

Université de Montréal

**STRATÉGIE DE VACCINATION FAMILIALE CONTRE LA COQUELUCHE  
(MÉTHODE DE COCOONING) À LA MATERNITÉ :  
ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ D'UN PROGRAMME PROVINCIAL**

**Julie FRERE**

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À LA FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES ET POSTDOCTORALES  
EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE MAÎTRE ÈS SCIENCES (M.SC)

PROGRAMME DE MAÎTRISE EN SCIENCES BIOMÉDICALES  
OPTION RECHERCHE CLINIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Août 2013

© Julie Frère



## Résumé

**Contexte.** La coqueluche est une infection endémique dont l'incidence, la morbidité et la mortalité restent élevées chez les nourrissons. Dans ce groupe d'âge, l'exposition à des adultes infectés est un facteur de risque d'infection reconnu. La méthode de cocooning est une stratégie efficace pour protéger indirectement les jeunes nourrissons, cependant, la couverture vaccinale des adultes reste faible. Le fait d'offrir la vaccination de rappel à la maternité augmente la couverture vaccinale des deux parents, comparativement aux structures communautaires. Compte tenu de la limitation des ressources dans le domaine de la santé, le caractère coût-efficace de cette stratégie doit être évalué. Le but est de réaliser une évaluation économique de cette méthode dans la réalité du Québec, car les analyses économiques sont difficilement transposables.

**Objectif.** L'objectif principal de l'évaluation est de mener une analyse coût-efficacité de l'implantation de la stratégie du cocooning dans les maternités du Québec.

**Méthode.** Un modèle statique et compartimental est développé pour représenter la dynamique de transmission et le fardeau de la coqueluche au sein d'une cohorte de 1000 familles avec un nouveau-né, avec ou sans l'immunisation des deux parents contre la coqueluche, à la maternité. La stratégie du cocooning est comparée à la situation actuelle qui tient lieu de référence. Le point de départ est la naissance de l'enfant et l'horizon temporel est dix ans. Les effets observés sont le nombre de cas de coqueluche, le nombre d'années de vie perdues et le nombre d'années de vie pondérées pour la qualité (QALY) perdues. Les ratios coût-efficacité incrémentaux sont présentés selon la perspective du système de soins de santé et selon celle de la société : les coûts du système de soins, les coûts pour les familles et la perte de productivité sont considérés. Tous les coûts sont ajustés pour la valeur du dollar canadien de 2012. Les effets et les coûts sont actualisés selon un taux annuel de 3%. Le modèle est élaboré avec le programme informatique Excel 2010. La valeur des paramètres introduits dans le modèle est extraite de données publiées, d'opinions d'experts et de l'étude pilote menée dans notre institution. Des analyses de sensibilité uni-variées et multi-variées sont réalisées pour tenir compte de l'incertitude.

**Résultats.** L'analyse de base aboutit à une diminution de 10,5% du nombre de cas de coqueluche lors de l'application de la stratégie du cocooning, et de 19,1% des hospitalisations,

13,3% des séquelles neurologiques et 26,5% des décès liés à la coqueluche. Selon la perspective du système de soins de santé, le rapport coût-efficacité incrémental est de 34 941 CAD\$/QALY gagné, et, de 16 945 CAD\$/QALY gagné selon la perspective de la société. Les taux d'incidence des cas de coqueluche ont un impact substantiel sur le modèle comme le montrent les analyses de sensibilité uni-variée et multi-variées.

**Conclusion.** L'implantation de la stratégie du cocooning dans les maternités du Québec augmentera probablement la couverture vaccinale des jeunes parents, et, est un programme potentiellement coût-efficace selon notre analyse de base. Les analyses de sensibilité multi-variées montrent que l'ICER obtenu est cependant très sensible aux taux d'incidence de la coqueluche.

**Mots-clés :** *Coqueluche, stratégie du cocooning, coût-efficacité.*

## **Abstract**

**Background.** Pertussis disease remains endemic with persistence of peak incidence and highest morbidity and mortality among infants. Exposure to infected adults is a commonly reported risk factor for disease in children. The cocoon strategy is an effective indirect strategy to protect very young infants. However, reaching adults for vaccination is challenging. Unlike community settings, a cocoon strategy implemented in a maternity ward improved vaccine uptake among new parents. In the context of limited public resources, health and economic impact of this particular option has to be evaluated. As studies are hardly transposable, our intention was to evaluate this strategy in the context of the province of Quebec.

**Objective.** Our main goal is to carry out a cost-effectiveness analysis of the implementation of a cocoon strategy in the maternity wards of the province of Quebec.

**Methods.** A compartmental and static model is developed to represent the dynamic of transmission and burden of pertussis in a 1000-family cohort with a newborn baby, without or with vaccination of both parents at the time of delivery. The cocoon strategy is compared with the current situation, taken as the reference. The starting point is the birth of a child and the time horizon is 10 years. Outcomes of interest are pertussis disease cases, life-year losses and quality-adjusted life year (QALY) losses. Incremental cost-effectiveness ratios are presented in both a health care and societal perspectives: inclusion of health services costs, patients and caretaker costs and costs due to productivity losses. All costs are updated to 2012 CAD\$. Human and financial costs are discounted to their present (birth) value using annual rates of 3%. The pseudo-Markov model is developed using Excel 2010 software. Parameters values are derived from published data, expert panel opinion and a pilot study conducted in our institution. One-way and multivariate sensitivity analyses are performed to take into account uncertainties in parameters values.

**Results.** The base case analysis resulted in a 10,5% reduction in pertussis cases and in a 19,1%, 13,3% and 26,5% reduction in pertussis-related hospitalizations, neurologic sequelae and death, respectively. From a health care system perspective, the incremental cost-effectiveness ratio is 34 941 CAD\$/ QALY gained and is 16 945 CAD\$/QALY gained from a societal perspective. Incidence rates of pertussis cases have a substantial impact on the model as shown in one-way and multi-way sensitivity analysis.

**Conclusion.** Hospital-based postpartum dTap immunization of both parents is likely to improve vaccine uptake among new parents and is a potential cost-effective strategy from both societal and health care system perspectives, according to our analysis. Multi-way sensitivity analysis show that ICER is highly sensitive to the pertussis incidence rate.

**Keywords :** *Pertussis, cocoon strategy, cost-effectiveness.*

# Table des matières

Liste des tableaux .....	vii
Liste des figures.....	ix
Liste des Abréviations .....	xi
Remerciements.....	xiii
Mise en contexte.....	15
La coqueluche : présentation clinique.....	15
Modification récente de l'épidémiologie de la coqueluche.....	16
Épidémiologie de la coqueluche dans la province de Québec : quelques chiffres.....	24
Rôle de l'immunité conférée par les différents vaccins dans l'épidémiologie actuelle de la coqueluche.....	26
Durée et qualité de la protection vaccinale : données épidémiologiques.....	26
Durée et qualité de la protection vaccinale : données immunitaires .....	27
Source de l'infection chez les jeunes nourrissons.....	28
Stratégies de prévention de la coqueluche du nourrisson.....	30
La prévention indirecte : la stratégie dite du « cocooning ».....	30
La vaccination durant la grossesse .....	31
La méthode de cocooning dans la réalité de la maternité du CHU Sainte-Justine ..	32
Mise en contexte .....	32
Étude pilote.....	33
L'évaluation économique en santé .....	36
Économie et santé .....	36
Méthodologie générale de l'analyse économique.....	38
Options considérées .....	38
Perspective de l'analyse.....	38
Horizon temporel.....	39
Méthodes d'évaluation économique.....	39
Actualisation.....	40
Analyse décisionnelle .....	41

Modélisation .....	42
Analyses de sensibilité .....	45
<b>La vaccination des parents contre la coqueluche à la maternité : analyse coût- efficacité d'un programme provincial .....</b>	<b>46</b>
<b>Épidémiologie actuelle de la coqueluche et économie .....</b>	<b>46</b>
<b>Objectif .....</b>	<b>47</b>
<b>Méthode .....</b>	<b>47</b>
Interventions considérées .....	48
Horizon temporel de l'analyse .....	48
Perspective de l'analyse.....	49
Méthode de l'analyse.....	49
Actualisation.....	49
Sources des données et valeurs des paramètres.....	50
Utilisation des ressources du système de soins de santé .....	56
QALY .....	62
Coûts considérés.....	62
Analyses de sensibilité .....	67
<b>Résultats .....</b>	<b>71</b>
Effets sur la santé .....	71
Coûts de la maladie et du programme de vaccination .....	71
Ratios coût-efficacité et coût-utilité incrémentaux.....	75
Analyses de sensibilité uni-variées et scénarios alternatifs.....	76
Analyses de sensibilité multi-variées.....	78
<b>Discussion.....</b>	<b>82</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>96</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>98</b>
<b>Annexe 1.....</b>	<b>107</b>
<b>Annexe 2.....</b>	<b>125</b>
<b>Annexe 3.....</b>	<b>127</b>



## Liste des tableaux

Tableau 1. Coqueluche du nourrisson : qui est la source de l'infection ? .....	29
Tableau 2. Composition d'une famille de la cohorte fictive. ....	50
Tableau 3. Taux d'incidence des cas de coqueluche, rapportés et corrigés, selon l'âge pour la période 1998-2008, Québec. ....	52
Tableau 4. Proportions des cas de coqueluche du nourrisson attribuables à un membre de la famille, introduites dans l'analyse de base. ....	55
Tableau 5. Probabilités d'utilisation des ressources sanitaires par les cas de coqueluche ambulatoires, selon l'âge. Valeurs introduites dans l'analyse de base. ....	59
Tableau 6. Probabilités de survenue des hospitalisations, séquelles et décès liés à la coqueluche, selon l'âge. ....	61
Tableau 7. Utilité de la coqueluche lors de l'épisode aigu, selon l'âge. ....	62
Tableau 8. Valeur monétaire des différents paramètres introduits dans l'analyse de base. ....	63
Tableau 9. Coût moyen d'une journée d'hospitalisation, selon l'âge et le type de service de soins. ....	64
Tableau 10. Coût du traitement d'un cas de coqueluche pris en charge en ambulatoire, selon l'âge. ....	65
Tableau 11. Résumé des paramètres introduits dans l'analyse de sensibilité multi-variée et intervalles de fluctuation des valeurs. ....	70
Tableau 12. Effets sur la santé et coûts des deux interventions, chez les nourrissons et les parents. ....	73
Tableau 13. Programmes de vaccination, effets sur la santé et coûts totaux des deux interventions. ....	74
Tableau 14. Effets et coûts incrémentaux de l'implantation du programme de vaccination des jeunes parents selon la stratégie du cocooning. ....	75
Tableau 15. Ratios coût-efficacité incrémentaux, selon la perspective adoptée. ....	76
Tableau 16. Analyse de sensibilité uni-variée et scénarios alternatifs. ....	78
Tableau 17. Résumé des résultats des analyses de sensibilité multi-variées, selon la perspective envisagée. ....	80

Tableau 18. Résumé de différentes évaluations économiques analysant l'introduction d'une vaccination universelle des adolescents en supplément d'une vaccination des nourrissons et des enfants, dans différents pays.....	84
Tableau 19. Résumé de différentes évaluations économiques comparant la méthode de cocooning (différentes modalités) ou la vaccination des mères durant la grossesse, avec un calendrier vaccinal composé de la vaccination des nourrissons, des enfants et des adolescents.....	88

## Liste des figures

Figure 1. Incidence rapportée (pour 100 000 habitants) des cas de coqueluche au Canada, par année, de 1924 à 2011.....	17
Figure 2 Incidence de la coqueluche et couverture vaccinale 1940-2011 (Angleterre et Pays de Galles).....	17
Figure 3. Incidence rapportée par 100 000 personnes des cas de coqueluche chez les adolescents et les adultes, Canada. ....	18
Figure 4. Nombre de cas rapportés de coqueluche, par année, USA, 1922-2006. ....	19
Figure 5. Taux d'incidence des cas de coqueluche en fonction de l'âge, Canada, 1988-2002. Source Galanis et al., 2006. ....	20
Figure 6. Taux d'incidence des cas de coqueluche en fonction de l'âge, chez les enfants, dans 4 provinces canadiennes, en 1995, 1998 et 2000. Source: Galanis et al., 2006.....	20
Figure 7. Coqueluche : taux brut d'incidence cumulée selon l'âge, Québec 2012 (période de janvier à août). ....	22
Figure 8. Distribution des cas déclarés de coqueluche en régions wallonne et bruxelloise, en fonction de l'âge, 2012 (n=151). ....	23
Figure 9. Proportions des décès, liés à la coqueluche, rapportés chez les nourrissons, selon l'âge, USA, 1938-1940, 1990-1999, 2000-2006. ....	24
Figure 10. Âge de survenue des cas de coqueluche, dans une population insuffisamment vaccinée (Italie) versus dans une population avec une couverture vaccinale satisfaisante (Hôpital Trousseau - France). ....	32
Figure 11. Dépenses totales du secteur de la santé, Canada, 1975-2011 (Base de données des Dépenses Nationales en Santé, Institut National d'Information sur la Santé) .....	36
Figure 12. Dépenses totales du secteur de la santé, en pourcentage du produit intérieur brut, 1975-2011, Canada (Base de données des Dépenses Nationales en Santé, Institut National d'Information sur la Santé).....	37
Figure 13. Impact attendu de la méthode de cocooning. ....	54
Figure 14. Arbre décisionnel modélisant les différentes possibilités d'évolution et de prise en charge des cas de coqueluche. ....	56

Figure 15. Taux d'hospitalisation pour coqueluche selon les différentes bases de données disponibles, selon l'âge. .... 68

Figure 16. Analyse univariée concernant les taux d'incidence des cas rapportés. .... 77

Figure 17. Coefficients de régression standardisés des différents paramètres considérés dans les analyses de sensibilité multi-variées, selon la perspective du système des soins de santé. .... 81

Figure 18. Coefficients de régression standardisés des différents paramètres introduits dans les analyses de sensibilité multi-variées, selon la perspective de la société..... 81

## Liste des Abréviations

ACE :	analyse coût-efficacité
ACIP :	Advisory Committee on Immunization Practices
ACU :	analyse coût-utilité
ALTE :	acute life-threatening event
C ou c :	vaccin entier contre la coqueluche, différentes formulations selon l'âge
Ca ou ca :	vaccin acellulaire contre la coqueluche (antigènes purifiés), différentes formulations
CAD\$ :	Dollar canadien
CIQ :	Comité sur l'Immunisation du Québec
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
DES :	Discrete event simulation
DTCa :	Anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique et antigènes purifiés de <i>B.pertussis</i> , formulation pédiatrique
dTca :	Anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique et antigènes purifiés de <i>B.pertussis</i> , formulation utilisable dès l'âge de 7 ans
dT :	Anatoxine diphtérique et anatoxine tétanique, formulation utilisable dès l'âge de 7 ans
ICER :	Incremental cost-effectiveness ratio
MADO :	Maladies à déclarations obligatoires
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PCR :	Polymerase chain reaction
PIB :	Produit intérieur brut
QALY :	Quality adjusted life-year
RRA :	Réduction du risque absolu
USA :	United-States of America

*Pour l'amour des enfants ...*

## Remerciements

Arrivée au terme de la rédaction de ce mémoire, il m'est particulièrement agréable d'exprimer mes remerciements à toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à ce travail.

Ma gratitude va tout d'abord à mon directeur de recherche Mr Bruce Tapiero. Je suis reconnaissante de la confiance qu'il m'a témoignée en m'encourageant à participer à ce projet de recherche. Son intégrité, sa rigueur de travail, ses qualités cliniques et l'étendue de ses connaissances sont une source d'inspiration quotidienne.

Je tiens à remercier, également, Mr Philippe De Wals, mon co-directeur de recherche, pour la confiance dont il m'a honoré lors de la réalisation de ce travail. Son expérience, ses connaissances épidémiologiques et ses conseils judicieux m'ont été d'une aide précieuse.

Je les remercie, tous les deux, pour leur disponibilité, leur patience et leurs critiques constructives. Leurs qualités scientifiques et humaines m'impressionnent toujours.

Le présent mémoire est également le fruit d'une collaboration avec Mr Zhou Zhou sans qui le modèle économique n'aurait pas vu le jour. Je le remercie pour son travail précieux et sa disponibilité.

Je souhaite également exprimer ma gratitude à Mme Léna Coïc pour son écoute attentive, son sens critique, son soutien et notre étroite collaboration. Je la remercie aussi pour le travail accompli lors de la collecte des données, de même que Adela, Denis et Sandra.

Je tiens à remercier Mme Isabel Garcia de la Fuente, ma collègue passée et future, pour son soutien, ses commentaires constructifs, notre complicité professionnelle et sa participation à l'impression de ce manuscrit.

Enfin, je souhaite remercier l'ensemble de l'équipe de Maladie Infectieuse du CHU Sainte-Justine pour l'accueil qu'ils m'ont réservé, les connaissances qu'ils m'ont transmises et le regard critique et avisé qu'ils ont posé sur ce travail. Ce projet de recherche n'aurait effectivement pas pu être mené de façon efficace et rigoureuse, en parallèle à ma formation clinique, sans le soutien de mes superviseurs et de mes collègues à qui j'adresse toute ma gratitude.

La réalisation de ma maîtrise en Sciences Biomédicales a été rendue possible grâce aux soutiens financiers du « CIRF, Citadelle Recherche et Formation », Liège, et, de la Fondation du CHU Sainte-Justine et de la Fondation des Etoiles, Montréal.

Sanofi Canada a apporté son soutien financier à la réalisation de cette évaluation économique. Cependant, Sanofi Canada n'est aucunement intervenu dans la méthodologie de l'étude, ni dans la collecte, l'analyse et l'interprétation des données, ni dans la rédaction du présent mémoire.



## Mise en contexte

### La coqueluche : présentation clinique.

La coqueluche est une infection aiguë des voies respiratoires causée par de petits bacilles GRAM négatifs, *Bordetella pertussis* et, plus rarement, *Bordetella parapertussis*. Dans de nombreux pays dont le Canada, c'est une infection endémique à laquelle, de façon cyclique, se superposent des pics d'incidence tous les 2 à 5 ans. L'infection, transmise par des gouttelettes aéroparties, est très contagieuse. Le taux d'attaque peut atteindre 90% chez un individu susceptible, particulièrement au sein d'une même famille [1].

Ce sont typiquement les enfants d'âge préscolaire qui présentent la forme classique de l'infection. Celle-ci se divise en trois stades [2]. Après une période d'incubation pouvant s'étendre de 7 à 21 jours, la phase catarrhale apparaît sous la forme d'une rhino-conjonctivite accompagnée d'une fièvre modérée. Elle cède la place à la phase paroxystique après 7 à 14 jours. Comme le suggère sa dénomination, cette phase est caractérisée par la survenue de quintes de toux tant diurnes que nocturnes et généralement sévères et invalidantes. Durant la quinte, 10 à 15 épisodes de toux se succèdent durant une seule expiration, phénomène qui favorise l'apparition d'une cyanose et qui s'achève souvent par des vomissements ou encore le « chant du coq » qui baptisa la maladie. Ce son est provoqué par l'effort inspiratoire effectué à travers une glotte partiellement fermée et est très spécifique de l'infection. Progressivement, les quintes diminuent en fréquence et en intensité durant la phase de convalescence. La durée prolongée de la toux est un autre élément clé de l'infection, classiquement elle persiste 14 à 42 jours.

Les nourrissons présentent souvent une forme atypique de l'infection qui se manifeste majoritairement par des difficultés alimentaires ou par la survenue d'apnées ou d'épisodes de cyanose, ou encore d'un ALTE (acute life-threatening event), et, dont la phase de convalescence est plus prolongée. Les quintes de toux caractéristiques sont régulièrement absentes. Les jeunes nourrissons, en particulier ceux de moins de six mois, sont à risque de développer une forme sévère de l'infection, et, c'est d'ailleurs dans ce groupe d'âge que la majorité des décès dus à la coqueluche survient [3-5].

Les adolescents et les adultes vont fréquemment présenter une forme atypique de la maladie [6] ce qui rend le diagnostic plus difficile. Le symptôme principal de cette tranche d'âge est une toux persistante, régulièrement au delà de 21 jours [7] et dont le caractère quinteux est souvent présent. La survenue d'un vomissement post quinte est très suggestive de la coqueluche dans ces groupes d'âge [2]. Les complications telles que la survenue d'une incontinence urinaire, d'un pneumothorax, ou d'une hernie inguinale sont plus rares mais existent ; elles sont liées aux efforts de toux [8].

### **Modification récente de l'épidémiologie de la coqueluche.**

La coqueluche est une maladie infectieuse évitable par la vaccination qui en a d'ailleurs bouleversé l'épidémiologie. L'élaboration des vaccins contre la coqueluche a débuté dans les années 1920 et, dans de nombreux pays, les programmes de vaccination de masse ont été implantés à la fin des années 1940 [1, 9]. Au Québec en particulier, la vaccination universelle contre la coqueluche a débuté en 1946 [7].

Dans l'ère pré-vaccinale, les enfants d'âge préscolaire étaient typiquement la cible de la coqueluche et elle était d'ailleurs une des causes principales de décès dans cette tranche d'âge [1, 2]. Depuis l'introduction de la vaccination, l'incidence des cas rapportés de coqueluche a chuté de façon drastique [2, 9] et proportionnelle à la couverture vaccinale [1], comme en témoigne l'évolution de l'incidence au Canada [10], et, en Angleterre et Pays de Galles [11], présentée dans les Figures 1 et 2. Au Québec, suite à l'introduction de la vaccination universelle, le nombre de cas déclarés diminue et se stabilise à une moyenne annuelle de 318 cas entre 1970 et 1989 [7].

Figure 1. Incidence rapportée (pour 100 000 habitants) des cas de coqueluche au Canada, par année, de 1924 à 2011.

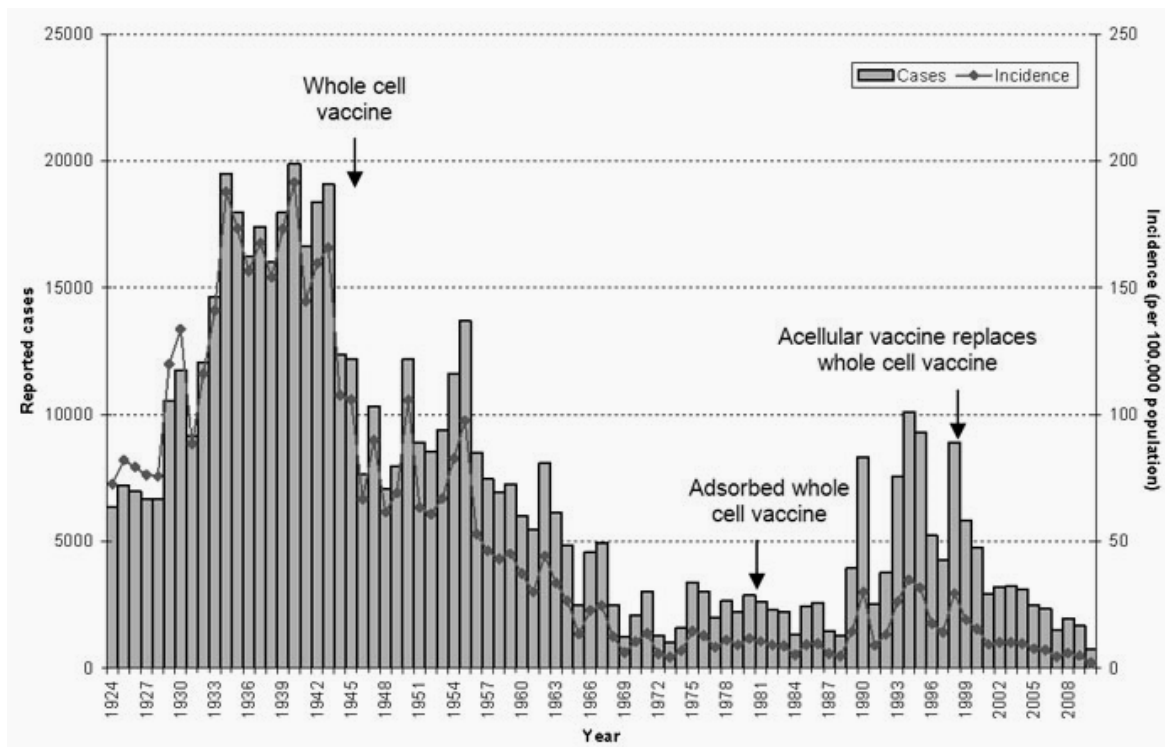
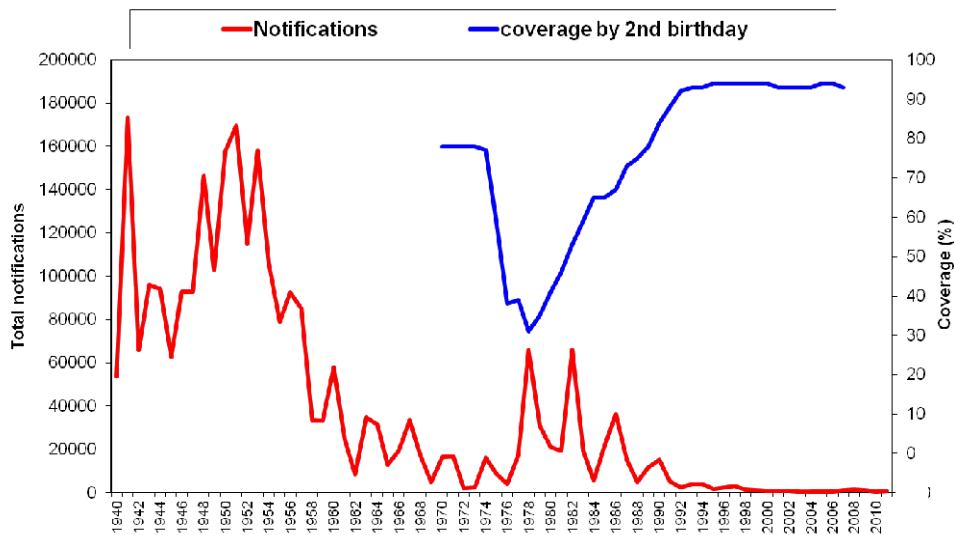


Figure 2 Incidence de la coqueluche et couverture vaccinale 1940-2011 (Angleterre et Pays de Galles).

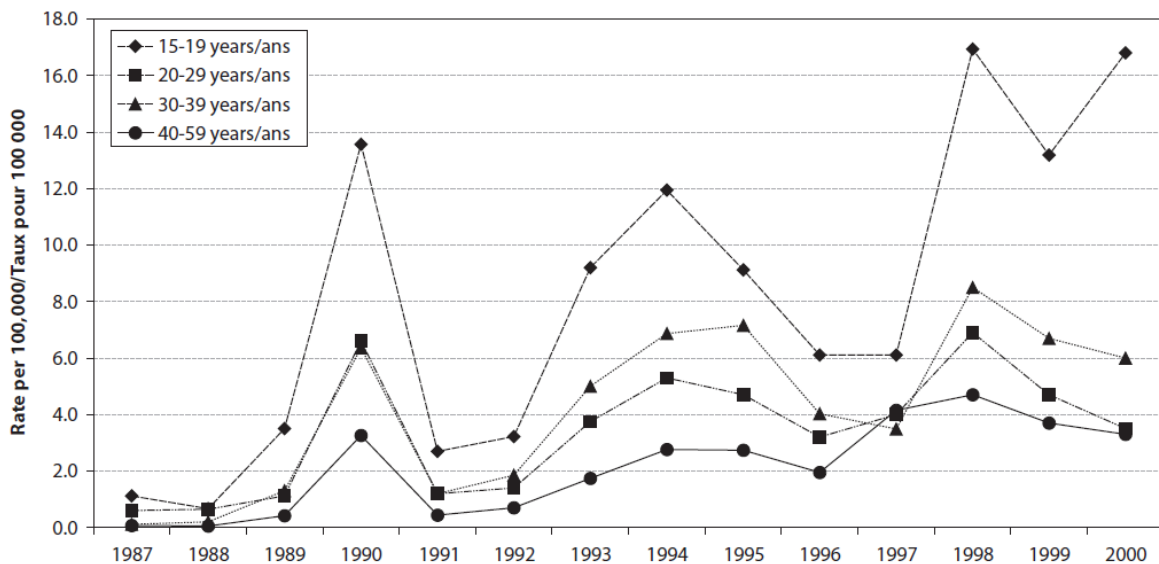


Malgré une couverture vaccinale satisfaisante, la coqueluche reste cependant un fardeau pour la santé publique. En 2008, 16 millions de cas de coqueluche seraient survenus et 195 000 enfants seraient décédés de l'infection à travers le monde, selon les estimations de l'OMS.

Depuis plusieurs décennies, on observe effectivement une recrudescence des cas rapportés de coqueluche et la survenue d'éclipsions [4, 7, 9, 12] malgré le maintien d'une bonne couverture vaccinale des nourrissons et des enfants (taux approximatif de 83% selon l'OMS). Au Québec, la couverture vaccinale avoisine un taux de 90% et 84% chez les enfants de 1 et 2 ans, respectivement [13].

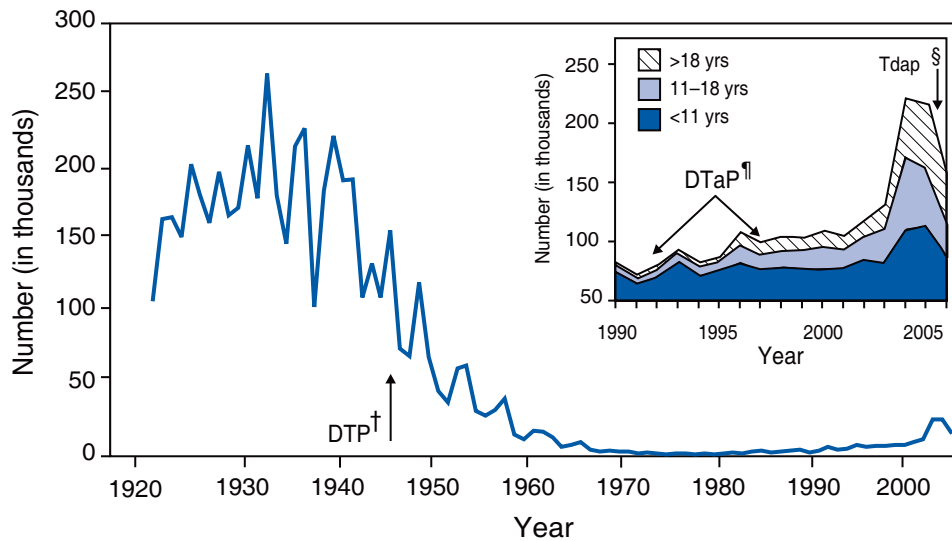
Cette augmentation de l'incidence rapportée concerne principalement les groupes d'âge supérieur [7, 12, 14], comme en témoignent les Figures 3 [10] et 4 [15].

Figure 3. Incidence rapportée par 100 000 personnes des cas de coqueluche chez les adolescents et les adultes, Canada.



Adapté de l'agence de la santé publique du Canada.

Figure 4. Nombre de cas rapportés de coqueluche, par année, USA, 1922-2006.



\* **Sources:** For 1950–2006, CDC, National Notifiable Diseases Surveillance System; for 1922–1949, passive reports to the U.S. Public Health Service.

† Universal pediatric diphtheria and tetanus toxoids and whole-cell pertussis (DTP) vaccine was recommended in the United States in the late 1940s.

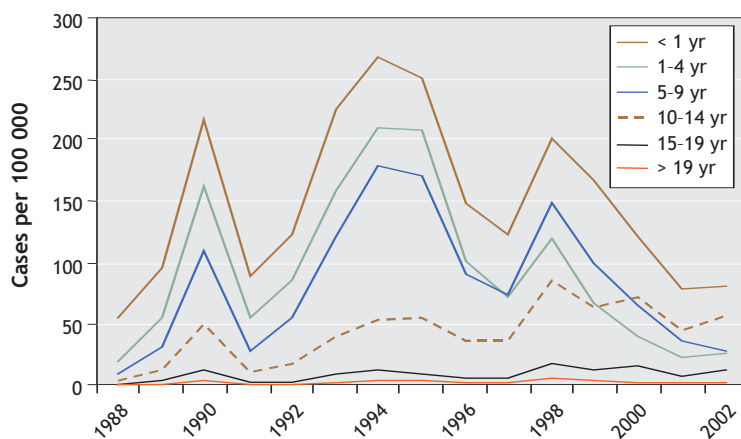
§ Adolescent (ages 11–18 years) and adult (ages 19–64 years) single-dose tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine was available in the United States in 2005 and was recommended in 2006 for use in adults aged 19–64 years and adolescents aged 11–18 years.

¶ Universal pediatric diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis (DTaP) vaccine was recommended in the United States for doses 4 and 5 in 1991 and for doses 1–5 in 1997.

Source: “Center for Disease Control” - MMWR de 2008 [15]

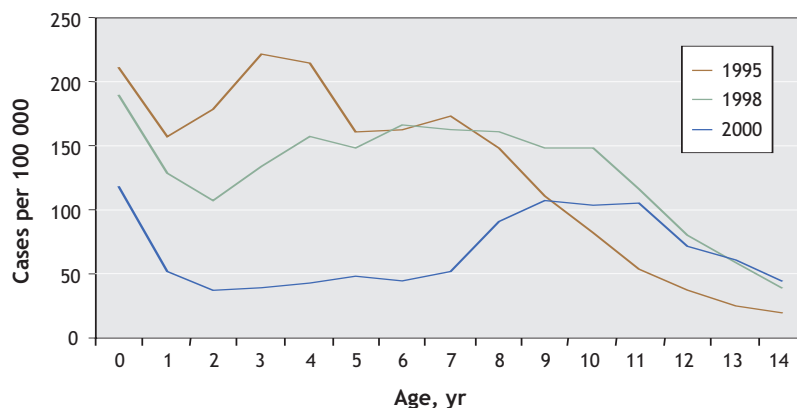
Au Canada, durant la décennie 90, l’augmentation de l’incidence est surtout observée chez les enfants de 10 ans et plus (Figure 5). A partir de l’année 2000, l’incidence des cas rapportés de coqueluche est la plus élevée parmi les jeunes adolescents de 10 à 14 ans, si on exclut les nourrissons qui restent le premier groupe à risque (Figure 5) [16]. A cette même période, une incidence particulièrement élevée est observée dans une cohorte d’enfants nés entre 1980 et 1990 et qui ont reçu le vaccin adsorbé à cellule entière (Figure 6) ; ce vaccin était en effet moins efficace [17].

Figure 5. Taux d'incidence des cas de coqueluche en fonction de l'âge, Canada, 1988-2002. Source Galanis et al., 2006.



**Fig. 2:** Age-specific pertussis incidence rates, Canada, 1988–2002. The highest incidence has remained among infants. The incidence has been dropping among children younger than 10 years of age since 1998, but in the 1990s it increased among those 10 years and older. Since 2000, children 10–14 years of age have had the second highest incidence after that observed among infants. The proportion of cases among adults (> 19 years) increased from 6% of all cases in 1988 to 18% of all cases in 2002.

Figure 6. Taux d'incidence des cas de coqueluche en fonction de l'âge, chez les enfants, dans 4 provinces canadiennes, en 1995, 1998 et 2000. Source: Galanis et al., 2006.

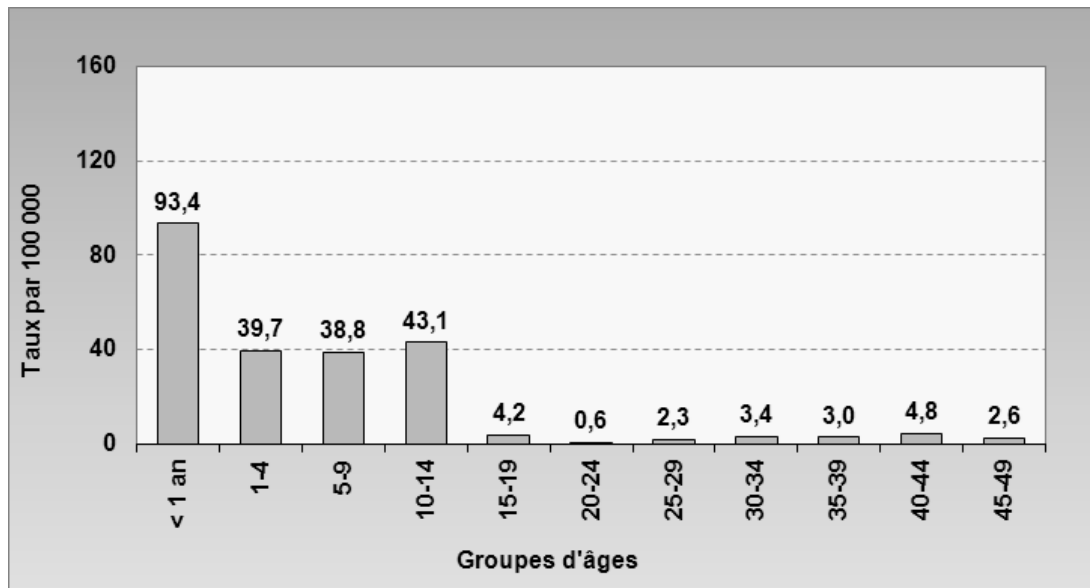


**Fig. 3:** Pertussis incidence by age among children in 4 provinces in 1995, 1998 and 2000. During the 1990s, excluding infants, the highest incidence was observed among children born between the late 1980s to early 1990s: in 1995, the highest incidence was observed among children 3 years of age, in 1998 among those 6 years of age and in 2000 among those 9 years of age.

