HAL
open science

Coût-efficacité des stratégies vaccinales en France, exemple de trois pathologies infectieuses : le tétanos, la rage et les infections materno-fœtales à cytomégalovirus

Dieynaba N'Diaye

To cite this version:

Dieynaba N'Diaye. Coût-efficacité des stratégies vaccinales en France, exemple de trois pathologies infectieuses : le tétanos, la rage et les infections materno-fœtales à cytomégalovirus. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066490 . tel-01399809

HAL Id: tel-01399809

https://theses.hal.science/tel-01399809v1

Submitted on 21 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité

Aide à la décision mention coût-efficacité

École doctorale Pierre Louis de santé publique
ED 393 Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

Unité de Recherche Inserm UMR1137
IAME Équipe 5: *Decision Sciences in Infectious Disease: Prevention, Control, and Care*

Présentée par

Mlle Dieynaba N'Diaye

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

COÛT-EFFICACITÉ DES STRATÉGIES VACCINALES EN FRANCE, EXEMPLE DE TROIS PATHOLOGIES INFECTIEUSES : LE TÉTANOS, LA RAGE ET LES INFECTIONS MATERNO-FŒTALES À CYTOMÉGALOVIRUS

Thèse dirigée par le Pr Yazdan Yazdanpanah

Thèse soutenue le 19 novemvre 2014

devant le jury composé de :

M. le Pr. Daniel Floret	Rapporteur
M. le Pr. Philippe Beutles	Rapporteur
M. le Dr. Gilles Hejblum	Examinateur
M. le Pr. Benoit Dervaux	Examinateur
M. le Pr. Yazdan Yazdanpanah	Directeur de thèse
Mme le Pr. Odile Launay	Co-encadrante de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon superviseur, le Pr Yazdan Yazdanpanah. Vous m'avez poussé à me dépasser et à surmonter les difficultés durant ces trois années. Malgré le peu de temps dont vous disposiez, vous avez toujours été à l'écoute et m'avez guidée dans mon travail avec une très grande honnêteté et une conscience professionnelle à toute épreuve. À vos côtés, j'ai énormément appris sur l'esprit d'équipe, l'ambition et la détermination dans le monde professionnel. J'ai pu observer votre capacité à obtenir le meilleur de vos collaborateurs et à faire de la recherche un véritable outil pour l'amélioration de la santé des populations en France et à l'étranger. Votre excellence et votre passion ont eu un grand impact sur ma formation, mais plus encore c'est votre côté humain qui m'aura marqué. L'ensemble des vos enseignements me suivront toute ma carrière et je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir encadrée durant cette thèse. Je remercie le Pr Odile Launay pour son expertise dans le domaine de la vaccination et pour son suivi de mon travail.

Je remercie mes rapporteurs les Pr Daniel Floret et Philippe Beutles pour la lecture attentive de mon manuscrit. Vos nombreuses remarques très pertinentes m'ont permis d'étendre ma zone de confort, et ont très largement contribué à la qualité de cette thèse. Je remercie également mes examinateurs, le Dr Gilles Hejblum et le Pr Benoit Dervaux, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je remercie vivement le Dr Michaël Schwarzinger pour toutes nos discussions philosophiques qui m'ont fait progresser en modélisation, et dans la compréhension des nombreuses facettes de notre discipline et de la recherche en générale. J'ai appris énormément à ton contact et je te suis extrêmement reconnaissante pour le temps que tu as consacré à ma formation. Je remercie le Dr Sylvie Deuffic-Burban pour son soutien et pour avoir toujours pris le temps de me glisser un mot gentil, malgré un emploi du temps surchargé.

Je remercie les docteurs Olivier Picone et Vassillis Tsastaris pour l'attention, le temps et l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail. Nos nombreuses réunions, votre expertise et votre disponibilité ont largement contribué à la réalisation de cette thèse. Je remercie l'ensemble des membres de mes différents groupes de travail, notamment le Pr Flore Rozenberg, les Dr Anne Krivine, Elie Azria, Julien Poissy, pour la relecture attentive de mon travail et leurs réponses à mes nombreuses questions.

Je remercie également le Pr France Mentré et le Dr Jérémy Guedj, votre rigueur et votre recherche incessante de l'excellence académique m'ont énormément poussée à m'améliorer. Je remercie l'ensemble des occupants du bureau 440 : l'artiste, l'écologiste, la voyageuse et la dame aux

chocolats. Vous avez fait de mon passage à Bichât un agréable moment, riche d'échanges et d'apprentissages. Je remercie le DOCTEUR Marie Vigan qui m'a accompagnée de l'obtention de ma bourse doctorale jusqu'à la préparation de ma soutenance. Merci pour ces trois années de rires, d'entraide et d'écoute. Merci à toi Houda pour l'effort que tu mets dans l'animation de la vie de l'unité, ta gentillesse et ton grand cœur. Je remercie également Man-Sieck Chau, Marie Paule Carreno, Hervé Le Nagard et François Cohen pour avoir grandement facilité la réalisation de mon travail de recherche. Merci à François, Steven et Cédric, pour votre humour et votre joie de vivre ; et à Cyrielle, Thu Thuy et Tram pour votre gentillesse et vos conseils. Enfin je remercie l'ensemble de l'unité INSERM IAME 1137, y compris l'antenne lilloise, villejuifoise, londonienne, libanaise et australienne.

Un immense merci à la meilleure moitié de ma dream team (équipe de rêve en français!). Je n'aurais jamais pu espérer avoir un meilleur partenaire, ami et compère. Merci pour ton soutien et ta disponibilité sans faille tout au long de cette thèse. Ton humour, ta gentillesse et tes nombreuses critiques constructives ont été indispensables à la réalisation de ce travail.

À ma meilleure amie, pardon pour cette thèse qui m'a pris tant de temps. Nos soirées m'ont toujours permis de relativiser et m'ont donné la force de parcourir toutes ces nombreuses « dernières lignes droites » ! Merci pour ta compréhension et ton soutien pendant ces treize années d'amitié sans concession. Merci à mes amies pour leur aide et leur soutien. À mes FFF, Didi vous remercie pour ces délicieux week-ends d'oubli et de folles aventures qui ont été des bouffées d'oxygène pendant ces trois années.

Je remercie l'ensemble des membres de ma grande famille franco-italo-sénégalaise. Merci aux N'Diaye, Ndieguene, Cissé, Dieng, Diaw, Ba, Kane, Vettorato, Lemaire et Poulain. En particulier, merci à ma PETITE sœur, pour tous ces fous rires et cette cohabitation hors du commun. Merci pour avoir toujours su me rappeler l'importance de savoir faire des sacrifices pour atteindre ses l'objectifs à long terme. À mon frère, merci pour l'ambiance que tu donnes à ma vie ! Tout au long de cette thèse, ton air dubitatif, toujours très travaillé, m'aura souvent permis de me rappeler « qu'il y a des choses plus importantes que le travail dans la vie… ». Et bien sûr, je te remercie Diara pour ta gentillesse et pour avoir toujours souhaité le meilleur pour moi.

À ma grand-mère partie trop tôt. Ton amour inconditionnel, ton ambition et ta volonté à vouloir le meilleur pour ta famille sont grandement responsables de la personne que je suis devenue. À mon père, ta force, ta dignité et ton courage forcent l'admiration. Ta capacité à garder le sourire aux lèvres en toutes circonstances aura été ma plus grande source d'inspiration pour faire face aux difficultés pendant ces trois années. Pour terminer, je voudrais remercier ma mère pour son amour et

son soutien inconditionnels. Il n'y a pas de mots pour exprimer l'amour et le respect que j'ai pour toi. Tu as toujours été mon meilleur atout, ma plus fervente supportrice et ma plus grande source de réconfort. Pour tout cela et bien plus encore, je te dis le plus grand des mercis et je te dédie cette thèse.

Table des matières

1 Introduction 13
1.1 Les analyses coût-efficacité 13
1.1.1 Les évaluations médico-économiques 13
1.1.2 Les études coût-efficacité 15
1.1.3 Les études coût-efficacité dans la prévention 20
1.2 Coût-efficacité et aide à la décision en matière de politique vaccinale en France 27
1.2.1 Le processus de décision 27
1.2.2 La place du critère d'efficience dans la prise de décision 29
1.3 Les pathologies considérées 30
1.3.1 Tétanos 30
1.3.2 Rage 32
1.3.3 Infections materno-fœtales à CMV 34
1.4 Objectifs de la thèse 38
2 Efficacité et coût de l'utilisation des tests de diagnostic rapide dans la détermination de l'immunité antitétanique chez les patients se présentant aux urgences pour une plaie en France 40
2.1 Résumé 40
2.2 Article 1 (Sous presse, BMC Infectious Diseases) 42
3 Coût-efficacité de plusieurs prophylaxies post-exposition contre la rage suite à une exposition à un chien non observable en France Métropolitaine 77
3.1 Résumé 77
3.2 Article 2 (Révisions mineures, Vaccine) 79
4 Vaccination contre les infections materno-foetales à CMV chez les femmes vivant en France 107
1.1 Facteurs prédictifs de la séropositivité à CMV au sein de la cohorte Coflupreg 107
1.1.1 Résumé 107
1.1.2 Article 3 (Publié, Plos One) 109
1.2 Enquête des pratiques professionnelles faisant suite au diagnostic d'une primo-infection à CMV pendant la grossesse en France 116
1.2.1 Résumé 116
1.2.2 Article 4 (Soumis, Prenatal Diagnosis) 118
1.3 Coût-efficacité de stratégies vaccinales contre les infections materno-fœtales à CMV chez les femmes vivant en France 141
1.3.1 Résumé 141
1.3.2 Article 5 144

5 Discussion 206
5.1 Apport des analyses coût-efficacité dans l'aide à la décision pour les situations étudiées .. 206
5.1.1 Vaccination post-exposition conditionnelle au diagnostic de l'immunité 206
5.1.2 Vaccination post-exposition conditionnelle à la nature de l'exposition 207
5.1.3 Vaccination préventive avant la fenêtre critique de l'infection 207
5.2 Limites générales des études coût-efficacité 208
5.2.2 La prise de décision 221
6 Conclusion 226
7 Annexes 228
Annexe 1 : Questionnaire enquête de pratiques professionnelles « Coût-efficacité des stratégies vaccinales contre les infections à CMV chez les femmes vivant en France » 228
1.1. Synopsis 228
1.2. Questionnaire 230
Annexe 2 : Analyse de sensibilité probabiliste du modèle tétanos 234
1.1. Méthode 234
1.2. Résultats 234
1.3. Tableau des paramètres 236
1.4. Figures 237
8 Références 239

Production scientifique

Articles originaux publiés et acceptés

DS N'Diaye, Y Yazdanpanah, A Krivine, T Andrieu, F Rozenberg, O Picone, V Tsatsaris, F Goffinet, O Launay: Predictive Factors of Cytomegalovirus Seropositivity Among Pregnant Women in Paris, France. Plos One. 2014;9(2):e89857.

DS N'Diaye, M Schwarzinger, D Obach, J Poissy, S Matheron, E Casalino, Y Yazdanpanah: Effectiveness and Cost of Quick Diagnostic Tests to Determine Tetanus Immunity in Patients with a Wound in French Emergency Departments. Sous presse, BMC Infectious Diseases.

