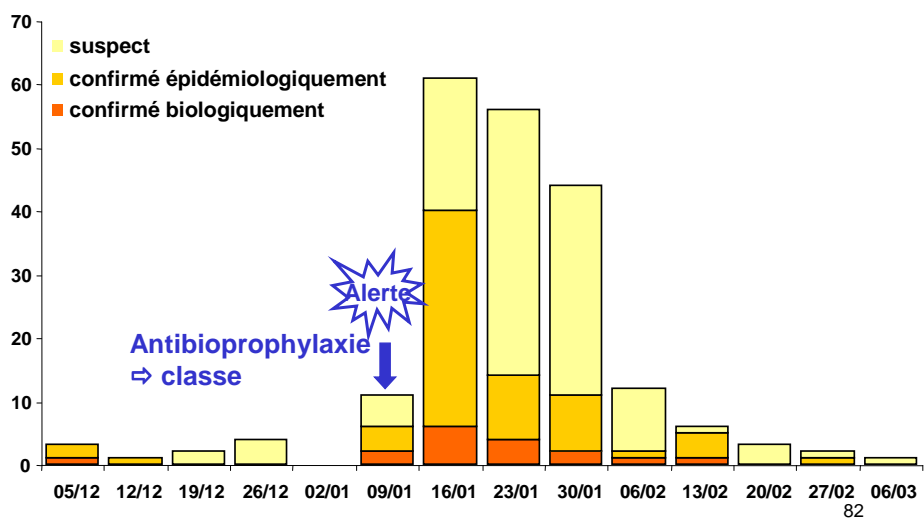


## Distribution des 206 malades selon la définition des cas

Cas	Élèves	Cadres	Total
Confirmation biologique	15	2	17
Confirmation épidémiologique	63	3	66
Suspect	99	24	123
Total	177	29	206

81

## Courbe épidémique et impact des mesures de prévention



## Efficacité vaccinale

- **Type d'enquête**
  - Cas / témoins
  - Cohorte
- **Exposition : vaccination**
  - Nombre d'injections (n=5)
    - 2, 3, 4 mois puis 16-18 mois / 11-13 ans
  - Délai écoulé depuis dernière injection

83

## Efficacité vaccinale

- **Résultats**
  - Statut vaccinal selon l'ancienneté de la vaccination chez les cas et les témoins

Dernière vaccination	Cas (n=15)	Témoins (n=74)
	oui n	oui n
≤ 10 ans	7	45
≤ 6 ans	4	34
≤ 5 ans	2	25
≤ 4 ans	0	19

- **Calculez l'EV selon date dernière vaccination**

84

## Efficacité vaccinale

	Cas	Témoins
Vaccinés	a	b
Non vaccinés	c	d

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

$$EV = (1 - OR) \times 100$$

85

## Efficacité vaccinale

Dernière vaccination	Cas (n=15)		Témoins (n=74)		OR	EV*
	oui		oui			
	n	%	n	%		
≤ 10 ans	7	46,7	45	60,8	0,56	44%
≤ 6 ans	4	26,7	34	46,0	0,43	57%
≤ 5 ans	2	13,3	25	33,8	0,28	72%
≤ 4 ans	0	0,0	19	25,7		

\* EV= (1-OR) x 100

86

Je vous remercie