Plusieurs raisons sont évoquées pour expliquer l'augmentation de l'incidence des cas rapportés chez les adolescents et les adultes, cependant, la principale est la perte au cours du temps de l'immunité conférée par le vaccin ou la maladie [18, 19]. Ce phénomène expliquerait en partie le récent déplacement des cas vers les groupes d'âge supérieur, constitués d'individus redevenus susceptibles. Cette idée est renforcée par l'analyse des cas survenus lors de l'épidémie californienne de 2012 : Witt et ses collaborateurs [20] décrivent une incidence spécifiquement élevée parmi les enfants de 8 à 12 ans, précédemment vaccinés. Dans leur étude, l'incidence semble être proportionnelle au temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose de vaccin anticoquelucheux.

Cette reconnaissance de la perte progressive de l'immunité coïncide avec la mise sur le marché d'une nouvelle formulation du vaccin anticoquelucheux acellulaire qui peut être utilisée chez les individus de plus de 7 ans : le dTca (anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique et antigènes purifiés de *B.pertussis*) [21], commercialisé sous le nom de Boostrix<sup>o</sup> ou Adacel<sup>o</sup>. L'avantage du vaccin acellulaire est qu'il provoque moins de réactions indésirables [22, 23]. Rapidement, ce vaccin a été homologué et adopté par les comités consultatifs de différents pays qui l'ont introduit dans le calendrier régulier des adolescents et l'ont recommandé chez les adultes [24-27]. Au Canada, depuis septembre 2004, toutes les provinces et tous les territoires ont mis en œuvre des programmes universels de vaccination contre la coqueluche destinés aux adolescents [22]. Dans la province du Québec, le programme est implanté en milieu scolaire [28] et la couverture vaccinale (pourcentage d'élèves vaccinés) en troisième secondaire a atteint des taux satisfaisants de 65 à 90% [29]. Depuis 2008, le CIQ recommande l'administration d'une dose de dTca aux adultes [28, 30]. Au Québec, en 2012, on observe une faible incidence des cas rapportés parmi les adolescents de 15 à 19 ans (Figure 7), comparativement aux jeunes de 10 à 14 ans [29]. Cette observation pourrait être associée à l'administration de la dose de dTca de rappel en secondaire 3.

Figure 7. Coqueluche : taux brut d'incidence cumulée selon l'âge, Québec 2012 (période de janvier à août).

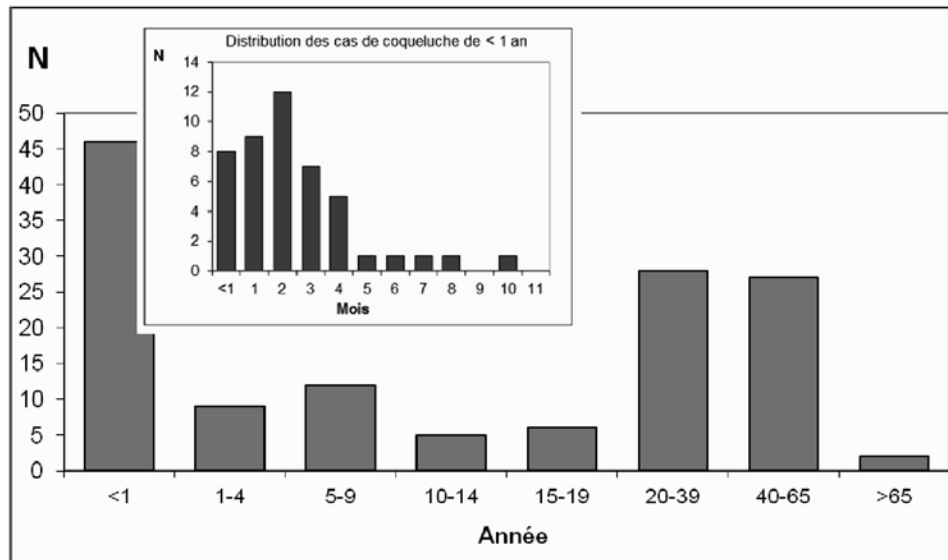


Source: FlashVigie, Septembre 2012, vol.7, n°7. [29]

Cependant, tant l'incidence de la coqueluche que la morbi-mortalité de cette infection chez les jeunes nourrissons restent élevées tant au Québec qu'à travers le monde [15, 29, 31]. La Figure 7 présente l'incidence des cas déclarés selon l'âge, au Québec, durant l'année 2012. La Figure 8 représente la distribution du nombre de cas selon l'âge pour l'année 2012, en Belgique. La Figure 9 expose l'évolution du fardeau de la maladie chez les nourrissons, aux USA et au cours du temps. Ces différentes observations confirment que la coqueluche demeure un véritable problème de santé publique, en particulier chez les individus de moins de six mois.

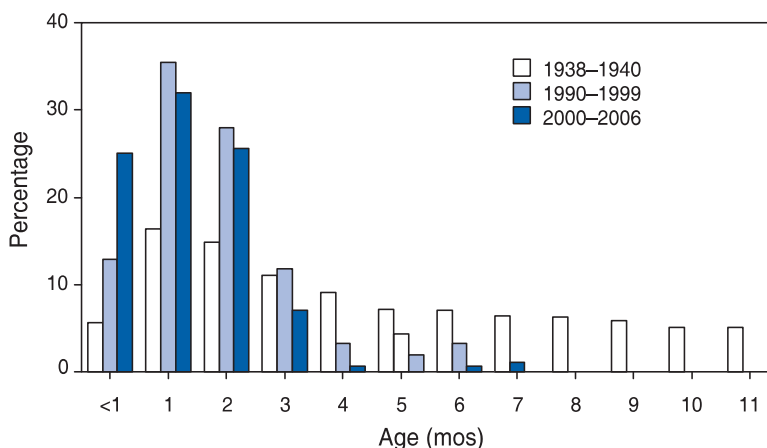


Figure 8. Distribution des cas déclarés de coqueluche en régions wallonne et bruxelloise, en fonction de l'âge, 2012 (n=151).



Source : déclaration obligatoire des maladies infectieuses, MATRA/MANO [31]

Figure 9. Proportions des décès, liés à la coqueluche, rapportés chez les nourrissons, selon l'âge, USA, 1938-1940, 1990-1999, 2000-2006.



\* **Source:** Sako W, Treuting WL, Witt DB, Nichamin SJ. Early immunization against pertussis with alum precipitated vaccine. *JAMA* 1945;127:379-84. N = 7,123 reported infant pertussis deaths.

† **Source:** Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:628-34. N = 93 reported infant pertussis deaths.

§ **Source:** CDC, unpublished data, 2007. N = 145 reported infant pertussis deaths.

Source : “Center for Disease Control” - MMWR de 2008 [15].

## Épidémiologie de la coqueluche dans la province de Québec : quelques chiffres.

Dans la province de Québec, l'épidémiologie de l'infection a suivi celle des pays qui ont bénéficié de la mise en place d'un programme universel de vaccination contre la coqueluche.

Avant l'ère vaccinale, le nombre de cas était estimé à plus ou moins 20 000 cas/an. A la suite de l'introduction du vaccin à germe entier, le taux d'incidence diminue de plus de 90%, entre 1947 et 1970. La couverture vaccinale obtenue, alors, était de 60%. Le nombre annuel de cas déclarés passe, durant cette même période, de 7184 à 679 cas, ce qui correspond à une chute de l'incidence de 228,5 à 5,4 cas/100000 personnes-année [32]. Dans la province, le taux d'incidence est au plus bas entre 1971 et 1989, et, il est précisément de 3,8 cas/100000 personnes-année pour la période de 1983 à 1989.

Au cours de la décennie 90, l'incidence de la coqueluche ré-augmente et s'élève à 37,2 cas/100000 personnes-année entre 1990 et 1997. Durant cette même période, la province de

Québec enregistre quelques épisodes de forte activité au cours desquels plus de 4000 cas sont rapportés. En 1998, l'incidence de la coqueluche culmine à 66,9 cas/100000 personnes-année avec 4880 cas déclarés.

Depuis cette année-là, l'incidence a considérablement diminué, et, même si des pics sont survenus en 2001, 2005 et 2009, le nombre de cas était moindre et l'incidence toujours inférieure à 20 cas/100000 personnes-année. En 2010, l'incidence est de 1,4 cas/100000 personnes-année et 70% des cas sont survenus chez des individus de moins de 15 ans. L'année 2012 montre, de nouveau, une recrudescence des cas qui semble correspondre à une nouvelle vague du caractère cyclique de la maladie [29]. Plusieurs provinces du Canada font d'ailleurs une observation similaire. Le taux brut d'incidence atteint 8,6 cas/100000 personnes-année au Québec, et de nouveau, ce sont les moins de 15 ans qui sont les plus touchés.

En terme de morbidité, entre 1989 et 2000, chaque année au Canada, une moyenne de 113 cas de coqueluche sont admis à l'hôpital, soit 3,8 cas/100000 personnes-année [16]. Durant cette même période, le taux d'admission atteint 1,5 cas/100000 personnes-année en 2000. Parmi ces cas hospitalisés, 62% ont moins de 1 an, et, le taux d'admission moyen dans cette tranche d'âge est de 182,7 cas/100000 personnes-année. Entre 1991 et 2001, 89% des cas de coqueluche diagnostiqués chez des nourrissons et admis dans les hôpitaux du réseau IMPACT avaient moins de 6 mois [16]. Dans la province de Québec, durant la période s'étendant de 1989 à 1998, 4665 cas de coqueluche ont été hospitalisés, soit un taux d'hospitalisation de 4,2 cas/100000 personnes-année [32]. De nouveau, 66% des cas hospitalisés avaient moins de 1 an, soit un taux d'hospitalisation de 217,5 cas/100000 personnes-année dans cette tranche d'âge.

Entre 1989 et 2000, 19 décès liés à la coqueluche sont déclarés au Canada, dont 78,9% sont des nourrissons de moins de 3 mois [16]. En Alberta, 2 nourrissons de moins de 2 mois sont décédés de la coqueluche depuis le début de l'année 2011. Au Québec, entre 1990 et 2012, 4 décès sont rapportés : 3 nourrissons de moins de 2 mois (1993, 2005 et 2008) et 1 enfant de 4 ans (1998) [29].

Actuellement, la coqueluche reste donc une infection endémique dans la province de Québec. Elle conserve son caractère saisonnier et son activité cyclique, avec des pics d'incidence tous les trois à cinq ans. On observe, comme dans beaucoup d'autres régions du monde, une

recrudescence des cas, une augmentation du nombre de cas dans les groupes d'âge supérieur et une persistance d'une morbidité significative chez les nourrissons.

### **Rôle de l'immunité conférée par les différents vaccins dans l'épidémiologie actuelle de la coqueluche.**

Comme décrit plus haut, plusieurs raisons sont évoquées pour expliquer les changements récemment observés dans l'épidémiologie de la coqueluche, dont, entre autres, l'amélioration des techniques diagnostiques, la meilleure reconnaissance de l'infection par les médecins, ou encore l'amélioration des systèmes de surveillance [4]. De même, le rôle des autres espèces de *Bordetella*, non identifiées comme telles, est également avancé [33-35].

Une des principales raisons retenues est cependant la perte au cours du temps de l'immunité conférée par le vaccin ou la maladie [18, 19]. Ce phénomène expliquerait le récent déplacement des cas vers les groupes d'âges supérieurs, constitués d'individus redevenus susceptibles. En effet, une des hypothèses est que la vaccination universelle des plus jeunes ne procure plus aux adultes la possibilité d'être exposés à la maladie naturelle, au contact de nourrissons ou d'enfants infectés [1].

Par ailleurs, d'autres études plus récentes incriminent la qualité de l'immunité conférée par la vaccination. Une autre hypothèse de plus en plus avancée est que la réponse immunitaire initiale conférée par les vaccins acellulaires est de moindre qualité.

#### **Durée et qualité de la protection vaccinale : données épidémiologiques**

Ainsi, Vickers et al [36] comparent l'incidence de la coqueluche chez des enfants de moins de dix ans, avant et après l'introduction d'un vaccin acellulaire contre la coqueluche. Leurs résultats suggèrent que l'incidence de l'infection dans différents groupes d'âge est influencée par le type de vaccin reçu ; parmi les individus n'ayant reçu que le vaccin Ca, l'incidence est plus élevée chez les moins de 5 ans, alors que, parmi ceux vaccinés avec le vaccin à cellule entière, l'incidence est plus élevée chez les plus de 5 ans. Sheridan et al [37] comparent, en 2012, les taux de cas déclarés de coqueluche en fonction de la primo-vaccination reçue. L'incidence de la coqueluche, dans leur étude, est la plus élevée parmi les individus qui n'ont

reçu que des vaccins Ca, et, la plus faible parmi ceux qui ont reçu uniquement des vaccins C. Le risque d'infection est intermédiaire chez les sujets qui ont reçu une combinaison des deux types de vaccins. Ces auteurs se demandent donc si les observations de Witt et coll. en Californie [38] sont liées au remplacement des vaccins C par les vaccins Ca. De façon similaire, une autre analyse comparative [39] montre que dans tous les cas de figure, l'incidence de la coqueluche est la plus faible au sein de la cohorte d'enfants qui a débuté sa vaccination avec un vaccin à cellule entière. En Californie, une étude cas-témoin [40] montre que les adolescents qui ont reçu des vaccins C sont mieux protégés lors de la survenue d'une épidémie. Enfin, Klein et ses collaborateurs [41] ont évalué le risque de contracter la coqueluche en fonction du temps écoulé depuis la cinquième dose de DTCa, dans une cohorte d'enfants uniquement vaccinés avec des vaccins Ca. Ils observent que le risque d'infection augmente au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la dernière dose de vaccin reçue : le risque augmente de 42% chaque année.

Une récente étude immunologique va également dans ce sens [42]. Les auteurs ont comparé la réponse immunitaire résiduelle médiée par les cellules T mémoires, entre de jeunes adolescents vaccinés avec des vaccins C et Ca. Ils montrent la présence des cellules T mémoires spécifiquement dirigées contre *B.pertussis*, à des degrés similaires dans les deux groupes, et cela malgré une période plus longue depuis la dernière dose dans le groupe vacciné avec les vaccins C. Dans ce même groupe, la qualité de la réponse semble également meilleure.

Donc, l'ensemble de ces observations incrimine non seulement la perte plus rapide de l'immunité induite par les vaccins acellulaires, mais aussi, la qualité de la réponse immunitaire initiale qu'ils induisent, dans la recrudescence des cas de coqueluche.

### **Durée et qualité de la protection vaccinale : données immunitaires**

A ce jour, aucun marqueur sérologique optimal reflétant la protection contre *B.pertussis* n'a été identifié [43, 44]. Cependant, il existe une corrélation chez les enfants vaccinés avec les formulations Ca ou ca, entre le taux d'anticorps développé à l'encontre de certains antigènes de *B.pertussis*, dont la toxine pertussique (pertussis toxin – PT), et le degré de protection conféré par le vaccin acellulaire [45].

Les mécanismes de défense immunitaire développés à l'encontre de *B.pertussis* sont encore incomplètement élucidés. Les études réalisées sur des modèles murins ont, malgré tout, considérablement amélioré notre compréhension des rôles distincts de l'immunité tant innée qu'acquise dans la lutte contre l'infection coquelucheuse [44, 45]. Ainsi, les cellules dendritiques, les macrophages, les neutrophiles, les cellules NK et les protéines antibactériennes, tous émanant des mécanismes de défense innée, aident au contrôle de l'infection. Par ailleurs, l'immunité spécifique médiée par les lymphocytes T-helper de type 1 (Th1) et 17 (Th17) est indispensable à l'élimination des bactéries responsables de la coqueluche [44]. Il apparaît que l'immunité conférée par la vaccination varie selon le type de vaccin utilisé. En effet, l'administration du vaccin à cellule entière engendre une réponse immunitaire impliquant largement les cellules Th1 et Th17 ; alors que les vaccins acellulaires, dont l'alun est l'adjuvant, induisent une réponse immunitaire qui implique principalement la sécrétion d'anticorps et les lymphocytes Th2 et Th17 [44, 45]. Ces phénomènes participent probablement à la différence de protection conférée par les différents types de vaccins.

### **Source de l'infection chez les jeunes nourrissons**

Au Québec [28] comme dans beaucoup d'autres pays, la vaccination des nourrissons débute à l'âge de 2 mois et la protection conférée par la vaccination est maximale après l'administration des 3 premières doses qui composent le schéma de primo vaccination [46]. Les jeunes nourrissons de moins de 6 mois sont donc très vulnérables, en particulier ceux de moins de deux mois [47]. Dans la conjoncture récente, incidence particulièrement accrue dans le groupe d'âge des adolescents, ceux-ci ont rapidement été incriminés comme source de l'infection des jeunes nourrissons. Lavine et coll. [48] décrivent l'asynchronisme entre les éclosions de cas chez les adolescents et la survenue des cas parmi les nouveau-nés. Dans leur observation, l'atteinte des adultes coïncide avec l'atteinte des nourrissons, suggérant le rôle possible que jouent les adultes et non les adolescents, dans la transmission. Plusieurs études présentées dans le Tableau 1, se sont attardées à identifier plus précisément la source de l'infection chez les jeunes nourrissons non protégés [49-56]. Les résultats qui en découlent montrent que les adolescents transmettent rarement la coqueluche aux nourrissons. Au contraire, les parents et les adultes sont devenus le réservoir principal de la maladie, souvent non soupçonnée, qu'ils

peuvent transmettre aux très jeunes enfants ; dans ces études, ils représentent les vecteurs identifiés de l'infection des nourrissons dans 24 à 60% des cas. Il faut cependant souligner l'incertitude associée à l'origine de l'infection, dans une proportion substantielle des cas, dans toutes ces études.

Tableau 1. Coqueluche du nourrisson : qui est la source de l'infection ?

<b>Pourcentages des cas de coqueluche du nourrisson avec un membre de la maisonnée comme source identifiée de l'infection</b>							
Auteurs	Âge des cas	Cas avec source identifiée (% de tous les cas inclus)	Personne Source identifiée (% des cas avec sources identifiées)				
			Mère	Père	Parent	Fratrie	Autre
Jardine 2010 [55]	< 12 mois	69			24	36	34
Bisgard 2004 [51]	< 12 mois	43	32	15	47	2	26
de Greeff 2010 [54]	< 6 mois	59	38	17	55	41	
Kowalcki 2007 [52]	< 12 mois	27	5	1	6	17	23
Wendelboe 2007 [53]	< 6 mois	48	37	18	55	17	28
Elliott 2001 [49]	< 12 mois	51	4	11	51	22	17
Crowcroft 2003 [50]	< 15 ans	?			42	27	
Bonmarin, RENACOQ [57]	< 24 mois	?			67 – 88*		
Coudeville 2008 [58]	< 24 mois	?			34 - 48 <sup>†</sup>		

\*Parents et fratrie combinés

<sup>†</sup>Ensemble de la maisonnée

Malheureusement, les nouvelles recommandations d'immunisation des adultes sont actuellement peu appliquées et la couverture vaccinale dans ce groupe d'âge atteint des taux inférieurs à 10% [59]. De plus, la vaccination des adolescents ne procurera pas une immunité suffisamment durable pour les protéger quand ils seront en âge d'être parents [19].

La vaccination des adultes est un véritable défi. Les adultes en bonne santé ont peu de contact avec le système de soins, les opportunités pour les vacciner sont donc rares et parfois perdues par les professionnels [60]. La santé publique tente donc de trouver des stratégies pour augmenter la couverture vaccinale des adultes, notamment en ciblant des sous-groupes qui ont potentiellement plus de risques de transmettre l'infection aux nourrissons.

## **Stratégies de prévention de la coqueluche du nourrisson**

Comme décrit précédemment, la durée et la qualité de l'immunité conférée par les vaccins acellulaires est fortement remise en question [40-42, 44, 45]. Les effets adverses observés antérieurement suite à l'administration du vaccin à cellule entière font, bien sûr, obstacle à sa remise sur le marché [61]. A l'heure actuelle, nous ne disposons pas de nouvelles formulations vaccinales qui soient tout aussi sécuritaires et plus efficaces, même si les recherches scientifiques sont en cours et que des vaccins expérimentaux ont été proposés [45, 61]. Les stratégies de prévention se concentrent donc actuellement sur différentes mesures visant l'amélioration de l'utilisation des vaccins disponibles, à savoir les vaccins acellulaires. Ces approches englobent l'amélioration de la couverture vaccinale des adultes afin de réduire la transmission de l'infection aux jeunes nourrissons.

### **La prévention indirecte : la stratégie dite du « cocooning »**

#### *La famille et les personnes contacts*

La stratégie dite du « cocooning » consiste à vacciner l'entourage proche du nouveau-né de manière à créer un environnement où le pathogène ne circule pas, et ainsi, à empêcher la transmission [62, 63]. La méthode de cocooning a été proposée pour protéger les jeunes nourrissons contre la coqueluche et l'influenza [64]. En avril 2007, le Costa Rica, face à la survenue de plusieurs éclosions, est le premier pays à implanter cette stratégie dans toutes les maternités [65]. L'effet de cette décision est en cours d'analyse [66].

#### *Le personnel de soins*

Le personnel des soins de santé, en particulier ceux qui sont en contact avec les très jeunes nourrissons, est bien entendu concerné par la vaccination contre la coqueluche. Plusieurs rapports de cas font d'ailleurs état de situations où des nouveau-nés ou des prématurés ont été contaminés par le personnel médical [67-69]. D'ailleurs, Greer et al. ont rapporté en 2009 que la vaccination du personnel de soins pouvait limiter la survenue d'éclosion intra hospitalière de cas de coqueluche [70], et, la même équipe a démontré que cette stratégie était coût-efficace en milieu hospitalier [71].



### **La vaccination durant la grossesse**

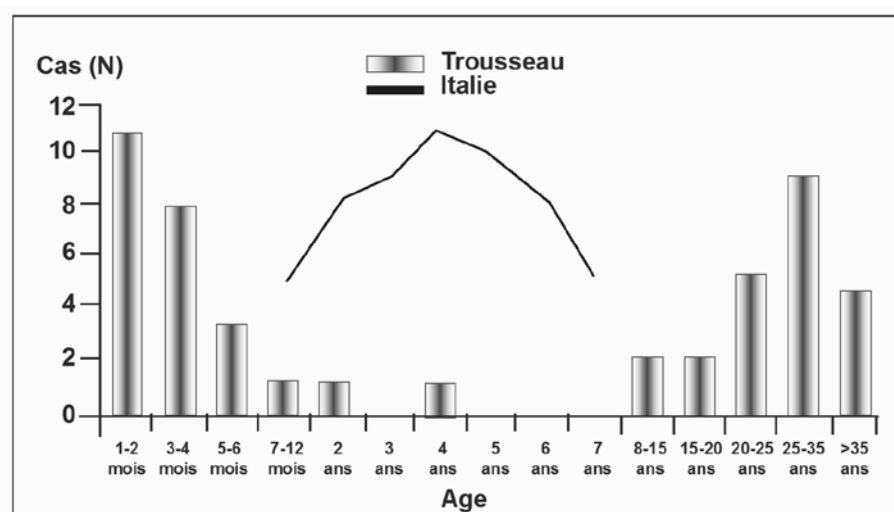
La stratégie de vacciner la femme enceinte dans le but de protéger son nouveau-né a montré son efficacité, notamment dans l'éradication du tétanos néonatal [72]. Cette approche est basée sur le transfert trans-placentaire, bien démontré, des anticorps maternels spécifiques [73]. Elle a l'intérêt de conférer aux nouveau-nés une immunité protectrice dès la naissance et, à priori, jusqu'à l'apparition de l'immunité induite par la primo vaccination [47]. La transposition de cette stratégie de prévention à la problématique de la coqueluche n'est pas une notion récente, comme en témoigne l'étude de Cohen et al. [74]. L'ACIP recommande la vaccination contre la coqueluche des femmes enceintes depuis 2012 [75]. Cependant, différentes études ont montré une perte rapide des anticorps maternels anticoquelucheux chez le nouveau-né [76, 77]. Et, la vaccination de la mère en période pré-conceptionnelle ou en début de grossesse ne permet pas d'obtenir des taux d'anticorps protecteurs chez le nourrisson jusqu'à l'âge de deux mois [78]. Les auteurs recommandent donc de vacciner la mère après 30 à 32 semaines d'aménorrhée, et de répéter la vaccination lors de grossesses subséquentes. Par ailleurs, les nouveau-nés prématurés bénéficieront peu de cette stratégie puisque le transfert actif des anticorps maternels est à son maximum durant le troisième trimestre de grossesse, comme en témoigne cette étude qui compare les taux d'anticorps retrouvés chez les prématurés et les enfants à terme [79].

# La méthode de cocooning dans la réalité de la maternité du CHU Sainte-Justine

## Mise en contexte

L'épidémiologie de la coqueluche s'est donc modifiée au cours du temps. D'une part, on observe une augmentation de l'incidence des cas rapportés parmi les adolescents et les adultes, dans des sociétés où la couverture vaccinale des nourrissons et des enfants reste élevée. D'autre part, la morbidité et la mortalité chez les jeunes nourrissons demeurent significatives, en particulier chez ceux de moins de deux mois. La Figure 10 [80] résume les modifications de la distribution des cas de coqueluche selon l'âge.

Figure 10. Âge de survenue des cas de coqueluche, dans une population insuffisamment vaccinée (Italie) versus dans une population avec une couverture vaccinale satisfaisante (Hôpital Trousseau - France).



Source : Travail présenté à l'Université de Rennes, intitulé "Conférence de Pédiatrie - Maladies éruptives, oreillons, coqueluche - Maladies infectieuses avec prévention vaccinale" [81].

La méthode de cocooning est une stratégie de prévention indirecte attrayante [25, 62]. De nombreux pays, dont l'Australie, la France, les États-Unis, l'Allemagne et l'Autriche, recommandent que tous les parents reçoivent une injection de rappel de dTca le plus rapidement possible après la naissance de leur enfant [82]. Malheureusement, la vaccination de cocooning est peu appliquée. L'expérience publiée de la stratégie du cocooning nous

démontre bien les difficultés rencontrées pour atteindre les adultes de l'entourage immédiat de l'enfant : une enquête française ayant pour objectif d'évaluer la mise en application des recommandations de vaccination des adultes contre la coqueluche, a montré que sur 141 médecins répondants seulement 35 % évoquaient la vaccination contre la coqueluche à leurs patients susceptibles de devenir parents, 30 % aux parents lors du début d'une grossesse et 25 % aux parents lors de la première consultation dans le post-partum [83]. Une autre enquête, menée en 2006 auprès de jeunes parents de 400 nourrissons, a montré que si 17,7 % d'entre eux avaient bien reçu un rappel vaccinal dT-polio, seulement 11,8 % de ces derniers avaient reçu une combinaison contenant le vaccin contre la coqueluche, ce qui correspondait à un taux vaccinal de 2 % au sein de la cohorte [84]. Selon les auteurs de cette enquête, l'application stricte des recommandations aurait dû aboutir à la vaccination de 48% des jeunes parents. Ces derniers sont pourtant les vecteurs principaux de la coqueluche chez les nourrissons, en particulier chez les moins de six mois [49-55].

Un des obstacles à l'application de la stratégie du cocooning est probablement la difficulté d'accessibilité à la vaccination des adultes en contact avec les nouveau-nés. Il faut dès lors saisir toutes les occasions possibles pour capter cette population cible. La première étude présentée dans ce travail est élaborée pour évaluer l'impact de ce problème.

### **Étude pilote**

Nous formulons l'hypothèse que la naissance d'un enfant et la présence des deux parents à la maternité représentent une opportunité pour informer la famille et offrir la dose de dTca de rappel.

L'objectif principal de cette étude transversale conduite à la maternité du CHU Sainte-Justine, centre hospitalier mère-enfant, entre septembre 2010 et juillet 2011, est d'évaluer trois différentes approches pour vacciner les parents de nouveau-nés. L'étude compare, en termes de couverture vaccinale chez les jeunes parents (pourcentage de parents vaccinés) : (i) la situation actuelle (recommandation par le CIQ), (ii) la promotion de la stratégie du cocooning à la maternité avec l'administration de la dose de dTca de rappel dans la communauté, et (iii) la promotion et l'application de la stratégie du cocooning dans la maternité.

Le manuscrit qui présente la méthodologie et les résultats de cette étude est joint à ce travail en Annexe 1.

Les résultats de cette étude montrent que la couverture vaccinale atteinte est significativement supérieure quand la stratégie est implantée à la maternité. En effet, suite à une séance d'information sur la gravité de l'infection et sur la rationalité d'appliquer la méthode de cocooning, 11,4% des mères et 10,4% des pères sont vaccinés en milieu communautaire. Par contre, lorsque la vaccination est offerte à la maternité, 50% des mères et 62,5% des pères sont vaccinés ( $p < 0,01$ ).

Ces résultats sont discutés dans le manuscrit joint en Annexe 1. En résumé, cette étude montre que le fait de promouvoir et d'offrir la vaccination contre la coqueluche à la maternité augmente significativement la couverture vaccinale des jeunes parents, comparativement, tant à la situation actuelle qu'au fait de promouvoir le vaccin en maternité tout en laissant les parents se faire vacciner dans les structures communautaires. Les résultats médiocres de cette dernière approche peuvent avoir été sous-estimés dans notre analyse, via un biais de rappel, puisqu'ils sont collectés par appel téléphonique. De tels résultats ont cependant été observés par d'autres auteurs [85]. Dans la province de Québec, en dehors des campagnes de vaccination saisonnière contre l'influenza et des salles d'urgences qui investiguent le statut immunitaire des individus contre le tétanos, il n'existe pas de véritable service de vaccination à l'attention des adultes. Le manque de disponibilité des médecins de famille contribue, probablement, au suivi médiocre des vaccinations à l'âge adulte. Cependant, la connaissance insuffisante des parents à l'égard de la maladie et des recommandations actuelles pour la prévenir, joue probablement un rôle sur leur propre couverture vaccinale. En effet, les résultats montrent que près de 30% des parents ne sont pas au fait de ces recommandations et que plus de 20% pensent qu'il n'y a pas de vaccin disponible pour les adultes ou qu'on ne doit pas se faire vacciner contre la coqueluche à l'âge adulte. Nous supposons que puisqu'ils ne s'estiment pas ou ne se savent pas impliqués dans la problématique de la coqueluche, ils sous-estiment également leur rôle dans la transmission de l'infection.

Le résultat principal est, probablement, la mise en évidence de la difficulté d'accès à la vaccination à l'âge adulte. Dans ce contexte, il faut donc saisir toutes les opportunités de vacciner les adultes lors de leurs rares contacts avec le système des soins de santé, et la naissance d'un enfant est l'une d'entre elles. Haily et al. ont également observé que la

maternité est un terrain privilégié pour offrir la vaccination contre la coqueluche aux jeunes parents [86].

Plusieurs auteurs ont montré que la vaccination à la maternité diminuait les obstacles à l'application de la prévention de la coqueluche par la méthode de cocooning [64, 86, 87]. La réalisation de l'étude nous a permis d'apprécier la faisabilité d'implanter, dans une maternité, cette stratégie. Des obstacles logistiques et administratifs peuvent survenir : il faut assurer une formation initiale du personnel soignant, mettre en place un système d'information et de promotion de la vaccination en maternité et organiser la vaccination des pères. Cependant, les équipes soignantes des maternités du Québec sont déjà confrontées à la problématique de la vaccination car elles vaccinent les mères séronégatives pour la rubéole.

Au total, les résultats de cette étude invitent à formuler une nouvelle hypothèse : est-il concevable de généraliser cette approche? La généralisation de la stratégie du cocooning peut probablement améliorer significativement la couverture vaccinale contre la coqueluche des jeunes parents, possiblement sensibiliser les familles à la problématique de la coqueluche du nourrisson et potentiellement éviter des cas sévères chez les très jeunes nourrissons.

Cependant, la décision d'implanter un nouveau programme de vaccination subventionné par la santé publique ne se prend pas à la légère.

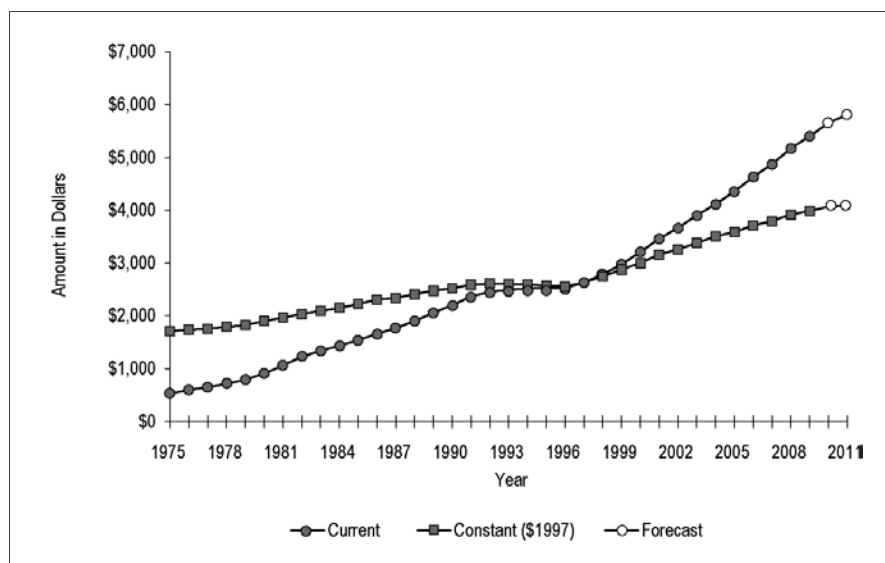
La suite logique de cette étude est d'évaluer la pertinence d'un programme provincial de vaccination parentale périnatale contre la coqueluche, implanté à la maternité.

# L'évaluation économique en santé

## Économie et santé

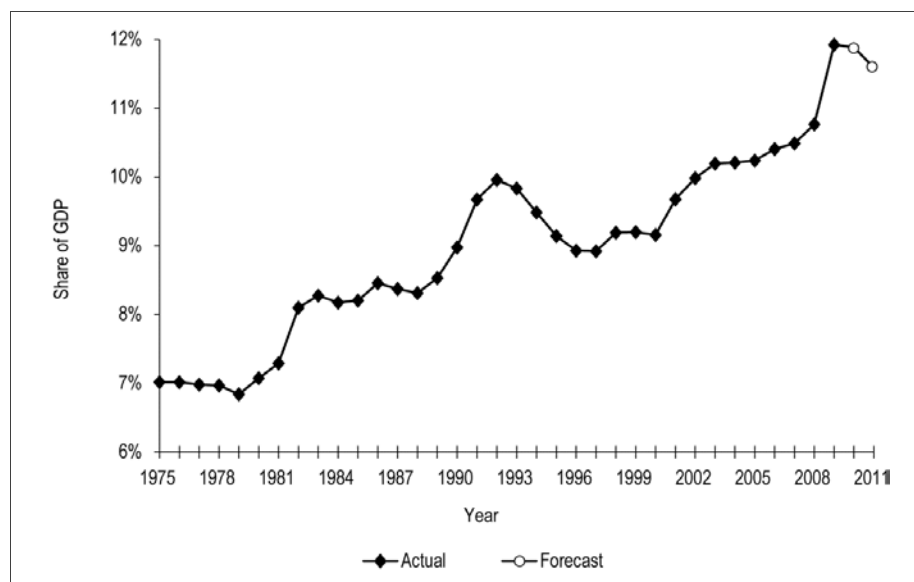
La dimension économique est devenue un aspect incontournable de la santé, tout comme la santé est un secteur important de l'économie. Dans de nombreux pays, les dépenses du système des soins de santé ont constamment augmenté depuis plusieurs décennies (Figure 11) [88] et, au Canada, elles constituent actuellement un peu plus de 10 % du produit intérieur brut (Figure 12) [88].

Figure 11. Dépenses totales du secteur de la santé, Canada, 1975-2011 (Base de données des Dépenses Nationales en Santé, Institut National d'Information sur la Santé)



Source : National Expenditure Trends, 1975-2011, Canadian Institute for Health Information [88]

Figure 12. Dépenses totales du secteur de la santé, en pourcentage du produit intérieur brut, 1975-2011, Canada (Base de données des Dépenses Nationales en Santé, Institut National d'Information sur la Santé).



Source : National Expenditure Trends, 1975-2011, Canadian Institute for Health Information [88]

Compte tenu de la limitation des ressources, l'ensemble des stratégies de soins ne peut être financé et un arbitrage s'impose. En matière de santé publique, la priorisation d'une option doit se faire en considérant non seulement les conséquences médicales de chaque alternative mais également ses coûts. De plus, les allocations, dans le domaine de la santé, ne sont pas déterminées par les lois de l'offre et de la demande, mais bien par d'autres valeurs, telles l'efficacité, l'efficience, ou encore la disponibilité [89]. Les organismes décideurs doivent donc tenter de respecter au mieux ces valeurs, tout en prenant en compte l'éthique collective. Celle-ci, contrairement à l'éthique individuelle, aboutit à une réflexion qui concerne l'entièreté de la population et, dès lors, à une répartition optimale des ressources pour assurer une équité entre tous les membres.