Articles soumis et en révision

F Ribadeau-Dumas*, **DS N'Diaye***, J Paireau, P Gautret, H Bourhy, C Le Pen, Y Yazdanpanah: The benefit-risk and cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis in the context of low rabies risk: A decision-tree model based on the experience of France. (*co-premiers auteurs). Révisions mineures, Vaccine.

J Carrara, **DS N'Diaye**, E Azria, O Launay, F Rozenberg, Y Yazdanpanah, V Tsatsaris, J-M Ayoubi, O Picone: Evaluation of clinical practice in case of cytomegalovirus seroconversion during pregnancy in France. Soumis le 18 Octobre 2014, Prenatal Diagnosis.

Articles en perspective

DS N'Diaye, O Launay, O Picone, V Tsatsaris, E Azria, F Rozenberg, M Schwarzinger, Y Yazdanpanah: *Cost-effectiveness of Cytomegalovirus vaccination strategies in France.*

Valorisation

Rapport pour la HAS : DS N'Diaye, Y Yazdanpanah, "Utilisation des Tétanos Quick Sticks pour la détection de l'immunité antitétanique des patients adultes se présentant aux urgences pour une plaie tétanigène en France: une étude de minimisation des coûts".

Communications affichées

DS N'Diaye, M Schwarzinger, Y Yazdanpanah: Cost-effectiveness analysis of screening strategies to predict protection against tetanus in adult patients seeking emergency care for a wound, 14th Biennial Society for Medical Decision. Oslo, Norvège. Juin 2012.

DS N'Diaye, M Schwarzinger, Y Yazdanpanah : Efficacité et coût-efficacité des tests de diagnostic rapide pour évaluer l'immunité antitétanique aux urgences en France, 7ème Conférence Francophone d'Épidémiologie Clinique. Paris, France. Mai 2013. **Prix du meilleur poster**

DS N'Diaye, Y Yazdanpanah, O Launay: Predictive Factors of Cytomegalovirus Seronegativity Among Pregnant Women in Paris, France, 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Denver, Colorado. Septembre 2013.

DS N'Diaye, F Ribadeau-Dumas, Y Yazdanpanah: Cost-effectiveness of Anti-rabies Prophylaxis Exposure to Unobservable Dogs in Eradication Context: the French Model, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 16th Annual European Congress. Dublin, Ireland. November 2013.

Communication orales (en tant que co-auteur)
Tsatsaris V, **N'Diaye DS**, Picone O. (2013). Les pratiques de prise en charge prénatale des séroconversions CMV en France. 19èmes journées de médecine fœtale. Morzine France. Mars 2014.

Ribadeau-Dumas F, **N'Diaye DS**, Yazdanpanah Y. (2013). Cost-effectiveness of Anti-rabies Prophylaxis After Exposure to Unobservable Dogs in Eradication Context: the French Model. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Denver Colorado. Septembre 2013.

Ribadeau-Dumas F, **N'Diaye DS**, Yazdanpanah Y. (2013). Quelle prophylaxie contre la rage après une exposition en France? 14èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI). Clermont-Ferrand, France. Juin 2013.

Enseignements
2011-2014 : Cours : **Étude de cas avec illustration du logiciel TreeAge** (15 heures).
Module : « Méthodes d'analyse médico-économique ».
Master 2 Méthodes en évaluation thérapeutique : Biostatistique, Épidémiologie Clinique,Université Paris Diderot et Université Paris Descartes.

2012 - 2013 : **Travaux dirigées : Probabilités et statistiques** (144 heures).
Unité d'enseignement : « Évaluation des méthodes d'analyses appliquées aux sciences de la vie et de la santé ».
Première Année Commune des Études de Santé, Université Paris Diderot.

Glossaire

ANSM	agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CMV	cytomégalovirus
CTV	comité technique des vaccinations
DALY	années de vie ajustée sur l'incapacité
DGS	direction générale de la santé
HAS	haute autorité de santé
HCSP	haut conseil de santé publique
HPV	virus du papillome humain
IC95%	intervalle de confiance à 95%
ICER	ratio coût-efficacité incrémental
InVS	institut de veille sanitaire
IRM	imagerie par résonance magnétique
QALY	années de vie ajustées sur la qualité de vie
OMS	organisation mondiale de la santé
OR	odd ratio brut
ORa	odd ratio ajusté
PIB	produit intérieur brut
PPE	prophylaxie post-exposition
UNICEF	fonds des nations unies pour l'enfance

Résumé en français

Dans un contexte de ressources limitées, les analyses médico-économiques participent à la réflexion sur l'allocation optimale des budgets disponibles et contribuent à l'identification des priorités de santé publique. Parmi elles, les analyses coût-efficacité permettent de comparer l'efficience de différentes alternatives permettant d'aider à faire un choix. Lorsque ces analyses sont appliquées à la vaccination, elles présentent des particularités que nous avons explorées et illustrées à travers trois pathologies infectieuses prises en charge en France.

1) Vaccination post-exposition conditionnelle au diagnostic de l'immunité avec l'exemple du tétanos, compte-tenu de la disponibilité de tests de diagnostic rapide de l'immunité antitétanique.

2) Vaccination post-exposition conditionnelle à la nature de l'exposition avec l'exemple de la rage, compte-tenu d'un faible niveau de risque.
3) Vaccination préventive avant la période à risque de survenue de l'infection avec l'exemple des infections materno-fœtales à cytomégalovirus (CMV), compte-tenu des résultats d'un nouveau candidat vaccin.

Nos résultats montrent que l'efficience de stratégies vaccinales peut être optimisée si une attention particulière est portée à la mise en place d'un moyen de dépistage de l'immunité sensible et peu coûteux et si ces stratégies sont en adéquation avec le niveau du risque infectieux réel. Le coût-efficacité est également maximisé lorsque la stratégie vaccinale tient compte de l'hétérogénéité du risque infectieux au sein de la population cible. Ces résultats pourraient être utilisés par les autorités de santé pour l'évaluation d'interventions vaccinales futures ou actuellement implémentées en France.

Mots clés

Coût-efficacité ; Vaccination ; Maladies infectieuses ; Arbre de décision ; Modèle de Markov ; Dépistage

Résumé en anglais

In a context of limited resources, health economic analyses contribute to the optimal allocation of available budgets and public health priorities assessment. Among them, cost-effectiveness analyses allow to compare the efficiency of several alternatives in order to make an informed choice. When those analyses are applied to immunization interventions, they present specific characteristics that we explored and illustrated based on three infectious diseases in the French context.

1) Post-exposure immunization conditional to immunity screening with the example of tetanus and the quick diagnostic tests available to screen tetanus immunity.

2) Post-exposure immunization conditional to the type of exposure with the example of rabies in a low-risk context.
3) Preventive vaccination before the at-risk period of infection through the example cytomegalovirus (CMV) infections during pregnancy, with the available results of a new vaccine candidate.

Our results showed that efficiency immunization strategies can be maximized if we emphasize on the implementation of screening methods that are sensitive and inexpensive, and if those strategies are in adequacy with the real risk of infection. Efficiency is also optimized when the immunization strategy takes into account the heterogeneity of the risk of infection in the target population. Those results could be used by health authorities in the evaluation of current or future immunization interventions implemented in France.

Key words

Cost-effectiveness; Immunization; Infectious diseases; Decision-tree; Markov model; Screening

1 Introduction

1.1 Les analyses coût-efficacité

1.1.1 Les évaluations médico-économiques

1.1.1.1 Définition

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), l'évaluation médico-économique « consiste à comparer l'intérêt médical d'un acte, d'une pratique, d'un médicament, d'une organisation innovante ou d'un programme de dépistage, (etc…) et les coûts qu'ils engendrent. » (Haute Autorité de Santé, 2011).

L'objectif de ce type d'étude est d'aider les pouvoirs publics et les professionnels de santé à faire un choix éclairé entre plusieurs alternatives dans un contexte de ressources limitées. C'est l'un des outils essentiels qui entre en jeu lors du processus de planification et de détermination des priorités des interventions en santé. Ces analyses évaluent *a priori* les programmes ou stratégies les plus intéressantes dans un contexte donné, en articulant les notions d'efficacité médicale et de coût. Elles permettent également de vérifier *a posteriori* leur rendement, dans le but de minimiser leurs coûts. Elles aident ainsi à l'épargne de ressources limitées, qui peuvent alors être utilisées pour d'autres programmes de santé. Elles contribuent également à l'acceptabilité des efforts financiers en mettant en avant leurs résultats futurs.

1.1.1.2 Différentes types d'évaluation médico-économiques

Il existe plusieurs types d'évaluations médico-économiques, chacune mesurant des résultats distincts (Weinstein, 2006).

Les analyses de minimisation des coûts évaluent les coûts d'une ou plusieurs stratégies dont l'efficacité thérapeutique et les conséquences sociales sont identiques, pour ne retenir que la moins coûteuse. Le résultat ici correspond donc au différentiel des coûts.

Les analyses coût-efficacité visent à identifier la stratégie la plus efficiente c'est-à-dire celle optimisant l'utilisation des ressources pour atteindre un objectif de santé donné. L'indicateur d'efficacité est en fonction de l'objectif (cas ou décès évités, années de vie gagnées etc…) et le résultat est le ratio coût-efficacité incrémental (ICER). En notant E_1 et C_1 (respectivement E_2 et C_2) l'efficacité (exprimée en fonction de l'indicateur choisi) et le coût (exprimé en unités

monétaires) de la première stratégie (respectivement la deuxième stratégie), l'ICER est défini par la formule suivante :

$$ICER = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

L'ICER est donc exprimé en unités monétaires par unité d'efficacité gagnée (World Health Organization, 2003).

Les études coût-utilité, considérées comme un cas particulier de coût-efficacité, expriment le résultat d'efficacité en termes d'utilité. En économie de la santé, les utilités sont des scores qui reflètent les préférences ou la satisfaction des individus pour un état de santé. La valeur 0 traduit un état de santé équivalent à la mort et la valeur 1, un état de santé parfait. Il est ensuite possible de les combiner avec les années de vie et d'obtenir des années de vie ajustées sur la qualité : les QALY (pour Quality Adjusted Life Years) (Weinstein et al, 2009). Dans le cas des études coût-utilité, l'ICER est donc exprimé en unité monétaires par QALY, ce qui permet d'évaluer les interventions de santé non seulement en termes de mortalité, mais également en termes d'incapacité entrainée suite à des morbidités.

Les études coût-bénéfice, également appelées coût-avantage, visent à déterminer si une action de santé (dont les conséquences sont exprimées en unités monétaires) dégage un bénéfice (gain monétaire) ou une perte net(te) pour la société. En soustrayant les coûts des bénéfices, on calcule alors le bénéfice monétaire net d'une intervention. Ce type d'évaluation, réalisé dans le cadre du choix de l'allocation des dépenses publiques, permet de comparer plusieurs programmes avec un indicateur commun et d'établir des priorités d'investissement (Centers for Disease Control and Prevention, 2003).