L'évaluation économique en santé est un domaine au croisement de l'épidémiologie et des sciences économiques. Toute évaluation économique doit identifier, mesurer, évaluer et comparer l'ensemble des coûts et des conséquences des différentes interventions envisageables [89]. Ensuite, l'évaluation positionne les interventions par rapport à un seuil au-

delà duquel les dépenses engagées seraient trop importantes par rapport à l'efficacité attendue de chacune des options.

L'objectif des évaluations économiques n'est dès lors, ni de déterminer l'efficacité, l'utilité ou la disponibilité respective des options concurrentes plausibles, ni d'identifier l'option la moins coûteuse, mais bien d'individualiser l'intervention la plus efficiente.

Dans un domaine où les ressources sont limitées, l'évaluation économique est devenue un outil important d'aide à la prise de décision, mais elle ne peut s'y substituer. Il faut conserver un regard critique et garder à l'esprit qu'elle n'adresse qu'un aspect de la prise de décision, « l'aspect coût-efficacité » [89].

## **Méthodologie générale de l'analyse économique**

### **Options considérées**

L'évaluation économique considère au moins deux options distinctes et les compare sur la base de leurs coûts et de leurs résultats en terme de santé. Elle permet d'identifier la stratégie avec le meilleur rapport entre le coût, l'efficacité, la tolérance et la maniabilité.

Habituellement, une nouvelle stratégie sera confrontée à un comparateur dont le choix varie selon l'analyse. Il peut être l'option « ne rien faire », ou la situation actuelle, ou encore toute autre stratégie plausible.

### **Perspective de l'analyse**

La perspective est le point de vue selon lequel on souhaite mener l'analyse. Le choix doit s'effectuer en fonction de l'objectif, car la perspective détermine, à la fois, les résultats et les coûts considérés dans l'analyse. La perspective sociétale est la plus large car elle inclut l'ensemble des coûts pour les différents agents économiques de la société, y compris la perte de productivité et les dépenses pour le patient. C'est le point de vue le plus pertinent [89, 90].



## **Horizon temporel**

L'horizon temporel est déterminé par l'histoire naturelle de la pathologie et l'intervention évaluée. Il est réfléchi afin d'englober dans l'analyse l'ensemble des conséquences cliniques et économiques, positives ou négatives, des différentes options. Il faut donc tenir compte de l'impact des interventions concurrentes à court et à long terme. Les données disponibles limitent souvent l'horizon temporel. La modélisation est alors utile pour extrapoler les effets à long terme.

## **Méthodes d'évaluation économique**

Chaque méthode d'analyse économique répond à des objectifs différents et le choix est donc orienté par le contexte de l'étude, son objectif et les données disponibles.

L'analyse coût-efficacité (ACE) compare diverses options en fonction d'une seule conséquence principale. Les interventions comparées peuvent donc différer fortement pour autant que l'effet soit mesurable en une unité naturelle commune, tels les cas détectés, les décès évités, ... Ce type d'analyse met donc en rapport les coûts et les conséquences de différentes options qui ont le même résultat en matière de santé.

L'ACE a pour but d'évaluer le bénéfice clinique en tant que bénéfice pratique (efficience). Ce dernier est le bénéfice obtenu dans une situation réelle au sein d'une population non sélectionnée. Les données disponibles dans la littérature médicale sont souvent des bénéfices théoriques de l'intervention. Le recours à la modélisation permet d'extrapoler, à partir de ces résultats dans des conditions contrôlées, des résultats attendus en situation réelle.

L'analyse coût-utilité (ACU) est une forme particulière d'ACE. Elle est préférée quand la qualité de vie ou la morbidité est une composante importante de l'analyse car elle incorpore, à la notion de survie, la qualité de celle-ci. Ici, la mesure du résultat est réalisée grâce à des indicateurs mesurés directement auprès des patients, comme le nombre d'années de vie pondérées pour la qualité (quality adjusted life-year QALY), ou encore le nombre d'années de vie sans invalidité. Comme ce critère agrégé n'est pas spécifique d'une pathologie, cela permet de comparer des interventions diverses dans des contextes différents. L'utilité représente la préférence des patients pour un état de santé et permet d'évaluer la qualité de vie

liée à cet état de santé particulier. Les valeurs de l'utilité sont comprises entre 0 (la mort) et 1 (la parfaite santé).

L'ensemble des coûts considérés regroupe des coûts de différentes origines :

- coûts liés à l'utilisation du système de soins, aussi appelé coûts directs
- coûts pris en charge par le patient ou sa famille (transport, aménagements,...)
- coûts liés à la perte de productivité

Le résultat de l'analyse comparative est un rapport entre le coût incrémental et le résultat incrémental exprimé en unités naturelles (ACE) ou en QALY (ACU). Les ratios coût-efficacité ou coût-utilité représentent le surcoût d'une unité d'efficacité ou d'utilité, engendré par la stratégie la plus efficace. Choisir cette intervention revient à être disposé à payer cette somme supplémentaire pour obtenir l'efficacité supplémentaire décrite.

### **Actualisation**

Pour tenir compte de la dépréciation du futur par les individus, il est communément admis que les coûts, de même que les conséquences des interventions envisagées dans une évaluation économique doivent être actualisés [89, 91].

En effet, les coûts et les conséquences qui surviennent en des moments différents du temps, ne sont pas directement comparables, puisque leur valeur est intimement liée au temps. La disparité des valeurs est fondée sur deux principes : la préférence pour la jouissance immédiate et l'aversion pour le risque. En d'autres termes, outre la différence temporelle, la divergence réside également dans la disposition des personnes à accepter un délai dans la consommation. L'actualisation permet de comparer de manière inter-temporelle la valeur des coûts et des conséquences. Elle consiste à ramener ces valeurs sur une base similaire grâce à l'application d'un facteur d'ajustement.

Ce facteur d'ajustement est le taux d'actualisation. Il reflète la valeur actuelle des coûts et des conséquences, et, il est, entre autres, lié à la consommation puisque l'évaluation de ces coûts et de ces bénéfices est basée sur la volonté de payer des consommateurs pour ces biens, ces services et ces bénéfices. Le niveau du taux d'actualisation détermine la préférence pour le temps présent ; plus celle-ci est forte, plus le taux sera élevé. Un taux d'actualisation de 5 %

[89, 92] est fréquemment utilisé dans les analyses économiques et d'ailleurs préconisé par les lignes directrices canadiennes [92].

Le choix du taux d'actualisation est une variable clé de l'analyse et peut fortement modifier les résultats d'une évaluation économique, comme l'illustre l'analyse de Westra et al [93] qui évalue le programme de vaccination contre le virus du papillome humain.

Le choix du taux d'actualisation dans le cas particulier de l'implantation d'un programme de vaccination est débattu. Ces discussions portent sur le choix du taux d'actualisation, l'utilisation d'un taux similaire ou non pour actualiser les coûts et les conséquences, et l'application éventuelle d'un taux d'actualisation dégressif au cours du temps [93]. En effet, puisque la plupart des coûts d'un tel programme surviennent au départ (moment de la vaccination), et, que les bénéfices, en terme de gain de vie et utilisation des services de santé, se répartissent sur de très nombreuses années, ces interventions sont désavantagées lors de l'application des taux d'actualisation. Les évaluations s'intéressant à des techniques diagnostiques ou un traitement médical ou chirurgical ne sont pas confrontées à cette problématique. Dans ces cas, la plupart des bénéfices surviennent rapidement après l'intervention et leurs résultats sont alors peu dépendants de l'actualisation [90], pour laquelle un taux de 5% est préconisé par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé [92]. Une telle pratique pénaliserait fortement les programmes de vaccination qui concernent des maladies mortelles ou invalidantes à un jeune âge.

Dès lors, pour remédier à cette disparité, plusieurs options sont proposées lors de l'évaluation de programmes de vaccination. L'OMS préconise l'utilisation soit d'un taux plus faible (par exemple 3%) pour tous les éléments, soit d'un taux progressivement dégressif [90]. Tasset et coll. [94] proposent une autre approche qui consiste à utiliser un taux différent pour les valeurs monétaires et les éléments sanitaires. Cette approche est de plus en plus utilisée.

### **Analyse décisionnelle**

L'analyse décisionnelle est le processus qui permet de décortiquer un problème complexe et d'analyser plusieurs scénarios possibles grâce à l'élaboration d'un arbre décisionnel.

L'analyse décisionnelle est utilisée dans l'évaluation économique pour structurer le problème de santé évalué. L'arbre de décision se base sur l'analyse qualitative et systématique des données existantes, mais implique la formulation de nombreuses hypothèses afin de simplifier la réalité souvent trop complexe.

Par ailleurs, l'analyse décisionnelle sert à prédire la façon dont les différents scénarios ou options pourront être affectés par des modifications apportées aux hypothèses.

### **Modélisation**

La modélisation, comme outil analytique d'aide à la prise de décision dans des conditions d'incertitudes, est très fréquemment utilisée dans les évaluations économiques. Elle s'avère en effet utile quand les essais cliniques n'ont pas été ou ne peuvent pas être réalisés, quand les essais cliniques disponibles n'incluent pas l'aspect économique, ou, tout au moins pour permettre d'extrapoler les données expérimentales au cadre de la « vraie vie ».

Le recours à la modélisation permet de remplir cinq des objectifs d'une évaluation économique [89].

- Le modèle fournit un canevas qui doit représenter adéquatement l'impact des différentes options sur le pronostic de chaque individu, tout en illustrant la variabilité au sein d'une cohorte d'individus d'allure similaire.
- Le modèle synthétise toutes les preuves pertinentes disponibles au sujet de la question à l'étude.
- Il permet d'extrapoler les données pertinentes en estimations des coûts et des conséquences pour chacune des options envisagées, mais aussi en estimations de valeurs attendues dans un autre contexte, dans une période de temps distincte, dans une population avec des caractéristiques différentes.
- La structure du modèle intègre l'incertitude et la variabilité.
- Il cerne les recherches à prioriser dans le domaine, compte tenu de l'incertitude identifiée.

Deux éléments clés font partie intégrante de la modélisation : les probabilités et les valeurs attendues. Les probabilités représentent la force d'une opinion basée sur les données disponibles mais aussi l'expérience, elles tiennent donc compte des avis d'experts. Les valeurs

attendues représentent les meilleures estimations des issues d'intérêts afin de prendre une décision dans des conditions d'incertitude.

Différents types de modèle existent, telles que l'arbre décisionnel, le modèle de Markov ou les modèles dynamiques.

#### *L'arbre décisionnel*

Il représente les différentes options à l'étude selon une succession d'interventions possibles et le pronostic d'un individu selon l'option choisie [95-97]. Il simplifie et structure le problème analysé en imposant une structure relativement rigide basée sur des choix mutuellement exclusifs. Il ne considère pas le facteur temps de façon explicite. L'analyse de ce modèle peut être longue et complexe vu la nécessité d'explorer l'ensemble des branches définies. Les arbres de décision sont appropriés pour modéliser des problèmes simples et dont l'horizon temporel est court [97].

#### *Le modèle de Markov*

Il structure l'évolution dans le temps d'une cohorte à travers une série d'états que chaque individu peut occuper à un moment précis et le processus de transition entre ces états [95-97].

Le modèle comprend un nombre fini d'états et de transitions permises. Les états sont mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs. L'horizon temporel est divisé en périodes de temps distinctes (cycles) durant lesquelles la cohorte est répartie dans les différents états. La longueur d'un cycle (mois, année ...) varie selon le problème. Les transitions entre les stades surviennent à la fin de chaque cycle, selon les chemins autorisés et les probabilités de transitions. Ce phénomène se poursuit jusqu'à ce que l'ensemble de la cohorte entre dans un état dit adsorbant, comme la mort.

Chaque stade est associé à un coût et/ou une utilité. La durée moyenne durant laquelle les individus occupent un stade précis est utilisée pour pondérer ce coût ou cette utilité, et, ainsi calculer la valeur anticipée de l'intervention.

Les modèles de Markov sont utiles pour modéliser les situations cliniques impliquant un risque continu sur une période de temps prolongée [97].

Les modèles markoviens ont plusieurs limites. Le modèle est structuré de façon à obliger l'analyste à penser en terme de catégories et d'états de santé distincts (modèle déterministe),

alors que des distributions d'évènements continus s'approcheraient plus de la réalité médicale. Les valeurs des probabilités de transition et la durée des cycles sont constantes dans le temps. Ces faits peuvent également se résumer à dire que le modèle suppose que le futur est hypothétiquement indépendant du passé. En effet, le parcours initial du sujet n'influence pas son évolution ultérieure : les probabilités de transition ne sont nullement influencées par les stades occupés précédemment. Finalement, les modèles de Markov, tout comme l'arbre décisionnel, modélise une cohorte hypothétique de sujets homogènes qui parcourent le modèle individuellement. Il n'est pas envisageable de simuler des interactions entre les individus [96]. Il est possible, pour pallier à ces limites, de multiplier les stades et de faire varier la durée des cycles. Ces méthodes compensatoires complexifient cependant le modèle. Un modèle pseudo-markovien est un modèle de Markov dont, notamment, la durée des cycles varie afin de mieux représenter le sujet à l'étude.

Il faut noter qu'un modèle de Markov est parfois combiné à un arbre décisionnel de façon à saisir la relation entre les conséquences à court (arbre) et à long (Markov) terme [97].

#### *Un modèle dynamique : le DES (Discrete event simulation)*

Le modèle de Markov est déterministe et s'oppose aux modèles dynamiques basés sur l'individu. Ces modèles souhaitent répondre au manque de flexibilité des deux structures précédentes tout en permettant de mieux s'approcher de la réalité [95-97].

Au sein d'un DES, les protagonistes (le plus souvent des patients) évoluant dans le modèle peuvent voir survenir différents évènements à des moments distincts. Les protagonistes possèdent des caractéristiques de départ et peuvent en acquérir au cours du temps. Ces caractéristiques, choisies au hasard parmi une distribution représentative des caractéristiques observées en pratique clinique, influencent la survenue des évènements de même que les coûts et/ou utilités associés aux évènements. Les évènements peuvent survenir à la suite ou simultanément, ou encore de façon récurrente si cela est pertinent [95]. Le parcours d'un individu (survenue des évènements) est lié à des probabilités dont les valeurs sont échantillonnées au sein d'une distribution de probabilité pour chaque évènement. Plusieurs protagonistes peuvent être suivi simultanément, permettant d'évaluer des interactions entre eux (contagiosité, disponibilité des ressources : délai pour un examen,...) [95, 96].

Le principal reproche adressé à ce type de modèle est la nécessité de recourir à l'aide d'un spécialiste pour élaborer le modèle, ce qui diminue le contrôle de l'économiste sur l'analyse [97]. Ceci augmente également la difficulté du processus de validation du modèle, la durée de l'analyse et le coût de l'évaluation. De plus, la flexibilité de ce type de modèle peut offrir la possibilité d'en complexifier la structure à outrance [97], afin d'y introduire tous les détails possibles, voir trop. Ceci engendre également un besoin d'information nettement supérieur.

### **Analyses de sensibilité**

Comme toute étude, l'évaluation économique a des limites.

Le principal reproche qui peut être formulé à l'égard des évaluations économiques est la simplification de la réalité. La structuration du problème de santé peut être perçue comme trop réducteur et comme une menace pour la robustesse des conclusions.

Par ailleurs, toutes les données ou les valeurs attribuées aux paramètres de coûts ou d'efficacité peuvent comporter une marge d'erreur du fait de la variabilité et de l'incertitude.

La variabilité reflète la variation liée à la distribution statistique de la valeur des paramètres. Elle est propre à la situation et est irréductible. L'incertitude, par contre, reflète l'imperfection des connaissances ou de la mesure. Elle peut être liée aux valeurs des paramètres (valeur vraie inconnue) et aux caractéristiques du modèle. Les projections dans le futur et les extrapolations à d'autres populations ou échantillons sont également d'autres sources d'incertitude.

L'analyse de sensibilité permet (i) de tenir compte de l'incertitude en estimant son impact sur les résultats, (ii) de s'assurer de la robustesse des résultats obtenus quand certains paramètres se modifient, (iii) de connaître la sensibilité des résultats aux hypothèses et (iv) de tester la validité externe de l'analyse. Elle consiste soit à faire varier un ou plusieurs paramètres et à mesurer l'impact de la variation sur le résultat final, soit à adresser l'incertitude de toutes les valeurs impliquées par des méthodes probabilistes.

## **La vaccination des parents contre la coqueluche à la maternité : analyse coût-efficacité d'un programme provincial**

### **Épidémiologie actuelle de la coqueluche et économie**

La maternité est un terrain privilégié pour offrir la vaccination de rappel contre la coqueluche aux parents des nouveau-nés. Cependant, dans un domaine où les ressources sont limitées, les évaluations économiques sont importantes pour justifier l'implantation d'un nouveau programme d'immunisation subventionné. En effet, pour représenter une stratégie pertinente pour la santé publique, il faut que la méthode de cocooning soit pressentie comme efficiente et coût-efficace.

De ce point de vue, la stratégie du cocooning ne fait pas l'unanimité. Skowronski et al ont analysé le nombre de parents à vacciner pour éviter une hospitalisation ou un décès chez les nourrissons [98]. Pour éviter une hospitalisation au Québec, ce nombre excède 10 000 parents. Selon les auteurs, ce chiffre fait pressentir que cette stratégie ne sera pas efficiente dans la réalité québécoise. Une équipe italienne a réalisé une étude similaire et aboutit à la même conclusion générale [99]. La limite principale de ces deux études est que les bénéfices attendus de la vaccination pour les parents ne sont pas pris en compte, de même que les effets pour les grossesses subséquentes dans la première étude. Également, dans l'analyse de ces premiers auteurs, l'hypothèse est que les cas de coqueluche du nourrisson ayant une source d'infection non précisée sont attribués à des origines extra-parentales [98]. De plus, la méthodologie de ces études ne correspond pas à celle requise pour réaliser une évaluation économique ; on ne peut donc pas les considérer comme telle [89], et, les études calculant le nombre nécessaire à vacciner sous-estiment généralement l'attractivité des programmes vaccinaux [100].

Greer et al [71] ont, quant à eux, démontré que l'implantation d'une stratégie de cocooning dans une unité de soins intensifs néonataux est une démarche efficiente. Cependant, les résultats sont difficilement transposables dans la communauté. Ding et al. ont montré que l'implantation d'une stratégie de cocooning dans les maternités est un programme potentiellement bénéfique pour la société [101]. Les variations de l'épidémiologie de la coqueluche, les différences entre les systèmes de soins, et, le coût des vaccins et de leur



administration, sont tous des éléments qui rendent difficile la transposition des résultats d'un pays à l'autre, surtout entre les USA et le Canada.

L'analyse présentée ci-après s'inscrit donc dans une volonté d'évaluer la pertinence d'un programme provincial de vaccination parentale périnatale contre la coqueluche dans la réalité du Québec.

## **Objectif**

L'objectif est de réaliser une analyse coût-efficacité de l'introduction d'un programme de vaccination parentale contre la coqueluche, implanté dans les maternités de la province de Québec. Le programme consiste en l'administration d'une dose unique de dTca aux deux parents à l'occasion de la naissance de leur enfant et durant le séjour à la maternité.

## **Méthode**

Pour répondre à cet objectif, un modèle pseudo-markovien, statique et compartimental a été élaboré pour estimer les coûts et les conséquences en terme de santé des deux stratégies.

Le modèle représente l'épidémiologie québécoise actuelle de la coqueluche, la dynamique de transmission et le fardeau de la maladie au sein d'une cohorte fictive de 1000 familles qui expérimentent une naissance. Le devenir de la cohorte fictive est analysé à deux reprises selon l'application ou non de la stratégie du cocooning dans les maternités du Québec. La taille de la cohorte est ajustée au fur et à mesure du temps, en fonction des taux de mortalité naturelle dans chaque groupe d'âge. Les sujets qui décèdent de mort naturelle sont progressivement retirés de l'analyse. Les taux de mortalité proviennent de l'Institut de la Statistique du Québec [102, 103].

Dans notre analyse, un arbre décisionnel modélise les options possibles d'évolution et de prise en charge de chaque individu atteint de coqueluche. Le modèle de Markov qui lui est associé, quant à lui, structure les conséquences à long terme en modélisant le devenir de chaque unité familiale durant dix ans. La durée des cycles varie pour mimer l'évolution de l'immunité contre la coqueluche des nouveau-nés et des parents vaccinés.

Le modèle a été élaboré grâce au programme informatique Excel, version 2010. L'analyse a été exemptée d'une approbation par le comité d'éthique de l'institution car elle se base uniquement sur des données publiées et disponibles.

### **Interventions considérées**

L'intervention, c'est-à-dire la stratégie du cocooning, est comparée aux recommandations québécoises actuelles en terme d'immunisation contre la coqueluche. Le schéma d'immunisation dans la province de Québec consiste à offrir trois doses de primo-vaccination à 2, 4 et 6 mois, puis à offrir trois doses de rappel, une durant la 2<sup>ème</sup> année de vie, une entre 4 et 6 ans, et, enfin une en troisième année de l'enseignement secondaire. Le Comité sur l'Immunisation du Québec (CIQ) recommande, depuis 2008, l'administration d'une simple dose de rappel de dTca chez l'adulte, et, depuis janvier 2013, l'utilisation du dTca dans les salles d'urgences en remplacement du vaccin dT [28, 104]. La couverture vaccinale des enfants de 1 et 2 ans est d'approximativement 89% [13], celle des adolescents se situe entre 65 et 90% [29] et le pourcentage des jeunes parents qui sont vaccinés est de 6% (Annexe 1).

L'intervention concurrente se différencie uniquement par l'administration supplémentaire, à la maternité, d'une simple dose de dTca aux deux parents lors de la naissance d'un enfant. Dans l'analyse, l'application de la stratégie du cocooning est restreinte aux deux parents et uniquement à l'occasion de la naissance de leur premier enfant. Ce choix se justifie car, d'une part, même si une telle approche pourrait sensibiliser les autres adultes à la problématique de la coqueluche, l'impact de ce phénomène est difficilement évaluable et trop incertain. D'autre part, compte tenu de l'indice de fécondité, de l'intervalle intergénéral et de l'immunité conférée par le vaccin, seuls les parents d'un premier enfant seront concernés par cette vaccination lorsque le programme aura rejoint son état d'équilibre.

### **Horizon temporel de l'analyse**

Le point de départ de l'analyse est la naissance de l'enfant, et, l'horizon temporel est dix années, basé sur la persistance de l'immunité contre la coqueluche conférée par le vaccin. Malgré les études récentes qui démontrent une perte plus rapide de cette immunité [18, 19],

nous avons conservé un horizon temporel de dix ans afin de rester cohérent avec les évaluations économiques publiées sur l'immunisation des adolescents contre la coqueluche et la stratégie du cocooning [101, 105-107].

### **Perspective de l'analyse**

L'analyse est menée à la fois selon la perspective du système de soins de santé et la perspective de la société. L'implantation d'un programme provincial de vaccination a un impact sur les dépenses du système de soin de santé, mais la perspective sociétale reste la plus pertinente [89].

### **Méthode de l'analyse**

Les effets mesurés dans les deux options envisagées sont le nombre de cas de coqueluche évités et le nombre de décès évités. Par ailleurs, nous réalisons également une analyse coût-utilité dont l'avantage est de pouvoir comparer les résultats avec les ratios coût-utilité des autres interventions. La coqueluche est une infection aigüe des voies respiratoires responsable de très peu de séquelles à long terme. Cependant, des adultes et des parents d'adolescents interrogés sur leur qualité de vie lors d'un épisode de coqueluche attribuent à l'infection aigüe ou aux séquelles à long terme une utilité de 0,5 à 0,9 [108]. Cette diminution de la qualité de vie justifie notre décision de présenter également nos résultats en termes de QALY gagnés ou perdus.

### **Actualisation**

Comme décrit plus haut, le taux d'actualisation est un des paramètres clés de l'analyse. L'intervention considérée ici est l'implantation d'un programme de vaccination, et donc, pour tenir compte du facteur temps et de la particularité de l'intervention, l'ensemble des coûts et l'espérance de vie sont actualisés sur base d'un taux de 3%.

## Sources des données et valeurs des paramètres

L'ensemble des données sont extraites de la littérature scientifique publiée, de données statistiques nationales et provinciales et, de l'étude pilote menée dans notre institution et présentée dans l'Annexe 1. Quand les données n'étaient pas disponibles, des experts ont été consultés et leur opinion a été retenue.

### *Composition de la famille*

La cohorte fictive a comme unité de base une famille et non un individu. En effet, la stratégie de cocooning a pour but de protéger les très jeunes nourrissons contre la coqueluche par l'intermédiaire de la vaccination parentale. Il faut donc modéliser une unité familiale pour représenter la dynamique de transmission de l'infection au sein de celle-ci.

La cohorte comporte 1000 familles fictives avec un nouveau-né. La composition de la famille reflète la composition d'un ménage standard au Québec (Tableau 2). Elle est basée sur « Le Québec, chiffres en main – Edition 2011 » [109] et sur les observations de l'étude pilote présentée en Annexe 1.

Tableau 2. Composition d'une famille de la cohorte fictive.

<i>Membre de la famille</i>	<i>Probabilité de les observer</i>
Nouveau-né	1.00
Mère	1.00
Père	0.93
≥ 1 enfant plus jeune	0.73
Adolescent ≥ 14 ans	0.03
Autre Adulte	0.05

Le nouveau-né présent dans chacun des ménages est l'aîné de la famille car, comme évoqué précédemment, seul les parents d'un premier enfant bénéficieront de la stratégie du cocooning. Exceptionnellement, un adolescent issu d'une première union ou un autre adulte sont présents. La probabilité de les observer est issue de l'étude pilote (Annexe 1). La probabilité d'observer un enfant plus jeune est basée sur l'indice de fécondité [109] et l'intervalle intergénérisique (Annexe 1).

### *Incidence des cas de coqueluche*

La véritable incidence de la coqueluche n'est pas connue. Les taux d'incidence des cas rapportés de coqueluche selon l'âge utilisés dans l'analyse sont basés sur les données du système de surveillance des maladies à déclarations obligatoires (MADO) de la province de Québec [32]. Un taux d'incidence moyen a été calculé pour chaque groupe d'âge pour la période 1998-2008. Il est communément admis que la déclaration des cas de coqueluche est sous-optimale et que les systèmes de surveillance sous-estiment le véritable fardeau de la maladie. L'étude de Halperin et al [110], réalisée en Nouvelle-Ecosse, a bien démontré qu'un système de surveillance active comptabilisait des taux d'incidence majorés d'un facteur 9, comparativement à un système de surveillance passive. Dans leur observation, c'est principalement, la notification des cas remplissant des critères cliniques stricts qui a pesé dans la balance. De plus, grâce à l'amélioration de leurs techniques, ils majorèrent leur taux de confirmation du diagnostic par un test de laboratoire de 17 à 65%. Les auteurs suggèrent donc, que des critères cliniques stricts reflètent avec précision l'incidence de la coqueluche. Nous supposons cependant, sur base du travail de De Serres et al [111], que seulement deux tiers des cas de coqueluche requerront une prise en charge médicale. Les taux d'incidence des cas rapportés et corrigés sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Taux d'incidence des cas de coqueluche, rapportés et corrigés, selon l'âge pour la période 1998-2008, Québec.

<i>Groupe d'âge</i>	<i>Taux d'Incidence déclaré /100 000 personnes</i>	<i>Taux d'Incidence corrigé /100 000 personnes</i>
0 - 2 mois	173,57	1562,09
3 - 5 mois	148,75	1338,72
6 - 8 mois	89,96	809,68
9 - 11 mois	53,66	482,90
1 an	74,00	666,01
2 ans	61,87	556,86
3 ans	69,42	624,77
4 ans	76,72	690,47
5 ans	71,24	641,13
6 ans	67,66	608,98
7 ans	69,38	624,44
8 ans	70,27	632,46
9 ans	75,90	683,11
10 - 14 ans	54,64	491,73
15 - 19 ans	31,67	285,03
20 - 39 ans	4,79	43,14
> 40 ans	2,11	18,96

### *Efficacité vaccinale*

L'efficacité d'une dose de rappel de dTca est de 92% chez l'adulte symptomatique. Cette valeur est extraite d'une étude randomisée contrôlée : l'étude « APERT » [112], réalisée chez les adolescents et les adultes. Pour les cas asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, l'efficacité vaccinale rapportée dans la littérature est moindre [113, 114]: elle varie de 66,5 à 78%. La valeur utilisée dans l'analyse est 71,8% (moyenne des valeurs rapportées) pour les cas asymptomatiques et 92% pour les cas symptomatiques.

L'efficacité vaccinale dans une population donnée est dépendante de la couverture vaccinale. Seul le pourcentage de jeunes parents vaccinés diverge entre les deux options envisagées. Dans le bras « intervention » (application de la méthode de cocooning), nous supposons que 100% des parents sont vaccinés et, dans le bras de référence (situation actuelle), 6% d'entre eux sont vaccinés et protégés, selon l'observation faite dans notre étude pilote (Annexe 1). Nous supposons que la stratégie de cocooning n'engendre pas d'immunité collective en dehors de l'unité familiale.

De façon générale, les taux d'incidence des cas rapportés de coqueluche (système de surveillance des MADO) reflètent l'efficacité de la vaccination contre la coqueluche et, donc, reflètent également la couverture vaccinale obtenue, dans la province de Québec, chez les nourrissons, les enfants et les adolescents.

#### *Immunité induite par le dTca*

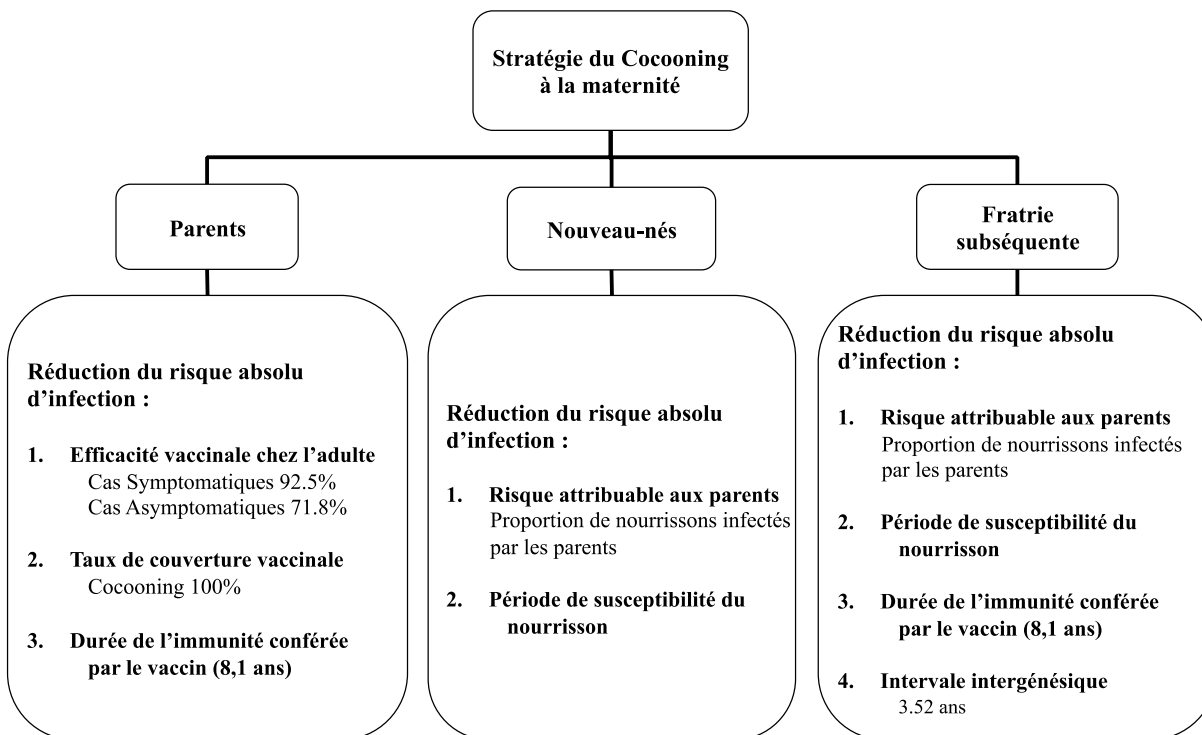
L'efficacité du vaccin est corrélée à l'immunité qu'il confère même si aucun marqueur sérologique n'est défini comme le correspondant du degré de protection contre la coqueluche [43]. L'immunité anticoquelucheuse induite par la vaccination diminue au cours du temps. Récemment, différentes études sur le sujet démontrent que cette immunité persisterait moins de dix ans [18, 19], durée largement admise précédemment [1, 115, 116]. Pour tenir compte de ces données récentes, nous supposons dans le modèle que, l'immunité conférée par la dose de rappel de dTca persiste durant 8,1 années (moyenne des valeurs rapportées) et disparaît complètement ensuite.

Par ailleurs, compte tenu de la cinétique d'apparition des anticorps spécifiques suite à la vaccination [117], l'efficacité du vaccin sera maximale après un délai de deux semaines.

#### *Impact attendu de la stratégie du cocooning*

L'impact attendu de la stratégie du cocooning (Figure 13) concerne les nouveau-nés et leur éventuelle fratrie subséquente par protection indirecte et, les parents des nouveau-nés par protection directe.

Figure 13. Impact attendu de la méthode de cocooning.



*Réduction du risque d'infection chez les parents*

La réduction du risque absolu (RRA) d'infection pour chaque parent vacciné équivaut à l'efficacité vaccinale du dTca (Figure 13). Dans une population d'adultes vaccinés, la réduction du risque diminue proportionnellement à la couverture vaccinale. Dans le bras « intervention » de l'analyse, 100% des parents sont considérés comme vaccinés, dès lors la RRA est égale à l'efficacité vaccinale. Le choix d'une couverture vaccinale de 100% chez les parents est inhérent à l'analyse économique puisque la vaccination des parents est l'intervention à l'étude.



### *Réduction du risque pour les nourrissons*

La stratégie du cocooning a pour but de diminuer la transmission intrafamiliale de la coqueluche. Dès lors, la RRA de l'infection chez le nourrisson est égale au risque d'infection attribuable aux parents (Figure 13). En d'autres termes, la fraction de cas de coqueluche du nourrisson évitable par la vaccination des parents est égale à la proportion de nourrissons infectés par leurs parents. Les séries analysant la coqueluche des nourrissons rapportent des pourcentages variables. Le Tableau 1 résume les différentes études disponibles dans la littérature et le Tableau 4 présente les valeurs des pourcentages de nourrissons infectés par les membres de leur famille utilisées dans l'analyse de base. Ces proportions ne tiennent pas compte des études de Van Rie et Hethcote [57] et de Coudeville et coll. [58].

Tableau 4. Proportions des cas de coqueluche du nourrisson attribuables à un membre de la famille, introduites dans l'analyse de base.

<i>Personne Source</i>	<i>Proportion des cas de coqueluche attribuable à la source</i>
Mère	0,394
Père <6 mois	0,142
Père <12 mois	0,125
Parents	0,477
Fratrie	0,257
Autres	0,256

Par ailleurs, compte tenu de la cinétique d'apparition des anticorps suite à la vaccination [117], l'effet bénéfique chez le nourrisson apparaît avec un délai de deux semaines. L'efficacité vaccinale chez le nourrisson est maximale après l'administration des trois doses de primo-vaccination [46]. Nous supposons dans l'analyse, que la protection indirecte du nourrisson par la stratégie du cocooning, débute à 15 jours de vie (parents vaccinés à la maternité) et persiste jusqu'à 7 mois de vie (prise en compte du retard vaccinal [13]).

### *Réduction du risque pour la fratrie subséquente*

Dans notre modèle, l'application de la stratégie du cocooning lors de la naissance du premier enfant aboutit à la protection indirecte d'un deuxième enfant du même couple, puisque

l'intervalle intergénérisique utilisé est de 3,52 ans. Cette valeur est extraite de notre étude pilote (Annexe 1). L'indice de fécondité au Québec est de 1,73 en 2011 [109], 73% des familles de notre cohorte expérimenteront donc une naissance subséquent. La réduction du risque pour cette naissance est présentée à la Figure 13.

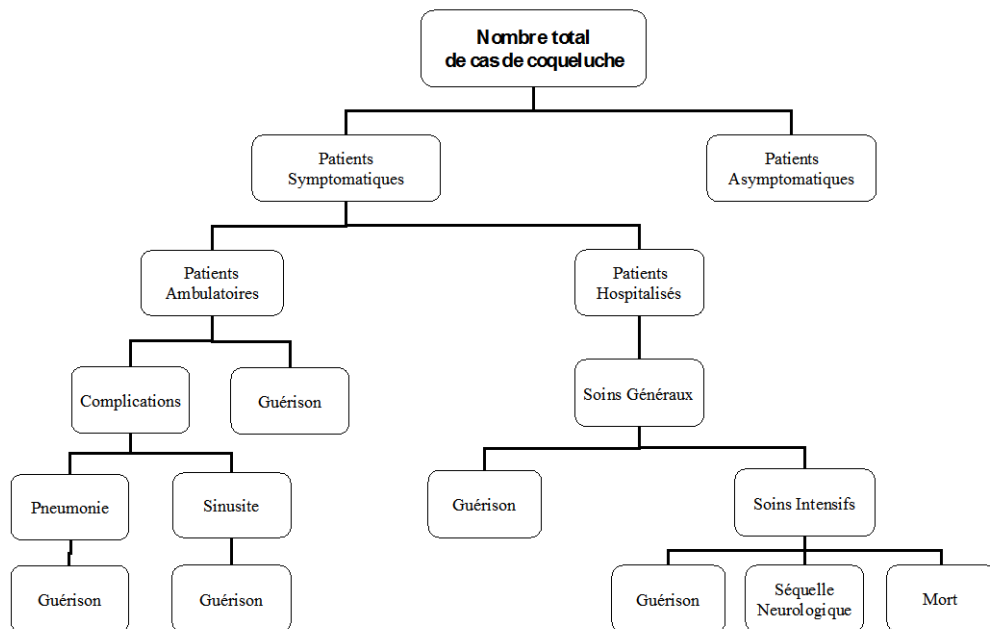
### Utilisation des ressources du système de soins de santé

Les taux d'incidence des cas rapportés selon l'âge sont introduits dans le modèle afin de calculer le nombre total de cas de coqueluche qui surviennent dans notre cohorte fictive durant les dix années d'observation. Deux tiers de ces cas engendrent une utilisation des ressources du système de soins.

#### Analyse décisionnelle

Un arbre de décision a été élaboré pour représenter les différentes évolutions possibles des cas de coqueluche. Cet arbre détermine dès lors l'utilisation des ressources du système de soins de santé en fonction de chaque type de prise en charge. Il est représenté à la Figure 14.

Figure 14. Arbre décisionnel modélisant les différentes possibilités d'évolution et de prise en charge des cas de coqueluche.



La prise en charge des cas symptomatiques peut être entièrement gérée de façon ambulatoire ou, peut nécessiter une hospitalisation. L'ensemble des patients ambulatoires évolue vers la guérison, même s'il est possible qu'ils développent une complication de la coqueluche. Parmi les patients hospitalisés, une proportion nécessite un transfert aux soins intensifs. Seuls les patients qui séjournent aux soins intensifs peuvent décéder ou garder des séquelles neurologiques à long terme.

#### *Prise en charge ambulatoire*

Selon notre modèle, chaque cas de coqueluche suivi en dehors de l'hôpital utilisera, dans des proportions variant selon l'âge, les ressources suivantes du système de soins de santé : un nombre moyen de visites médicales soit en médecine familiale, soit à l'urgence, une analyse pour confirmer le diagnostic de coqueluche, une radiographie des poumons, et une radiographie des sinus. Selon l'opinion des experts consultés, le moyen diagnostique actuel le plus utilisé est la PCR à la recherche de l'ADN de *B.pertussis* dans les sécrétions naso-pharyngées. La culture et la sérologie sont des analyses encore utilisées mais très peu prescrites. Les enfants de moins de 12 ans sont également susceptibles de bénéficier d'une recherche d'autres pathogènes respiratoires sur les sécrétions naso-pharyngées, d'une analyse sanguine, ou d'une hémoculture. Le Tableau 5 présente la valeur des probabilités introduites dans l'analyse de base.

Chaque cas recevra un traitement ; nous avons considéré dans l'analyse, la prescription éventuelle d'un antibiotique de la famille des Macrolides, d'un bronchodilatateur et d'un corticostéroïde inhalé (Tableau 5).

Lorsqu'un cas de coqueluche est identifié, il est habituel de prescrire une prophylaxie antibiotique aux autres membres de la famille vivant sous le même toit. Nous supposons que, pour un sixième des cas de coqueluche généré par le modèle, un adulte et un nourrisson bénéficieront de cette prescription dans notre cohorte. Cette hypothèse conservatrice se base sur le nombre de cas déclarés au système de surveillance MADO [32].

Les patients ambulatoires peuvent développer des complications de l'infection. Comparativement à d'autres auteurs [116], nous n'avons considéré dans l'analyse que la possibilité de survenue d'une pneumonie ou d'une sinusite.

Chaque cas de pneumonie génère une utilisation supplémentaire des ressources [116], à compter de l'âge de 12 mois. Ces cas compliqués bénéficient de deux visites médicales supplémentaires (1 consultation + 1 visite de suivi) dont 50% sont effectuées à l'Urgence et 50% au cabinet du médecin de famille, d'une radiographie des poumons pour tous les cas et d'une prescription supplémentaire d'antibiotique dans 80% des cas [116]. Nous supposons que tous les nourrissons de moins d'un an souffrant d'une pneumonie coquelucheuse sont hospitalisés.

Une sinusite peut compliquer un épisode de coqueluche à compter de l'âge de 12 ans (opinion d'experts). Ces derniers bénéficient d'une visite supplémentaire et d'une radiographie des sinus dans tous les cas, d'une visite de suivi supplémentaire dans 50% des cas et, d'une prescription supplémentaire d'antibiotique dans 96% des cas [116].

Tableau 5. Probabilités d'utilisation des ressources sanitaires par les cas de coqueluche ambulatoires, selon l'âge. Valeurs introduites dans l'analyse de base.

<b>Valeurs des probabilités utilisées dans l'analyse de base, selon l'âge : pourcentages du nombre total de cas pour chaque ressource</b>														
<b>Âge</b>	<6 mois	6-11 mois	1 an	2 ans	3-4 ans	5-6 ans	7-9 ans	10-11 ans	12-19 ans	20-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	≥ 50 ans	Références
<b>Visites</b>														
Cas vus au cabinet médical (%)	71,15	71,15	76,6	83,75	83,75	76,2	76,2	76,2	80,2	83,8	83,8	83,8	83,8	[7, 115, 116, 118-120]
Cas vus à l'urgence (%)	28,85	28,85	23,4	16,25	16,25	23,8	23,8	23,8	19,8	11,2	11,2	11,2	11,2	
Nombre moyen de visite par cas	2,95	2,95	3,25	3,15	3,15	3	3	3,35	3	2,25	2,25	2,25	2,25	
<b>Complications</b>														
Pneumonie (%)	-	-	10,1	10,2	10,2	8,8	8,8	8,5	6,4	6,5	6,8	6,8	7,5	opinion d'experts [1, 3, 7, 115, 116, 121, 122]
Sinusite (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	13	14	16	13	17	
<b>Investigations</b>														
PCR* Coqueluche (%)	77	77	77	77	57	57	47	47	47,5	44	37	44	45	opinion d'experts [7, 115, 116, 122-124]
Culture (%)	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
Sérologie (%)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	
PCR* Virus Resp.(%)	71	71	71	71	29	29	18	18	-	-	-	-	-	
Analyse sanguine (%)	60	60	60	60	29	29	23	23	-	-	-	-	-	
Hémoculture (%)	30	30	30	30	10	10	10	10	-	-	-	-	-	
Rx† Poumons (%)	77	77	77	77	56	56	33	33	30,1	31	38	38	49,5	
Rx† Sinus (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	13,5	12	15	16	23	
<b>Traitement</b>														
Macrolides (%)	76	76	76	76	71	71	67	67	65,6	67	67	67	67	opinion d'experts [7, 115, 116, 118, 119]
BD‡ inhalés (%)	20	20	20	20	22	22	22	22	21	27	27	27	27	
CS§ inhalés (%)	12	12	12	12	26	26	26	26	21,3	21	21	21	21	

\* Polymerase chain reaction; †Rx Radiographie; ‡BD Bronchodilatateur; § CS corticostéroïdes

### *Hospitalisations*

Les pourcentages d'hospitalisations liées à la coqueluche, les transferts aux soins intensifs, la durée moyenne de séjour, la durée moyenne de séjour aux soins intensifs et la mortalité sont extraits des données de la littérature. Le Tableau 6 résume les valeurs de ces différents paramètres introduites dans l'analyse de base.

Le nombre de cas hospitalisés dans chaque groupe d'âge correspond au nombre de cas symptomatiques dans ce groupe d'âge multiplié par la probabilité d'être hospitalisé. Les patients qui séjournent aux soins intensifs sont une proportion des patients hospitalisés.

Nous supposons que chaque patient hospitalisé bénéficie de deux visites médicales supplémentaires, l'une avant l'hospitalisation et une visite de suivi.

Seuls les cas de coqueluche qui nécessitent un transfert aux soins intensifs peuvent garder des séquelles neurologiques à long terme ou décéder. Le nombre de cas avec séquelles neurologiques à long terme et le nombre de décès sont calculés en appliquant les probabilités rapportées dans la littérature à un sixième des cas symptomatiques.

Nous supposons que les séquelles neurologiques à long terme surviennent chez 50% des cas qui présentent une encéphalite coquelucheuse [71, 119], et cela uniquement chez les individus de moins de deux ans.

Tableau 6. Probabilités de survenue des hospitalisations, séquelles et décès liés à la coqueluche, selon l'âge.

Hospitalisations, séquelles et décès : probabilité de survenue en pourcent													
Âge	< 6 mois	6-11 mois	1 an	2 ans	3-4 ans	5-6 ans	7-9 ans	10-11 ans	12-19 ans	20-29 ans	30-49 ans	≥ 50 ans	Références
Hospitalisations* (%)	51,4	51,4	13,05	13,05	12,9	6,95	6,95	4,2	4,2	3,5	3,5	3,5	[7, 115, 116, 118-120, 122-124]
Soins intensifs† (%)	15,5	14,65	12	12	0	0	0	0	0	0	11	11	[119, 120, 125]
Durée‡ de séjour (jours)	17,5	17,5	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,4	5,5	4,4	4,4	9,75	[3, 7, 115, 116, 118-120, 122-125]
Durée‡ de séjour USI (jours)	7,2	7,3	7,3	7,3	0	0	0	0	0	0	1	1	[119, 120, 125]
Encéphalopathie§ (%)	0,5	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	[1, 9, 119, 121, 125]
Mortalité	1,1	0,4	0,4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	1,7	[9, 121, 125]

\* Pourcentage des cas qui seront hospitalisés; †Pourcentage des cas hospitalisés qui séjournent aux soins intensifs; ‡Durée moyenne de séjour ; § pourcentage des cas totaux qui développent une encéphalopathie

## QALY

Les valeurs d'utilité introduites dans l'analyse de base sont présentées dans le Tableau 7. Elles sont extraites de l'étude de Lee et al [108] qui a mesuré la perte de qualité de vie lors de l'infection par *B.pertussis* tant en phase aiguë que lors de la présence de séquelles neurologiques à long terme, et, de celle de de Vries et al [126] qui ont réalisé une analyse coût-utilité de la vaccination des adolescents aux Pays-Bas. L'utilité attribuée aux séquelles neurologiques à long terme est de 0,77.

Tableau 7. Utilité de la coqueluche lors de l'épisode aigu, selon l'âge.

<i>Utilité de la coqueluche lors de l'infection aiguë, selon l'âge, chez les patients ambulatoires ou hospitalisés</i>			
<b>Catégorie d'âge</b>	<b>Patients ambulatoires</b>	<b>Patients Hospitalisés</b>	<b>Durée de la diminution d'utilité (jours)</b>
< 1an		0.58	80
1-3 ans	0.78	0.61	56
4-9 ans	0.8	0.64	56
10-17 ans	0.83	0.67	74
>18 ans	0.88	0.81	87

## Coûts considérés

Nous menons l'analyse selon la perspective du système de soins et de la société, dès lors la totalité des coûts considérés dans l'analyse comprend les coûts directs, les coûts du patient ou de ses proches et les coûts liés à la perte de productivité. L'ensemble des coûts a été indexé pour l'inflation et rajusté pour la valeur du dollar canadien de 2012 en utilisant « L'indice des prix à la consommation, décembre 2012 » [127].

### *Coûts directs (système de soins)*

Le coût du programme de vaccination est imputable au système de soins de santé.

La vaccination d'un adulte génère un coût de 42,7 CAD\$ qui combine le coût de la dose de dTca (Boostrix<sup>o</sup> dans la province de Québec [128]), le coût de l'administration (8,5 CAD\$) [129] et, le coût de l'identification du parent et de l'enregistrement de l'acte (calculé sur le tarif infirmier horaire au Québec en 2012). Dans l'analyse, les coûts liés à la formation du



personnel, à la mise en place des systèmes d'information, de promotion et d'offre des vaccins en maternité ne sont pas pris en compte dans l'évaluation du coût du programme.

Les dépenses liées à la prise en charge des cas de coqueluche comprennent les honoraires des médecins [130, 131], le coût des analyses de laboratoire [132] et des radiographies [130, 131], et le coûts des hospitalisations (Tableau 8).

Tableau 8. Valeur monétaire des différents paramètres introduits dans l'analyse de base.

<i>Coûts introduits dans l'analyse de base, perspective des soins de santé</i>		
<b>Paramètres</b>	<b>Coût unitaire (CAD\$)</b>	<b>Références</b>
<b>Programme de cocooning</b>		
Vaccination (Achat vaccin, administration et information) prix/cas	42,7	Opinion d'experts [128]
<b>Cas ambulatoire</b>		
Visite médecine familiale	38,4	[131]
Visite à l'Urgence	98,8	[131]
PCR coqueluche	38,5	[132]
Culture coqueluche	45	[132]
Sérologie coqueluche	10	[132]
Recherche virus respiratoires	58,8	[132]
Analyse sanguine	1,7	[132]
Hémoculture	16,2	[132]
Radiographie des poumons	19,6	[131]
Radiographie des sinus	19,2	[131]

Chaque séjour hospitalier génère un coût basé sur le coût moyen d'un jour d'hospitalisation (Tableau 9), la durée moyenne du séjour (4,4 à 23,7 jours) et le type de séjour (soins généraux et/ou soins intensifs) [115, 116, 119, 120].

Tableau 9. Coût moyen d'une journée d'hospitalisation, selon l'âge et le type de service de soins.

<i>Coût moyen d'une journée d'hospitalisation (CAD\$), selon l'âge et le type de service</i>			
<b>Groupe d'âge</b>	<b>Soins généraux</b>	<b>Soins intensifs</b>	<b>Références</b>
<1 an	1176,9	2453,1	[119, 120]
1-9 ans	999,9	2042,2	[119, 120]
10-11 ans	989,9	-	[119, 120]
12-19 ans	413,51	-	[115, 116]
≥20 ans	514,3	1605,3	[133]

Le coût d'un cas ambulatoire compliqué de pneumonie est estimé à 156,8CAD\$ et le coût d'un cas compliqué de sinusite varie entre 84 et 94,8 CAD\$, selon l'âge. Le coût du traitement des séquelles neurologiques à long terme est estimé à 51 777 CAD\$/an pour un cas d'encéphalite avec séquelles [119], durant les dix-huit premières années de la vie; nous supposons que le coût annuel diminue de moitié par la suite et pour le reste de la vie (opinion d'experts).

#### *Coûts du patient et des proches*

Les frais comptabilisés dans cette catégorie sont les coûts des déplacements et des médicaments. Nous supposons que les frais de transport s'élèvent à 3,86 CAD\$ par trajet [134]. Chaque visite médicale génère un trajet de même que chaque jour d'hospitalisation, car nous supposons qu'un parent ou un membre de la famille se déplacera chaque jour pour rendre visite à l'enfant ou l'adulte hospitalisé.

Le coût des médicaments est calculé sur base de la liste des médicaments de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec [135]. Le coût d'un traitement complet pour un cas, selon l'âge, est la somme des coûts du macrolide, des bronchodilatateurs et des corticostéroïdes prescrits pour une durée de 10 jours et selon la probabilité de prescription de chacune des classes de médicaments (Tableau 10).

Tableau 10. Coût du traitement d'un cas de coqueluche pris en charge en ambulatoire, selon l'âge.

<i>Catégories d'âge</i>	<i>Prix du traitement en CAD\$<sup>†</sup></i>
<6 mois	24,3
6-11 mois	24,7
1 an	30,6
2 ans	38,8
3-4 ans	45,2
5-6 ans	51,4
7-9 ans	57,1
10-11 ans	53,7
12-19 ans	48,3
Adultes	50,0

\*Traitement pour dix jours, composé de Macrolides, Bronchodilatateurs et Corticostéroïdes, selon la probabilité de prescription de chacun.

<sup>†</sup>Références : Liste des Médicaments de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec [135]

La prophylaxie familiale génère des frais de 61,8 CAD\$ qui correspondent au coût du traitement par macrolides pour un adulte et un nourrisson durant 10 jours [135].

Nous supposons qu'un cas atteint de séquelles à long terme engendre des frais pour sa famille. Nous les estimons à 12 944 CAD\$ par an jusqu'à l'âge de dix-huit ans et à 6472 CAD\$ par an après dix-huit ans (opinion d'experts).

#### *Pertes de productivité*

Les pertes de productivité, dans notre analyse, sont comptabilisées selon l'approche du capital humain. Le « capital humain » est défini comme l'ensemble des compétences, des expériences et des savoirs accumulés par un individu. Cet ensemble détermine en partie sa capacité à travailler ou à produire [89]. Dans cette approche, la valeur monétaire attribuée à ce capital humain est basée sur le salaire de l'individu.

Dans une évaluation économique, le programme de santé à l'étude est comparé à un investissement dans le capital humain des individus concernés. La quantité de temps perdue ou la quantité de temps en bonne santé gagnée grâce au programme est quantifiée en terme de productivité renouvelée, augmentée ou perdue. Leur valeur monétaire est estimée en multipliant le nombre d'heures de travail gagnées ou perdues par le salaire des individus [89].

Dans l'analyse de base, la perte de productivité est considérée dans 4 cas : l'adulte atteint de coqueluche, le mineur malade, le patient de moins de deux ans qui développe des séquelles à long terme et le patient qui décède de la coqueluche.

L'absentéisme au travail de l'adulte malade engendre une perte de productivité pour la société. La valeur monétaire des jours de travail perdus est fonction de la durée de l'absence et du salaire de l'adulte. L'absence est estimée à 7 jours [7, 118] quand l'adulte n'est pas hospitalisé; par contre, si l'adulte est hospitalisé, l'absence est estimée à la durée moyenne d'hospitalisation (4,5 jours ou 5,5 jours) additionnée de 7 jours de convalescence. Le salaire est basé sur le salaire horaire moyen (22,18 CAD\$/heure) au Québec en 2012 [136] et sur un temps de travail de 7,5 heures par jour. Cette perte de productivité s'applique à 84% des hommes (taux d'emploi) [137] mais ne s'appliquera qu'à 5% des femmes. En effet, le congé parental est prolongé au Québec et il couvre l'ensemble de la période d'impact de la méthode de cocooning. Dès lors, compte tenu du taux d'emploi des femmes [138] et de la proportion des mères qui prennent ce congé si elles y ont droit [139], uniquement 5% des mères de notre cohorte fictive sont susceptibles d'engendrer une perte de productivité durant la première année.

Le mineur malade a besoin de l'accompagnement d'un adulte. La perte de productivité est calculée à l'identique d'un cas adulte excepté que la valeur monétaire du salaire est basée sur le salaire horaire minimum (10,15 CAD\$/heure) du Québec en 2012 [140]. En effet, on suppose que le parent ou le tuteur peut être remplacé par une gardienne et que celle-ci est payée sur base du salaire horaire minimum. Comparativement à la situation précédente, uniquement 5% des enfants engendreront une perte de productivité, car, compte tenu du congé parental prolongé, les mères pourront la plupart du temps assumer ce rôle durant la première année.

Le patient atteint de séquelles neurologiques à long terme engendre une perte de productivité pour l'entièreté de sa vie. La valeur monétaire de cette perte correspond à des estimations économiques de la productivité sur une vie entière [102, 103, 136] pondérées pour la perte de la qualité de vie liée à l'état de santé. Comme nous supposons que la perte de la qualité de vie associée aux séquelles neurologiques est de 23%, le salaire de cet individu est diminué de 23% durant toute sa vie. La survenue de cet évènement n'engendre pas de modification dans la dynamique familiale.

Un décès lié à la coqueluche engendrera également une perte de productivité pour la vie entière, car, nous supposons que cette personne ne participera pas à la richesse matérielle du pays. Nous supposons également qu'il n'y aura pas de remplacement des cas décédés par des naissances. La valeur monétaire de cette perte est basée sur des estimations économiques de la productivité sur une vie entière, au Québec [102, 103, 136].

### **Analyses de sensibilité**

Pour tester la robustesse des résultats obtenus et tenir compte de l'incertitude de la valeur des paramètres du modèle, des analyses de sensibilités uni-variées sont réalisées en faisant varier (i) la valeur des taux d'incidence et (ii) la valeur de la fraction des cas de coqueluche attribuable aux parents.

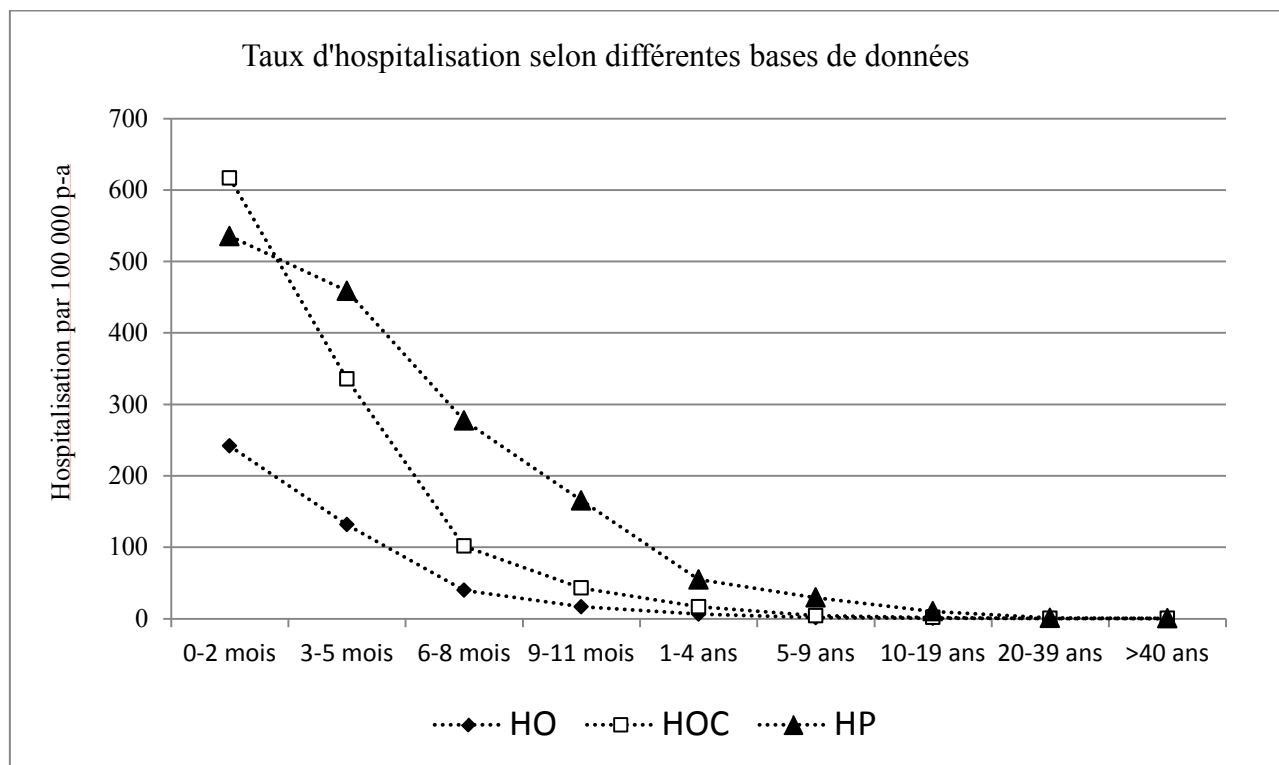
Les analyses de sensibilité multi-variées préliminaires, quant à elles, font varier la valeur des paramètres suivants : (i) le facteur de correction appliqué à l'incidence observée de la coqueluche, (ii) le pourcentage d'hospitalisations liées à la coqueluche, (iii) les pourcentages de survenue des complications et des décès, (iv) l'efficacité du programme de vaccination selon la stratégie du cocooning, (v) le temps imparti à l'information des parents, l'administration du vaccin et l'enregistrement de l'acte, et enfin, (vi) l'ensemble des coûts introduits dans le programme.

L'incidence de la coqueluche est très largement sous estimée comme exposé précédemment. Les taux d'incidence de cas rapportés ont été ajustés en conséquence. Le facteur de correction est lui-même conservateur [115]. Dans une des analyses uni-variées et dans l'analyse de sensibilité multi-variée, nous faisons varier le facteur correctif des taux d'incidence pour chaque groupe d'âge dans un intervalle de valeurs de 0,5 à 20. Dans l'analyse de base, le facteur correctif utilisé est de 6 (2/3 des cas sont considérés symptomatiques). La variation des taux d'incidence permet de tenir compte indirectement de l'incertitude du nombre de cas atteints de séquelles à long terme et du nombre de décès attribués à la coqueluche.

Dans l'analyse de base, la proportion des cas de coqueluche hospitalisée est extraite de la littérature. Au Québec, la banque de données ministérielles MED-ECHO [32, 141] contient des données relatives aux séjours hospitaliers survenus dans les centres hospitaliers de la province, dont le diagnostic principal ou secondaire. Nous possédons donc des nombres

déclarés d'hospitalisations liées à la coqueluche, selon l'âge. En Australie, Moore et al [142] ont démontré qu'une proportion significative des hospitalisations était incorrectement classée par des bases de données comparables aux fichiers MED-ECHO. Les auteurs montrent que, durant une période définie, le nombre de patients dont le diagnostic de coqueluche a été confirmé par un test de laboratoire est 2,5 fois supérieur au nombre de patients dont le séjour a été attribué à la coqueluche dans la base de données. La comparaison des valeurs québécoises des deux sources de données est présentée à la Figure 15.

Figure 15. Taux d'hospitalisation pour coqueluche selon les différentes bases de données disponibles, selon l'âge.



Taux d'hospitalisation /100 000 personnes-année  
**HO** = Taux d'hospitalisation Observés (Fichiers Med-Echo)  
**HOC** = Taux d'hospitalisation Observés Corrigés (Fichiers Med-Echo x facteur correctif de 2.55)  
**PH** = Taux d'hospitalisation prédits par les valeurs de la littérature (Fichiers MADO x facteur correctif pour sous notification x proportion)

Pour tenir compte des différences observées entre les deux bases de données, la proportion des cas hospitalisés dans chaque groupe d'âge variera entre 50 et 200% de la valeur introduite dans l'analyse de base.

L'incertitude associée à la valeur de la proportion des cas de coqueluche du nourrisson, attribuable aux parents, est un élément qui contribue aux différences de résultats dans les études. Il est évident que l'impact de la stratégie du cocooning pour les nourrissons repose sur cette valeur. Il est donc important d'analyser comment réagissent les résultats si ce paramètre est modifié. Dans l'analyse de sensibilité uni-variée, la valeur de ce paramètre variera entre les bornes supérieures et inférieures de l'intervalle constitué par les valeurs décrites dans la littérature. Ce paramètre devra être envisagé dans les analyses multi-variées.

L'efficacité du programme est également un paramètre qui doit avoir un impact sur le modèle. Actuellement, dans les analyses multi-variées, on a tenu compte de ce paramètre en faisant varier la valeur de l'efficacité du dTca. L'efficacité du programme dépend également de la proportion de parents qui seront vaccinés. Ce paramètre sera introduit dans l'analyse multi-variée définitive.

Le coût du programme de vaccination est basé sur le coût d'achat du vaccin et le temps imparti pour l'administrer, après avoir informé les parents. Il nous semble opportun d'évaluer l'impact de ce paramètre sur le modèle. Le coût du programme de vaccination fluctuera entre 75 et 125% des valeurs introduites dans l'analyse de base.

L'ensemble des coûts introduits dans le modèle est source d'incertitude et pour en tenir compte, dans les analyses multi-variées, leurs valeurs varieront de façon similaire à la valeur du coût du programme, à savoir entre 75 et 125% des valeurs introduites dans l'analyse de base. Cet ensemble de coûts concerne les coûts directs (prise en charge ambulatoire avec ou sans complication, hospitalisation avec ou sans passage en unité de soins intensifs, survenue de séquelles neurologiques) et les coûts indirects (coût du patient et de la famille, coût des pertes de productivité liées à l'accompagnement et à l'absentéisme professionnel).

Deux autres scénarios d'actualisation des coûts et des effets sont présentés, un qui utilise un taux d'actualisation de 5% et un où les valeurs n'ont pas été actualisées. La pertinence de présenter ces deux scénarios est expliquée dans la méthodologie générale.

Un scénario supplémentaire est présenté : celui-ci présente les résultats de l'analyse menée en ne tenant pas compte de l'effet bénéfique du dTca chez les adultes. En d'autres termes, ce

scénario ne considère que l'effet de la stratégie du cocooning sur la fraction, attribuable aux parents, des cas de coqueluche du nourrisson et de sa fratrie subséquente.

Le Tableau 11 résume les paramètres introduits dans l'analyse multi-variée et leur intervalle de valeurs.

Les analyses multi-variées préliminaires sont menées selon la perspective du système de soins et selon une perspective sociétale. Elles sont réalisées grâce au logiciel @RISK, 2004 [143].

Tableau 11. Résumé des paramètres introduits dans l'analyse de sensibilité multi-variée et intervalles de fluctuation des valeurs.

Paramètres considérés	Proportion de la valeur de l'analyse de base utilisée		
	Dans l'analyse de base	Pour le calcul des bornes de l'Intervalle*	
		Minimum	Maximum
Taux d'incidence observés	6°	0,5	20
Taux d'hospitalisations	1	0,5	2
Mortalité	1	0,5	2
Taux de complication†	1	0,5	2
Efficacité du vaccin dTca	1	0,5	1
Coût des cas ambulatoires avec ou sans complications	1	0,75	1,25
Coût des cas hospitalisés avec ou sans séjour aux soins intensifs	1	0,75	1,25
Coût des séquelles neurologiques	1	0,75	1,25
Coût pour le patient et les proches	1	0,75	1,25
Coût liés aux pertes de productivité (accompagnement et absentéisme professionnel)	1	0,75	1,25
Coût du programme	1	0,75	1,25

\* Les bornes de l'intervalle des valeurs de chaque paramètre considéré dans l'analyse multi-variée sont calculées selon une proportion minimum et maximum de la valeur introduite dans l'analyse de base

°6 : Facteur correctif utilisé dans l'analyse de base

† : Proportions des cas de coqueluche hospitalisés selon les valeurs de la littérature



## Résultats

### Effets sur la santé

Comme l'impact attendu de la stratégie de cocooning concerne les nourrissons, la fratrie subséquente et les adultes, les effets et les coûts dans ces catégories d'âges sont présentés dans le Tableau 12.

Dans la situation de référence, 82,6 cas de coqueluche surviennent dans notre cohorte, dont 77 cas chez les nourrissons. Ces cas de coqueluche du nourrisson génèrent 13,8 hospitalisations et 0,03 décès. Lors de l'application de la stratégie du cocooning, le nombre de cas de coqueluche survenant dans la cohorte diminue à 76,4 cas. Chez les nourrissons, 12,4 hospitalisations sont observées et 0,025 décès.

Au total, la stratégie de cocooning permet de gagner 0,293 année de vie et 0,573 QALY.

Le Tableau 14 présente l'effet incrémental de la stratégie de cocooning comparativement à la situation actuelle.

### Coûts de la maladie et du programme de vaccination

Les coûts totaux de la maladie selon la perspective envisagée et le coût du programme de vaccination sont présentés dans le Tableau 13.

Dans la situation actuelle, le coût du programme revient à 4 949,3 CAD\$ (vaccination de 6% des parents), comparativement à 82 488,2 CAD\$ dans le bras stratégie du cocooning où on estime vacciner 1000 mères et 930 pères (100% des parents). L'ensemble des frais pour le système des soins de santé afin de prendre en charge médicalement les cas de coqueluche s'élève à 224 177,8 CAD\$ dans l'analyse de référence et à 166 670,5 CAD\$ lors de l'application de la stratégie du cocooning. Au total, les coûts directs (soins de santé et programme vaccinal) générés par la stratégie de cocooning s'élèvent donc à 249 158,7 CAD\$.

Le coût total pour les familles (patient et proches) est de 15 278,07 CAD\$ dans le modèle de référence et de 13 582,8 CAD\$ dans le modèle qui inclut la stratégie du cocooning. La valeur monétaire attribuée à la perte de productivité liée à l'absentéisme des adultes, l'accompagnement des enfants, aux séquelles neurologiques et aux décès, équivaut à 52 912,8 CAD\$ dans l'analyse de référence et à 44 289,3 CAD\$ dans la stratégie de cocooning.

D'un point de vue sociétal, la totalité des coûts générés par la stratégie de cocooning est de 307 030,8 CAD\$.

Tableau 12. Effets sur la santé et coûts des deux interventions, chez les nourrissons et les parents.

**Effets sur la santé et coûts des deux interventions, chez les nourrissons et les parents.**

	Nouveau-né		Fratrerie subséquente		Mère		Père	
	Cocooning*	Référence‡	Cocooning*	Référence‡	Cocooning*	Référence‡	Cocooning*	Référence‡
<b>Nombre de cas Totaux</b>	<b>42,64</b>	<b>44,99</b>	<b>30,840</b>	<b>32,120</b>	<b>0,888</b>	<b>2,869</b>	<b>0,826</b>	<b>2,668</b>
Nombre de cas ambulatoires	36,6	37,7	25,145	25,767	0,857	2,769	0,797	2,575
Nombre d'hospitalisations	6,04	7,25	5,024	6,353	0,031	0,1	0,029	0,093
Nombre de séquelles	0,008	0,009	0,006	0,007	0,0	0,0	0,0	0,0
Nombre de décès	0,013	0,017	0,012	0,016	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Années de vie perdues (actualisées)</b>	<b>0,401</b>	<b>0,533</b>	<b>0,389</b>	<b>0,533</b>	<b>0,004</b>	<b>0,012</b>	<b>0,003</b>	<b>0,011</b>
<b>QALY<sup>†</sup> perdus (actualisés)</b>								
Cas ambulatoires	0,930	0,930	0,930	0,930	0,018	0,063	0,017	0,059
Hospitalisations	0,388	0,488	0,379	0,488	0,001	0,004	0,001	0,003
Morts	0,358	0,476	0,317	0,446	0,003	0,01	0,003	0,01
Séquelles	0,048	0,054	0,036	0,043	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Total</b>	<b>1,724</b>	<b>1,949</b>	<b>1,663</b>	<b>1,907</b>	<b>0,023</b>	<b>0,077</b>	<b>0,021</b>	<b>0,071</b>
<b>Coûts du programme (CAD\$)</b>					<b>42740</b>	<b>2564,4</b>	<b>39748,2</b>	<b>2384,9</b>
<b>Coûts de la maladie (CAD\$)</b>	<b>88 571,14</b>	<b>115 777,7</b>	<b>77 826,1</b>	<b>107 472,5</b>	<b>141,3</b>	<b>479,0</b>	<b>131,4</b>	<b>445,5</b>
<b>Coûts pour la famille (CAD\$)</b>	<b>7 215,97</b>	<b>8 026,0</b>	<b>6 250,2</b>	<b>6 857,0</b>	<b>60,4</b>	<b>204,7</b>	<b>56,2</b>	<b>190,4</b>
<b>Coûts liés à la perte de productivité (CAD\$)</b>								
Accompagnement	12 542,2	12 562,7	12 438,5,5	12 562,7				
Pertes de productivité					569,9	2 145,8	692,1	2346,3
Séquelles	2 692,0	3 037,7	2 907,8	3 319,4	0,0	0,0	0,0	0,0
Morts	6 009,2	7 984,5	6 372,8	8 724,9	33,6	118,6	31,2	110,3
<b>Total</b>	<b>21 243,4</b>	<b>23 584,9</b>	<b>21 719,1</b>	<b>24 606,9</b>	<b>603,5</b>	<b>2 264,4</b>	<b>723,3</b>	<b>2 456,6</b>
<b>Coût total pour la société (programme et maladie) (CAD\$)</b>	<b>117 031,1</b>	<b>147 388,9</b>	<b>105 795,4</b>	<b>138 936,5</b>	<b>43 545,2</b>	<b>5 512,5</b>	<b>40 659,0</b>	<b>5477,4</b>

Valeurs monétaires des coûts en dollars canadiens 2012 ; tous les coûts sont actualisés. \*Cocooning : vaccination des deux parents à la maternité ;

‡Référence : programme actuel. †QALY quality-adjusted life year = année de vie pondérée pour la qualité.