La HAS demande que l'analyse coût-efficacité (incluant -par abus de langage communément admis- les analyses coût-efficacité et coût-utilité) soit privilégiée comme méthode d'évaluation de référence par rapport aux analyses coût-bénéfice (dont la méthodologie n'est actuellement pas consensuelle).

- Si la qualité de vie liée à l'état de santé est jugée être une conséquence importante des interventions étudiées, l'analyse à privilégier est de type coût-utilité, avec comme critère de résultat principal l'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie (en QALY). Dans ce cas, l'analyse coût-utilité doit être systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité avec l'espérance de vie (en année de vie) comme critère de résultat.
- Si la qualité de vie liée à l'état de santé n'est pas jugée être une conséquence importante des interventions étudiées, l'analyse à privilégier est de type coût-utilité, avec comme critère de résultat principal l'espérance de vie (en année de vie).

C'est donc sur ce type d'études que nous avons choisi de nous concentrer dans cette thèse.

1.1.2 Les études coût-efficacité

1.1.2.1 Principe et objectif

Le 2 octobre 2012, le premier ministre, sur la base d'un rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé, a émis un décret relatif aux missions médico-économiques de la HAS (Legifrance.gouv.fr, 2012). Cette décision, sur l'importance de l'optimisation des budgets alloués à la santé, stipule qu'une analyse médico-économique est requise lorsqu'un produit de santé présente une amélioration du service médical rendu élevée ; et lorsqu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie. Cette évaluation doit être faite systématiquement lors du dépôt de la demande d'inscription au remboursement ou de son renouvellement.

1.1.2.2 Recommandations générales

La HAS a également émis un certain nombre de recommandations de bonnes pratiques pour la réalisation d'études coût-efficacité qui rejoignent celles publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Dans cette partie nous allons les discuter plus en détails (Haute Autorité de Santé, 2011 ; World Health Organization, 2003).

1.1.2.2.1 Le cadre de l'étude

Il est recommandé de définir clairement la question d'étude à laquelle il doit être possible d'apporter une réponse pertinente, afin d'aider à la décision pour les populations concernées.

La population d'analyse doit correspondre à l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées de manière directe ou indirecte. Il est possible d'avoir recours à des analyses en sous-population spécifiques en cas d'hétérogénéité.

Le type d'évaluation doit être distinctement défini et justifié.

Le comparateur de la nouvelle intervention étudiée (dont le choix a un impact fondamental sur l'étude) doit être décrit très précisément. Il peut être la pratique actuelle (l'unique ou principale intervention ou un mélange de plusieurs stratégies ayant cours au moment de l'évaluation). Le comparateur peut aussi correspondre à la meilleure des alternatives disponibles (les recommandations cliniques parfaitement appliquées ou la stratégie la moins chère), ou bien à la stratégie « Absence d'intervention ». Il peut également prendre la forme d'une stratégie avec un niveau alternatif d'intensité de la nouvelle intervention (par exemple dépistage universel vs. ciblé sur les populations à risque).

Le point de vue adopté détermine l'étendue des coûts et des bénéfices de santé intégrée dans l'analyse. L'évaluation doit refléter la perspective des personnes ou des institutions qui seront affectées par les résultats de santé, ou qui supportent les coûts associés au programme ou à l'intervention étudiée. Il est parfois nécessaire d'adopter le point de vue des personnes ou des institutions qui ont fait la demande et/ou qui ont financé l'étude (auquel cas elles doivent être clairement spécifiées). Mais en règle générale, la HAS recommande que l'hypothèse centrale adopte une perspective collective et sociétale, afin d'être suffisamment large pour prendre en compte l'implication de l'ensemble des parties concernées (patient, hôpital, système de santé français, etc..).

La fenêtre d'étude et l'horizon temporel du suivi des résultats doivent être appropriés et suffisamment longs pour intégrer l'ensemble des conséquences de chaque stratégie. Ils doivent donc être cohérents avec les interventions de santé évaluées, le moment de la survenue de chacune de leurs conséquences, l'histoire naturelle de la maladie et la population cible. Ils doivent également être les mêmes pour toutes les interventions comparées.

1.1.2.2.2 Évaluation de l'efficacité

La HAS recommande que l'ensemble des conséquences des interventions étudiées sur la santé de la population d'étude soient identifiées. Dès lors que ces conséquences sont susceptibles de différer entre les interventions comparées, elles doivent être incluses.

Dans les études coût-efficacité, le résultat à privilégier est l'espérance de vie calculée sur la mortalité toutes causes.

Dans les études coût-utilité, le résultat à privilégier est le QALY avec de préférence des données d'espérance de vie et d'utilité française. Les états de santé individuels, leur durée et leur valorisation par un score d'utilité doivent être recueillis de préférence au sein de la population d'étude, avec une méthode de classification des états de santé validée en France (l'EQ-5D ou l'HUI3).

Le recours à des données étrangères peut être envisagé en cas d'absence de données françaises sous certaines conditions (méthode de classification des états de santé validée par la France, bonne qualité méthodologique et recueil dans une population similaire à la population d'étude).

1.1.2.2.3 Évaluation des coûts

Les coûts médicaux directs à inclure sont définis comme les coûts de production du traitement de la maladie et ses possibles effets secondaires. Ils comprennent les coûts directement liés à l'implémentation du programme vaccinal et ceux qui pourraient être évités grâce à lui (économies liées aux cas de la maladie évités par exemple).

Les coûts indirects correspondent à la perte de productivité liée au fait que les ressources nécessaires à la production des interventions étudiées peuvent être rendues indisponibles pour d'autres activités.

La HAS recommande que seuls les coûts entrant directement dans le processus de production d'une intervention soient pris en compte dans l'hypothèse centrale de l'analyse coût-efficacité. Si l'analyse des coûts indirects est jugée pertinente par l'auteur, elle doit être présentée en analyse complémentaire. L'ensemble des coûts directement liés à la production de l'intervention de santé doit être identifié. Les coûts différentiels entre les stratégies comparées sont intégrés et cela, sur tout l'horizon temporel sélectionné, afin de tenir compte des conséquences économiques ultérieures des interventions.

1.1.2.2.4 Le modèle

Le type de modèle développé sur lesquels ces analyses sont fréquemment basées doit être cohérent avec la question posée et les évènements où états de santé en lien avec les interventions comparées, ainsi qu'avec leur chronologie. Il doit être adapté à l'horizon temporel de l'étude. Sa structure doit être décrite avec soin afin d'être transparente et

reproductible. L'ensemble des hypothèses de modélisation doivent être clairement définies. La pertinence, la validité interne et la calibration du modèle doivent être évaluées et discutées.
Les paramètres du modèle doivent être définis en fonction des principes méthodologiques établis par la HAS (Haute Autorité de Santé, 2011). Les valeurs doivent être sélectionnées par un processus systématique de revue de la littérature concernant les interventions étudiées et sur la base de critères de qualité. Pour chaque paramètre, la source, la distribution statistique (caractéristique centrale et de dispersion) et la qualité méthodologique de l'estimation doivent être documentées lorsqu'elles sont connues. Une estimation pour chaque paramètre doit être sélectionnée pour l'hypothèse centrale du modèle (également appelée analyse de référence, elle correspond au « base case »). Les autres valeurs plausibles mais non retenues, sont inclues dans une gamme de valeurs propre à chaque paramètre. Cette gamme de valeurs, ainsi que les informations disponibles sur le paramètre, pourront ainsi être utilisées lors de l'analyse de sensibilité.

1.1.2.2.5 L'analyse de sensibilité et de l'incertitude

L'analyse de sensibilité étudie l'impact de la variation significative de l'un ou de plusieurs paramètres (ou « inputs ») du modèle sur les résultats du modèle (ou « outputs »).
L'objectif de la réalisation de ce type d'analyse est de :

- Déterminer si les résultats sont sensibles à la variation substantielle (mais plausible) d'un ou plusieurs paramètres ;
- Juger la robustesse des conclusions du modèle ;
- Renseigner sur la nécessité ou non de collecter des informations supplémentaires afin de mieux informer la décision recommandée par l'étude. Cela correspond à la notion de valeur de l'information (« value of information »).

Par ailleurs, il existe plusieurs types d'incertitude dans un modèle décisionnel (Briggs et al, 2012). La première est l'incertitude liée aux choix méthodologiques. Elle est liée au choix de la perspective, de l'horizon temporel, de la population d'analyse. Ce sont ces choix méthodologiques qui sont guidés par les recommandations de la HAS.
La seconde est l'incertitude liée aux données. Elle correspond à :

- La variabilité aléatoire des résultats, également appelée l'incertitude stochastique. Elle correspond par exemple au fait que deux patients aux caractéristiques identiques ne vont toujours pas répondre à une intervention de santé de la même façon.

- L'incertitude entourant l'estimation des paramètres. Elle correspond à la possible survenue d'erreurs de mesure et des fluctuations d'échantillonnage.
- L'hétérogénéité de la population d'étude, elle, correspond à la variabilité interindividuelle, c'est-à-dire aux différences dans les caractéristiques des individus. On peut prendre pour exemple la mortalité liée au sexe ou à l'âge.

Le troisième type d'incertitude est celle relative à la structure du modèle choisi par les auteurs lors de sa construction. Cela comprend l'étendue du modèle, son niveau de détail, l'élaboration des interventions étudiées.

L'analyse de sensibilité permet de caractériser l'incertitude sur les choix méthodologique et sur les données. Les méthodes employées doivent être adaptés afin d'identifier, de justifier et de mesurer au mieux l'incertitude en question. Concernant le type de structure du modèle, il doit être justifié lorsqu'il existe des choix alternatifs. Ce troisième type d'incertitude peut être étudié par la comparaison des conclusions issues de différents types de modèles, et leur crédibilité respective peut être mesurée par des techniques de méta-analyses de modèles ou encore appelée « models averaging» (Bojke et al, 2009).

1.1.2.2.6 L'aide à la décision

Il est conseillé d'avoir une approche conservatrice vis-à-vis de la pratique actuelle pour aider à la décision de santé. Cela peut se traduire par exemple dans le choix des estimations des paramètres (lorsqu'ils présentent une qualité comparable) de la valeur désavantageant la nouvelle stratégie. De cette manière, si la nouvelle intervention est recommandée malgré cette approche conservative, le degré de confiance dans les résultats est élevé. La prise de décision par les autorités de santé concernant une nouvelle stratégie se fait donc après la mise en évidence d'un gain d'efficience qui a de fortes chances d'être avéré car probablement sous-estimé.