Tableau 13. Programmes de vaccination, effets sur la santé et coûts totaux des deux interventions

<b>Programme de vaccination, Effets sur la santé et Coûts totaux des deux interventions</b>	Cocooning*	Référence‡
<b>Programme de vaccination</b>		
Adultes vaccinés (N)	1 930	116
Coût vaccination des adultes (CAD\$)	\$82 488,20	\$4 949,29
<b>Nombre total de cas symptomatiques (N)</b>	<b>73,93</b>	<b>82,64</b>
Hospitalisations (N)	11,15	13,79
Séquelles neurologiques (N)	0,013	0,015
Décès (N)	0,025	0,034
Patients ambulatoires	62,78	68,85
<b>Total QALY<sup>†</sup> perdu, pour la famille entière (N)</b>	<b>3,431</b>	<b>4,004</b>
<b>Année de vie perdue, pour la famille entière (N)</b>	<b>0,797</b>	<b>1,090</b>
<b>Coût de la maladie (CAD\$)</b>		
Système des soins de santé	\$166 670,50	\$224 174,77
Perspective de la famille	\$13 582,75	\$15 278,07
Perte de productivité	\$44 289,3	\$52 912,81
<b>Perspective Sociétale</b>	<b>\$224 542,55</b>	<b>\$292 365,66</b>
<b>Coût global (Programme et maladie)</b>		
<b>Perspective des soins de santé</b>	<b>\$249 158,7</b>	<b>\$229 124,06</b>
<b>Perspective Sociétale</b>	<b>\$307 030,75</b>	<b>\$297 314,95</b>

Valeurs monétaires des coûts en dollars canadiens 2012 ; tous les coûts sont actualisés

\*Cocooning : vaccination des deux parents à la maternité ; †Référence : programme actuel

†QALY quality-adjusted life year = année de vie pondérée pour la qualité

Tableau 14. Effets et coûts incrémentaux de l'implantation du programme de vaccination des jeunes parents selon la stratégie du cocooning

<b>Effets et coûts incrémentaux de la stratégie du cocooning</b>		
	Cocooning* versus Référence‡	% <sup>°</sup>
<b>Paramètres</b>		
<b>Δ Adultes vaccinés (N)</b>	<b>1 814</b>	
<b>Δ Nombre total de cas symptomatiques (N)</b>	<b>-8,715</b>	<b>-10,5</b>
<b>Δ Total des QALY<sup>†</sup> perdus pour la famille entière</b>	<b>-0,573</b>	<b>-14,3</b>
<b>Δ Années de vie perdues</b>	<b>-0,293</b>	<b>-26,9</b>
<b>Coût du programme (CAD\$)</b>		
Δ Coût de la vaccination des adultes	77 539	+1566,7
<b>Coût de la maladie (CAD\$)</b>		
Δ Système des soins de santé	-57 504	-25,6
Δ Perspective familiale	-1695	-11,1
Δ Perte de productivité	-8624	-16,3
Δ Perspective sociétale	-67 823	-23,2
<b>Δ Coût global (programme vaccinal et maladie)</b>		
Δ Perspective du système de soins	<b>20 035</b>	<b>+8,7</b>
Δ Perspective sociétale	<b>9716</b>	<b>+3,6</b>

Valeurs monétaires des coûts en dollars canadiens 2012 ; tous les coûts sont actualisés

\*Cocooning : vaccination des deux parents à la maternité ; ‡Référence : programme actuel

†QALY quality-adjusted life year : année de vie pondérée pour la qualité

°% : différence entre les deux interventions exprimée en pourcentage de la référence

### **Ratios coût-efficacité et coût-utilité incrémentaux**

Les ratios coût-efficacité et coût-utilité incrémentaux sont présentés dans le Tableau 15, en fonction de la perspective envisagée. Pour former les ratios coût-efficacité, tant les coûts que les bénéfices sont actualisés.

Selon la perspective du système de soins de santé, le ratio coût-efficacité incrémental (ICER : incremental cost-effectiveness ratio) pour un cas évité est de 2299 CAD\$, en d'autres termes il faudrait payer 2299 CAD\$ pour éviter un cas de coqueluche. Le ratio coût-utilité incrémental est de 34 941 CAD\$, donc il faudrait payer 34 941 CAD\$ pour gagner un QALY.

Selon la perspective sociétale, l'ICER pour un cas évité est de 1115 CAD\$, il faudrait donc investir 1115CAD\$ pour éviter un cas de coqueluche et le rapport coût-utilité incrémental est de 16 945 CAD\$, donc il faudrait payer 16 945 CAD\$ pour gagner un QALY.

Tableau 15. Ratios coût-efficacité incrémentaux, selon la perspective adoptée.

<b>Ratios coût-efficacité incrémentaux selon la perspective du système de soins ou sociétale</b>	
<b>Ratios incrémentaux</b>	Cocooning* versus Références‡
<b>Perspective du système de soins de santé</b>	
\$/cas évité (actualisé)	2 299
\$/décès évité	2 085 661
\$/année de vie sauvée (actualisée)	68 444
\$/QALY† gagné (actualisé)	34 941
<b>Perspective sociétale</b>	
\$/cas évité (actualisé)	1 115
\$/décès évité	1 011 442
\$/ année de vie sauvée (actualisée)	33 192
\$/ QALY† gagné (actualisé)	16 945

Valeurs monétaires des coûts en dollars canadiens 2012 ; tous les coûts sont actualisés

\*Cocooning : vaccination des deux parents à la maternité ; ‡Référence : programme actuel

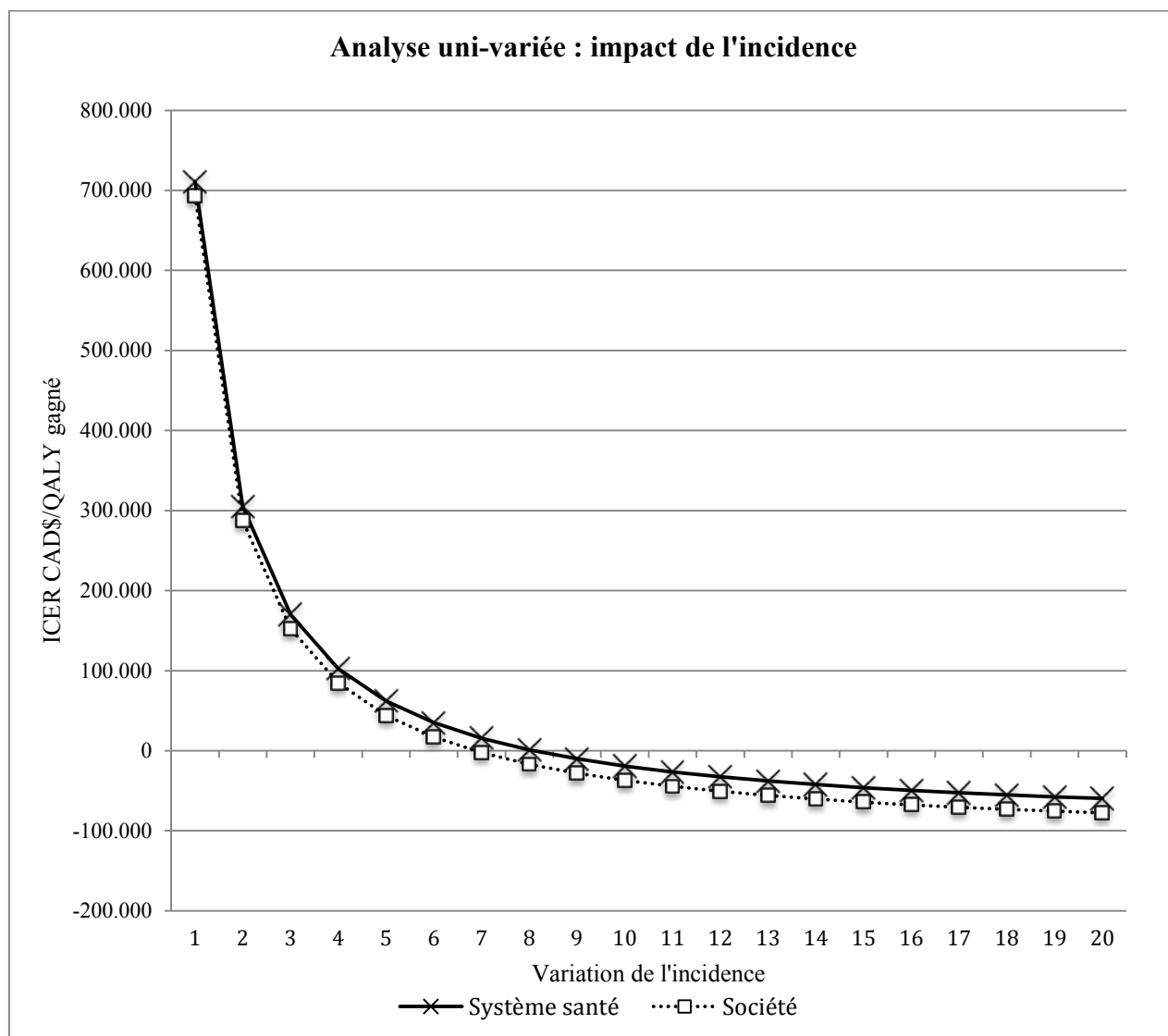
†QALY quality-adjusted life year : année de vie pondérée pour la qualité

### **Analyses de sensibilité uni-variées et scénarios alternatifs.**

La variation des taux d'incidence dans une analyse uni-variée montre que le modèle est très sensible à la valeur de ce paramètre (Figure 16). La valeur des ratios coût-efficacité incrémentaux issus de cette analyse varie d'un caractère coût-inefficace à dominant (plus efficace pour moins de dépenses), selon les valeurs de l'incidence (Tableau 16). Plus l'incidence est élevée, plus les ratios sont avantageux.

Une analyse uni-variée a été utilisée pour apprécier l'impact de la variation de la valeur du risque de coqueluche du nourrisson attribuable aux parents. Plus la fraction des cas attribuable aux parents augmente, plus les ratios sont avantageux (Tableau 16).

Figure 16. Analyse univariée concernant les taux d'incidence des cas rapportés.



Incidence = 1 : Taux d'incidence des cas rapportés de coqueluche selon le système de surveillance MADO  
 Incidence = 6 : Taux d'incidence des cas rapportés de coqueluche des cas symptomatiques dans le modèle

Des scénarios supplémentaires sont présentés. Les premiers scénarios utilisent des taux d'actualisation différents (Tableau 16). Lorsque les effets et les coûts ne sont pas actualisés, les ICER obtenus sont plus avantageux. En effet, l'ICER est de 19 821 CAD\$/QALY gagné d'un point de vue système de soins de santé et de -1433 CAD\$/QALY gagné d'un point de vue sociétal (épargne de coûts, stratégie dominante). Par contre, quand le taux d'actualisation utilisé est de 5%, l'effet inverse est observé (Tableau 16).

Un scénario qui ne tient pas compte de l'impact de la stratégie du cocooning sur la morbidité de la coqueluche chez les adultes est également présenté. Les ICER obtenus tant selon la perspective du système de soins de santé (744 203 CAD\$/QALY) que selon la perspective sociétale (711 567 CAD\$/QALY) sont plus défavorables (Tableau 16), la stratégie prend alors un caractère coût-inefficace.

Tableau 16. Analyse de sensibilité uni-variée et scénarios alternatifs.

	Coût <sup>°</sup> /Cas évité		Coût <sup>°</sup> /QALY <sup>†</sup> gagné	
	Système santé*	Société <sup>‡</sup>	Système santé*	Société <sup>‡</sup>
<b>Analyse de sensibilité uni-variée : incidence et actualisation - Scénarios alternatifs : risque attribuable aux parents et efficacité vaccinale.</b>				
<b>Taux d'Incidence</b>				
Taux d'incidence rapportés	48 990	47 750	711 089	693 093
Taux d'incidence rapportés x6	2 407	1 167	34 941	16 945
Taux d'incidence rapportés x12	-2 251	-3 491	-32 674	-50 670
<b>Taux d'actualisation utilisés</b>				
Pas d'actualisation	2 290	-165	19 821	-1 433
Taux actualisation 3%	2 407	1 167	34 941	16 945
Taux actualisation 5%	2 480	1 541	42 079	26 152
<b>Risque de coqueluche du nourrisson attribuable aux parents</b>				
Mères 0,3 et Père 0,1 <sup>(1)</sup>			74 477	55 705
Analyse de base	2 407	1 167	34 941	16 945
Mère 0,5 et Père 0,15 <sup>(2)</sup>			11 950	-5 948
<b>Efficacité vaccinale du dTca chez l'adulte</b>				
92%	2 407	1 167	34 941	16 945
0 055%	21 012	20 091	744 203	711 567

<sup>°</sup>Valeurs monétaires des coûts en dollars canadiens 2012

\*Système santé: perspective du système de soins de santé ; <sup>‡</sup>Société: perspective de la société

<sup>†</sup>QALY quality-adjusted life year = année de vie pondérée pour la qualité

<sup>(1)</sup>Mères responsables de 30% et pères responsables de 10% des cas de coqueluche chez les nourrissons

<sup>(2)</sup>Mères responsables de 50% et pères responsables de 15% des cas de coqueluche chez les nourrissons

### Analyses de sensibilité multi-variées

Le Tableau 17 résume les résultats des analyses de sensibilité multi-variées qui totalisent la réalisation de 5000 itérations pour chaque perspective envisagée. Pour chaque itération, la



valeur des paramètres est échantillonnée au hasard dans les intervalles de valeurs autorisées (Tableau 11). Les résultats montrent que, du point de vue du système de soins, le meilleur scénario aboutit à une épargne de 112 174 CAD\$/QALY gagné et le pire scénario aboutit à un ICER de 844 246 CAD\$/QALY gagné. Du point de vue de la société, le meilleur scénario aboutit à une épargne de 126 602 CAD\$/QALY gagné et le pire scénario aboutit à un ICER de 820 136 CAD\$/QALY gagné. L'implantation du programme de vaccination peut donc passer d'un caractère coût-inefficace à dominant, selon les valeurs des paramètres introduites. Les analyses multi-variées préliminaires montrent que le modèle est très sensible aux valeurs d'incidence des cas de coqueluche chez les nourrissons, aux taux d'hospitalisation des cas de coqueluche du nourrisson (qui dépend directement de l'incidence dans notre analyse) et aux valeurs de l'efficacité vaccinale. Ces trois paramètres qui ont un impact significatif sur les ICER obtenus sont identifiés grâce à la réalisation d'une analyse de régression où chaque itération représente une observation (Figure 17 et 18). Le coefficient de régression standardisé obtenu pour chaque paramètre est un indicateur de la contribution de ce paramètre sur la variabilité des résultats du modèle [143].

Tableau 17. Résumé des résultats des analyses de sensibilité multi-variées, selon la perspective envisagée.

<b>Analyse de sensibilité multi-variées des ratios coût-efficacité incrémentaux selon la perspective du système de soins ou de la société</b>	
ICER : CAD\$/QALY <sup>†</sup> gagné (actualisés)	
<b>Perspective du système de soins de santé</b>	
Minimum	-112 174
Maximum	844 246
Moyenne	19 408
Médiane	1182
IC 95%*	(-62 577 ; 162 045)
<b>Perspective sociétale</b>	
Minimum	-126 602
Maximum	820 136
Moyenne	1389
Médiane	-16 851
IC 95%*	(-78 981 ; 141 759)

Valeurs monétaires des coûts en dollars canadiens 2012 ; tous les coûts sont actualisés, \* IC 95%, intervalle de confiance de 95% : 95% des itérations sont contenues dans cet intervalle de valeurs, <sup>†</sup>QALY quality-adjusted life year : année de vie pondérée pour la qualité

Figure 17. Coefficients de régression standardisés des différents paramètres considérés dans les analyses de sensibilité multi-variées, selon la perspective du système des soins de santé.

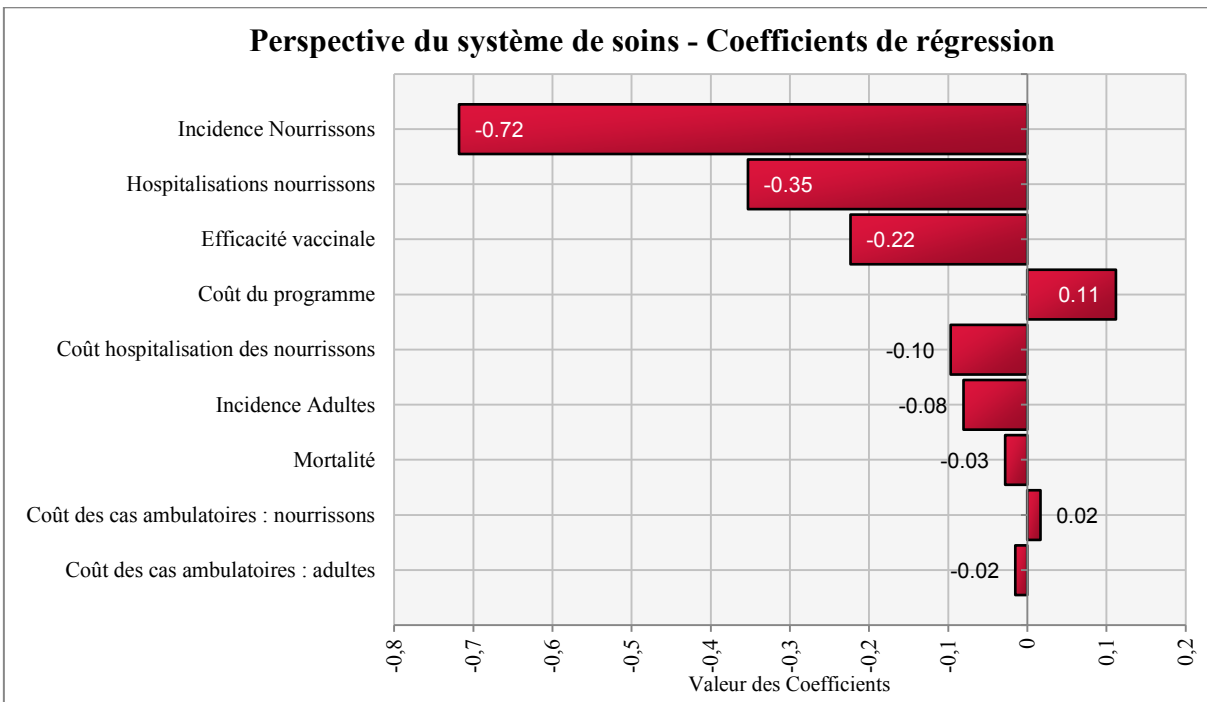
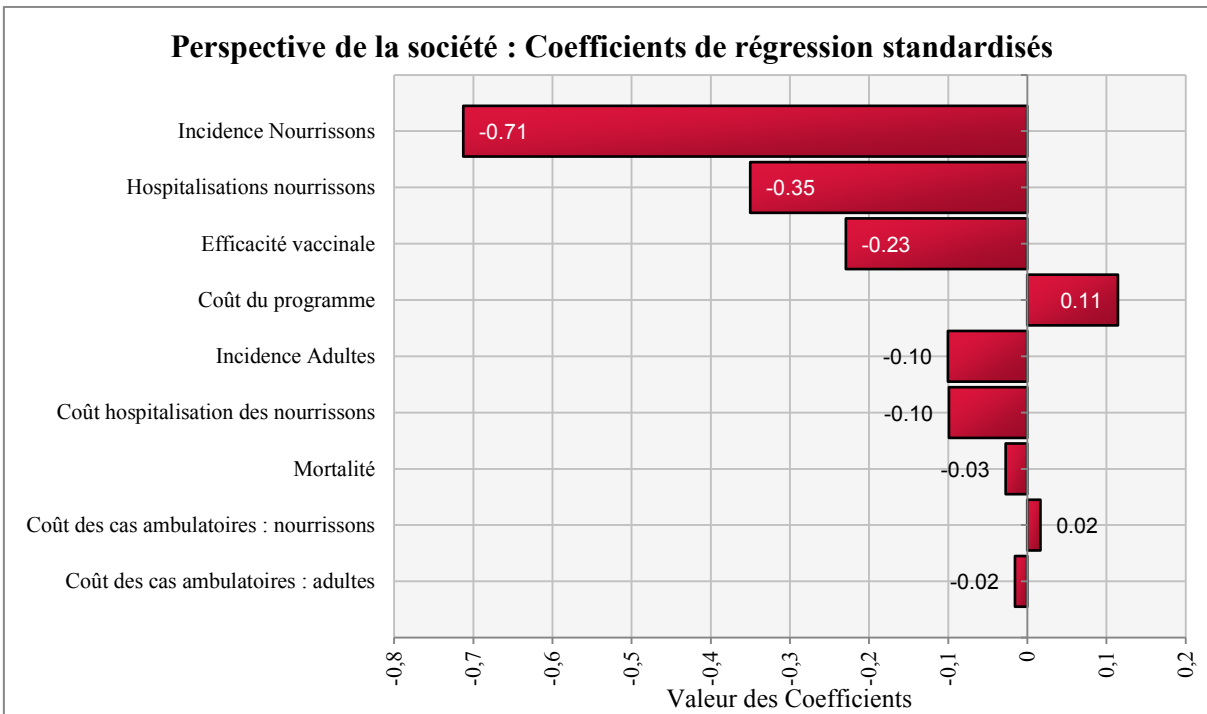


Figure 18. Coefficients de régression standardisés des différents paramètres introduits dans les analyses de sensibilité multi-variées, selon la perspective de la société.



## Discussion

Cette étude présente l'évaluation économique de l'implantation d'une stratégie du cocooning dans l'ensemble des maternités du Québec. L'analyse montre que la vaccination des parents de notre cohorte fictive permet d'éviter 8,7 cas de coqueluche et 2,6 hospitalisations liées à l'infection, ce qui correspond à une réduction de 10,5% et 19,1% respectivement.

En terme de coût-efficacité, l'évaluation suggère que l'implantation d'une stratégie du cocooning dans les maternités est une stratégie coût-efficace, tant selon la perspective du système de soins de santé (ICER de 34 941 CAD\$/QALY gagné), que du point de vue de la société (ICER de 16 954 CAD\$/QALY gagné).

De façon générale, le volume des ressources qu'il est raisonnable de consacrer à un problème particulier, tout en considérant l'ensemble des besoins de santé de la population, n'est pas défini. Les critères de décision du caractère coût-efficace d'une option sont généralement basés sur un seuil d'acceptabilité et celui-ci peut être conçu de différentes façons [89] aboutissant à une valeur seuil précise ou à un intervalle de valeurs acceptables. Cependant, ce seuil de décision ne fait pas l'objet d'un consensus et l'attitude des preneurs de décision face aux résultats des analyses économiques est très peu connue [89]. D'autres éléments peuvent influencer l'avis des organismes décideurs, comme l'équité, le fardeau de la maladie, ou l'avis et la demande du public [90].

Actuellement, il y a un désir d'harmoniser les évaluations économiques des programmes vaccinaux. Dans cette optique, des auteurs proposent des lignes directrices pour la réalisation de telles analyses et pour interpréter les résultats [90]. Les résultats devraient, selon les auteurs, être classifiés en fonction de la valeur du PIB (produit intérieur brut) per capita du pays concerné par le programme vaccinal. L'intervention est considérée comme (i) hautement coût-efficace si le ratio incrémental est inférieur ou égal à cette valeur, (ii) coût-efficace si elle est égale à une à trois fois cette valeur et (iii) coût-inefficace si elle est supérieure à trois fois la valeur du PIB per capita. Les valeurs du PIB per capita sont de 46 229 CAD\$ et de 39 470 CAD\$ au Canada et au Québec, respectivement [144]. Dès lors, l'implantation de la stratégie du cocooning dans les maternités est une intervention hautement coût-efficace, au Québec, selon notre analyse de base.

A titre comparatif, on peut citer d'autres programmes vaccinaux qui ont récemment fait l'objet d'évaluations économiques, dans la réalité du Canada ou de la province de Québec. Ainsi, en 2009, Anonychuk et al. [145] réalisent une analyse coût-utilité de l'implantation du programme de vaccination des jeunes filles contre le virus du papillome humain, avec la formulation quadrivalente du vaccin. Leur évaluation montre que cette mesure est coût-efficace au Canada avec un ICER de 31 687 CAD\$/QALY gagné, pour un gain incrémental de 0,0083 QALY. L'implantation de ce programme est également évaluée au Québec où il se révèle également coût-efficace, à l'opposé de l'ajout de la vaccination des garçons au programme actuel de vaccination des filles (utilisation du vaccin quadrivalent dans les deux genres) qui obtient, lui, un ICER nettement défavorable de 434 000 CAD\$/QALY gagné [146]. Brisson et coll. [147] ont évalué le caractère coût-efficace de la vaccination des adultes contre le virus herpes zoster, au Canada. Leurs résultats montrent que la stratégie permet un gain de 8 années de vie et de 314 QALY, si les adultes sont vaccinés à l'âge de 65 ans et si le coût du vaccin est de 150 CAD\$. L'ICER obtenus par les auteurs est de 33 000 CAD\$/QALY gagné, dans ces conditions.

Dans le cas particulier de la coqueluche, les remaniements récents du schéma de vaccination de routine ont suscité la réalisation d'évaluations économiques. En 2004, une dose de dTca de rappel est ajoutée au calendrier vaccinal des adolescents de toutes les provinces canadiennes ; au Québec elle est administrée en secondaire 3. Avant son implantation, ce programme avait lui aussi fait l'objet d'évaluations économiques, notamment au Pays-Bas [126] et au Canada ; les trois évaluations réalisées par Iskedjian et ses collaborateurs se basent sur la réalité d'une province canadienne ou de l'ensemble du territoire [115, 116, 120]. Globalement, l'ensemble de ces analyses appuie le caractère coût-efficace de cette démarche (Tableau 18). Précédemment, Van Rie et Hethcote [57] avaient évalué l'impact de différentes stratégies vaccinales pour diminuer le fardeau de la coqueluche aux USA, grâce à un modèle déterministe et compartimenté selon l'âge. Ces stratégies impliquaient les adolescentes et/ou les adultes. Leurs analyses estiment que l'introduction d'une vaccination universelle des adolescents avec une dose de dTca aboutira à une réduction de 13% de l'ensemble des cas typiques de coqueluche, de 22% des cas modérés et de 22% des cas asymptomatiques. Cette stratégie génère également un effet d'immunité de groupe qui, selon les auteurs, diminue l'incidence de la maladie chez les enfants de moins de 4 ans.

Tableau 18. Résumé de différentes évaluations économiques analysant l'introduction d'une vaccination universelle des adolescents en supplément d'une vaccination des nourrissons et des enfants, dans différents pays.

Auteurs	Programme		Durée de protection induite par le vaccin (années)	Perspective envisagée	ICER <sup>§</sup>	Pays ou Région
	Intervention	Référence <sup>‡</sup>				
Iskedjian et al., 2004 [115]	Vaccination des adolescents*	Programme actuel	12	Société	CAD\$ 414/cas évité	Ontario
Iskedjian et al., 2005 [116]	Vaccination des adolescents*	Programme actuel	10-12	Société	Stratégie dominante	Québec
Iskedjian et al., 2010 [120]	Vaccination des adolescents*	Programme actuel	10-12	Soins de santé	CAD\$ 188/cas évité	Canada
Iskedjian et al., 2010 [120]	Vaccination des adolescents*	Programme actuel	10-12	Société	Stratégie dominante	Canada
De Vries et al., 2010 [126]	Vaccination des adolescents*	Programme actuel	8	Société	€ 4418/QALY <sup>†</sup> gagné	Pays-Bas
Rozenbaum et al. 2012[148]	Vaccination de rappel entre 5 et 30 ans <sup>°</sup>	Programme actuel	12 <sup>°</sup>	Société	€ 4200/QALY <sup>†</sup> gagné	Pays-Bas

\*Intervention : ajout d'une dose de rappel de dTca à l'adolescence;

<sup>°</sup>Intervention : ajout d'une dose de dTca de rappel entre l'âge de 5 et 30 ans, dans leur analyse l'âge idéal serait 10 ans.

<sup>‡</sup>Référence : programme actuel lors de la réalisation de l'analyse, identique pour tous (vaccination des nourrissons et des enfants).

<sup>°</sup> Rozenbaum et al. ont utilisé un modèle dynamique, la durée de protection était modélisée de façon à être maximale durant deux ans et partielle durant les dix années suivantes.

<sup>§</sup> ICER : ratio coût-efficacité incrémental.

<sup>†</sup>QALY quality-adjusted life year : année de vie pondérée pour la qualité

Van Rie et Hethcote [57] montrent, dans la même étude, que, lorsqu'on ajoute, à la vaccination universelle des adolescents, une stratégie de cocooning (vaccination de la maisonnée), on observe une diminution de 23% des cas typiques de coqueluche, de 31% des cas modérés et 33% des cas asymptomatiques. L'impact principal de cette combinaison de stratégies (adolescents et cocooning) est observé, selon les auteurs, dans la population pédiatrique avec une diminution de 76%, 73% et 75% des cas typiques de coqueluche chez les moins de 3 mois, les 4-23 mois et les 2-4 ans, respectivement. Dans notre analyse, la diminution du nombre de cas prédite par le modèle n'est pas aussi majeure. Cela peut être en partie lié à la valeur de la fraction des cas de coqueluche attribuable aux parents, utilisée par les auteurs : ils estiment que 67 à 87% des cas de coqueluche survenant chez les moins d'un an sont liés aux membres de la maisonnée [57, 58].

Par la suite, Coudeville et coll. ont évalué l'impact de l'introduction de différentes stratégies vaccinales impliquant les adultes sur l'épidémiologie de la coqueluche aux USA, grâce à un modèle statique et compartimenté en 2007 [58], et à un modèle dynamique en 2009 [106]. Dans l'analyse la plus ancienne, leurs résultats montrent que l'application des recommandations de l'ACIP de l'époque (vaccination des nourrissons et des enfants, vaccination des adolescents, stratégie du cocooning et une dose de rappel de dTca pour tous les adultes) aboutit à une large réduction des taux d'incidence des cas de coqueluche et un contrôle soutenu de l'infection, dans tous les groupes d'âge [58]. En 2009, Coudeville et al. évalue l'aspect coût-efficace de l'application des recommandations de l'ACIP de l'époque (voir ci-haut) par rapport à, d'une part, l'implantation d'une stratégie de cocooning en plus de la vaccination de base et de celle des adolescents, ou, d'autre part, l'ajout, à la vaccination des nourrissons, des enfants et des adolescents, d'une stratégie de vaccination des adultes tous les dix ans. Ils concluent que autant l'application des recommandations de l'ACIP que la stratégie incluant une dose de dTca de rappel tous les dix ans (i) maintiendrait des taux d'incidence faibles de coqueluche à long terme, (ii) diminuerait les coûts associés à la coqueluche de 70 à 80% et (iii) domine la seule introduction d'une stratégie du cocooning. Leur évaluation est réalisée grâce à un modèle dynamique qui permet de saisir l'effet d'immunité de groupe généré par l'intervention à l'étude. Le bénéfice additionnel observé par les auteurs est probablement lié à cette immunité de groupe générée par les deux programmes vaccinaux

évalués. Nous supposons dans notre analyse que la stratégie de cocooning n'aura pas un tel effet.

Des études se sont penchées plus spécifiquement sur la stratégie du cocooning pour prévenir les cas de coqueluche du nourrisson. Notre analyse montre que l'implantation de la stratégie du cocooning dans l'ensemble des maternités du Québec serait une stratégie coût-efficace. L'étude de Lee et al. [105] rapportent également que la stratégie du cocooning serait une stratégie coût-efficace. L'ICER présenté par les auteurs est de 268 000\$/année de vie sauvée, en supposant une diminution de 40% des cas de coqueluche chez les nourrissons. Ding et al [101] ont montré, dans leur analyse coût-bénéfice, que la stratégie du cocooning est bénéfique uniquement d'un point de vue sociétal, ce qui diffère par rapport à nos résultats. Tout d'abord, la méthodologie de leur analyse est différente puisqu'ils ont réalisé une analyse coût-bénéfice. De plus, dans leur modèle, seule la mère bénéficie de l'administration d'une dose de dTca en postpartum et ils n'ont pas tenu compte du bénéfice de la stratégie pour les parents. Ces deux choix peuvent expliquer en partie la divergence de leurs résultats. Le scénario alternatif de notre analyse présenté dans le Tableau 16, et qui ne tient pas compte de l'impact de la stratégie sur la morbidité des adultes, obtient des résultats nettement moins avantageux. Ceci renforce l'idée qu'il ne faut pas négliger cet effet.

La stratégie du cocooning vise l'ensemble des adultes de l'entourage du nouveau-né. Le nombre de personnes visées par la stratégie peut avoir un impact sur l'analyse. Une étude observationnelle réalisée par Castagnini et al. [149] compare les cas de coqueluche du nourrisson entre deux périodes : avant et après l'introduction, dans une maternité, d'une stratégie de cocooning ne visant que les mères. Ils constatent que les proportions des cas de coqueluche survenus parmi les nourrissons nés dans cette maternité, sont similaires entre les deux périodes. Ils concluent qu'il faudrait probablement étendre la stratégie aux autres adultes en contact avec le nouveau-né. Terranella et al [107] ont réalisé une évaluation économique qui comparait l'administration, à la maternité, d'une dose de dTca aux mères, avec la vaccination des mères, des pères et d'un grand-parent. Ils montrent que la stratégie du cocooning étendue (pères et grands-parents inclus) peut éviter un plus grand nombre de cas de coqueluche. Effectivement, les grands-parents ou le personnel des services de garde ont déjà été identifiés comme source potentielle de l'infection [53]. Dans notre analyse, seuls les parents sont concernés. Cette décision est justifiée par la durée du congé parental au Québec et



par le peu de données disponibles concernant la contribution des autres adultes à l'infection chez les nourrissons.

Terranella et al. [107] compare la stratégie du cocooning (vaccination des parents et d'un grand-parent) ou l'administration d'une dose de dTca aux mères durant la grossesse, à la stratégie actuelle (vaccination des nourrissons, des enfants et des adolescents). Ils démontrent que la vaccination au troisième trimestre de la grossesse permet d'éviter un plus grand nombre de cas de coqueluche du nourrisson que le cocooning (1012 cas versus 987 cas), de la même façon le nombre de QALY gagnés est supérieur (396 versus 253 QALYs). Aucune de leurs stratégies n'est cependant coût-efficace, comparativement à la situation actuelle. Deux choix, dans leur modèle, peuvent avoir un impact sur ces résultats contradictoires avec les nôtres. De nouveau, ils ne prennent pas en compte les bénéfices de la vaccination pour les parents et les grossesses ultérieures, et, ils supposent une sous-notification des cas de coqueluche du nourrisson de 15%. Dans notre analyse, nous avons corrigé, dans tous les groupes d'âge, l'incidence des cas rapportés de coqueluche en la multipliant par un facteur 9, tout en ne considérant que 2/3 des cas comme symptomatiques. Dès lors, l'incidence corrigée que nous utilisons est probablement supérieure. Westra et al. [150] ont également comparé la stratégie du cocooning (vaccination des deux parents) ou la vaccination durant la grossesse, avec la situation actuelle aux Pays-Bas (vaccination des nourrissons, des enfants et des adolescents). Dans leur analyse, en comparaison à ce qui est actuellement appliqué, les deux interventions sont coût-efficaces selon la perspective des soins de santé, et, les résultats montrent que les deux stratégies permettent d'épargner des coûts selon la perspective sociétale. Leurs résultats sont donc comparables aux nôtres. Dans leur évaluation, les auteurs ont également fait le choix de prendre en compte les bénéfices de la vaccination pour les adultes. Pour la valeur de l'incidence introduite dans leur modèle dynamique, par contre, ils ont corrigé les valeurs de l'incidence rapportée pour les adultes (facteur correctif de 200) et non pour les nourrissons. Quant à l'origine de l'infection chez les nourrissons, les deux études ont utilisé des valeurs proches des valeurs introduites dans notre analyse : 35, 37 et 39% pour les mères, et 15, 17 et 16% pour les pères, selon Terranella et al., Westra et al. et notre analyse respectivement. Ces deux études sont résumées dans le Tableau 19.

Tableau 19. Résumé de différentes évaluations économiques comparant la méthode de cocooning (différentes modalités) ou la vaccination des mères durant la grossesse, avec un calendrier vaccinal composé de la vaccination des nourrissons, des enfants et des adolescents.

Auteurs	Programme		Perspective Soins de santé	Perspective Société	Résultats	Type de Modèle	Pays
	Intervention	Référence					
Westra et al., 2010 [150]			ICER <sup>§</sup> (coût/QALY <sup>†</sup> gagné)			Arbre décisionnel	Pays-Bas
	Vaccination des nouveau-nés*	Programme actuel <sup>‡</sup>	\$ 461900	\$ 462 100	Dominé		
	Cocooning I <sup>°</sup>	Programme actuel <sup>‡</sup>	\$ 6400	Dominant (épargne coûts)	Coût-efficace		
	Cocooning II <sup>°</sup>	Programme actuel <sup>‡</sup>	\$ 6200		Coût-efficace		
	Vaccination 3 <sup>ème</sup> trimestre grossesse	Programme actuel <sup>‡</sup>	\$ 4900	Dominant (épargne coûts)	Coût-efficace		
	Cocooning I <sup>°</sup>	Vaccination 3 <sup>ème</sup> trimestre grossesse	\$ 8800		Coût-efficace		
Terranella et al., 2013 [107]			CER <sup>∞</sup> (coût/QALY gagné)			Modèle de Markov	USA
	Vaccination des mères en postpartum	Programme actuel		\$ 1 172 825	143 QALYs gagnés		
	Cocooning III <sup>◊</sup>	Programme actuel		\$ 2 005 940	253 QALYs gagnés		
	Vaccination 3 <sup>ème</sup> trimestre grossesse	Programme actuel		\$ 414 523	396 QALYs gagnés		

\*Nouveau-nés: administration d'une dose de vaccin DTca à la naissance.

\$ : Dollars américains.

°Cocooning I : une dose de dTca de rappel pour le père durant la grossesse et pour la mère en postpartum.

° Cocooning II : une dose de dTca de rappel en postpartum pour les deux parents.

◊ Cocooning III : une dose de dTca de rappel en postpartum pour les deux parents et un grand-parent.

‡Programme actuel lors de la réalisation de l'analyse : identique pour tous (vaccination des nourrissons, des enfants et des adolescents).

§ ICER : ratio coût-efficacité incremental.

∞CER : ratio coût-efficacité.

†QALY quality-adjusted life year : année de vie pondérée pour la qualité.

Plusieurs autres hypothèses formulées dans notre analyse de base peuvent avoir un impact sur l'issue de celle-ci.

Nous avons discuté plus haut du choix de ne considérer que la vaccination des deux parents dans la méthode de cocooning.

Également, la stratégie du cocooning est comparée, dans l'analyse de base, à la situation actuelle. Les recommandations récentes sur l'utilisation du vaccin dTca dans les salles d'urgence [28] pourraient modifier la couverture vaccinale des adultes dans les années à venir. Si on s'en tient aux observations réalisées lors de notre étude pilote, 27/ 345 mères (7,8%) avaient été revaccinées en salle d'urgence pour cause de traumatismes. L'ampleur de ce phénomène ne semble pas être actuellement substantiel, chez les femmes. A l'inverse, on peut également supposer que l'application de la stratégie du cocooning pourrait éviter l'administration de doses de dTca en salle d'urgence.

Selon les deux perspectives envisagées dans l'analyse, les séquelles et les décès contribuent significativement aux coûts, entre autres à cause de leur impact sur les pertes de productivité. La littérature qui rapporte la probabilité de survenue des cas de coqueluche qui s'accompagnent de séquelles neurologiques à long terme ou qui se soldent par un décès [1, 9, 119, 121, 125], se base sur des observations de cas rapportés. Afin de ne pas surestimer la survenue de ces deux événements et dès lors les coûts qui leur sont associés, le nombre de décès et le nombre de séquelles neurologiques à long terme sont calculés proportionnellement aux taux d'incidence des cas déclarés non corrigés pour la sous-notification (fichiers MAD0). Quant aux coûts considérés dans l'analyse, deux remarques semblent pertinentes. Premièrement, les pertes de productivité sont comptabilisées selon l'approche du capital humain. Il faut noter que cette méthode de calcul est parfois remise en question [89, 151] pour différentes raisons. D'une part, des difficultés d'estimation existent avec l'application de cette approche car elle n'est basée que sur le salaire des individus et il est parfois opportun d'estimer un gain ou une perte de temps non rémunéré [89]. D'autre part, elle estime des pertes de productivité potentielles. Une des méthodes alternatives [151] envisage la possibilité de remplacer les individus malades, absents ou décédés soit par l'embauche de personnes au chômage, soit par l'effort accru des collègues. Dans cette approche, les coûts dits « de friction » sont calculés en considérant le temps nécessaire à l'entreprise pour retrouver son niveau initial de production. On peut facilement comprendre que les estimations des coûts sont

alors inférieures dans ces conditions. Notre analyse pourrait donc surestimer les coûts générés par les pertes de productivité.

Deuxièmement, le coût du programme de vaccination est élevé dans notre analyse de base, ce qui peut déprécier légèrement les résultats obtenus. L'importance des dépenses allouées au programme vaccinal est liée au coût d'administration du vaccin qui est trois fois plus élevé que le coût du vaccin lui-même. Ces valeurs ne sont pas comparables à celles utilisées par d'autres auteurs [101, 107, 115, 116]. Ici, le temps d'administration du vaccin est estimé à 30 minutes par parent et comprend le temps nécessaire pour identifier les parents à vacciner, les informer et enregistrer l'acte. C'est ce temps d'administration (conditionné essentiellement par la nécessité d'informer les parents) qui, sur base du coût infirmier horaire, conditionne le coût introduit dans notre analyse de base. Le temps imparti pourrait être réduit si les parents étaient identifiés et informés avant le séjour à la maternité. On peut donc se poser la question de comment optimiser l'information aux parents et du meilleur moment pour la dispenser. D'autres auteurs proposent des solutions pour améliorer l'information en dehors des maternités [86]. Cette notion est discutée dans le manuscrit en Annexe 1. Dans l'analyse de sensibilité multi-variée, le modèle ne semble pas être sensible à la valeur du coût du programme.

Par contre, comme souligné dans la méthodologie de l'analyse, nous n'avons pas tenu compte des coûts initiaux liés à la formation du personnel et à la mise en place, dans les maternités, des systèmes d'information, de promotion et d'offre des vaccins. Ces coûts peuvent être significatifs et pourraient déprécier nos résultats. Il faut cependant rappeler que les équipes soignantes des maternités du Québec sont déjà confrontées à la problématique de la vaccination car elles vaccinent les mères séronégatives pour la rubéole. Elles sont donc déjà entraînées à vacciner.

Finalement, l'actualisation dans les analyses évaluant les programmes de vaccination est un sujet débattu [90, 94]. Le point relevé par les auteurs est que les programmes de vaccination sont typiquement des choix de santé nécessitant un investissement considérable au départ : en effet, la plupart des coûts d'un tel programme surviennent au moment de la vaccination. Alors que les résultats ne sont obtenus qu'à long terme : les bénéfices, en terme de gain de vie et utilisation des services de santé, se répartissent sur de très nombreuses années. Dans ces conditions, expliquent les auteurs, ces interventions sont désavantagées lors de l'application

des taux d'actualisation : les coûts de départ sont surestimés par rapport aux effets attendus qui sont, eux, dépréciés par l'actualisation [90, 93, 94]. Les analyses économiques qui évaluent des programmes de vaccination sont donc très sensibles aux taux d'actualisation. Cette observation justifie d'abord le choix d'un taux de 3%, comme suggéré par l'OMS [90], et ensuite la présentation d'un scénario dans lequel ni les coûts ni les conséquences ne sont actualisés. Les résultats de ce scénario alternatif montrent effectivement que les ratios sont plus favorables.

Un premier reproche parfois formulé à l'encontre de la méthode de cocooning est la difficulté de l'implanter [4, 62, 64]. Plusieurs auteurs ont montré que la maternité était un site privilégié pour offrir cette stratégie et que ce choix diminuait les obstacles à l'application de la méthode [64, 86, 87]. Notre étude pilote va également dans ce sens. Certes, des contraintes logistiques et administratives peuvent survenir. Comme pour tout nouveau programme de vaccination, l'investissement de départ sera substantiel : formation initiale du personnel soignant, mise en place d'un système d'information et de promotion de la vaccination en maternité, organisation pour vacciner tant les pères que les mères,... Cependant, il est indispensable de mettre en avant que, comme observé dans notre étude, les équipes soignantes des maternités du Québec sont déjà entraînées à vacciner, et que les pères sont dans la majorité des cas disponibles pour recevoir la dose de dTca. Effectivement, 60,9% des pères ont été rencontrés dans l'étude pilote alors que l'équipe de recherche n'était pas présente en soirée ou durant les fins de semaine. Enfin, puisque les ressources des soins de santé sont limitées, et qu'il n'y a pas, à l'heure actuelle, de service de vaccination pour les adultes en dehors de la vaccination saisonnière contre l'influenza et des salles d'urgence, utiliser les maternités comme site de vaccination des adultes jeunes contre la coqueluche pourrait être une démarche rationnelle.

La généralisation de la stratégie du cocooning peut, en offrant l'information sur la pathologie et la vaccination avec le dTca, sensibiliser les familles à la problématique de la coqueluche du nourrisson. Cela a été souligné également par une autre équipe [62].

Dans l'étude pilote, dans des conditions de recherche probablement plus favorables (projet pilote, hôpital universitaire, personnel motivé), les pourcentages de parents vaccinés à la maternité n'ont toutefois été que de 47% pour les mères et 61% pour les pères. Cette couverture vaccinale relativement faible est un problème majeur pour le succès de la stratégie.

On peut évidemment craindre l'obtention de taux inférieurs dans des conditions réelles et, dès lors, moins favorables. Cependant, une autre équipe a obtenu une meilleure couverture vaccinale [86, 149] et des pistes pour l'améliorer sont discutées dans l'Annexe 1. Par ailleurs, l'équipe de recherche n'a pas rencontré l'ensemble des jeunes parents durant la durée de l'étude (Manque d'effectifs et contrainte horaire : le personnel de recherche ne travaillait pas en soirée ni en fin de semaine). Dans des conditions réelles, l'ensemble des couples se verra proposer la vaccination par une équipe soignante bien entraînée.

Un autre reproche qui peut-être formulé envers la stratégie du cocooning est de ne pas protéger directement les nouveau-nés. En effet, une période de susceptibilité de minimum 15 jours persiste avant que l'immunité n'apparaisse chez les parents [117]. Une stratégie proposée pour combler cette période fenêtre est la vaccination de la femme enceinte. Cette pratique est recommandée aux USA depuis 2012 [75]. Les résultats de l'évaluation économique de Terranella et al. [107] suggèrent que cette stratégie est supérieure à la méthode de cocooning ; les auteurs montrent que la vaccination des femmes enceintes, puisqu'elle confère une immunité dès la naissance, permet d'augmenter les bénéfices (réduction accrue du nombre de cas de coqueluche) de l'intervention. C'est en effet durant la période néonatale précoce que la morbidité et la mortalité de la coqueluche sont les plus élevées [47]. Également, un effet indirect de cette stratégie, souligné par les auteurs, est de déplacer obligatoirement la séance d'information des mères à la période prénatale, ce qui aurait comme conséquence une sensibilisation précoce des familles [107]. Westra et al. qui évaluent également la vaccination durant la grossesse, retiennent également cet argument de protection précoce du nouveau-né comme explication à un meilleur rapport coût-efficacité de cette approche [150].

Au delà de l'aspect économique d'un programme de vaccination des femmes durant la grossesse et malgré l'attractivité de cette stratégie (réduction de la période fenêtre, facilité de vacciner les mères lors du suivi gynécologique), il faut souligner qu'il existe actuellement peu de données sur la vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte, en particulier sur l'innocuité de cet acte ou la capacité de cette immunité passive à protéger les nourrissons contre la coqueluche. L'idée d'appliquer une telle stratégie n'est pas récente : Cohen et al, en 1950, l'ont déjà explorée et n'avaient pas observé d'effets adverses suite à cette pratique [74], mais le vaccin utilisé était le vaccin entier. Vacciner la femme durant la grossesse afin de

protéger son nouveau-né a montré son efficacité, notamment dans l'éradication du tétanos néonatal et le vaccin dT est largement utilisé dans ce but [152]. Cette approche est basée sur le transfert trans-placentaire des anticorps maternels spécifiques [73]. Cependant, l'efficacité clinique du taux d'anticorps ainsi obtenu chez le nouveau-né, dans le cas particulier de la coqueluche, est incertaine [153], et, différentes études ont montré une perte rapide de ces anticorps chez le nouveau-né [76, 77]. En effet, la vaccination de la mère en période pré-conceptionnelle ou en début de grossesse ne permet pas d'obtenir des taux d'anticorps qui resteront protecteurs jusqu'à l'âge de deux mois [78]. Les auteurs recommandent donc de vacciner la mère après 30 à 32 semaines d'aménorrhée, et de répéter la vaccination lors de grossesses subséquentes. Par ailleurs, l'effet sur la vaccination ultérieure du nouveau-né est controversé [47, 76, 154]. Enfin, les nouveau-nés prématurés bénéficieront peu de cette stratégie puisque le transfert actif des anticorps maternels est à son maximum durant le troisième trimestre de grossesse, comme en témoigne cette étude qui compare les taux d'anticorps retrouvés chez les prématurés et les enfants à terme [79]. A l'heure actuelle, la stratégie de cocooning reste recommandée conjointement à la vaccination des femmes enceintes [75]. Et, d'autres études sont probablement indispensables avant de recommander de façon éclairée cette pratique, même si les premières données sont attrayantes.

Notre évaluation économique a bien sûr des limites.

Elle est basée sur un modèle qui extrapole les données de la littérature afin d'en apprécier les résultats dans une situation réelle et à long terme. La stratégie du cocooning est un moyen de prévention potentiellement efficace [1, 62-64], cependant, aucune donnée prospective n'existe sur l'efficacité réelle de la méthode. Le recours à la modélisation est indispensable mais limite l'analyse en simplifiant la réalité. De plus, la structure de notre modèle n'est pas dynamique ce qui peut diminuer la robustesse des résultats [106, 107]. Un modèle de type DES aurait bien sûr permis de restreindre les limites liées au modèle lui-même car il s'approche mieux de la réalité, particulièrement dans le cas d'une pathologie infectieuse. En effet, un modèle dynamique permettrait de modéliser les interactions entre individus (contagiosité), la perte progressive de l'immunité vaccinale ou encore de prédire le devenir des individus en fonction de leurs antécédents.

Cependant, élaborer un modèle de type DES requiert l'aide d'un spécialiste, et nécessite plus de temps et de financement. Ces contraintes nous ont effectivement orientés vers le choix d'un modèle pseudo-markovien, qui reste tout à fait satisfaisant. Ce modèle pourrait être, par ailleurs, utilisé comme structure de base pour l'élaboration d'un modèle plus complexe dans une analyse future. Le modèle a été élaboré par une tierce personne. Certains pourraient y voir une certaine perte de contrôle sur l'analyse. Mais, sa structure plus « simpliste » permet justement de conserver une bonne compréhension du modèle et un avis critique sur son élaboration.

L'incertitude des paramètres est également une limite de l'analyse.

En particulier, la vraie valeur de l'incidence de la coqueluche est inconnue. Nous avons corrigé nos valeurs pour la sous-notification, selon un facteur correctif largement utilisé dans les évaluations canadiennes [110]. Puisque les symptômes chez les enfants d'âge pré-scolaire sont plus typiques, on peut supposer que ces cas sont mieux déclarés et que le facteur correctif devrait donc être revu en fonction du groupe d'âge concerné. Cependant, dans l'étude de Halperin et al., le pic d'incidence observé dans des conditions de surveillance active, se situait, en effet, dans le groupe des enfants de 2 à 5 ans, mais, cette incidence était également inférieure à celle déclarée dans des conditions de surveillance passive. Nous avons donc appliqué un facteur correctif identique à l'ensemble de la population. Dans un souhait de rester conservateur, dans l'analyse de base, l'hypothèse émise est que seulement deux tiers des cas sont symptomatiques et génèrent des coûts en termes d'utilisation des ressources sanitaires. La divergence des résultats entre les évaluations de Terranella et al. [107] et de Westra et al. [150] montre également l'impact des valeurs d'incidence introduites dans l'analyse, comme discuté plus haut. L'analyse de sensibilité uni-variée de même que les analyses de sensibilité multi-variées montrent que les ratios incrémentaux sont très sensibles à la valeur de l'incidence, et, que plus l'incidence augmente, plus les ratios sont favorables. D'autres auteurs ont également rapporté cette relation [107]. La problématique de la véritable valeur de l'incidence de l'infection est donc significative et peut certainement avoir un impact sur la robustesse des résultats.

Également, la valeur du risque attribuable aux parents est basée sur différentes études qui tentent d'identifier la source de l'infection dans cette tranche d'âge (Tableau 1). Le véritable taux d'attaque de la coqueluche chez les enfants de parents infectés n'est pas décrit [101].



L'incertitude qui est associée, dans toutes les études, à l'origine de l'infection pour une proportion significative des cas de coqueluche du nourrisson, est un élément qui contribue aux différences de résultats observées entre les évaluations économiques sur le sujet [58]. Van Rie & Hethcote [57] montrent que les analyses sont effectivement très sensibles à ce paramètre. Les prédictions de ces auteurs quant à l'efficacité de la méthode de cocooning sont nettement favorables, probablement liées à l'utilisation d'une valeur plus élevée du risque attribuable aux parents. Les dernières évaluations économiques qui analysent, entre autres, la stratégie du cocooning, ont utilisé des valeurs plus faibles et proches de celles introduites dans notre analyse de base [107, 150]. Dans l'analyse de sensibilité uni-variée qui implique ce paramètre, on apprécie d'ailleurs l'influence de la fraction des cas de coqueluche attribuable aux parents, sur les ICER obtenus (Tableau 16). Westra et coll. [93] observent également l'impact de ce paramètre dans leurs analyses multi-variées.

Par ailleurs, les analyses de sensibilité multi-variées identifient, dans une moindre mesure, l'efficacité du vaccin dTca comme un paramètre ayant un impact sur la robustesse des résultats. Il est évident que les réductions du risque absolu de coqueluche chez le nourrisson et chez l'adulte dépendent de cette efficacité. La valeur utilisée dans notre analyse de base (92% d'efficacité) est comparable à celle utilisée dans de nombreuses évaluations économiques impliquant le dTca [58, 93, 106, 107, 116, 126]. Terranella et coll., de même que Westra et coll. [93] ont utilisé une valeur similaire également mais les valeurs de ce paramètre ne semblent pas avoir d'impacts significatifs sur leur modèle respectif. L'efficacité vaccinale englobe la notion d'immunité protectrice, tant en terme de durée que de qualité. Cette protection conférée par la vaccination est actuellement fortement rediscutée pour les vaccins acellulaires, comme décrit plus haut.

Le manuscrit qui reprend la méthodologie de cette analyse est présenté en annexe 2. Il est en préparation compte tenu de la non disponibilité de l'ensemble des résultats à ce jour.

## Conclusion

L'épidémiologie de la coqueluche a été bouleversée par l'introduction de la vaccination universelle contre *B.pertussis* : (i) l'incidence des cas rapportés parmi les adolescents et les adultes a progressivement augmenté dans des sociétés où la couverture vaccinale des nourrissons et des enfants reste satisfaisante, (ii) la morbidité et la mortalité chez les jeunes nourrissons demeurent élevées, et (iii) des épidémies de cas surviennent.

Pour protéger les très jeunes nourrissons susceptibles de développer une maladie sévère, plusieurs stratégies vaccinales sont proposées dont la méthode de cocooning, moyen indirect de prévention. Celle-ci a pour but de diminuer la transmission de la bactérie aux nourrissons susceptibles grâce à la vaccination des adultes contacts. C'est une stratégie efficace recommandée dans différents pays. La naissance d'un enfant est un moment opportun pour offrir aux jeunes parents la vaccination de rappel contre la coqueluche (dTca). La maternité est pressentie comme un terrain privilégié pour implanter cette approche qui, dans ces conditions, augmentera probablement la couverture vaccinale des jeunes parents.

Face aux limitations des ressources du système des soins de santé, les comités consultatifs et les organismes décideurs doivent prioriser les interventions en santé. Dès lors, il est indispensable de s'intéresser à l'aspect coût-efficacité de cette stratégie. Selon notre évaluation, l'implantation de la méthode de cocooning dans les maternités du Québec serait une intervention coût-efficace, tant du point de vue du système des soins de santé que du point de vue sociétal. Cependant, les analyses de sensibilité multi-variées et uni-variée mettent en avant la sensibilité de nos résultats à la valeur de l'incidence considérée dans l'analyse. L'amélioration des systèmes de surveillance des cas de coqueluche est certainement à promouvoir, de même qu'une meilleure connaissance de la source de l'infection chez les nourrissons.

La vaccination reste la pierre angulaire de la lutte contre la coqueluche. Actuellement, la durée et la qualité de l'immunité protectrice conférée par le vaccin acellulaire sont fortement

rediscutées dans la littérature. A la lueur de ces données récentes, l'efficacité du vaccin dTca dont la valeur a un impact sur nos résultats devrait être évaluée à nouveau.

Dans l'attente d'un vaccin plus efficace et tout aussi sécuritaire, il faut potentialiser l'utilisation du vaccin acellulaire disponible. Cette évaluation économique peut probablement orienter les organismes décideurs dont le Comité sur l'Immunisation du Québec et l'Institut National de la Santé Publique au Québec, quant à l'utilisation dTca.

## Bibliographie

1. Black, S., *Epidemiology of pertussis*. *Pediatr Infect Dis J*, 1997. **16**(4 Suppl): p. S85-9.
2. Mandell G J; Bennett J E; Dolin R, *Mandell, Douglas, and Bennett's principals and practice of infectious diseases*. 7th edition ed. 2010.
3. Gold, R., et al., *Pertussis in children hospitalized at five Canadian pediatric tertiary care centres*. *Can Commun Dis Rep*, 1994. **20**(4): p. 31-4.
4. Winter, K., et al., *California pertussis epidemic, 2010*. *J Pediatr*, 2012. **161**(6): p. 1091-6.
5. Gordon, M., H.D. Davies, and R. Gold, *Clinical and microbiologic features of children presenting with pertussis to a Canadian pediatric hospital during an eleven-year period*. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1994. **13**(7): p. 617-22.
6. von König, C.H.W., et al., *Pertussis of adults and infants*. *The Lancet Infectious Diseases*, 2002. **2**(12): p. 744-750.
7. De Serres, G., et al., *Morbidity of pertussis in adolescents and adults*. *Journal of Infectious Diseases*, 2000. **182**(1): p. 174-9.
8. Rothstein, E. and K. Edwards, *Health burden of pertussis in adolescents and adults*. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005. **24**(5 Suppl): p. S44-7.
9. Chan, M.H., et al., *The California pertussis epidemic in 2012: a review of 986 pediatric case reports from San Diego County*. *J Pediatr Infect Dis Society* 2012. **1**(1): p. 47-54.
10. Public Health Agency of Canada. *Pertussis*. 2012 July 2012 August 2013]; Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/pertussis-eng.php>.
11. Ramsy, M., *Epidemiology of Whooping cough (Pertussis) (to 31th August 2012)*, 2012.
12. Tan, T., *Summary: epidemiology of pertussis*. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. **24**(5 Suppl): p. S35-8.
13. Boulianne, N., et al. *Enquete sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2012*. . 2013 December 2013]; Available from: [http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1651\\_EnquCouvVaccinEnfants1Et2Ans2012.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1651_EnquCouvVaccinEnfants1Et2Ans2012.pdf).
14. Heininger, U., *Update on pertussis in children*. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010. **8**(2): p. 163-73.
15. Murphy, T.V., et al., *Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm Rep*, 2008. **57**(RR-4): p. 1-51.
16. Galanis, E., et al., *Changing epidemiology and emerging risk groups for pertussis*. *CMAJ*, 2006. **174**(4): p. 451-2.
17. Ntezayabo, B., G. De Serres, and B. Duval, *Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect*. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. **22**(1): p. 22-7.
18. Wendelboe, A.M., et al., *Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination*. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. **24**(5 Suppl): p. S58-61.
19. Lavine, J.S., et al., *Short-lived immunity against pertussis, age-specific routes of transmission, and the utility of a teenage booster vaccine*. *Vaccine*, 2012. **30**(3): p. 544-51.

20. Witt, M.A., P.H. Katz, and D.J. Witt, *Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(12): p. 1730-5.
21. Halperin, S.A., et al., *Adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine is safe and immunogenic in adolescents and adults*. Pediatr Infect Dis J, 2000. **19**(4): p. 276-83.
22. Public Health Agency of Canada, *Rapport final sur les résultats de la conférence nationale de concertation sur les maladies évitables par la vaccination*, 2007. p. 1-64.
23. De Serres, G. and Institut National de Santé Publique du Québec, *Utilisation du Vaccin Acellulaire contre la Coqueluche chez les Adolescents et les Adultes québécois*, 2003.
24. Forsyth, K., et al., *Pertussis immunization in the global pertussis initiative international region: recommended strategies and implementation considerations*. Pediatr Infect Dis J, 2005. **24**(5 Suppl): p. S93-7.
25. Forsyth, K.D., et al., *Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting*. Vaccine, 2007. **25**(14): p. 2634-42.
26. Broder, K.R., et al., *Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep, 2006. **55**(RR-3): p. 1-34.
27. Kretsinger, K., et al., *Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel*. MMWR Recomm Rep, 2006. **55**(RR-17): p. 1-37.
28. Québec (Province). Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Direction des communications, *Protocole d'immunisation du Québec*, 2012.
29. Markowski, F., E. Toth, and G. Gravel, *Vigie - Intervention, Etat de situation sur la coqueluche*. FlashVigie, 2012. **7**(7).
30. Québec (Province). Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Direction des communications, *Protocole d'Immunisation du Québec (PIQ)*, 2004.
31. Direction de la surveillance de la santé de la Fédération Wallonie-Bruxelles. *Distribution des cas déclarés en région wallonne et région bruxelloise, en fonction de l'âge, 2012* 2012; Available from: <http://www.sante.cfwb.be>.
32. Sonfack Tsafack, E.P., *La coqueluche au Québec depuis l'Introduction du Vaccin Acellulaire : Bilan épidémiologique*, in *Département de médecine Sociale et Préventive* 2012, Laval.
33. Dalby, T., et al., *Evaluation of PCR methods for the diagnosis of pertussis by the European surveillance network for vaccine-preventable diseases (EU-VAC.NET)*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013. **32**(10): p. 1285-9.
34. Rodgers, L., et al., *Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with cocirculating Bordetella holmesii and Bordetella pertussis--Ohio, 2010-2011*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(3): p. 322-31.

35. Spicer, K.B., et al., *Occurrence of Three Bordetella Species during an Outbreak of Cough Illness in Ohio: Epidemiology, Clinical Features, Laboratory Findings, and Antimicrobial Susceptibility*. *Pediatr Infect Dis J*, 2014.
36. Vickers, D., et al., *Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children*. *CMAJ*, 2006. **175**(10): p. 1213-7.
37. Sheridan, S.L., et al., *Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection*. *JAMA*, 2012. **308**(5): p. 454-6.
38. Sheridan, S.L., et al., *Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak*. *Clin Infect Dis*, 2012. **55**(10): p. 1434-5; author reply 1435-6.
39. Liko, J., S.G. Robison, and P.R. Cieslak, *Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(6): p. 581-2.
40. Klein, N.P., et al., *Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers*. *Pediatrics*, 2013. **131**(6): p. e1716-22.
41. Klein, N.P., et al., *Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(11): p. 1012-9.
42. Smits, K., et al., *Different T cell memory in preadolescents after whole-cell or acellular pertussis vaccination*. *Vaccine*, 2013. **32**(1): p. 111-8.
43. Plotkin, S.A., *Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity*. *Clin Infect Dis*, 2008. **47**(3): p. 401-9.
44. Higgs, R., et al., *Immunity to the respiratory pathogen Bordetella pertussis*. *Mucosal Immunol*, 2012. **5**(5): p. 485-500.
45. Ross, P.J., et al., *Relative contribution of Th1 and Th17 cells in adaptive immunity to Bordetella pertussis: towards the rational design of an improved acellular pertussis vaccine*. *PLoS Pathog*, 2013. **9**(4): p. e1003264.
46. Bisgard, K.M., et al., *Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998-2001*. *Pediatrics*, 2005. **116**(2): p. e285-94.
47. Munoz, F. and J. Englund, *Infant pertussis: is cocooning the answer?* *Clin Infect Dis*, 2011. **53**(9): p. 893-6.
48. Lavine, J., et al., *Imperfect vaccine-induced immunity and whooping cough transmission to infants*. *Vaccine*, 2010. **29**(1): p. 11-6.
49. Elliott, E., et al., *National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular vaccine era*. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. **23**(3): p. 246-52.
50. Crowcroft, N.S., et al., *Severe and unrecognised: pertussis in UK infants*. *Arch Dis Child*, 2003. **88**(9): p. 802-6.
51. Bisgard, K.M., et al., *Infant pertussis: who was the source?* *Pediatr Infect Dis J*, 2004. **23**(11): p. 985-9.
52. Kowalzik, F., et al., *Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts*. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. **26**(3): p. 238-42.
53. Wendelboe, A.M., et al., *Transmission of Bordetella pertussis to young infants*. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. **26**(4): p. 293-9.
54. de Greeff, S.C., et al., *Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants*. *Clin Infect Dis*, 2010. **50**(10): p. 1339-45.

55. Jardine, A., et al., *Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009*. Communicable Diseases Intelligence, 2010. **34**(2): p. 116-21.
56. Elumogo, T.N., et al., *Bordetella pertussis in a neonatal intensive care unit: identification of the mother as the likely source*. J Hosp Infect, 2012. **82**(2): p. 133-5.
57. Van Rie, A. and H.W. Hethcote, *Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies*. Vaccine, 2004. **22**(23-24): p. 3154-65.
58. Coudeville, L., A. van Rie, and P. Andre, *Adult pertussis vaccination strategies and their impact on pertussis in the United States: evaluation of routine and targeted (cocoon) strategies*. Epidemiol Infect, 2008. **136**(5): p. 604-20.
59. *Tetanus and pertussis vaccination coverage among adults aged >= 18 years --- United States, 1999 and 2008*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010. **59**(40): p. 1302-6.
60. Lessin, H.R., et al., *Immunizing parents and other close family contacts in the pediatric office setting*. Pediatrics, 2012. **129**(1): p. e247-53.
61. Allen, A., *Public health. The pertussis paradox*. Science, 2013. **341**(6145): p. 454-5.
62. Grizas, A.P., D. Camenga, and M. Vazquez, *Cocooning: a concept to protect young children from infectious diseases*. Curr Opin Pediatr, 2012. **24**(1): p. 92-7.
63. Shah, S., *Strategies for vaccination of close contacts and expectant parents of infants: the next immunization frontier for pediatricians*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2009. **163**(5): p. 410-2.
64. Guzman-Cottrill, J.A., et al., *Free vaccine programs to cocoon high-risk infants and children against influenza and pertussis*. Am J Infect Control, 2012. **40**(9): p. 872-6.
65. Ulloa-Gutierrez, R., et al., *The global pertussis initiative: Meeting report from the Regional Latin America Meeting, Costa Rica, 5-6 December, 2008*. Hum Vaccin, 2010. **6**(11): p. 876-80.
66. Ulloa-Gutierrez, R., A. Gentile, and M.L. Avila-Aguero, *Pertussis cocoon strategy: would it be useful for Latin America and other developing countries?* Expert Rev Vaccines, 2012. **11**(12): p. 1393-6.
67. Paterson, J.M. and V. Sheppard, *Nosocomial pertussis infection of infants: still a risk in 2009*. Commun Dis Intell Q Rep, 2010. **34**(4): p. 440-3.
68. Alexander, E.M., et al., *Pertussis outbreak on a neonatal unit: identification of a healthcare worker as the likely source*. J Hosp Infect, 2008. **69**(2): p. 131-4.
69. Vranken, P., et al., *Outbreak of pertussis in a neonatal intensive care unit--Louisiana, 2004*. Am J Infect Control, 2006. **34**(9): p. 550-4.
70. Greer, A.L. and D.N. Fisman, *Keeping vulnerable children safe from pertussis: preventing nosocomial pertussis transmission in the neonatal intensive care unit*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009. **30**(11): p. 1084-9.
71. Greer, A.L. and D.N. Fisman, *Use of models to identify cost-effective interventions: pertussis vaccination for pediatric health care workers*. Pediatrics, 2011. **128**(3): p. e591-9.
72. Demicheli, V., A. Barale, and A. Rivetti, *Vaccines for women to prevent neonatal tetanus*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **5**: p. CD002959.
73. Gall, S.A., J. Myers, and M. Pichichero, *Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(4): p. 334 e1-5.

74. Cohen, P., H. Schneck, and E. Dubow, *Prenatal multiple immunization*. J Pediatr, 1951. **38**(6): p. 696-704.
75. *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011. **60**(1): p. 13-5.
76. Van Savage, J., et al., *Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response*. J Infect Dis, 1990. **161**(3): p. 487-92.
77. Healy, C.M., et al., *Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum*. J Infect Dis, 2004. **190**(2): p. 335-40.
78. Healy, C.M., M.A. Rench, and C.J. Baker, *Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(4): p. 539-44.
79. van den Berg, J.P., et al., *Transplacental transport of IgG antibodies specific for pertussis, diphtheria, tetanus, haemophilus influenzae type b, and Neisseria meningitidis serogroup C is lower in preterm compared with term infants*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(9): p. 801-5.
80. Begue, P., S. Baron, and E. Grimpel, *Epidemiologie de la coqueluche en Europe en 1995*. Méd. Mal. Infect., 1995. **25**: p. 1305-8.
81. Roussey, *Conférence de Pédiatrie - Maladies éruptives, oreillons, coqueluche - Maladies infectieuses avec prévention vaccinale*: Université de Rennes.
82. McIntyre, P. and N. Wood, *Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies*. Curr Opin Infect Dis, 2009. **22**(3): p. 215-23.
83. Thoux, A., *La vaccination contre la coqueluche chez l'adulte. Connaissance et application des recommandations par les médecins généralistes. Enquête auprès de 248 médecins généralistes.*, in *Medecine Paris Descartes 2011*, Paris V.
84. de La Rocque, F., et al., *[Vaccination in parents of young infants survey]*. Arch Pediatr, 2007. **14**(12): p. 1472-6.
85. Tam, P.Y., P. Visintainer, and D. Fisher, *Response to an education program for parents about adult pertussis vaccination*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009. **30**(6): p. 589-92.
86. Healy, C.M., M.A. Rench, and C.J. Baker, *Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(2): p. 157-62.
87. Durand, C. and E. Flament, *[Pertussis vaccination for parents: proposal and evaluation of two professional practices in a maternity hospital]*. Arch Pediatr, 2011. **18**(4): p. 362-9.
88. Canadian Institute for Health Information, *National Health Expenditure Trends, 1975-2011*, Spending and Health Workforce, Editor 2011.
89. Drummond, M.F., et al., *Methods for the Evaluation of Health Care Programmes*. Third edition ed. 1997, United States: Osford University Press Inc., New York.
90. Walker, D.G., R. Hutubessy, and P. Beutels, *WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes*. Vaccine, 2010. **28**(11): p. 2356-9.
91. Olsen, J.A., *On what basis should health be discounted?* J Health Econ, 1993. **12**(1): p. 39-53.
92. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé, *Lignes directrices de l'évaluation économiques des technologies de la santé au Canada*, 2006.



93. Westra, T.A., et al., *On discounting of health gains from human papillomavirus vaccination: effects of different approaches*. Value Health, 2012. **15**(3): p. 562-7.
94. Tasset, A., et al., *Discounting: technical issues in economic evaluations of vaccination*. Vaccine, 1999. **17 Suppl 3**: p. S75-80.
95. Caro, J.J., *Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation*. Pharmacoeconomics, 2005. **23**(4): p. 323-32.
96. Hollingworth, W. and D.E. Spackman, *Emerging methods in economic modeling of imaging costs and outcomes a short report on discrete event simulation*. Acad Radiol, 2007. **14**(4): p. 406-10.
97. Karnon, J. and J. Brown, *Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review*. Health Care Manag Sci, 1998. **1**(2): p. 133-40.
98. Skowronski, D.M., et al., *The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(3): p. 318-27.
99. Merzagaglia, M., et al., *Parent "cocoon" immunization to prevent pertussis-related hospitalization in infants: the case of Piemonte in Italy*. Vaccine, 2013. **31**(8): p. 1135-7.
100. Tuite, A.R. and D.N. Fisman, *Number-needed-to-vaccinate calculations: fallacies associated with exclusion of transmission*. Vaccine, 2013. **31**(6): p. 973-8.
101. Ding, Y., et al., *Cost-benefit analysis of hospital based postpartum vaccination with combined tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap)*. Vaccine, 2013. **31**(22): p. 2558-64.
102. Institut de la Statistique du Québec. *Espérance de vie à la naissance et à 65 ans selon le sexe, Québec, 1980-1982 à 2010*. 2010 November 2011]; Available from: [http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn\\_decés/4p1.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn_decés/4p1.htm).
103. Institut de la Statistique du Québec. *Naissances, décès, accroissement naturel et mariages par région administrative, Québec, 1996-2011*. 2010 November 2011]; Available from: [http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/dons\\_regnl/regional/206.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/dons_regnl/regional/206.htm).
104. Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec, Flash Vigie, 2012(7): p. 1-3.
105. Lee, G.M., et al., *Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate?* Pediatrics, 2005. **115**(6): p. 1675-84.
106. Coudeville, L., et al., *Adult vaccination strategies for the control of pertussis in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects*. PLoS One, 2009. **4**(7): p. e6284.
107. Terranella, A., et al., *Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis*. Pediatrics, 2013. **131**(6): p. e1748-56.
108. Lee, G.M., et al., *Health-state valuations for pertussis: methods for valuing short-term health states*. Health Qual Life Outcomes, 2005. **3**: p. 17.
109. Institut de la Statistique Québec, *Le Québec chiffres en main*, 2011.
110. Halperin, S.A., et al., *Persistence of pertussis in an immunized population: results of the Nova Scotia Enhanced Pertussis Surveillance Program*. J Pediatr, 1989. **115**(5 Pt 1): p. 686-93.
111. De Serres, G., et al., *Effectiveness of a whole cell pertussis vaccine in child-care centers and schools*. Pediatr Infect Dis J, 1996. **15**(6): p. 519-24.