L'analyse coût-efficacité identifie la stratégie plus efficace parmi les interventions comparées. Lorsque cette stratégie est également plus coûteuse, l'analyse quantifie le coût additionnel nécessaire pour obtenir ce gain d'efficacité. Puisque l'on se trouve généralement dans un contexte à ressources limitées, ce coût additionnel doit être ramené à la possibilité financière du pays. C'est pourquoi il est commun d'utiliser une valeur seuil au-dessus de laquelle une intervention n'est plus considérée comme coût-efficace. Cette valeur indique la propension à payer (« willingness-to-pay ») d'un pays pour améliorer son état de santé en fonction de ses

ressources disponibles. Elle est généralement exprimée comme un coût dans la devise du pays par QALY afin de permettre facilement des comparaisons entre plusieurs maladies. La France ne reconnait aucune valeur seuil (Haute Autorité de Santé, 2011) ; tandis que d'autres pays comme Royaume-Uni (30 000£/QALY) en utilisent (McCabe et al, 2008). Si le pays dans lequel se place l'étude a défini un seuil à partir duquel une stratégie est considérée comme coût-efficace, l'OMS préconise qu'il doit être utilisé. Si non, la recommandation faite par l'OMS pourrait être utilisée, c'est-à-dire que les résultats doivent être comparés au Produit Intérieur Brut (PIB) par habitant du pays concerné. La stratégie est considérée comme :

- Très coût-efficace si l'ICER est inférieur au PIB par habitant ;
- Coût-efficace si l'ICER est compris entre une et trois fois le PIB par habitant ;
- Non coût-efficace si l'ICER est supérieur à trois le PIB par habitant (World Health Organization, 2003).

Enfin, les conclusions de l'étude doivent distinctement répondre à la problématique de départ afin d'aider à la prise de décision. Elles doivent être confrontées à celles d'études similaires dans le même contexte ou des situations proches, et ceci avec les ajustements nécessaires (prise en compte des taux de change et d'inflation). L'extrapolation des résultats à d'autres populations que celle de l'étude ou à d'autres interventions de santé doit se faire avec prudence et être justifiée.

1.1.3 Les études coût-efficacité dans la prévention

1.1.3.1 Présentation

Les études coût-efficacité peuvent être menées dans le cadre des stratégies curatives (évaluation de médicaments, de protocole de traitement). Bien que cela soit moins fréquent, elles peuvent également être réalisées sur des interventions de prévention primaire (stratégies visant à réduire l'incidence d'une maladie), secondaire (interventions de dépistage et traitement d'une maladie pour empêcher l'évolution vers le stade symptomatique) ou tertiaire (stratégies visant à réduire la morbidité ou la mortalité liée à une maladie par des traitements et la rééducation) (Rush et al, 2004).

À la différence de stratégies curatives, les stratégies préventives ont très souvent des effets attendus à long terme. Il est donc nécessaire de mobiliser maintenant des budgets pour améliorer la santé des populations demain, ce qui peut donner lieu à un certain nombre de

difficultés. En effet, cela va à l'encontre de la préférence économique pour le présent et les résultats ne sont pas toujours quantifiables pendant la durée des mandats électoraux des politiques de santé qui les mettent en place. Cela nécessite également de prédire les résultats de santé et d'évaluer au préalable la soutenabilité financière pour le gouvernement (Drummond et al, 2005). De plus, certaines stratégies de prévention comme le dépistage, permettent de détecter les cas qui seraient peut-être passés inaperçus et qui, de ce fait, entraînent des coûts supplémentaires (van Baal et al, 2011). Une évaluation *a priori* ou *a posteriori* de leurs conséquences économiques et de santé publique est donc particulièrement intéressante et c'est sur ce type d'études que nous nous sommes concentrés.

1.1.3.2 Particularité de la vaccination

1.1.3.2.1 Objectif des études coût-efficacité dans la vaccination

Les analyses de coût-efficacité sur la vaccination ont pour objectif de comparer :

- Les gains de santé et les coûts liés à l'introduction d'un nouveau vaccin par rapport aux coûts et aux avantages de la pratique actuelle (« Absence de vaccination » vs autres stratégies de prévention ou de dépistage) ; par exemple le cas du virus du papillome humain (HPV) (Goldie et al, 2004 ; Bergeron et al, 2008).
- Les gains de santé et les coûts de l'introduction d'un nouveau vaccin par rapport à d'autres vaccins existants ciblant la même maladie ; comme pour le vaccin polyosidique conjugué 13-valent vs. polyosidique non conjugué 23-valent contre les pneumonies à pneumocoques (Chen et al, 2014).
- Les méthodes d'introduction d'un nouveau vaccin et notamment des différentes stratégies de vaccination (quelle population cible, quelle couverture vaccinale, quelles modalités d'administration etc…) ; comme dans le cas de la vaccination à méningocoque (Hepkema et al, 2013).

1.1.3.2.2 Contraintes et recommandations particulières

Les évaluations coût-efficacité dans le domaine de la vaccination présentent des particularités et contraintes spécifiques (Drummond et al, 2007), si bien que l'OMS a établi des recommandations propres à l'évaluation de l'efficience des programmes d'immunisation (World Health Organization, 2008).

1.1.3.2.2.1 Particularité dans l'évaluation de l'efficacité

Il est important, lors de la réalisation de ces évaluations, de distinguer la notion d'efficacité vaccinale en conditions cliniques idéales (« efficacy »), de celle d'efficacité vaccinale observée en conditions réelles (« effectiveness »).

Il est fortement recommandé que les données d'« efficacy » proviennent d'études conçues spécifiquement pour estimer l'impact des interventions de santé, l'étalon d'or (« gold standard ») étant l'essai clinique randomisé. Les données pour ce paramètre peuvent aussi être issues de revues systématiques de méta-analyses, car elles incluent notamment l'exhaustivité, la rigueur, la reproductibilité et la quantification des résultats.

L'efficacité vaccinale, estimée dans un contexte de « vie réelle » va dépendre de l'impact du vaccin sur les personnes vaccinées et non vaccinées. Elle est constituée de ses conséquences directes, c'est-à-dire la protection des individus vaccinés contre le pathogène, et de ses conséquences indirectes telles que l'immunité collective (la réduction de la transmission interhumaine au sein d'une collectivité par une immunité dite de troupeau ou « herd immunity ») et la survenue de résistance. L'« effectiveness » inclut l'acheminement, la conservation, le dosage et le maintien de la chaîne du froid du vaccin. Elle dépend surtout de la couverture vaccinale (dont les estimations en France sont réalisées par l'Institut de Veille Sanitaire : l'InVS et transmises chaque année à l'OMS), et de la contagiosité de l'agent infectieux. Elle inclut aussi les effets indésirables qui peuvent impacter les coûts médicaux, non-médicaux et la qualité de vie. Les effets délétères de la vaccination doivent être inclus dans l'analyse s'ils sont susceptibles d'avoir un impact significatif sur les résultats (forte probabilité de survenue ou sévérité importante). Auquel cas, leurs conséquences doivent apparaître à la fois dans les coûts et dans l'efficacité de la vaccination. En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui est en charge de la surveillance continue des effets secondaires liés aux produits de santé.

Plusieurs critères de résultats peuvent être utilisés, chacun présentant des avantages et des inconvénients. Le plus utilisé d'entre eux est l'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie exprimée en QALY. Beaucoup de maladies à prévention vaccinale affectent les nourrissons et les jeunes enfants, mais les mesures de qualité de vie pour ces populations sont quasi-inexistantes et la méthodologie pour les obtenir est controversée. C'est également le cas pour la perte de qualité de vie indirecte chez les personnes qui dispensent les soins aux enfants (leur

« care-giver »). C'est la raison pour laquelle il est recommandé, si les scores d'utilité ne sont pas disponibles, d'utiliser l'espérance de vie ajustée sur l'incapacité exprimée en DALY (pour « Disability-Adjusted Life Years » : années de vie ajustées sur l'incapacité). Les DALY pour une maladie ou un état de santé dans une population donnée correspondent à la somme des années de vie potentielles perdues en raison d'une mortalité prématurée (« Years of Life Lost » : années de vie perdues, YLL) et des années de vie perdues en raison d'incapacité (« Years Lost due to Disability »,YLD) pour l'ensemble des personnes vivant avec cet état de santé et ses conséquences. Si bien que la somme des DALY dans une population (qui correspond au fardeau de la maladie) peut être considérée comme la mesure de l'écart entre l'état de santé actuel et un état de santé idéal où l'ensemble de la population vivrait jusqu'à un âge avancé libre de la maladie ou de son incapacité associée (World Health Organization, 2012). Cette mesure d'efficacité présente l'avantage d'être disponible pour l'ensemble des régions du monde et pour chaque type de maladie, mais manque de précision (World Health Organization, 2004).

Il est donc recommandé de présenter en premier lieu les estimations du fardeau de la maladie en unités brutes (cas décès, années de vie perdues et les années de vie perdues en raison d'incapacité), avant de traduire ces unités en DALY ou en QALY si les données d'utilité sont disponibles.

1.1.3.2.2.2 Évaluation des coûts

L'OMS et la HAS recommandent que lorsqu'une perspective sociétale est choisie, toutes les ressources utilisées pour produire le vaccin et toutes les ressources futures qui seront épargnées par l'immunisation des individus soient inclues dans l'analyse (Haute Autorité de Santé, 2011 ; World Health Organization, 2003). Par contre, lorsqu'un point de vue plus restreint est utilisé, tel que celui de l'hôpital, alors la modification des ressources utilisées en dehors de l'hôpital n'est pas incluse.

La méthode recommandée pour l'estimation des coûts incrémentaux liés à l'introduction d'un nouveau vaccin, est d'identifier tous les intrants c'est-à-dire l'ensemble des biens et des services employés dans l'implémentation du vaccin, d'estimer leur quantité respective et de les multiplier par leur coût unitaire. Cette approche, appelée « ingredient approach », permet d'expliciter les coûts en favorisant ainsi une séparation claire entre les prix et les quantités. De cette manière, quantités et coûts peuvent chacun être étudiés en analyse de sensibilité et il est

alors possible d'étudier l'impact de différents prix des inputs ou de différentes échelles de production sur les quantités et de mieux comprendre les variations des ratios coût-efficacité.
Le type d'inputs inclus dépend en partie de l'introduction du vaccin en combinaison vaccinale (avec un ou plusieurs autres vaccins) ou seul comme vaccin monovalent. En effet, une combinaison vaccinale ne nécessite pas d'injections additionnelles, donc le système de distribution et ses coûts ne seront pas modifiés. Tandis que dans les autres cas, une modification du système de distribution peut-être nécessaire et son impact doit être évalué.

1.1.3.2.2.3 Le taux d'actualisation

L'actualisation dans les analyses coût-efficacité consiste à déterminer la valeur actuelle (c'est-à-dire aujourd'hui, à l'instant t) des coûts et des bénéfices futurs d'une intervention de santé. Afin de déterminer cette valeur actuelle de l'intervention, on va appliquer à la somme des conséquences futures une décote appelée le taux d'actualisation.
Dans le cas des thérapies curatives, la plupart des bénéfices s'observent immédiatement ou rapidement après l'initiation de l'intervention de santé. Le coût-efficacité de ces interventions est donc relativement indépendant du taux d'actualisation. En revanche, le coût-efficacité de la plupart des programmes de vaccination, puisqu'ils ont des effets à long terme, a tendance à être très sensible à l'actualisation. En effet, cela réduit les coûts futurs des cas déclarés par rapport aux coûts présents de la vaccination, ainsi que les années de vie gagnées sur toute la vie des personnes immunisées. La plupart des directives dans ce domaine recommandent un taux constant d'actualisation identique pour les coûts et l'efficacité (World Health Organization, 2008 ; World Health Organization, 2003). Toutefois, certains auteurs pensent que les effets de santé devraient être actualisés à un taux plus bas que les coûts (Smith et al, 2001). En règle générale, il est conseillé de présenter à la fois les résultats actualisés et non actualisés.
L'OMS recommande de suivre un taux d'actualisation constant qui soit celui du pays de l'analyse. Mais elle conseille également d'étudier en analyse de sensibilité l'impact d'un taux d'actualisation de 3% recommandé par WHO-Choice et le Diseases Control Priorities in Developing Countries seconde édition (DCP2) (World Health Organization, 2003 ; Diseases Control Priorities in Developing Countries, 2006). Cependant, l'OMS précise également qu'il y a deux situations dans lesquelles un taux d'actualisation constant pourrait sous-estimer le futur : quand les effets de l'intervention commencent longtemps après sa mise en place

(comme dans le cas de la vaccination HPV et de l'hépatite B) ; ou quand ils s'observent très longtemps (éradication de la polio). Dans ces cas particuliers, une procédure d'actualisation non constante et décroissante dans le temps peut être appliquée. La HAS recommande, pour l'ensemble des situations, un taux d'actualisation de 4% avant 30 ans avec une décroissance jusqu'à 2% au-delà.

1.1.3.2.2.4 Le choix du type du modèle

Le choix du type de modèle est connu comme pouvant avoir un impact important sur l'évaluation du bénéfice global de la vaccination (World Health Organization, 2008 ; Brisson et al, 2003).

On peut distinguer deux familles principales de modèles : les modèles statiques et les modèles dynamiques. Dans un modèle statique les paramètres sont fixés à un instant t. Dans un modèle dynamique les variables utilisées vont dépendre du temps. Dans le cadre de la vaccination, ils vont notamment différer sur la manière dont ils prennent en compte la force d'infection, c'est-à-dire le taux auquel les individus susceptibles deviennent infectés. Dans les modèles statiques, ce taux est pris en compte comme un paramètre fixe, tandis que dans les modèle dynamiques il sera dépendant du temps et donc du nombre d'individus infectieux dans la population.

La vaccination de masse entraine une réduction du nombre d'individus infectieux dans la population. Dans le cas d'une modélisation dynamique, le taux auquel les individus susceptibles deviennent infectés diminuera au cours du temps, tandis que dans une modélisation de type statique ce taux demeurera inchangé. De ce fait, les modèles dynamiques capturent la possible apparition de l'immunité collective, tandis que les modèles statiques ne le font pas (Nokes et al, 1988 ; Edmunds et al, 1999 ; Brisson et al, 2003). Ce phénomène, lorsqu'il est atteint, augmente l'impact de la vaccination sur la réduction de l'incidence de la maladie et entraine une augmentation de l'âge à l'infection. Ce dernier point est observé car les individus susceptibles sont moins souvent en contact avec les individus infectieux et ont donc tendance à être infectés plus tardivement. Or, cela peut conduire à une augmentation de la morbidité et de la mortalité dans les cas où la sévérité de la maladie augmente avec l'âge à l'infection (la varicelle par exemple) et potentiellement avoir des conséquences sur le coût-efficacité de la vaccination (Brisson et al, 2003).

Afin de contourner les limites liées à la structure du modèle, il est donc préférable d'utiliser un modèle statique :

- Si l'immunité collective ne peut pas être atteinte. C'est le cas lorsque la vaccination n'est pas systématique mais concentrée sur une population cible, si le taux d'adhérence est faible, ou si le vaccin ne prévient pas la circulation du pathogène. Dans ces situations, le niveau de protection n'est pas suffisant pour parvenir à l'immunité collective et on peut alors négliger son impact dans le modèle.
- Si l'immunité collective n'entraîne pas d'effets négatifs (comme d'augmenter le fardeau de la maladie par l'accroissement de l'âge à l'infection) et que l'on souhaite déterminer le pire scénario, c'est-à-dire avoir une approche conservatrice vis-à-vis de l'absence de vaccination.

Dans ces cas-là, les modèles statiques et dynamiques donnent des résultats comparables (Edmunds et al, 1999), sinon les modèles dynamiques devraient être utilisés (World Health Organization, 2008 ; Brisson et al, 2003).

1.1.3.2.2.5 L'Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité dans l'évaluation des stratégies vaccinales est comparable à celle effectuées dans d'autres types d'études, à la différence qu'elle doit impérativement évaluer l'impact de la variation des paramètres clés de l'efficience d'une campagne d'immunisation. Donc au minimum, une analyse de sensibilité univariée doit être effectuée sur les paramètres suivants : le taux d'actualisation, l'« effectiveness », l'impact épidémiologique de la maladie (incluant le taux d'incidence, de mortalité, de morbidité et de séquelles), ainsi que le coût du vaccin.

1.2 Coût-efficacité et aide à la décision en matière de politique vaccinale en France

Cette partie, décrit les mécanismes de la prise de décision dans le cadre de la politique vaccinale en France et la place du critère d'efficience dans le processus de décision.

1.2.1 Le processus de décision

1.2.1.1 Le comité technique des vaccinations

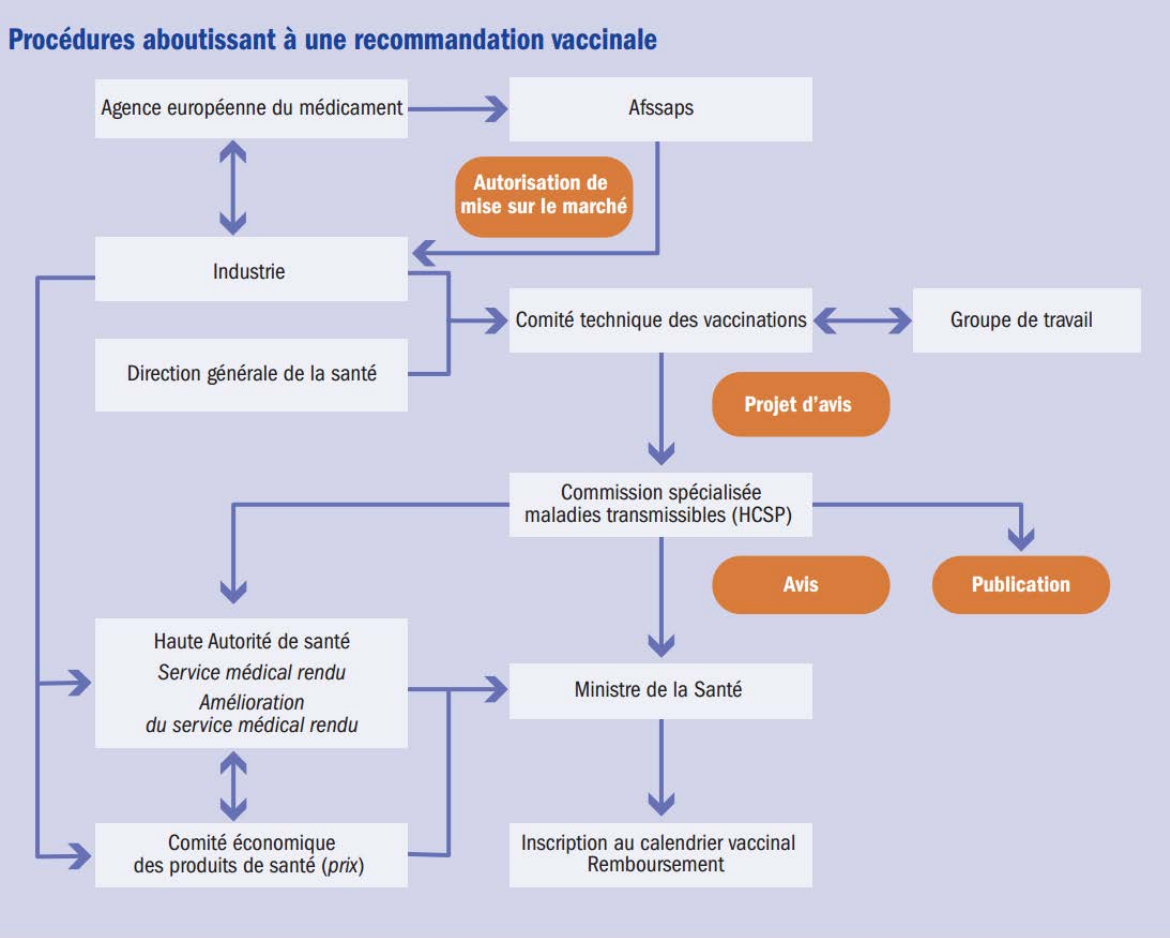
La procédure aboutissant à une recommandation vaccinale en France est illustrée Figure 2 (Floret, 2010). Selon les termes de la loi de santé publique de 2004, la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé (Legifrance.gouv.fr, 2011). Ses recommandations vaccinales s'appuient sur un comité d'expertise permanent du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) : le Comité Technique des Vaccinations (CTV).

Cet organe pivot dans la prise de décision vaccinale a pour mission de suivre et de documenter les évolutions et les perspectives en matière de vaccins, d'élaborer les stratégies vaccinales et de proposer des adaptations en matière de recommandation vaccinale pour la mise à jour du calendrier vaccinal (Legifrance.gouv.fr, 2007). Ce comité émet des avis sur des saisines émises par la Direction Générale de la Santé (DGS) ou sur des autosaisines sur des thèmes qu'il juge important de considérer. Le groupe de travail, formé autour de chaque saisine, comprend entre autres des médecins (infectiologue, pédiatre, médecin de santé publique), un sociologue, un immunologiste et un économiste de la santé. Ce groupe bénéficie de l'expertise de l'ANSM (sécurité des vaccins), de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé, l'INPES (politiques de promotion pour la santé) et l'InVS (expertise épidémiologique). Ces avis sont ensuite transmis pour validation à la Commission Spécialisée Maladies Transmissibles appartenant également au HCSP puis au ministère de la santé. Les avis du CTV peuvent ensuite déboucher sur :

- La recommandation ou non d'un vaccin, voir son inscription dans la liste des vaccins obligatoires ;
- La détermination des populations cibles (la généralisation ou vaccination des populations à risque) ;
- Le protocole vaccinal (âge de la vaccination, nombre de doses, périodicité des rappels) ;

- Le suivi épidémiologique de l'impact de la vaccination (Floret et al, 2010 ; Floret, 2010).

Figure 2 : Procédures aboutissant à une recommandation vaccinale



Source : Floret D. (2010). Procédures aboutissant à une recommandation vaccinale : rôle des différentes institutions, de l'AMM aux remboursements. Actualité et dossier en santé publique, Haut Conseil de la Santé Publique.
Afssaps : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (aujourd'hui appelée ANSM). HCSP : haut conseil de la santé Publique.

1.2.1.2 Le lien avec les autres structures

Suite à l'avis du HCSP, la firme détentrice de l'autorisation de mise sur le marché du vaccin dépose un dossier auprès de la HAS qui statue sur le service (ou l'amélioration du service) médical rendu. C'est un critère qui rentre notamment en ligne de compte dans la décision de remboursement par l'Assurance Maladie. Le comité Économique des Produits de Santé (CESP) évalue également le dossier de vaccin et intervient au niveau de la fixation de son prix avec la firme. La décision finale relève du ministre de la santé. En cas de recommandations du vaccin en question il est ajouté au calendrier vaccinal publié au Bulletin Officiel et son prix est fixé par un arrêté ministériel (Floret, 2010).