112. Ward, J.I., et al., *Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults*. N Engl J Med, 2005. **353**(15): p. 1555-63.
113. Wei, S.C., et al., *Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis*. Clin Infect Dis, 2010. **51**(3): p. 315-21.
114. Rank, C., H.E. Quinn, and P.B. McIntyre, *Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia*. Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(2): p. 152-3.
115. Iskedjian, M., J.H. Walker, and M.E.H. Hemels, *Economic evaluation of an extended acellular pertussis vaccine programme for adolescents in Ontario, Canada*. Vaccine, 2004. **22**(31-32): p. 4215-4227.
116. Iskedjian, M., et al., *Economic evaluation of an extended acellular pertussis vaccine program for adolescents in Quebec, Canada*. Paediatric Drugs, 2005. **7**(2): p. 123-36.
117. Halperin, B.A., et al., *Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women*. Clin Infect Dis, 2011. **53**(9): p. 885-92.
118. Pichichero, M.E. and J. Treanor, *Economic impact of pertussis*. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 1997. **151**(1): p. 35-40.
119. Iskedjian, M., et al., *Economic evaluation of a new acellular vaccine for pertussis in Canada*. Pharmacoeconomics, 2001. **19**(5 II): p. 551-563.
120. Iskedjian, M., et al., *Economic impact of the introduction of an acellular pertussis vaccine in Canada: A 6-year analysis*. Vaccine, 2010. **28**(3): p. 714-723.
121. Halperin, S.A., et al., *Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program--Active (IMPACT)*. Clin Infect Dis, 1999. **28**(6): p. 1238-43.
122. Rothstein, E. and K. Edwards, *Health Burden of Pertussis in Adolescents and Adults*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2005. **24**(Supplement): p. S44-S47.
123. de Greeff, S.C., et al., *Economic analysis of pertussis illness in the Dutch population: implications for current and future vaccination strategies*. Vaccine, 2009. **27**(13): p. 1932-7.
124. Lee, G.M., et al., *Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adults*. Clinical Infectious Diseases, 2004. **39**(11): p. 1572-80.
125. O'Brien, J.A. and J.J. Caro, *Hospitalization for pertussis: Profiles and case costs by age*. BMC Infectious Diseases, 2005. **5**(57).
126. de Vries, R., et al., *Cost-effectiveness of adolescent pertussis vaccination for the Netherlands: using an individual-based dynamic model*. PLoS One, 2010. **5**(10): p. e13392.
127. Statistique Canada, *L'indice des prix à la consommation, Décembre 2012*, 2012.
128. Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec, 2013.
129. Economics, I.o.H., *A national list of provincial costs for health care: Canada 1997/8, Version 1.0*. 2000.
130. Québec, R.d.l.a.-m.d. *Manuel des médecins spécialistes*. 2012; Available from: [http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/150-facturation-specialistes/000\\_complet\\_acte\\_spec.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/150-facturation-specialistes/000_complet_acte_spec.pdf).
131. Régie de l'assurance-maladie du Québec. *Manuel des médecins omnipraticiens*. 2012; Available from:

- [http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/100-facturation-omnipraticiens/000\\_complet\\_acte\\_omni.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/100-facturation-omnipraticiens/000_complet_acte_omni.pdf).
132. Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec, *Répertoire Québécois et Système de Mesure des procédures de Biologie Médicale*, 2011.
  133. Eisenberg, M.J., et al., *Outcomes and cost of coronary artery bypass graft surgery in the United States and Canada*. Arch Intern Med, 2005. **165**(13): p. 1506-13.
  134. Guay, M., et al., *Effectiveness and cost comparison of two strategies for hepatitis B vaccination of schoolchildren*. Can J Public Health, 2003. **94**(1): p. 64-7.
  135. Régie de l'assurance-maladie du Québec, *Liste de médicaments, Modification n°1 à l'édition du 15 novembre 2012, En vigueur le 14 janvier 2013*, 2012.
  136. Institut de la Statistique Québec. *Rémunération hebdomadaire et horaire des employés, région administratives et ensemble du Québec, 2008-2012*. 2012 August 2013]; Available from: [http://www.stat.gouv.qc.ca/regions/profils/comp\\_interreg/tableaux/tra\\_remuneration.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/regions/profils/comp_interreg/tableaux/tra_remuneration.htm).
  137. Institut de la Statistique Québec. *Taux d'emploi des hommes selon certains groupes d'âge*. 2012 August 2013]; Available from: [http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/march\\_travl\\_remnr/parnt\\_etudn\\_march\\_travl/pop\\_active/b006\\_1976-2011.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/march_travl_remnr/parnt_etudn_march_travl/pop_active/b006_1976-2011.htm).
  138. Institut de la Statistique Québec. *Taux d'emploi des femmes selon certains groupes d'âge*. 2012 August 2013]; Available from: [http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/march\\_travl\\_remnr/parnt\\_etudn\\_march\\_travl/pop\\_active/b007\\_1976-2011.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/march_travl_remnr/parnt_etudn_march_travl/pop_active/b007_1976-2011.htm).
  139. Secrétariat à la condition féminine Québec. *Régime québécois d'assurance parentale*. 2012 August 2013]; Available from: <http://www.scf.gouv.qc.ca/index.php?id=106>.
  140. Human resources and skills development Canada. *Current and forthcoming minimum hourly wage rates for experienced adult workers in Canada*. 2012 August 2013]; Available from: <http://srv116.services.gc.ca/dimt-wid/sm-mw/rpt1.aspx?lang=fra>.
  141. Régie de l'assurance-maladie du Québec. *Banque de données ministérielles MED-ECHO*. 2013 August 2013]; Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/sur-demande/donnees-msss/Pages/med-echo.aspx>.
  142. Moore, H.C., et al., *Use of data linkage to investigate the aetiology of acute lower respiratory infection hospitalisations in children*. J Paediatr Child Health, 2012. **48**(6): p. 520-8.
  143. Palisade Corporation, *Guide to Using @RISK, in Risk analysis and Simulation, Add-in for Microsoft Excel2004*.
  144. Statistics Canada. *Table A.34 Gross domestic product per capita, Canada, provinces and territories, 2005/2006 to 2009/2010 (in current dollars)*. 2011 [cited 2013 August 2013]; Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/81-595-m/2011095/tbl/tbla.34-eng.htm>.
  145. Anonychuk, A.M., et al., *A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females*. BMC Public Health, 2009. **9**: p. 401.
  146. Comité sur l'immunisation du Québec and Comité scientifique ad hoc VPH, *La vaccination contre le VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts*, 2012.

147. Brisson, M., et al., *The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia*. Hum Vaccin, 2008. **4**(3): p. 238-45.
148. Rozenbaum, M.H., E. De Cao, and M.J. Postma, *Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination in the Netherlands*. Vaccine, 2012. **30**(50): p. 7327-31.
149. Castagnini, L.A., et al., *Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(1): p. 78-84.
150. Westra, T.A., et al., *Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands*. Clinical Therapeutics, 2010. **32**(8): p. 1479-95.
151. Koopmanschap, M.A., et al., *The friction cost method for measuring indirect costs of disease*. J Health Econ, 1995. **14**(2): p. 171-89.
152. Zheteyeva, Y.A., et al., *Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **207**(1): p. 59 e1-7.
153. Leuridan, E., et al., *Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants*. Pediatric Infectious Disease Journal, 2011. **30**(7): p. 608-10.
154. Englund, J.A., et al., *The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids*. Pediatrics, 1995. **96**(3 Pt 2): p. 580-4.

## **Annexe 1**

**Manuscrit de l'étude pilote :**

**« Evaluation of three approaches to immunize parents of neonates  
against *B.pertussis* »**

Evaluation of several approaches to immunize parents of neonates against *B. pertussis*


Julie Frère<sup>1</sup>, Philippe De Wals<sup>2</sup>, Philippe Ovetckine<sup>1</sup>, Léna Coïc<sup>1</sup>, François Audibert<sup>3</sup>, Bruce Tapiéro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Infectious Diseases Division, Department of Pediatrics, Sainte Justine Hospital (CHU Sainte-Justine), Montreal, Quebec, Canada.

<sup>2</sup> Department of Social and Preventive Medicine, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada.

<sup>3</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada.

**Correspondence:**

**Bruce Tapiéro**, Infectious Diseases Division, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine 3175 Cote Sainte Catherine H3T1C5, Montreal, Quebec, Canada. 

**Running title:** Immunization against *B. pertussis*

## ABSTRACT

**Background:** Parental immunization (“cocooning”) is a potentially effective strategy to protect neonates against *Bordetella pertussis*. The objective of this study was to evaluate three approaches to parental immunization: (1) current practice (single dTap dose to adolescents, one additional dose recommended in adults); (2) promotion of vaccination in the maternity ward, with vaccine offered in the community; and (3) promotion and administration of vaccine in the maternity ward.

**Methods:** We conducted a two-phase study of postpartum women in a tertiary care obstetric-pediatric hospital in Montreal, Canada. In Phase I, mothers completed a standardized questionnaire regarding pertussis knowledge, attitudes and immunization status. Interviews provided information on cocooning and pertussis vaccination, and invited parents to receive the vaccine in the community. In phase II, information was provided (no questionnaire) with vaccination offered in the maternity ward before discharge.

**Results:** Phase I included 101 participants; Phase II, 244. Baseline knowledge on infant disease severity and adult vaccine recommendations was poor. Only 6% of women were considered protected. In Phase I, 56.3% and 62.5% of eligible mothers and fathers, respectively, were willing to receive the vaccine; only 5.4% and 8.7% were immunized in the community. In Phase II, 53.1% and 62.6% of mothers and fathers, respectively, would accept vaccination; 46.9% of mothers and 60.5% of fathers were immunized onsite ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Offering dTap vaccine in the maternity ward is an effective approach to promote cocooning and increase vaccine uptake. The generalizability and cost effectiveness of this strategy should be investigated further.

**KEYWORDS:** Pertussis, Immunization, Cocooning,

## **HIGHLIGHTS**

Knowledge on pertussis is low in parents of childbearing age.

Currently, new parents are under immunized against pertussis.

Parents immunization in the maternity ward is an effective strategy.



## INTRODUCTION

Widespread immunization against *Bordetella pertussis* was implemented in North America in the 1940s [1]. Thanks to high immunization coverage rates in infants and children, the incidence of pertussis has dramatically decreased [2,1], though the disease is still endemic with periodic outbreaks. Young infants remain a group at high risk of complications, sequelae and death [3,4,2]. Currently, adults constitute an important reservoir for transmission of the bacteria in the community [5-7]. Studies aiming to identify the source of pertussis infection in infants have shown that parents are the most likely source of transmission in 67-83% of cases [8-10].

Various preventive strategies have been considered or instituted to increase protection in infants. In the province of Quebec, Canada, a single dTap booster dose has been offered in schools to grade 9 students since 2004, and an additional single dTap booster dose has been recommended for all adults as of 2008 [11]. Nonetheless, adolescent vaccination does not provide long-term protection throughout the entire childbearing age range [12] and achieving high uptake rates in adults is challenging; immunization opportunities are scarce and often missed [13]. Since June 2012, the U.S. Centres for Disease Control (CDC) have recommended maternal immunization during pregnancy [14], as maternal antibodies against pertussis cross the placental barrier. Several studies, however, have shown rapid loss of these antibodies in the newborn [15,16]. Pertussis immunization at birth has shown conflicting results [17,18], including interference with the immune response to booster doses [19]. Another strategy called “cocooning” consists of vaccinating the mother and other household members as soon after the birth of a baby as possible [20,21]. Importantly, birth and the presence of both parents in the maternity ward constitute a valuable opportunity to inform and to offer vaccination [22].

The main objective of the present study was to evaluate three different approaches to parental immunization. These approaches were as follows: (1) current practice as described above; (2) promotion of the cocoon strategy in the maternity ward, with the dTap vaccine offered in the community; and (3) promotion of the cocoon strategy and administration of the vaccine in the maternity ward before discharge. Vaccine uptake was measured before and after intervention in a tertiary care mother and child hospital in Montreal, Canada.

## METHODS

### Study design and participants

The study was conducted at the Sainte-Justine Hospital in Montreal, the largest tertiary mother and child healthcare center in the province of Quebec. The institutional research ethics board approved the protocol and all participants signed informed consent. The study was divided into two separate phases: September 1<sup>st</sup> to October 31<sup>st</sup>, 2010 (Phase I) and January 1<sup>st</sup> to July 31<sup>st</sup>, 2011 (Phase II). Postpartum mothers and fathers present in the maternity ward during weekdays were eligible for inclusion. Individuals less than 18 years old and those with insufficient knowledge of French or English were excluded. A research assistant interviewed participants in French or English. Questions included sociodemographic characteristics and a history of vaccination against tetanus and pertussis. Individuals with a history of dTap vaccination in the last 10 years were considered protected. Every stage of the process (informed consent, interview, information and vaccination) was timed.

During Phase I, mothers were questioned on their baseline knowledge of the epidemiology and burden of pertussis in children and adults, and on current recommendations for vaccination. Answers had to be chosen from a set of options. The knowledge score was defined as the sum of correct answers (0 to 5). Vaccine acceptability was defined as the reported willingness to receive a dTap booster dose. After the questionnaire, the research assistant provided information on pertussis and the rationale for the cocoon strategy, strongly recommending immunization to eligible parents and inviting them to contact their healthcare provider or seek vaccination in a local public health clinic. Participants were contacted by telephone six months later to obtain information on their immunization status. Vaccine acceptance was defined as having reportedly received the dTap vaccine.

During Phase II, we did not measure baseline knowledge and attitude. The research assistant simply provided information on pertussis and the cocoon strategy, offering vaccination in the maternity ward to the mother and any adult in close contact with the newborn. Before hospital discharge, willing participants were vaccinated and observed for 15 minutes according the Quebec Immunization Protocol [23].

## Statistical analysis

The primary outcome was the rate of dTap vaccine uptake in mothers. We calculated a sample size sufficient to obtain 90% power in detecting a difference of approximately 15% between groups with a baseline vaccination rate of 10%. For continuous variables, we reported mean and standard deviation (SD) for variables with normal distribution, and median and interquartile range (IQR) for the rest. For categorical variables, we reported proportions. For continuous variables, we performed comparisons using unpaired t-tests or non-parametric Mann-Whitney tests. We used Pearson's chi-square tests or Fisher's exact tests to compare differences in proportions. *P* values < 0.05 indicated statistical significance. Statistical analyses were carried out using SPSS-19 software (SAS Institute, Cary, NC).

## RESULTS

A total of 345 postpartum women were included in the analysis: 101 in Phase I and 244 in Phase II. There were no significant differences in sociodemographic and clinical characteristics of the participants recruited in the two phases (Table 1).

Overall, 37.7% of mothers (130/345) reported having been vaccinated against tetanus in the previous 10 years, more in Phase I (47/101, 46.6%) than in Phase II (83/244, 34.0%) (*p* = 0.029). The most commonly reported reasons for tetanus vaccination were travel (49/130) and injury (27/130). For pertussis, the proportion of mothers who received a booster dose within the last 10 years was 6.1% (21/345), with no significant difference between participants in Phase I (5/101, 5.0%) and Phase II (16/244, 6.6%) (*p* = 0.564). Among fathers who were available for interview, 3.3% (7/210) reported receiving a dTap booster dose in the last 10 years : 1.8% (1/57) in Phase I and 3.9% (6/153) in Phase II).

The route of transmission for pertussis was generally well known (Table 2). However, only 11.9% of mothers were aware of a general recommendation for dTap use in all adults. The mean number of correct answers was  $2.3 \pm 1.2$ , with 41% (41/101) of mothers having a knowledge score  $\geq 3$ .

Vaccine acceptability was measured in Phase I prior to our providing any specific information (Table 3). The proportion of eligible mothers who declared themselves willing to be immunized was 56.3%. The main reasons for refusal were the need for further information about the disease and the vaccine (26/42) and the fear of adverse events (6/42). The proportion of eligible fathers

willing to receive the dTap vaccine was 62.5% (35/56). Six months later, 5.4% (4/74) of eligible mothers and 8.7% (4/46) of eligible fathers who could be reached, reported having received the vaccine in the community.

Vaccine acceptability was measured in Phase II after the provision of information. Of 226 eligible mothers, 53.1% expressed a desire for immunization (Table 3). Principal reasons for not accepting the dTap vaccine were the need for more decision time (26.9%) and the fear of adverse events (19.4%). During this phase, 147 out of 153 fathers (96.1%) were eligible for vaccination and 62.6% were willing to receive the vaccine. Among accepting parents, 17 were not immunized for reasons of early discharge or research nurse unavailability. Overall, 106 (46.9%) of eligible mothers and 89 (60.5%) of eligible fathers were vaccinated while in the maternity ward (Table 3). With current standard immunization protocol, about 2-5% of adults are considered protected. When specific information on pertussis was given, the proportion of parents considered to be protected rose to 11% with no change in delivery services and to 50-62% with vaccination offered in the maternity ward (Figure).

The median duration of each interview was 9 minutes (IQR 7 to 14) and the median time for informing parents was 14 minutes (IQR 10 to 21). The information sessions in Phase II were significantly longer than those in Phase I (median 18 (IQR 10 to 25) vs. 11 (IQR 9 to 14) minutes, respectively) ( $p < 0.001$ ). The median time required for immunization was 5 minutes (IQR 5 to 7).

## **DISCUSSION**

This study demonstrated that parents of childbearing age had insufficient knowledge about pertussis and related immunization recommendations, and were consequently underimmunized. In an effort to best protect infants against pertussis, we compared methods of vaccine delivery to postpartum parents. We found that promoting and offering the dTap vaccine in the maternity ward significantly increased vaccine uptake rates as compared to standard protocol or to obtaining the vaccine in the community.

Interviews in the first phase of the study showed that most postpartum mothers knew the main route of pertussis transmission, but less than half appreciated the true severity of the disease in infants. Decreased exposure to clinical cases and low recognition of pertussis in adults [24,22] would contribute to poor awareness of the possibility of contracting the disease in adulthood.

Parents likely underestimated the role of adults in the transmission to infants, as previously reported [25,26,10].

Although incomplete knowledge of pertussis disease and preventive strategies is a possible barrier to increasing vaccine uptake rates [27,28], acceptability did not change significantly after dissemination of information (56.3% in Phase I vs. 53.1% in Phase II;  $p = 0.6$ ). As the main reasons for refusal were a need for more decision time and the fear of adverse events, this raises the issue of timing: length of stay in the maternity ward is short. In another study that obtained much better acceptability [29], information was provided as early as prenatal follow-up. That approach allowed sufficient time to sensitize parents to the underlying rationale for cocooning and to address parental concerns. Of note, the present study was conducted after the 2009 H1N1 influenza pandemic when the possible occurrence of adverse events following immunization was frequently discussed. Nevertheless, studies reported high immunization rates against H1N1 influenza among pregnant women [30,31]. Mothers were likely influenced by their perception of the potential severity of H1N1 influenza, contrary to their assumptions regarding pertussis [27]. As immunization coverage rates in Quebec are over 90% for infants [32], one can only assume that the potential benefits of cocooning are probably misunderstood.

It is well known that vaccination in adults is challenging [21,33,13]. In Quebec, the current immunization strategy achieves low dTap vaccine uptake among new parents. While it is assumed that the necessity for receiving a tetanus vaccine booster is common knowledge [33], a significant proportion of parents had not kept up with their immunization schedules. Most interviewed mothers were unaware of the new recommendations for dTap. Our observations highlight the difficulty in applying public health recommendations to healthy young adults in the absence of individual vaccine promotion and in the context of poor accessibility to primary healthcare services.

Consistent with previous research [27], parents who were referred to their local healthcare providers for vaccination (Phase I) demonstrated poor vaccine uptake. Promotion of an immunization program without minimizing barriers to vaccine access is of little use. Furthermore, for those parents agreeing to vaccination, the appointment was often scheduled at the time of their child's first immunization visit (2 months), which is already too late. The rationale for the cocoon strategy is to shorten the neonatal vulnerability period from birth until the appearance of vaccine protective immunity [10].

The hospital-based vaccination program introduced in Phase II significantly increased pertussis vaccine uptake among young parents by offering an onsite service well ahead of the demands placed upon parents by newborn care. Other authors have also reported that onsite immunization decreased barriers to cocooning [34,29,35].

The postpartum period provides a window of opportunity to immunize parents while they remain in hospital [34,29]. Although various strategies such as antenatal or postpartum vaccination programs can be addressed to mothers, the fathers nonetheless are more difficult to reach. Vaccination of parents in the pediatrician's office has been suggested [36]. This approach is innovative but remains suboptimal, as fathers do not routinely accompany newborns to the office visit. Further, parental immunization would be delayed until the time of the first scheduled visit. In our study, we were able to reach almost two-thirds of fathers (60.9%). Well-trained maternity ward nurses without restricted working hours would likely have been able to contact more fathers. Moreover, Quebec maternity wards already act as immunization sites for postpartum rubella vaccination of non-immune mothers. Clinical staff is therefore currently competent to administer vaccines.

The lack of reliable vaccination records for many adults could be construed as a barrier for pertussis immunization. However, patients in the emergency department presenting with injuries are regularly evaluated for the need of tetanus prophylaxis. Cocooning also requires healthcare practitioners to provide care outside their functional domain and would impose additional work. Informing parents and administering the vaccine are time-consuming, but providing information during prenatal follow-up would reduce the time factor to that of simple vaccine administration. Although logistic complexities and procedural changes are involved when considering implementing a cocoon strategy in maternity wards, this is an immunization opportunity not to be missed.

Our study has several limitations. Importantly, immunization status was based on parental self-reporting, highlighting the need for an official immunization register. Pertussis immunization coverage rates may also have been underestimated. The dTap vaccine has been used for adult immunization in travel clinics and in emergency departments for several years without the explicit knowledge of recipients. The impact should be relatively minor, as dTap has been recommended for use in emergency rooms only since 2013 [37]. Second, only a minority of postpartum women (350/2628) could be interviewed and participated in the study. Third, our

study was conducted in a tertiary care obstetric and pediatric teaching hospital that also provides community care. This setting commands a high level of resources, expertise and motivation in healthcare providers that may introduce bias. The sociodemographic characteristics of our population could influence dTap acceptability and acceptance in either direction. The setting will have to be taken into consideration when a cocoon strategy is implemented in a maternity ward. It should not, however, affect the internal validity of our results.

## **CONCLUSION**

Although pertussis remains a health threat for young infants and a significant cause of morbidity in adults, awareness of disease severity and knowledge of dTap vaccination recommendations are low among new parents. Currently, most parents in Quebec are not adequately immunized. However, acceptability of the vaccine is satisfactory and more than half of new parents would agree to receive the vaccine soon after their baby's birth. Referring parents to healthcare services in the community is not an effective strategy, while offering immunization in the maternity ward did achieve high vaccine uptake. Implementing information and immunization services in maternity wards requires organizational changes and dedicated resources. The generalizability and cost effectiveness of this approach should be investigated further.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

This study was granted by the CHU Sainte-Justine Research Centre

The authors are grateful to Danielle Buch, medical writer/editor at the Applied Clinical Research Unit of the CHU Sainte-Justine Research Centre, for revision and editing of the manuscript.

## REFERENCES

- [1] Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ and Kaplan SL. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Sixth Edition ed: Saunders Elsevier, 2009.
- [2] Forsyth KD, Wirsing von König CH, Tan T, Caro J and Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007 Mar 30;25(14):2634-42.
- [3] Gold R, Dery P, Halperin S, Law B, MacDonald N, Scheifele D, et al. Pertussis in children hospitalized at five Canadian pediatric tertiary care centres. *Can Commun Dis Rep* 1994 Feb 28;20(4):31-4.
- [4] Halperin SA, Wang EE, Law B, Mills E, Morris R, Dery P, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program--Active (IMPACT). *Clin Infect Dis* 1999 Jun;28(6):1238-43.
- [5] Nelson JD. The changing epidemiology of pertussis in young infants. The role of adults as reservoirs of infection. *American journal of diseases of children* 1978 Apr;132(4):371-3.
- [6] Schellekens J, von König C-HW and Gardner P. Pertussis Sources of Infection and Routes of Transmission in the Vaccination Era. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2005;24(Supplement):S19-S24.
- [7] Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012--the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med* 2012 Aug 30;367(9):785-7.
- [8] Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant Pertussis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2004;23(11):985-9.
- [9] Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Apr;26(4):293-9.
- [10] McIntyre P and Wood N. Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2009 Jun;22(3):215-23.
- [11] Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec. *Flash Vigie* 2012(7):1-3.
- [12] Lavine JS, Bjornstad ON, de Blasio BF and Storsaeter J. Short-lived immunity against pertussis, age-specific routes of transmission, and the utility of a teenage booster vaccine. *Vaccine* 2012 Jan 11;30(3):544-51.
- [13] Lessin HR, Edwards KM, Committee On P, Ambulatory M and Committee On Infectious D. Immunizing parents and other close family contacts in the pediatric office setting. *Pediatrics* 2012 Jan;129(1):e247-53.
- [14] Centers for Disease C and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011 Oct 21;60(41):1424-6.
- [15] Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH and Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis* 1990 Mar;161(3):487-92.
- [16] Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, Edwards KM and Baker CJ. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis* 2004 Jul 15;190(2):335-40.



- [17] Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ and Edwards KM. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2008 Sep;153(3):327-32.
- [18] Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008 May;152(5):655-60, 60 e1.
- [19] Siegrist CA. Blame vaccine interference, not neonatal immunization, for suboptimal responses after neonatal diphtheria, tetanus, and acellular pertussis immunization. *J Pediatr* 2008 Sep;153(3):305-7.
- [20] Van Rie A and Hethcote HW. Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. *Vaccine* 2004 Aug 13;22(23-24):3154-65.
- [21] Shah S. Strategies for vaccination of close contacts and expectant parents of infants: the next immunization frontier for pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 May;163(5):410-2.
- [22] Dylag AM and Shah SI. Administration of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine to parents of high-risk infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2008 Sep;122(3):e550-5.
- [23] Québec (Province). Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Direction des communications. Protocole d'immunisation du Québec (PIQ). 5th ed, 2004.
- [24] von König CH, Halperin S, Riffelmann M and Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002 Dec;2(12):744-50.
- [25] Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004 Nov;23(11):985-9.
- [26] de Greeff SC, Lugner AK, van den Heuvel DM, Mooi FR and de Melker HE. Economic analysis of pertussis illness in the Dutch population: implications for current and future vaccination strategies. *Vaccine* 2009 Mar 18;27(13):1932-7.
- [27] Tam PY, Visintainer P and Fisher D. Response to an education program for parents about adult pertussis vaccination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 Jun;30(6):589-92.
- [28] Cheng PJ, Huang SY, Shaw SW, Kao CC, Chueh HY, Chang SD, et al. Factors influencing women's decisions regarding pertussis vaccine: A decision-making study in the Postpartum Pertussis Immunization Program of a teaching hospital in Taiwan. *Vaccine* 2010 Aug 2;28(34):5641-7.
- [29] Healy CM, Rench MA and Baker CJ. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin Infect Dis* 2011 Jan 15;52(2):157-62.
- [30] Kay MK, Koelemay KG, Kwan-Gett TS, Cadwell BL and Duchin JS. 2009 pandemic influenza a vaccination of pregnant women--King County, Washington State, 2009-2010. *American journal of public health* 2012 Jun;102 Suppl 3:S368-74.
- [31] van Lier A, Steens A, Ferreira JA, van der Maas NA and de Melker HE. Acceptance of vaccination during pregnancy: experience with 2009 influenza A (H1N1) in the Netherlands. *Vaccine* 2012 Apr 16;30(18):2892-9.

- [32] Boulianne N, Guay M, De Serres G, Rivard J and Ouakki M. Enquete sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2010. . 2011 [cited 19 April 2013]; Available from: <http://www.inspq.qc.ca>
- [33] Tetanus and pertussis vaccination coverage among adults aged  $\geq 18$  years --- United States, 1999 and 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010 Oct 15;59(40):1302-6.
- [34] Durand C and Flament E. [Pertussis vaccination for parents: proposal and evaluation of two professional practices in a maternity hospital]. Arch Pediatr 2011 Apr;18(4):362-9.
- [35] Guzman-Cottrill JA, Phillipi CA, Dolan SA, Nyquist AC, Win A and Siegel J. Free vaccine programs to cocoon high-risk infants and children against influenza and pertussis. Am J Infect Control 2012 Nov;40(9):872-6.
- [36] Walter EB, Allred N, Rowe-West B, Chmielewski K, Kretsinger K and Dolor RJ. Cocooning infants: Tdap immunization for new parents in the pediatric office. Acad Pediatr 2009 Sep-Oct;9(5):344-7.
- [37] Comité sur l'Immunsation du Québec. Utilisation du vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire (dcaT) en prophylaxie post-exposition dans le traitement des plaies. 2013.

**Table 1** Participant characteristics.

	PHASE I	PHASE II	TOTAL
Mothers agreeing to participate	103	247	350
Excluded <sup>a</sup>	2	3	5
Included in the analysis	101	244	345
Maternal age, years, mean (SD)	30.6 (5.0)	31.5 (5.4)	31.3 (5.3)
Ethnic background			
Born outside Canada, n (%)	41 (40.6)	90 (36.9)	131 (38.0)
Matrimonial status			
Single, n (%)	11 (10.9)	19 (7.8)	30 (8.7)
Education Level, n (%)			
High school not completed	4 (4.0)	8 (3.3)	12 (3.5)
High school completed	13 (12.9)	40 (16.4)	53 (15.4)
College	31 (30.7)	59 (24.2)	90 (26.1)
University	53 (52.5)	137 (56.1)	190 (55.1)
Employment			
Unemployed, n (%)	21 (20.0)	42 (17.2)	62 (18.0)
Household income per year, n (%) <sup>b</sup>			
Refused to answer	1 (1.0)	10 (4.1)	11 (3.2)
Did not know	4 (4.0)	4 (1.6)	8 (2.3)
< \$16 500	6 (5.9)	12 (4.9)	18 (5.2)
\$16 500 – \$25 000	12 (11.9)	18 (7.4)	30 (8.7)
\$25 000 – \$50 000	13 (12.9)	48 (19.7)	61 (17.7)
\$50 000 – \$100 000	35 (34.7)	81 (33.2)	116 (33.6)
> \$100 000	30 (29.7)	71 (29.1)	101 (29.3)
Primiparity, n (%)	57 (56.4)	98 (40.2)	155 (44.9)
High-risk pregnancy, n (%)	28 (27.7)	54 (22.10)	82 (23.8)
Caesarean delivery, n (%)	23 (22.8)	65 (26.6)	88 (25.5)
Gestational age at delivery, weeks, median (IQR)	39.43 (1.86)	39.29 (1.71)	39.43 (1.79)
Length of stay in maternity ward, days, median (IQR)	2.62 (1.19)	2.50 (0.95)	2.53 (0.97)
<sup>a</sup> On the basis of age criteria			
<sup>b</sup> in Canadian \$			
SD: standard deviation.			

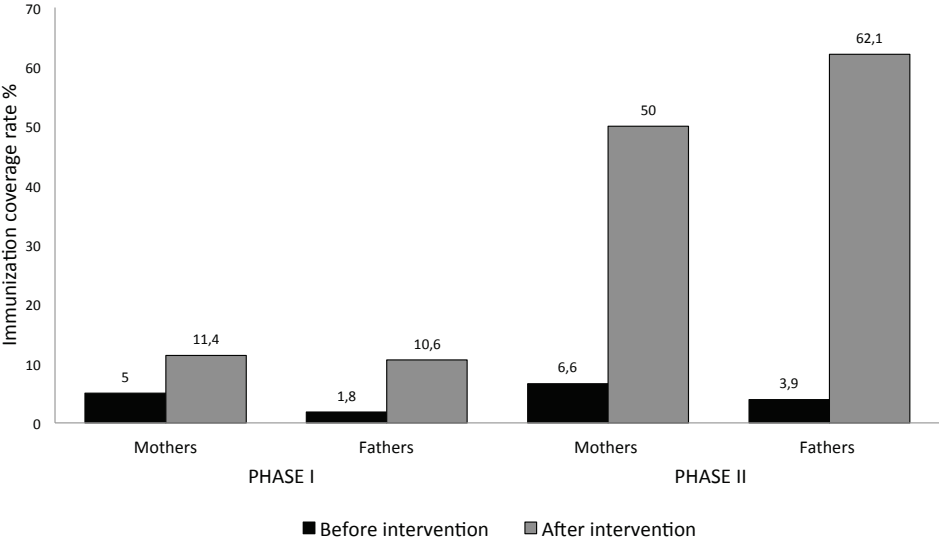
**Table 2** Knowledge regarding pertussis disease and dTap vaccination in postpartum women interviewed during Phase I.

<b>Question (correct answer in bold)</b>	<b>Responses, n (%)</b> (n = 101)
Target population of <i>B. pertussis</i>	
Infants	33 (32.7)
Adolescents	1 (1.0)
Adults	0 (0.0)
<b>All age groups</b>	<b>52 (51.2)</b>
Do not know	15 (14.9)
Route of transmission	
Food	1 (1.0)
Fomites	6 (5.9)
<b>Infected individuals</b>	<b>76 (75.2)</b>
Do not know	18 (17.8)
Potential severity of pertussis in infants	
Benign disease	0 (0.0)
Mild disease	8 (7.9)
Severe disease	31 (30.7)
<b>Life-threatening disease</b>	<b>47 (44.6)</b>
Do not know	15 (14.9)
Potential severity of pertussis in adults	
Benign disease	2 (2.0)
Interferes moderately with activities	21 (20.80)
<b>Results in an average 7-day sick leave</b>	<b>45 (44.6)</b>
Do not know	33 (32.7)
Pertussis vaccine for adults	
Such vaccine does not exist	16 (15.8)
No need for vaccination in adulthood	9 (8.9)
Recommended only for adults who have contacts with infants	33 (32.7)
<b>Recommended for all adults</b>	<b>12 (11.9)</b>
Do not know	30 (29.7)

Table 3 **Acceptability and acceptance of dTap vaccine in eligible parents.**

<b>Acceptability: would accept dTap vaccine</b>	<b>Mothers</b>	<b>Fathers</b>
Phase I (before information), n (%)	54/96 (56.3)	35/56 (62.5)
Phase II (after information), n (%)	120/226 (53.1)	92/147 (62.6)
	$p = 0.6$	$p = 0.8$
<b>Acceptance: received dTap vaccine</b>	<b>Mothers</b>	<b>Fathers</b>
Phase I (after information), n (%)	4/74 (5.4)	4/46 (8.7)
Phase II (after information), n (%)	106/226 (46.9)	89/147 (60.5)
	$p < 0.001$	$p < 0.001$

Figure. Cumulative vaccine uptake rate by eligible parents.



## **Annexe 2**

**Questionnaire de recueil des données : connaissance de la coqueluche.**

**Phase I de l'étude pilote.**

## Questionnaire de recueil des données : connaissance de la coqueluche

### Phase I!

#### 1 – À votre avis la coqueluche est une maladie qui peut toucher :

- Les jeunes enfants
- Les adolescents
- Les adultes
- Tout le monde
- Je ne sais pas

#### 2 – La coqueluche est une maladie contagieuse, comment à votre avis peut-on l'attraper ?

- Par l'alimentation
- Par le contact avec des objets contaminés
- Par le contact avec une personne infectée
- Je ne sais pas

#### 3 – À votre avis, la coqueluche du jeune enfant est une maladie :

- Bénigne (comme un rhume)
- Peu sévère (Qui peut nécessiter un traitement mais pas une hospitalisation)
- Sévère (Qui peut nécessiter une hospitalisation mais qui ne met pas la vie en danger)
- Grave (Qui peut nécessiter une hospitalisation et qui peut tuer)
- Je ne sais pas

#### 4 – À votre avis, la coqueluche à l'âge adulte :

- N'interfère pas avec les activités habituelles
- Interfère modérément avec les activités habituelles (Pas d'arrêt de travail, perturbation du sommeil)
- Entraîne en moyenne sept jours d'arrêt de travail
- Je ne sais pas.

#### 20 – À votre avis:

- On ne vaccine pas les adultes car la coqueluche n'est pas un problème pour les adultes
- On ne vaccine pas les adultes car il n'existe pas de vaccin adapté pour les adultes
- Le vaccin est recommandé aux adultes en contact avec de jeunes nourrissons
- Le vaccin est recommandé à tous les adultes
- Je ne sais pas.\*



### **Annexe 3**

**Manuscrit de l'évaluation économique (en préparation):**

**« Parents immunization against *B.pertussis* in maternity wards : a cost-effectiveness analysis »**

REMARQUE :

Compte tenu de la non disponibilité de l'ensemble des résultats, ce manuscrit est toujours en préparation.

Le texte qui suit présente la méthode de l'analyse.

Il sera très probablement sujet à des modifications.

Parents immunization against B.pertussis in maternity wards: a cost-effectiveness analysis.

Julie Frère<sup>1</sup>, Philippe De Wals<sup>2</sup>, Zhou Zhou<sup>2</sup>, Philippe Ovetckine<sup>1</sup>, Bruce Tapiero<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Infectious Diseases Division, Department of Pediatrics, Sainte Justine Hospital (CHU Sainte-Justine), Montreal, Quebec, Canada.

<sup>2</sup> Department of Social and Preventive Medicine, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada.

**Correspondence:**

**Running title:** Cost-effectiveness of cocoon immunization against pertussis

## **ABSTRACT**

**Background.** Cocoon immunization of parents against B.pertussis during immediate post-partum period is a proposed approach to prevent infant pertussis and therefore most severe cases. The aim of this study is to evaluate the cost-effectiveness of implementing a hospital-based pertussis immunization program for both parents in the maternity wards of the province of Quebec.