1.2.2 La place du critère d'efficience dans la prise de décision

Le CTV tient compte dans l'élaboration de ses avis des avancées technologiques des nouveaux vaccins, de l'évolution de l'épidémiologie des maladies. Il s'appuie également des recommandations internationales, du rapport bénéfice-risque de la vaccination et de l'organisation du système de soin et de prévention.

L'évaluation de l'efficience à travers des évaluations coût-efficacité et de modélisation est maintenant reconnue comme critère de jugement dans l'avis du CTV. Le comité a la possibilité de demander la réalisation d'évaluation médico-économiques, mais également de les réaliser (Legifrance.gouv.fr, 2007). Ces évaluations sont donc de plus en plus souvent prises en compte lors de la mise en place de recommandation vaccinale. Cela a été le cas pour la vaccination contre les HPV (Direction Générale de la Santé, 2007), de la vaccination par le vaccin conjugue contre le méningocoque de sérogroupe C (Comité technique des vaccinations, 2009) où des scénarios notamment sur le prix du vaccin avaient été évalué. Cela peut-être un moyen de négociation entre le gouvernement et l'industrie pharmaceutique (Floret et al, 2010). La vaccination systématique contre les rotavirus des nourrissons avait également fait l'objet d'une évaluation médico-économique en 2006, qui avait été mise à jour par la suite en 2010 (Comité technique des vaccinations, 2010). Le critère d'efficience a également été pris en compte plus récemment par le CTV lors de la l'évaluation de la vaccination contre le Zona avec le vaccin Zostavax® et de la vaccination contre les infections invasives à méningocoque avec le vaccin Bexsero® (Comité technique des vaccinations, 2013 ; Comité technique des vaccinations, 2013). L'approche actuelle, avec le nouveau décret de 2012, est d'évaluer le

coût-efficacité de la possible utilisation d'un vaccin à travers une ou plusieurs analyses, et ce de façon antérieure à la prise de décision (Legifrance.gouv.fr, 2012).

1.3 Les pathologies considérées

La vaccination systématique a été citée comme l'une des dix plus grandes réussites en santé publique du 20ème siècle (Centers for Disease Control and Prevention, 1999). Les programmes d'immunisation, notamment ceux de vaccination systématique pendant l'enfance, sont connus pour être très coût-efficaces en raison du nombre d'années de vie élevé qu'ils permettent de sauver. En effet, pour les 6 vaccins traditionnels (BCG, coqueluche, diphtérie, polio, rougeole et tétanos) l'ICER a été évalué à 15 à 25 $ par année de vie gagnée (World Health Organization, 2009).

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés au coût-efficacité de la vaccination contre trois pathologies infectieuses dans le contexte français : le tétanos, la rage et les infections à cytomégalovirus (CMV) pendant la grossesse. Les questions posées sont les suivantes :

1. Pour le tétanos, peut-on déterminer de manière plus efficiente l'immunité des personnes exposées à un risque pour pouvoir les vacciner de manière adéquate?
2. Pour la rage, compte tenu de la baisse de l'incidence de la maladie en France, faut-il continuer à vacciner en cas d'exposition à un risque faible ?
3. Pour le CMV, la vaccination permettrait-elle de réduire le fardeau des infections materno-fœtales. Si oui, quelle devrait être la population cible d'un vaccin ?

1.3.1 Tétanos

1.3.1.1 Contamination

Le tétanos est une toxi-infection aiguë causée par *Clostrium tetani*, un bacille anaérobie ubiquitaire, dont les spores se situent dans le sol, la poussière et les milieux extérieurs, particulièrement agricoles (Wells et al, 1983). Elle produit des spores très résistantes qui peuvent infecter l'homme à l'occasion d'une plaie cutanée et secréter alors la toxine responsable de la maladie tétanique.

1.3.1.2 Épidémiologie et prise en charge

1.3.1.2.1 Vaccination programmée

Le tétanos est l'une des 31 maladies à déclaration obligatoire en France (Institut de Veille Sanitaire, 2013). Cependant, avec 205 cas déclarés entre 2000 et 2012 et une incidence de 0,27 cas par million d'habitants, cette maladie est devenue rare au fil des années, grâce notamment au programme national de vaccination (Institut de Veille Sanitaire, 2013). En effet, en raison d'un taux de létalité relativement élevé (24% au cours de la dernière décennie), la vaccination obligatoire a été mise en place en France en 1952 (Service-Public.fr, 2013).

Basée sur un vaccin sous-unitaire constituée de l'anatoxine tétanique, elle comprend une primo-vaccination chez le nouveau-né (à 2, 4 et 11 mois), et nécessite l'administration de rappels à l'adolescence (à 6 et 12 ans) et à l'âge adulte (à 25, 45 et 65 ans et tous les 10 ans après) (Comité technique des vaccinations et al, 2012). Un effet cohorte s'observe actuellement, avec les enfants et les jeunes adultes dotés d'une immunité antitétanique presque totale, et une proportion importante de personnes non protégées parmi les français âgés nés avant la mise en place de la vaccination obligatoire (Tiv et al, 2010). Si bien qu'entre 2000 et 2012, 173 cas de tétanos ont été déclarée en France chez les individus de 70 ans et plus, contre 32 chez les moins de 70 ans (Institut de Veille Sanitaire, 2013).

1.3.1.2.2 Vaccination d'urgence

En raison du mode de contamination de la bactérie responsable du tétanos, les patients se présentant aux urgences avec une plaie sont traités pour leur blessure (décontamination, administration d'antibiotique et parage de la plaie…). Un interrogatoire visant à déterminer la date de leur dernier rappel antitétanique est également réalisée, afin de savoir s'ils étaient protégés au moment de la potentielle contamination. Les patients identifiés comme non à jour dans leur vaccination reçoivent une Prophylaxie Post-Exposition (PPE) associant des immunoglobulines antitétaniques et la mise à jour de leur vaccination (Haut Conseil de Santé Publique, 2013).

1.3.1.3 Aspect économique

Cependant, des études ont montré que cet interrogatoire entrainait une administration excessive de PPE en raison de sa faible sensibilité et spécificité causées par un biais de mémoire des patients et l'absence de carnet de vaccination fiable et mis à jour lors de la consultation (Elkharrat et al, 2010 ; Elkharrat et al, 1999). Or, la PPE administrée aux

urgences est très onéreuse en raison notamment du prix des immunoglobulines antitétaniques administrées dans le cas de plaies tétanigènes (Colombet et al, 2005).

1.3.1.4 Tétanos Quick Stick

Des tests de diagnostic rapide notamment les Tétanos Quick Sticks® (TQS Ingen, France) sont sur le marché depuis le début des années 2000 (Haute Autorité de Santé, 2009). Ils reposent sur le principe d'immunochromatographie et mesurent le taux d'anticorps antitétanique dans le sérum. Pouvant être effectués « au lit du patient », ils donnent une réponse en 10 minutes et permettent d'avoir un diagnostic même dans les cas où le patient est dans l'incapacité de renseigner les professionnels de santé (coma, état d'ébriété). De plus, ils permettent d'éviter le biais de mémoire. Cependant, ces tests représentent un coût supplémentaire par rapport à l'interrogatoire (Lesimple et al, 2005). La HAS et HCSP s'interroge sur leur coût-efficacité, avant de statuer sur leur intégration aux recommandations nationales (Haut Conseil de Santé Publique, 2013).

1.3.1.5 Hypothèse d'étude

Notre hypothèse d'étude était que l'utilisation de ces tests de diagnostic rapide pourrait :

- Améliorer la prise en charge aux urgences en optimisant l'identification des patients nécessitant une PPE ;
- Réduire les coûts en évitant les injections inutiles aux urgences.

1.3.2 Rage

1.3.2.1 Contexte de la rage en France

La rage est une zoonose 100% létale une fois les symptômes apparus (Wilde et al, 2008). Causée par le Lyssavirus de la famille des Rhabdoviridae, cette maladie provoque alors une encéphalite chez les animaux homothermes suite à la propagation du virus via le système nerveux périphérique. Le virus peut être transmis des animaux à l'homme via un contact avec la salive d'un animal contaminé, généralement au cours d'une morsure (World Health Organization, 2014). Selon l'OMS, la rage est présente dans plus de 150 pays et plus de 55 000 personnes décèdent chaque année de cette maladie, majoritairement en Asie et en Afrique (World Health Organization, 2014).

En France, le dernier cas humain autochtone a été observé en 1924 et depuis 20 cas contractés à l'étranger entre 1970 et 2005 ont été répertoriés par l'InVS (Institut de veille sanitaire, 2009).

1.3.2.2 Prise en charge de la rage

Depuis l'antiquité, où ces symptômes sont décrits jusqu'à l'arrivée de la vaccination, aucun traitement efficace contre cette maladie n'a été identifié. C'est seulement en 1885 que le premier vaccin antirabique à usage canin est obtenu. Le vaccin antirabique à usage humain est un vaccin de type inactivé (Institut Pasteur, 2014).

1.3.2.2.1 Vaccination pré-exposition

La vaccination rabique avant exposition comprend trois injections de vaccin aux jours 0, 7 et 21 ou 28, avec un rappel un an plus tard, puis tous les cinq ans. Elle est indiquée chez les personnes dont le risque d'exposition au virus de la rage est élevé (le personnel de laboratoire en contact avec le virus, les personnes en contact fréquent avec les animaux ou bien résidant ou voyageant en zone d'enzootie) (Comité technique des vaccinations, 2012).

1.3.2.2.2 *Vaccination post-exposition*

L'OMS recommande, dans les territoires à risque de rage, d'administrer une PPE suite à une exposition à un animal suspect de rage ou non observable ; c'est-à-dire pour lequel il n'est pas possible de faire un diagnostic en laboratoire pour confirmer ou exclure la contamination de la rage. Elle est composée de vaccin et d'immunoglobulines antirabiques et est administrée en fonction de la gravité d'exposition. La PPE est suspendue si le chien est retrouvé et diagnostiqué comme indemne de rage (World Health Organization, 2014).

La vaccination, la surveillance épidémiologique par le Centre National de Référence pour la rage et les actions de prévention sur les animaux sauvages et domestiques ont entrainé une réduction drastique de l'incidence rabique. On observe donc l'éradication de la rage humaine autochtone en France, bien que des problèmes d'importation en provenance des DOM TOM et du Maghreb soient déclarés (Gautret et al, 2011 ; Ribadeau-Dumas et al, 2013).

La France Métropolitaine a de ce fait été déclarée en 2001 libre de rage des mammifères non volants par l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (l'OIE) (Haut Conseil de Santé Publique, 2013).

Cependant, pour l'OMS, la France est toujours considérée comme un territoire à faible risque, car pour être classé comme pays sans risque rabique, il faudrait également que le pays soit libre de rage des chauves-souris. Elle préconise donc, pour la France métropolitaine, l'administration d'une PPE en cas d'exposition à un chien non observable en France malgré la déclaration de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (World Health Organization, 2011 ; World Health Organization, 2014).

En l'absence de recommandations nationales claires et spécifiques au contexte d'éradication en France Métropolitaine, on observe une grande hétérogénéité des pratiques. En effet, selon l'Institut Pasteur, 30% des professionnels de santé n'administrent pas de PPE dans le cas spécifique des chiens non observables, tandis que d'autres praticiens, suivent le principe de précaution de l'OMS et prescrivent une PPE (Institut Pasteur, 2009).

1.3.2.3 Aspect économique

Le traitement et la prise en charge des patients ayant été exposés à un chien non observable sont coûteux. En effet, rares sont les cas où le chien est retrouvé et le traitement interrompu. De ce fait, l'intégralité du traitement prophylactique (vaccin et immunoglobulines antirabiques) est dans 77% des cas administré en totalité et son coût s'ajoute à celui de la consultation au centre antirabique (Institut Pasteur, 2009). Si bien qu'un faible nombre de patients présentant un risque rabique très limité (4 chiens enragés pour 1 milliard en France) entraine un coût élevé dans un contexte où les ressources budgétaires de santé sont limitées (Ribadeau-Dumas et al, 2012).

1.3.2.4 Hypothèse d'étude

Notre hypothèse d'étude était donc que dans le contexte actuel d'éradication de la rage en France métropolitaine, la prise en charge des patients exposés à un chien non observable n'est peut-être pas la plus efficiente.

1.3.3 Infections materno-fœtales à CMV

1.3.3.1 Infections à CMV

Le CMV humain est un virus de la famille des *herpesviridae.* Il peut entraîner une infection chez l'homme à l'occasion d'une primo-infection (l'individu séronégatif n'a jamais été immunisé contre le virus) ou d'une infection secondaire (dans le cas de la réactivation du virus déjà présent dans l'organisme ou une réinfection par une nouvelle souche du virus).

L'infection par le CMV est généralement bénigne (similaire à un syndrome grippal ou à une mononucléose) ou sans symptôme chez les personnes immunocompétentes (Oill et al, 1977). En revanche, chez les personnes immunodéficientes tels que les individus infectés par le VIH ou les receveurs de greffes d'organes, le pronostic vital peut-être engagé (Rubin, 2001 ; Sabin et al, 1995 ; Freeman, 2009).

Une primo-infection chez les femmes enceintes peut être transmise au fœtus dans 30% des cas (Picone et al, 2013). L'infection congénitale est alors symptomatique à la naissance dans 10 à 15% des cas dont la majorité conserve des séquelles incluant un retard mental et des déficiences visuelles ou auditives (Fowler et al, 2006 ; Boppana et al, 1992 ; Boppana et al, 1999 ; Stagno et al, 1986 ; Dollard et al, 2007).

En France, comme dans la plupart des pays industrialisés, environ 50% des femmes enceintes sont séronégatives au début de leur grossesse et donc susceptibles d'être infectées par le virus pendant cette période au cours de laquelle leur système immunitaire est affaibli (Gratacap-Cavallier et al, 1998 ; Gouarin et al, 2001).

1.3.3.2 Prise en charge du CMV au cours de la grossesse

1.3.3.2.1 Prévention

En France, la HAS a statué en 2004 que le dépistage systématique du statut infectieux en début de grossesse n'était pas recommandé (Haute Autorité de Santé, 2004) en avançant que :

- L'histoire naturelle de la maladie et les données épidémiologiques de l'infection congénitale à CMV sont incomplètes ;
- Les interventions possibles suite à un diagnostic de primo-infection sont limitées (interruption en cas d'anomalies graves ou surveillance échographique quand la grossesse est poursuivie).

Le rapport préconisait, à défaut de dépister, d'informer sur les infections à CMV et de proposer des mesures de préventions primaires. Elles correspondent à des mesures d'hygiène chez les femmes enceintes entourées de jeunes enfants, notamment le personnel de crèche et le personnel hospitalier. Ces précautions incluent le lavage des mains, la manipulation prudente des objets potentiellement infectés (couverts, tétines, jouets…). Elle conseillent également d'éviter le contact avec les fluides corporels des enfants infectés (urines, salives, larmes et sécrétions nasales) (Haute Autorité de Santé, 2004 ; Centers for Disease Control and Prevention, 2013). Une étude française a montré l'efficacité de ces mesures de prévention

dans la réduction de l'incidence des primo-infections maternelles (jusqu'à 45% de réduction selon (Picone et al, 2009)).

Par ailleurs, il a été décrit que le virus et ses conséquences cliniques étaient assez mal connus des obstétriciens et des sages-femmes ; il est donc possible que ces mesures de prévention soient rarement dispensées (Cordier et al, 2012 ; Cordier et al, 2012).

De façon paradoxale, et bien que cela ne soit pas recommandé, certains médecins effectuent pourtant des sérodiagnostics CMV systématiquement ou lors de signes d'appels d'une primo-infection.

1.3.3.2.2 Traitements curatifs

Les immunoglobulines hyper-immunes semblent avoir un effet prometteur sur la diminution du risque de transmission fœtale et de survenue de formes néonatales symptomatiques en cas de primo-infection à CMV pendant la grossesse (CinicalTrials.gov, 2013), passive immunisation (Nigro et al, 2005). Des traitements antiviraux sont évalués et certains d'entre eux sont déjà administrés en France (Jacquemard et al, 2007). C'est le cas du traitement maternel par le valaciclovir et des nouveau-nés par le ganciclovir.

Un candidat-vaccin sous unitaire recombinant a été évalué dans un essai clinique de phase 2a (Pass et al, 2009). Les résultats ont montré la réduction de l'incidence des primo-infections chez des femmes vaccinées après leur premier enfant. D'autres candidats-vaccins sont également en cours d'évaluation notamment chez les adolescentes (ClinicalTrail.gov, 2014).

1.3.3.3 Impact économique des infections à CMV

Le fardeau économique des infections à CMV n'a pas été formellement évalué en France. Dans d'autres pays comme l'Allemagne ou les États-Unis, il correspond à plusieurs centaines de milliers d'euros par enfant infecté durant la grossesse (Centers for Disease Control and Prevention, 2004). Il comprend le poids économique des séquelles à long terme tels que la perte de productivité et le besoin de structures adaptées. Il inclut également le coût de la prise en charge obstétricale une fois la primo-infection diagnostiquée (la surveillance échographique mensuelle, les examens diagnostiques et pronostiques, l'interruption médicale de grossesse, etc..), et des traitements actuellement administrés. En plus de la morbidité associée à ces infections, la qualité de vie de la mère lors d'une grossesse à risque et de l'enfant s'il conserve des séquelles est fortement impactée.

Cependant, la mise en place d'un programme vaccinal contre les infections à CMV, qu'elle soit systématique ou non, représenterait un engagement financier à long terme.

1.3.3.4 Hypothèse d'étude

Notre hypothèse d'étude était que la mise en place d'un programme de vaccination contre les infections à CMV en France :

- Pourrait avoir effet bénéfique dans la réduction du fardeau de la maladie par rapport à l'absence de de vaccination ;
- Est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie.

De ce fait, sa potentielle introduction au calendrier des vaccinations devrait se faire avec une évaluation prospective de son efficience.

1.4 Objectifs de la thèse

Cette thèse évalue le coût-efficacité de la vaccination au travers de 3 exemples :

1) La vaccination post-exposition conditionnelle au dépistage de l'immunité, avec l'exemple du tétanos ;

2) La vaccination post-exposition conditionnelle à la gravité de l'exposition en contexte d'éradication, avec l'exemple de la rage ;

3) La vaccination préventive avant la fenêtre critique compte tenu de la disponibilité des résultats d'un nouveau candidat-vaccin, avec l'exemple des infections materno-foetales à CMV.

En mai 2013, les délais entre les rappels vaccinaux antitétaniques pour les moins de 65 ans ont été allongés. De plus la PPE des patients présentant des plaies aux urgences a été allégée, en se basant sur le rationnel que la majeure partie de la population est immunisée contre la maladie (Haut Conseil de Santé Publique, 2013). Le HCSP et la HAS statuent actuellement sur la nécessité d'intégrer l'utilisation des tests de diagnostic rapide à ces nouvelles recommandations nationales, afin d'améliorer l'efficience de la PPE. Nous avons donc évalué le coût efficacité de la vaccination antitétanique aux urgences lorsqu'elle est conditionnelle au dépistage de l'immunité tétanique avec les Tétanos Quicks Sticks. Les résultats de cette étude sont présentés dans la partie **Coût et efficacité de l'utilisation des tests de diagnostic rapide dans la détermination de l'immunité antitétanique chez les patients se présentant aux urgences pour une plaie en France.**

Dans le contexte français d'éradication de la rage et en l'absence de recommandations nationales quelle est l'efficience des diverses pratiques des médecins français ? Compte-tenu du faible niveau de risque de la maladie, de nouvelles stratégies plus en adéquation avec le profil épidémiologique du pays ne seraient-elles pas plus pertinentes ? C'est ce que nous avons cherché à étudier dans la partie **Coût-efficacité des stratégies d'administration de prophylaxie post-exposition contre la rage suite à une exposition à un chien en France Métropolitaine.**

Avec la perspective d'un potentiel nouveau vaccin contre les infections à CMV se pose la question de sa pertinence et de son efficience dans le contexte français.

Nous avons donc cherché à mesurer l'étendue de la population à risque d'infection et à identifier les facteurs de risque de leur susceptibilité au virus au sein d'une cohorte parisienne de femmes enceintes. Les résultats de cette étude épidémiologique ont été publiés dans le journal *Plos One* et sont exposés dans la partie intitulée **Facteurs prédictifs du cytomégalovirus au sein de la cohorte Coflupreg.**

Dans les recommandations de bonnes pratiques des évaluations médico-économiques, il est souligné qu'il est primordial de définir avec soin le comparateur de la nouvelle intervention vaccinale. Les pratiques professionnelles suite à une primo-infection maternelle pendant la grossesse ont donc été évaluées en France. Les résultats de cette étude sont présentés dans la partie **Enquête des pratiques professionnelles faisant suite au diagnostic d'une primo-infection à cytomégalovirus pendant la grossesse en France**

Enfin, la possible introduction d'un nouveau candidat-vaccin dans le calendrier vaccinal français est susceptible de représenter un coût financier majeur. Il est intéressant, avant sa possible disponibilité sur le marché, d'évaluer l'efficience de plusieurs stratégies d'administration du vaccin, en particulier en fonction de différentes populations cibles. Dans le but de fournir un outil d'aide à la décision aux autorités de santé, nous avons étudié l'efficience de plusieurs politiques de vaccination préventive contre les infections à CMV. Les résultats préliminaires de cette étude sont présentés dans la partie **Coût-efficacité de stratégies vaccinales contre les infections à CMV chez les femmes vivant en France.**

2 Efficacité et coût de l'utilisation des tests de diagnostic rapide dans la détermination de l'immunité antitétanique chez les patients se présentant aux urgences pour une plaie en France

2.1 Résumé

Dans le contexte français, où des programmes de vaccination obligatoire assurent un haut niveau d'immunité de la population contre la majeure partie des infections graves évitables, quel est le coût-efficacité de la vaccination post-exposition en contexte d'urgence ? Ne peut-il pas être amélioré par l'introduction d'une méthode diagnostique de l'immunité plus fiable ?