**Methods.** We used a semi-markovian, compartmental and static model to examine, from both a healthcare system and societal perspective, the economic and health outcomes of this strategy in comparison to the current pertussis immunization practice, taken as the reference. The starting point is the birth of a child and the time horizon is 10 years. Outcomes of interest are pertussis disease cases, life-year losses and quality-adjusted life year (QALY) losses. Costs were inflated to 2012 Canadian dollars and discounted at a 3 and 5% discount rate. Probabilities and costs are derived from published literature, provincial and national data and experts' opinion. One-way and multivariate sensitivity analyses are performed to take into account uncertainties in parameters values.

**Results.** The base case analysis resulted in a 10,5% reduction in pertussis cases and in a 19,1%, 13,3% and 26,5% reduction in pertussis-related hospitalizations, neurologic sequelae and death, respectively. From a health care system perspective, the incremental cost-effectiveness ratio is 34 941 CAD\$/ QALY gained and is 16 945 CAD\$/QALY gained from a societal perspective. ...

**Conclusion.**

...

**Keywords :** *Pertussis, cocoon strategy, cost-effectiveness.*

## **CONFLICT OF INTEREST**

Sanofi Pasteur Canada supported this study.

However, the sponsor had no role in the design and conduct of the study, collection, management, analysis, and interpretation of the data, and preparation, review, and approval of the manuscript.

## **WHAT IS KNOWN ON THIS SUBJECT**

Infants aged < 2 months are at highest risk for severe pertussis disease and pertussis-related death. The cocoon strategy is an indirect effective indirect approach to protect these infants.

## **WHAT THIS STUDY ADDS**

This analysis evaluates the cost-effectiveness of postpartum dTap administration to both parents, in the reality of the Quebec population

## **HIGHLIGHTS**

In the reality of the province of Quebec, implementation of a cocoon strategy in maternity wards is a cost-effective approach.

## INTRODUCTION

Pertussis is a highly contagious respiratory tract infection. In recent years, a shift in age distribution of the cases has been observed with increasing reports of infection among adolescents and adults, and, with sustained or peak incidence in very young infants. Amongst multiple causes for these epidemiologic changes, the waning of vaccine-induced or disease-induced immunity allows adults to become susceptible again to *Bordetella pertussis*. Infants younger than 6 month-old are at highest risk for severe disease and most pertussis-related recent death occurred in this age group [1, 2]. Studies aiming to identify the source of infection in infant cases have found parents to be the most probable source in 67-83% of instances [3-5]. Therefore, intergenerational transmission of infection is a concern. Many countries adapted their national pertussis immunization schedule according to these observations, and, today in the province of Quebec, Canada, a single dTap booster dose is offered to grade 9 students since 2004, an additional booster dose is recommended for all adults since 2008 and finally the use of a single dTap booster is recommended for use in emergency rooms instead of the dT booster since 2013 [6]. Despite the recent adaptations and the widespread availability of immunization programs, prevention of infant pertussis cases remains a public health challenge. Various preventive strategies have been considered or instituted to further increase protection in infants. Since June 2012, the U.S. Centres for Disease Control (CDC) have recommended maternal immunization during pregnancy [7], as maternal antibodies against pertussis cross the placental barrier. Several studies, however, have shown rapid loss of these antibodies in the newborn [8, 9]. Pertussis immunization at birth has shown conflicting results [10, 11], including interference with the immune response to booster doses [12]. Post-partum “cocooning” consisting of vaccinating parents and other household members as soon after the birth of a baby as possible, is an effective indirect strategy [13-15]. However, achieving high uptake rates of dTap booster dose in adults is challenging [16]. But hospital-based cocooning program can achieve good vaccine uptake : birth and the presence of both parents in the maternity ward constitute a valuable opportunity to inform and to offer vaccination [17, 18], as we also observed in a pilot study conducted in our maternity wards. However, different authors share caution on cocoon strategy [19, 20], however these studies did not take into account the possible benefit for adults in their analysis. Furthermore, next to the effectiveness of such a program, economical consequences have to be taken into

account. Indeed, economical evaluations become an important help for policy-makers. Public health decision committees are confronted to limited resources and their decision-making must allow an optimal distribution of these resources.

In Canada, licensing of vaccines and monitoring of their safety is under federal jurisdiction but vaccines programs (administration of vaccines and financing of programs) are subject to provincial jurisdiction. In the province of Quebec, the preferred strategy to prevent infant pertussis cases has not been recommended yet. The potential benefit or cost-effectiveness of post-partum dTap immunization has been analysed in different settings [21, 22] but other study can have limited options for transferability to Quebec specific settings.

The main objective of this study is to carry out a cost-effectiveness analysis of implementing, in the province of Quebec, a hospital-based dTap (combined tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis) immunization program for both parents during the immediate post-partum period.

## **METHODS**

In this analysis, we compare the implementation of a cocoon strategy against pertussis in the immediate post-partum period with the recommended pertussis immunization schedule in the province of Quebec, Canada, taken as the reference. This current pertussis immunization schedule consists of three primary doses offered at 2, 4 and 6 months, followed by three booster doses offered at 18 months, 4 to 6 years of age and to grade 9 students, and, finally of a recommended single booster dose for all adults. The intervention is to offer in all maternity wards a single dTap booster dose to both parents before mother and child hospital discharge. It is assumed that no herd effect is generated by the cocoon strategy.

### **Model structure**

We used a compartment and static pseudo-markovian model to estimate the costs and health outcomes of both strategies. The model represents the current epidemiology, the dynamic of transmission and the burden of pertussis disease inside a hypothetical 1000-family cohort. The simulation model follows the cohort twice once using the current pertussis immunization schedule and once using this current practice with additional administration of a single dTap booster dose to both parents at the time of delivery. The starting point is the birth of the child and the time horizon is 10 years. Natural death rates were applied to the cohort in order to adjust its size for subsequent years. Subjects who died due to all causes were subtracted from the cohort for the following years. Death rates were obtained from “Institut de la statistique du Québec” [23, 24].

Cost-effectiveness was the primary analysis with effectiveness defined as the number of avoided pertussis cases as well as the number of avoided death. Cost-utility was the secondary analysis with utility defined in terms of quality adjusted life year (QALY) gained. Therefore, outcomes of interest are pertussis disease cases, life-year losses and QALY losses. Incremental cost-effectiveness and cost-utility ratios (ICER – ICUR) are presented in both a health care and societal perspectives, including health services costs (ambulatory care and hospitalizations), patients and caretaker costs and costs due to productivity losses. Costs were updated to 2012 Canadian dollars when necessary using “Consumer price index – December 2012” from Statistics Canada [25]. Human and financial costs are discounted to their present (birth) value using annual rates of 3%. The pseudo-Markov model is developed using 2010 Excel software. The study was



exempt from institutional ethics committee review as it relies only on publicly available secondary literature sources.

### **Data sources**

Parameters values and costs are derived from published literature, data from provincial and national sources and a pilot study conducted in our maternity ward. When data were not available, opinions were sought from an expert panel.

#### *Household composition*

The cohort represents 1000 families with a newborn baby. The composition of the hypothetical family reflects a standard average Quebec household and is based on “Quebec Handy Numbers” 2011 Edition [26]. The composition is presented in Table 1. The eldest child of every family in the cohort is the newborn as we assumed that, when the immunization program reaches its steady state, parents would be immunized on the occasion of the birth of their eldest child. The exception is the rare presence of an adolescent from a first marriage. Average age gap between siblings is assumed to be 3,52 years (pilot study).

#### *Pertussis incidence*

Incidence rates of pertussis cases used in this analysis are an average of the rates declared to the “Maladies à déclarations obligatoires” (MADO) surveillance system [27] in the province of Quebec for the 1998-2008 period. These average incidence rates were however corrected by a 9-fold factor as it has been generally agreed that accurate estimation of pertussis incidence is difficult to obtain and reported numbers are most likely underestimates of the truth [28]. However, to remain conservative, we assumed that only two thirds of pertussis cases would be symptomatic and require medical attention as described by Iskedjian et al. [29]. Corrected age-specific incidence of pertussis cases are presented in Table 2.

#### *Vaccine coverage rates and vaccine efficacy*

The efficacy of dTap booster for adults was obtained from the randomized controlled Adult pertussis (APERT) trial for booster dose in adolescents and adults. We therefore used a 92%

efficacy for symptomatic cases [30]. However, for asymptomatic cases, vaccine is most likely to be less effective [31, 32] and 71,8% efficacy was used.

Pertussis vaccine coverage rates in infants, children and adolescents are high in the province of Quebec, reaching 85 to 90%. But we did not incorporate vaccine effectiveness in the reference analysis of the model. We used the actual reported incidence rates instead since they reflected the current vaccine effectiveness in the Quebec population. In terms of immunization, all parameters remain identical between the two options except for the vaccine uptake among parents. Adults coverage rate is low as observed in our pilot study (6%) and in USA (5.9%) [33]. In the intervention arm, we assumed that 100% of parents are vaccinated according to cocooning on the contrary to the reference arm where only 6% of parents would be vaccinated.

#### *Risk reduction for parents*

The absolute risk reduction for pertussis infection in immunized parents is equivalent to vaccine efficacy (VE). Each immunized parent has a reduced probability (1-VE) of acquiring pertussis in the following years from childbirth for how long as immunity lasts. dTap vaccine-induced immunity wanes over time. It has long been estimated to last around 10 years [34, 35], but, recently, it has been shown to persist less [36, 37]. In order to remain conservative, we assumed that immunity against pertussis in adults would last for 8.1 years following immunization and would disappear for the rest of the time horizon.

#### *Risk reduction for infants*

The disease probability in infants depends on risk reduction resulting from progressive acquisition of immunity in response to active immunization and on parent-attributable risk. Vaccine coverage rate among infants is assumed to be similar between the two options and therefore is not influencing the analysis. The cocooning has an impact on the proportion of parents transmitting the disease to their newborn. However, the accurate proportion of infants infected by their parents is difficult to establish. Different studies on infant pertussis have found a parent to be the most likely source of infection in proportion as high as 67 to 83% [3, 4, 38-43]. However, the source of infection was not always identified. Table 3 presents the proportion of infants infected by their parents used in the analysis. The absolute parent-attributable risk reduction is equivalent to the proportion, corrected for vaccine efficacy in adults, of infant cases

infected by mother and father. As parents will be vaccinated in the maternity wards, full vaccine efficacy against pertussis is assumed to arise with a 2-week delay according to anti-pertussis antibody kinetics. The potential parent immunization protection for infants is modeled to last until 7 months of age. According to the provincial routine immunization schedule, infants do not receive a full primary series of pertussis vaccines before the age of 6 months, and, one month is added to allow time for full development of immunity.

As vaccine-induced immunity lasts for 8.1 years, the cocoon strategy will have potential benefit for subsequent siblings. The average age gap between siblings in Quebec is 3.52 years. Cocooning the eldest child could have a potential benefit for the second child. The absolute risk reduction for the subsequent sibling is assumed to be similar as for the first baby and based on intergeneration transmission.

#### *Healthcare resources utilization*

An analytical decision approach was used to illustrate the burden and the management of pertussis cases. The decision tree estimates the utilization of healthcare resources resulting from these cases by representing pertussis cases treatment options according to natural history of disease. The decision tree is presented in Figure 1.

Probabilities for all resources are derived from an exhaustive literature search. For the management of outpatient pertussis cases, we estimated that, depending of age subgroup, each case would benefit from an average number of physician visits, laboratory tests, imaging and medications including antibiotics (Table 4).

Antibiotics prophylaxis for the family consists in the prescription of a 10-day course treatment for an adult and a newborn. We assumed that it is prescribed in a sixth of symptomatic cases.

Complications of pertussis diseases retained in the analysis are sinusitis and pneumonia (Table 4). We assumed that complications would require additional work up and prescriptions according to an analysis conducted by Iskedjian et al. [34]. We assumed that all cases of pertussis-related pneumonia in infants less than one year of age would be hospitalized and therefore would not account for additional use of outpatient resources (experts opinion). We assumed that pertussis-related sinusitis could arise in individual of at least 12-year old (experts opinion).

Hospitalisation rates, probabilities of requiring intensive care support, average length of hospital stay, death rates and occurrences of long term sequelae are presented in Table 4. We assumed

that each inpatient would benefit from two additional physician visits (one before hospitalization and a follow-up visit).

Long-term neurologic sequelae occur in 50% of pertussis-related encephalopathy cases [21, 29], occurring in less than two years old cases. Each case that ends in death generates first a hospitalization. To remain conservative, the number of cases with long-term sequelae and the number of deaths is calculated by applying probabilities of occurrence of these events to a sixth of all symptomatic cases.

### *QALY*

The utility used to calculate QALY losses are presented in Table 5. Utility of long-term sequelae used in the base case analysis is 0,77.

### *Costs*

This analysis is conducted from both a health care system and from a societal perspective. Therefore, direct costs, costs for the patient and family and costs due to workday loss or productivity loss are included.

#### *Direct costs*

Potential direct costs include costs for the vaccine program and expenses for the management of pertussis cases.

Vaccine program cover costs of vaccine acquisition, vaccine administration, and, time to inform patient and register immunization (Table 6).

For outpatient management, physician fees were obtained from “Manuel des médecins omnipraticiens” [44] and “Manuel des médecins spécialistes” [45], laboratory tests costs were obtained from the “Répertoire Québécois et Système de Mesure des procédures de Biologie Médicale. 2011-2012” [46] (Table6).

For each hospitalization, direct medical costs include average hospital cost per day (depending on type of ward) multiplied by the average length of stay and costs for additional physician visits (Table 7). As each pertussis-related death received treatment before dying, we assumed that each death generated costs equivalent to an inpatient costs. We assumed that treating long-term sequelae is costing 51 777 CAD\$/year for the first 18 years of life and is costing a quarter of this amount for the rest of the lifetime.

### *Indirect costs.*

Indirect costs include costs for the patients and family, and, cost for loss of productivity.

#### *Cost for the patient and family*

Family and patients will assume costs for transportation, medications (treatment and prophylaxis) and long-term sequelae. We assume that one journey costs 3,86 CAD\$ [47]. Each medical visits and each day spent in hospital will generate a journey. Indeed, we assume that one parent or family member will visit the hospitalized patient.

The price of medication were costed as per the “Liste de médicaments”[48]. The cost per one 10-day course treatment is presented in Table 8. The cost for prophylaxis is 61,8 CAD\$ per family (one adult and one newborn).

We assume that long-term sequelae generate costs for the family equivalent to 12 944 CAD\$/year for the first 18 years of life. This amount decreases to a quarter of this value for the rest of the lifetime (experts opinion).

#### *Productivity losses*

Each adult case will generate productivity loss according to the missed time from work. Length of missed workdays is equivalent to 7 days for outpatient [49, 50], and, to hospital length of stay with an addition of 7 days of recovery for inpatients. Productivity losses monetary value for one missed workday is equivalent to the mean Quebec wage per hour (22,18 CAD\$/hour) multiplied by a 7,5 hours of time-work [51]. This is applied to 84% of fathers (employment rate [52]) and to 5% of mothers (parental leave [53] [54]).

The costs for childcare are based on the number of missed workdays of the caregiver. Length of missed workdays is 6,6 days for each ambulatory pediatric pertussis case and is equivalent to the length of stay in hospital for each pediatric inpatient case. Productivity losses monetary value for one missed workday is equivalent to the minimal Quebec wage per hour (10,15 CAD\$/hour) in 2012 [55] multiplied by a 7,5 hours of time-work . We assume that the caregiver is paid according to minimal wage. This productivity loss is applied to 5% of infants’ cases (parental leave).

Long-term sequelae indirect costs are based on economic estimates of lifetime production [23, 24, 51] weighted for QALY loss. We assume that no modification in the dynamic of the family

happens following the occurrence of this event. The cost per death is based on economic estimates of lifetime production. We assume that no death replacement will occur.

### **Sensitivity analysis**

One-way and multi-way sensitivity analysis are performed to assess the impact of changes in key parameters values including pertussis incidence rates, proportions of hospitalized cases, length of vaccine-induced immunity in parents and proportions of pertussis infants cases due to infected parent exposure. We will also assess the impact of varying all costs included in the analyses.

Additional scenarios are presented according to the actualisation rate used in the analysis. A zero actualisation rate scenario is presented as well as a 5% actualisation rate scenario, according to published recommendations for conducting economical evaluations [56, 57].

One last scenario is presented. It differs from the base case analysis as it is excluding direct and indirect benefit to adults from vaccination with dTap.

## **RESULTS**

## **DISCUSSION**

## **CONCLUSION**

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

This study was granted by the CHU Sainte-Justine Research Centre and by CIRF “Citadelle Recherché et Formation”

The authors are grateful to..., medical writer/editor at the Applied Clinical Research Unit of the CHU Sainte-Justine Research Centre, for revision and editing of the manuscript.

## REFERENCES

1. Winter, K., et al., *California pertussis epidemic, 2010*. J Pediatr, 2012. 161(6): p. 1091-6.
2. Heinger, U., *Update on pertussis in children*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010. 8(2): p. 163-73.
3. Wendelboe, A.M., et al., *Transmission of Bordetella pertussis to young infants*. Pediatr Infect Dis J, 2007. 26(4): p. 293-9.
4. Bisgard, K.M., et al., *Infant pertussis: who was the source?* Pediatr Infect Dis J, 2004. 23(11): p. 985-989.
5. McIntyre, P. and N. Wood, *Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies*. Curr Opin Infect Dis, 2009. 22(3): p. 215-23.
6. Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec, Flash Vigie, 2012(7): p. 1-3.
7. Centers for Disease, C. and Prevention, *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011. 60(41): p. 1424-6.
8. Van Savage, J., et al., *Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response*. J Infect Dis, 1990. 161(3): p. 487-92.
9. Healy, C.M., et al., *Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum*. J Infect Dis, 2004. 190(2): p. 335-40.
10. Knuf, M., et al., *Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants*. J Pediatr, 2008. 152(5): p. 655-60, 660 e1.
11. Halasa, N.B., et al., *Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine*. J Pediatr, 2008. 153(3): p. 327-32.
12. Siegrist, C.A., *Blame vaccine interference, not neonatal immunization, for suboptimal responses after neonatal diphtheria, tetanus, and acellular pertussis immunization*. J Pediatr, 2008. 153(3): p. 305-7.
13. Van Rie, A. and H.W. Hethcote, *Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies*. Vaccine, 2004. 22(23-24): p. 3154-65.
14. Forsyth, K., et al., *Pertussis immunization in the global pertussis initiative international region: recommended strategies and implementation considerations*. Pediatr Infect Dis J, 2005. 24(5 Suppl): p. S93-7.
15. Shah, S., *Strategies for vaccination of close contacts and expectant parents of infants: the next immunization frontier for pediatricians*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2009. 163(5): p. 410-2.
16. Lessin, H.R., et al., *Immunizing parents and other close family contacts in the pediatric office setting*. Pediatrics, 2012. 129(1): p. e247-53.
17. Dylag, A.M. and S.I. Shah, *Administration of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine to parents of high-risk infants in the neonatal intensive care unit*. Pediatrics, 2008. 122(3): p. e550-5.
18. Healy, C.M., M.A. Rench, and C.J. Baker, *Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population*. Clin Infect Dis, 2011. 52(2): p. 157-62.

19. Skowronski, D.M., et al., *The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization*. Clin Infect Dis, 2012. 54(3): p. 318-27.
20. Meregaglia, M., et al., *Parent "cocoon" immunization to prevent pertussis-related hospitalization in infants: the case of Piemonte in Italy*. Vaccine, 2013. 31(8): p. 1135-7.
21. Greer, A.L. and D.N. Fisman, *Use of models to identify cost-effective interventions: pertussis vaccination for pediatric health care workers*. Pediatrics, 2011. 128(3): p. e591-9.
22. Terranella, A., et al., *Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis*. Pediatrics, 2013. 131(6): p. e1748-56.
23. Institut de la Statistique du Québec. *Espérance de vie à la naissance et à 65 ans selon le sexe, Québec, 1980-1982 à 2010*. 2010 November 2011]; Available from:  
[http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn\\_decés/4p1.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn_decés/4p1.htm).
24. Institut de la Statistique du Québec. *Naissances, décès, accroissement naturel et mariages par région administrative, Québec, 1996-2011*. 2010 November 2011]; Available from:  
[http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/dons\\_regnl/regional/206.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/dons_regnl/regional/206.htm).
25. Statistique Canada, *L'indice des prix à la consommation, Décembre 2012*, 2012.
26. Institut de la Statistique Québec, *Le Québec chiffres en main*, 2011.
27. Sonfack Tsafack, E.P., *La coqueluche au Québec depuis l'Introduction du Vaccin Acellulaire : Bilan épidémiologique*, in *Département de médecine Sociale et Préventive*2012, Laval.
28. Halperin, S.A., et al., *Persistence of pertussis in an immunized population: results of the Nova Scotia Enhanced Pertussis Surveillance Program*. J Pediatr, 1989. 115(5 Pt 1): p. 686-93.
29. Iskedjian, M., et al., *Economic evaluation of a new acellular vaccine for pertussis in Canada*. Pharmacoeconomics, 2001. 19(5 II): p. 551-563.
30. Ward, J.I., et al., *Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults*. N Engl J Med, 2005. 353(15): p. 1555-63.
31. Rank, C., H.E. Quinn, and P.B. McIntyre, *Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia*. Pediatr Infect Dis J, 2009. 28(2): p. 152-3.
32. Wei, S.C., et al., *Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis*. Clin Infect Dis, 2010. 51(3): p. 315-21.
33. *Tetanus and pertussis vaccination coverage among adults aged >= 18 years --- United States, 1999 and 2008*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010. 59(40): p. 1302-6.
34. Iskedjian, M., et al., *Economic evaluation of an extended acellular pertussis vaccine program for adolescents in Quebec, Canada*. Paediatric Drugs, 2005. 7(2): p. 123-36.
35. Iskedjian, M., J.H. Walker, and M.E.H. Hemels, *Economic evaluation of an extended acellular pertussis vaccine programme for adolescents in Ontario, Canada*. Vaccine, 2004. 22(31-32): p. 4215-4227.

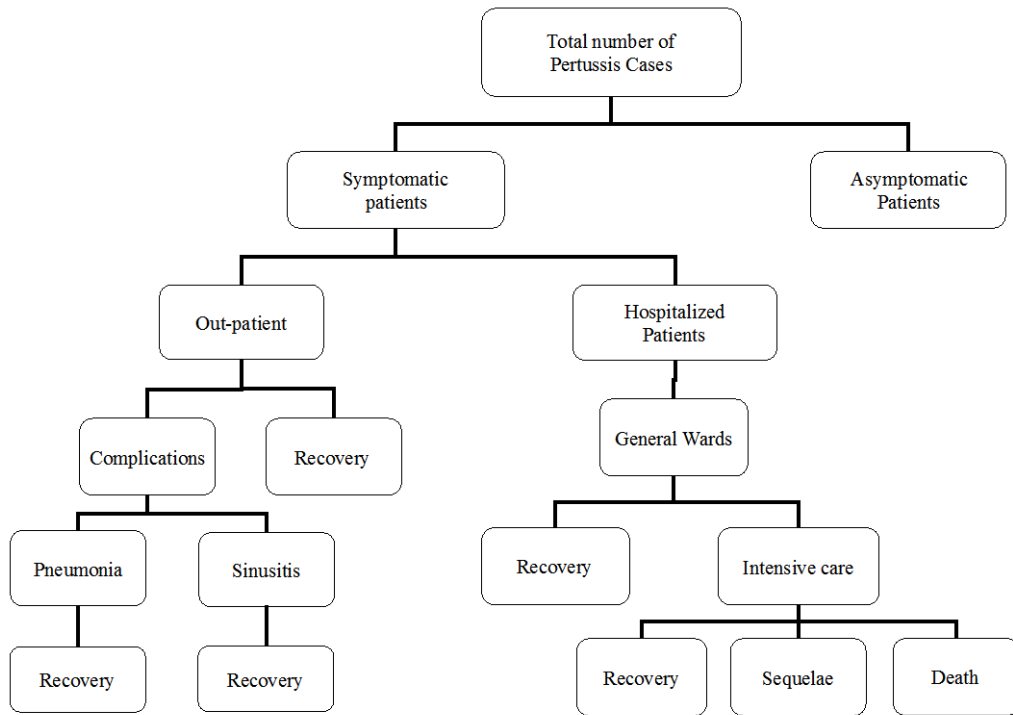


36. Lavine, J.S., et al., *Short-lived immunity against pertussis, age-specific routes of transmission, and the utility of a teenage booster vaccine*. *Vaccine*, 2012. 30(3): p. 544-51.
37. Wendelboe, A.M., et al., *Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination*. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(5 Suppl): p. S58-61.
38. Elliott, E., et al., *National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular vaccine era*. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23(3): p. 246-52.
39. Crowcroft, N.S., et al., *Severe and unrecognised: pertussis in UK infants*. *Arch Dis Child*, 2003. 88(9): p. 802-6.
40. Kowalzik, F., et al., *Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts*. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. 26(3): p. 238-42.
41. de Greeff, S.C., et al., *Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants*. *Clin Infect Dis*, 2010. 50(10): p. 1339-45.
42. Jardine, A., et al., *Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009*. *Communicable Diseases Intelligence*, 2010. 34(2): p. 116-21.
43. Elumogo, T.N., et al., *Bordetella pertussis in a neonatal intensive care unit: identification of the mother as the likely source*. *J Hosp Infect*, 2012. 82(2): p. 133-5.
44. Régie de l'assurance-maladie du Québec. *Manuel des médecins omnipraticiens*. 2012; Available from: [http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/100-facturation-omnipraticiens/000\\_complet\\_acte\\_omni.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/100-facturation-omnipraticiens/000_complet_acte_omni.pdf).
45. Québec, R.d.l.a.-m.d. *Manuel des médecins spécialistes*. 2012; Available from: [http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/150-facturation-specialistes/000\\_complet\\_acte\\_spec.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/150-facturation-specialistes/000_complet_acte_spec.pdf).
46. communications, Q.P.M.d.l.S.e.d.S.S.D.d. *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicales*. 2011; Available from: <http://www.msss.gouv.qc.ca>.
47. Guay, M., et al., *Effectiveness and cost comparison of two strategies for hepatitis B vaccination of schoolchildren*. *Can J Public Health*, 2003. 94(1): p. 64-7.
48. Québec, R.d.l.a.-m.d. *Listes de médicaments* 2012; Available from: <https://http://www.prod.ramq.gouv.qc.ca>.
49. De Serres, G., et al., *Morbidity of pertussis in adolescents and adults*. *Journal of Infectious Diseases*, 2000. 182(1): p. 174-9.
50. Pichichero, M.E. and J. Treanor, *Economic impact of pertussis*. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 1997. 151(1): p. 35-40.

51. Institut de la Statistique Québec. *Rémunération hebdomadaire et horaire des employés, région administratives et ensemble du Québec, 2008-2012*. 2012 August 2013]; Available from: [http://www.stat.gouv.qc.ca/regions/profils/comp\\_interreg/tableaux/tra\\_remuneration.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/regions/profils/comp_interreg/tableaux/tra_remuneration.htm).
52. Institut de la Statistique Québec. *Taux d'emploi des hommes selon certains groupes d'âge*. 2012 August 2013]; Available from: [http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/march\\_travl\\_remnr/parnt\\_etudn\\_march\\_travl/pop\\_active/b006\\_1976-2011.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/march_travl_remnr/parnt_etudn_march_travl/pop_active/b006_1976-2011.htm).
53. Institut de la Statistique Québec. *Taux d'emploi des femmes selon certains groupes d'âge*. 2012 August 2013]; Available from: [http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/march\\_travl\\_remnr/parnt\\_etudn\\_march\\_travl/pop\\_active/b007\\_1976-2011.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/march_travl_remnr/parnt_etudn_march_travl/pop_active/b007_1976-2011.htm).
54. Secrétariat à la condition féminine Québec. *Régime québécois d'assurance parentale*. 2012 August 2013]; Available from: <http://www.scf.gouv.qc.ca/index.php?id=106>.
55. Human resources and skills development Canada. *Current and forthcoming minimum hourly wage rates for experienced adult workers in Canada*. 2012 August 2013]; Available from: <http://srv116.services.gc.ca/dimt-wid/sm-mw/rpt1.aspx?lang=fra>.
56. Tasset, A., et al., *Discounting: technical issues in economic evaluations of vaccination*. *Vaccine*, 1999. 17 Suppl 3: p. S75-80.
57. Walker, D.G., R. Hutubessy, and P. Beutels, *WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes*. *Vaccine*, 2010. 28(11): p. 2356-9.
58. Iskedjian, M., et al., *Economic impact of the introduction of an acellular pertussis vaccine in Canada: A 6-year analysis*. *Vaccine*, 2010. 28(3): p. 714-723.
59. Gold, R., et al., *Pertussis in children hospitalized at five Canadian pediatric tertiary care centres*. *Can Commun Dis Rep*, 1994. 20(4): p. 31-4.
60. Halperin, S.A., et al., *Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program--Active (IMPACT)*. *Clin Infect Dis*, 1999. 28(6): p. 1238-43.
61. Black, S., *Epidemiology of pertussis*. *Pediatr Infect Dis J*, 1997. 16(4 Suppl): p. S85-9.
62. Rothstein, E. and K. Edwards, *Health Burden of Pertussis in Adolescents and Adults*. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005. 24(Supplement): p. S44-S47.
63. de Greeff, S.C., et al., *Economic analysis of pertussis illness in the Dutch population: implications for current and future vaccination strategies*. *Vaccine*, 2009. 27(13): p. 1932-7.
64. Lee, G.M., et al., *Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adults*. *Clinical Infectious Diseases*, 2004. 39(11): p. 1572-80.
65. O'Brien, J.A. and J.J. Caro, *Hospitalization for pertussis: Profiles and case costs by age*. *BMC Infectious Diseases*, 2005. 5(57).

66. Chan, M.H., et al., *The California pertussis epidemic in 2012: a review of 986 pediatric case reports from San Diego County*. J Pediatr Infect Dis Society 2012. 1(1): p. 47-54.
67. Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec, 2013.
68. Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec, *Répertoire Québécois et Système de Mesure des procédures de Biologie Médicale*, 2011.
69. Eisenberg, M.J., et al., *Outcomes and cost of coronary artery bypass graft surgery in the United States and Canada*. Arch Intern Med, 2005. 165(13): p. 1506-13.
70. Régie de l'assurance-maladie du Québec, *Liste de médicaments, Modification n°1 à l'édition du 15 novembre 2012, En vigueur le 14 janvier 2013*, 2012.

**Figure 1. Options of pertussis evolution and management.**



**Table 1. Household composition.**

<i>Family member</i>	<i>Probability of presence</i>
Newborn	1.00
Mother	1.00
Father	0.93
$\geq 1$ younger children	0.73
Adolescent $\geq 14$ years	0.03
Adult	0.05

Table 2. Pertussis incidence rates.

<i>Age groups</i>	<i>Declared incidence rates</i> <i>/100 000 persons</i>	<i>Corrected incidence rates</i> <i>/100 000 persons</i>
0 - 2 months	173,57	1562,09
3 - 5 months	148,75	1338,72
6 - 8 months	89,96	809,68
9 - 11 months	53,66	482,90
1 year	74,00	666,01
2 years	61,87	556,86
3 years	69,42	624,77
4 years	76,72	690,47
5 years	71,24	641,13
6 years	67,66	608,98
7 years	69,38	624,44
8 years	70,27	632,46
9 years	75,90	683,11
10 - 14 years	54,64	491,73
15 - 19 years	31,67	285,03
20 - 39 years	4,79	43,14
> 40 years	2,11	18,96

Table 3. Proportions of pertussis cases resulting from exposure to infected parents

<i>Source of transmission</i>	<i>Proportions of infants pertussis cases resulting from exposure</i>
Mothers	0,394
Father in <6 months	0,142
Father in <12 months	0,125
Parents	0,477
Siblings	0,257
Others	0,256

**Table 4. Probabilities of the epidemiologic variables in the model, according to age**

Variable	Probabilities according to age in base case analysis													Reference
	<6 months	6-11 months	1 year	2 years	3-4 years	5-6 years	7-9 years	10-11 years	12-19 years	20-29 years	30-39 years	40-49 years	≥ 50 years	
<b>Physician visits</b>														<b>[29, 34, 35, 49, 50, 58]</b>
Family physician (%)	71,15	71,15	76,6	83,75	83,75	76,2	76,2	76,2	80,2	83,8	83,8	83,8	83,8	
Emergency room (%)	28,85	28,85	23,4	16,25	16,25	23,8	23,8	23,8	19,8	11,2	11,2	11,2	11,2	
Mean number of visits per case	2,95	2,95	3,25	3,15	3,15	3	3	3,35	3	2,25	2,25	2,25	2,25	
<b>Complications</b>														<b>Experts opinion [34, 35, 49, 59-62]</b>
Pneumonia (%)	-	-	10,1	10,2	10,2	8,8	8,8	8,5	6,4	6,5	6,8	6,8	7,5	
Sinusitis (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	13	14	16	13	17	
<b>Medical work up</b>														<b>Experts opinion [34, 35, 49, 62-64]</b>
PCR* for pertussis (%)	77	77	77	77	57	57	47	47	47,5	44	37	44	45	
Pertussis culture (%)	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
Pertussis serology (%)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	
Search of respiratory viruses (%)	71	71	71	71	29	29	18	18	-	-	-	-	-	
Blood analysis (%)	60	60	60	60	29	29	23	23	-	-	-	-	-	
Hemocultures (%)	30	30	30	30	10	10	10	10	-	-	-	-	-	
Chest X-ray (%)	77	77	77	77	56	56	33	33	30,1	31	38	38	49,5	
Sinus X-ray (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	13,5	12	15	16	23	
<b>Treatment</b>														<b>Experts opinion [29, 34, 35, 49, 50]</b>
Macrolides (%)	76	76	76	76	71	71	67	67	65,6	67	67	67	67	
Inhaled BD‡ (%)	20	20	20	20	22	22	22	22	21	27	27	27	27	
Inhaled CS§ (%)	12	12	12	12	26	26	26	26	21,3	21	21	21	21	
Hospitalisations (%of all cases)	51,4	51,4	13,05	13,05	12,9	6,95	6,95	4,2	4,2	3,5	3,5	3,5	3,5	[29, 34, 35, 49, 50, 58, 62-64]
Intensive care† (%)	15,5	14,65	12	12	0	0	0	0	0	0	11	11	11	[29, 58, 65]
Average length of stay (days)	17,5	17,5	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,4	5,5	4,4	4,4	4,4	9,75	[29, 34, 35, 49, 50, 58, 59, 62-65]
Average length of stay in ICU (days)	7,2	7,3	7,3	7,3	0	0	0	0	0	0	1	1	1	[29, 58, 65]
Encephalopathy (% of all cases)	0,5	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	[29, 60, 61, 65, 66]
Mortality (% of all cases)	1,1	0,4	0,4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	[60, 65, 66]

\* Polymerase chain reaction; ‡BD Bronchodilatator; § CS corticosteroids; †Percentage of Inpatient that require a transfer to intensive care units



**Table 5. Pertussis utility values according to age.**

---

*Utility of pertussis acute infection, according to age and severity of disease*

---

<b>Age group</b>	<b>Outpatients</b>	<b>Inpatients</b>	<b>Length of decreased utility (days)</b>
< 1year		0.58	80
1-3 years	0.78	0.61	56
4-9 a years ns	0.8	0.64	56
10-17 years	0.83	0.67	74
>18 years	0.88	0.81	87

---

**Tableau 6. Cost variables used in the model**

<i>Variables</i>	<i>Cost per unit (CAD\$)</i>	<i>Reference</i>
<b>Vaccine program</b>		
Boostrix	9,2	[67]
Vaccine delivery	33,5	Opinion d'experts
<b>Outpatients</b>		
Family physician fee	38,4	[44]
Emergency physician fee	98,8	[44]
PCR for pertussis	38,5	[68]
Pertussis culture	45	[68]
Pertussis serology	10	[68]
Respiratory viruses research	58,8	[68]
Blood analysis	1,7	[68]
Hemoculture	16,2	[68]
Chest X-ray	19,6	[44]
Sinus X-ray	19,2	[44]
<b>Pneumonia</b>	<b>156,8</b>	[44]
<b>Sinusitis</b>	<b>84 to 94,8</b>	[44]

**Table 7. Average hospital cost per day**

<i>Age</i>	<i>Ward</i>	<i>Intensive care</i>	<i>Reference</i>
<1 an	1176,9	2453,1	[29, 58]
1-9 ans	999,9	2042,2	[29, 58]
10-11 ans	989,9	-	[29, 58]
12-19 ans	413,51	-	[34, 35]
≥20 ans	514,3	1605,3	[69]

**Table 8. Cost per 10-day course treatment for outpatient pertussis cases, according to age.**

<i>Age</i>	<i>Cost per treatment (CAD\$)*</i>
<6 mois	24,3
6-11 mois	24,7
1 an	30,6
2 ans	38,8
3-4 ans	45,2
5-6 ans	51,4
7-9 ans	57,1
10-11 ans	53,7
12-19 ans	48,3
Adultes	50,0

\*10-day course treatment, including Macrolides, Bronchodilatator and Corticosteroïds, according to the probability of prescription and the age of the patient.

†Reference : Liste des Médicaments de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec [70]