C'est ce que nous avons cherché à évaluer dans le cas du tétanos. Nous avons pris l'exemple de la prévention de cette pathologie aux urgences où un nombre important de patient reçoit, probablement par excès, une PPE. Nous avons évalué le coût et le coût-efficacité de nouveaux tests de diagnostic rapides de l'immunité antitétanique.

En France, le tétanos est une maladie rare en raison d'un taux de séroprévalence élevée (95% chez les plus de 18 ans) grâce à la vaccination systématique pendant l'enfance. Chaque année, près de 2 millions de patients se présentent avec une plaie aux urgences. Bien qu'une forte proportion d'entre eux soit protégée contre la maladie, ils reçoivent fréquemment des injections d'immunoglobulines antitétaniques et des rappels vaccinaux inutiles. Cela s'observe en raison du manque de sensibilité de l'interrogatoire sur les antécédents vaccinaux, qui les classe à tort, comme non immunisés.

L'objectif de cette étude était de comparer cette pratique actuelle à une PPE conditionnelle au résultat d'un test rapide de l'immunité antitétanique, qui est décrit dans la littérature comme étant plus fiable que l'interrogatoire, mais aussi plus coûteux.

Pour ce faire, un modèle statique de type arbre de décision retraçant la prise en charge clinique des blessés aux urgences a été construit. Pour une bonne compréhension des pratiques cliniques aux urgences, la structure a été discutée puis validée par un groupe de travail. Celui-ci était composé d'un réanimateur (Dr J. Poissy, CHR de Lille), d'un chef de service des urgences (Pr E. Casalino, hôpital Bichat) et d'une infectiologue (Pr S. Matheron, hôpital

Bichat). Nous avons également collaboré avec un économiste de la santé (Dr M. Schwarzinger, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale).

Le modèle retrace la trajectoire d'une cohorte des 1 658 000 patients adultes se présentant aux urgences avec une plaie au cours de l'année 2012. Il inclut le diagnostic de l'immunité antitétanique selon les deux méthodes diagnostiques : l'interrogatoire et Tétanos Quick Sticks. Il comprend également l'administration de la PPE conditionnellement à leur résultat, et la simulation du devenir des patients avec chaque stratégie. L'incidence du tétanos a été calculée chez les personnes non protégées et non identifiées comme telles, et les conséquences de la maladie (décès, séquelles) ont été modélisées. Une revue de la littérature a été effectuée pour obtenir les paramètres du modèle ainsi que leur gamme de valeurs plausibles. Le modèle a été développé et analysé avec le logiciel TreeAge Pro 2012 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA).

Pour les deux stratégies, les indicateurs de résultats étaient le nombre de cas de tétanos, d'injections de vaccins et d'immunoglobulines, ainsi que la survie. Les coûts de chaque stratégie comprenaient l'ensemble des coûts annuels et différentiels entre les deux stratégies comparées : le coût de la méthode diagnostique, de la prophylaxie et les coûts hospitaliers liés à la maladie tétanique lorsqu'elle survenait.

Les résultats montrent que les tests rapides ont un très faible impact sur l'amélioration de l'efficacité du diagnostic de l'immunité en raison de la très faible incidence du tétanos. Par contre, leur impact économique est majeur avec une diminution des coûts annuels de 2 203 000€ par rapport à l'interrogatoire sur notre population d'étude. Ces économies sont dues à une diminution de 42% des injections d'immunoprophylaxie lorsque les tests sont utilisés, grâce à une meilleure sensibilité pour détecter les patients immunisés.

Les analyses en sous-populations stratifiées sur des facteurs prédictifs du niveau d'immunité (âge et type de blessure) ont montré que le test permet de faire des économies uniquement chez les personnes à risque, avec environ 3 939 000€ économisés par an chez les 513 000 patients avec des plaies tétanigènes, et 247 000€ chez les 275 000 patients de 65 ans et plus. En effet, pour ces patients, la PPE comprend des immunoglobulines antitétaniques en plus du vaccin et le coût du test est dans ce cas totalement compensé par la réduction des coûts liés à la prophylaxie onéreuse. Ce n'est en revanche pas observé chez les patients à faible risque comme les 1 145 000 patients à plaies non-tétanigènes qui ne reçoivent pas

d'immunoglobulines, et pour qui l'utilisation des tests n'apparait pas coût-efficace (5 292 000€ par année de vie gagnée > 3×PIB par habitant ≈ 90 000€ en France). Des scénarios alternatifs évalués en analyse de sensibilité ont révélé que lorsqu'une prophylaxie moins chère était administrée (vaccin monovalent et immunoglobuline équines), les tests n'était plus coût-efficaces pour l'ensemble de la cohorte. L'analyse de sensibilité probabiliste est présentée en annexe de la thèse.

Cette étude a permis de montrer que l'efficience de la PPE contre le tétanos chez les personnes à risque auxquelles on administre une prophylaxie coûteuse peut être améliorée par l'utilisation des tests de diagnostic rapide. Ces résultats pourraient être pris en compte par les politiques de santé lors de l'établissement de nouvelles recommandations nationales.

Ce travail a été présenté en communication affichée aux 13èmes Journées Nationales d'Infectiologie, Tours, France, Juin 2012 ; au 14th Biennial Society for Medical Decision (SMDM), Oslo, Norvège, Juin 2012 ; et à la 7ème Conférence Francophone d'Épidémiologie Clinique (EPICLIN), Paris, France, Mai 2013, pour lequel il a obtenu le Prix du meilleur poster.
Ce travail a fait l'objet d'un rapport pour la HAS intitulé : « Utilisation des Tétanos Quick Sticks pour la détection de l'immunité antitétanique des patients adultes se présentant aux urgences pour une plaie tétanigène en France : une étude de minimisation des coûts. » Cette étude est sous presse dans le journal *BMC Infectious Diseases.*

2.2 Article 1 (Sous presse, BMC Infectious Diseases)

Effectiveness and Cost of Quick Diagnostic Tests to Determine Tetanus Immunity in Patients with a Wound in French Emergency Departments

Dieynaba S N'Diaye[1,2§], Michaël Schwarzinger[1], Dorothée Obach[1], Julien Poissy[3], Sophie Matheron[4], Enrique Casalino[5], Yazdan Yazdanpanah[1,4]

[1]IAME, UMR 1137, INSERM, F-75018 Paris, France; Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75018 Paris, France

[2]UPMC Univ Paris 06, ED393, F-75005, Paris, France

[3]Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, Service d'Urgence Respiratoire, Réanimation Médicale et Médecine Hyperbare, Université de Lille II, Lille, France

[4]AP-HP, Hôpital Bichat, Service de Maladies Infectieuses, F-75018 Paris, France

[5]AP-HP, Hôpital Bichat, Service des Urgences, F-75018 Paris, France

[§]Corresponding author

Email addresses:

DSN: ndiayedieynaba@hotmail.fr

MS: michael.schwarzinger@inserm.fr

DO: dorothee.obach@inserm.fr

JP: julien_poissy@hotmail.fr

SM: sophie.matheron@bch.aphp.fr

EC: enrique.casalino@bch.aphp.fr

YY: yazdan.yazdanpanah@bch.aphp.fr

Abstract

Background

Tétanos Quick Stick® (TQS) allows screening of tetanus immunity screening for wounded patients in emergency departments (EDs), but represents additional costs compared with a medical interview on vaccination history. The study objective was to assess the effectiveness and cost of the TQS in French EDs.

Methods

We performed a model-based analysis that simulates screening of tetanus immunity and risk of tetanus occurrence based on prophylaxis administration. based on prophylaxis administration. Strategies compared were: **i)** diagnosis of tetanus immunity by "TQS"; **ii) "**Medical Interview" (current practice). The study population was 1,658,000 French adults seeking ED care for a wound in 2012. Model parameters were estimated based on French national surveillance data, and published literature. Outcome measures were number of tetanus cases, life years gained and costs (2012 €), from a societal perspective.

Results

Use of TQS had negligible impact on health outcomes (0.02 tetanus cases/year in France vs. 0.41 for "Medical Interview"), but resulted in a decrease in annual costs of €2,203,000 (-42%). Base case and sub-group analysis showed that with the same effectiveness, the average cost per patient was: €13 with "Medical Interview" vs. €11.7 with TQS for the overall cohort; €28.9 with "Medical Interview" vs. €21 with "TQS" for tetanus-prone wounds; €15 with "Medical Interview" vs. €14.1 with "TQS" for patients aged ≥65 years; and €6.2 with "Medical Interview" vs. €7.8 with "TQS" for non-tetanus-prone wounds.

Conclusions

Use of TQS is as effective and less costly than "Medical Interview" when applied in ED to wounded patients with tetanus-prone wounds or aged ≥65 years. However, it is more expensive in patients with non-tetanus-prone wounds.

Key words

Tetanus immunity, Diagnostic tests; Cost-effectiveness, Emergency department

Background

In high-income countries, thanks to systematic immunization campaigns and prophylaxis strategies, tetanus is a rare disease. In France, the annual incidence rate of tetanus for the period 2000-2012 is estimated to be 0.27 cases per million inhabitants [1].

Alongside universal vaccination, unscheduled tetanus prophylaxis is administered to patients with a wound depending on its severity and the patient's vaccination status (Table 1) [2, 3]. Currently, in emergency departments (EDs), healthcare workers assess tetanus immunization status by asking for the patient's vaccination card or through a medical interview retracing the patient's vaccination history. However, patients rarely bring their vaccination cards, and multiple studies have shown that medical interviews lack accuracy [4-8]. For example, Colombet et al. reported that the sensitivity and specificity of this practice was 62% and 79%, respectively [5].

Immunization status, as defined by serum tetanus antitoxin level, can now be more accurately determined through rapid testing using immunochromatographic methods. Colombet et al. recently showed that one of these tests, the Tétanos Quick Stick® (TQS; Ingen, France), was associated with a higher sensitivity and specificity than medical interview for immunization status determination [5]. However, such tests are associated with higher costs than the medical interview. The estimated unit cost of a test is €4.7[9].

The objective of this study was, in the current context of implemented guidelines, to assess using a model-based analysis, in French patients presenting to the ED with wounds, the effectiveness, costs and cost-effectiveness of rapid tests and in particular TQS for tetanus immunization status determination vs. current practice based on the medical interview.

Methods

Analytic overview

We developed a decision-tree model that simulates the trajectory of a cohort of adult patients seeking care in EDs for a wound during the year 2012 in France. Each patient's trajectory incorporates wound type, tetanus immunization status diagnosis, administration of

unscheduled tetanus prophylaxis according to immunization status, and the risk for tetanus and related survival with or without sequelae (Figure 1). Several parameters used in the model (immunization status, unscheduled vaccination guidelines, tetanus incidence) vary with age; we therefore stratified our adult study population into two age groups: 18-64 years old and ≥65 years. Since tetanus incidence and prophylaxis guidelines differ according to the type of wound, we also stratified the study population into patients with and without tetanus-prone wounds. The model was developed and analyzed using TreeAge Pro 2012 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA).

Strategies

Two strategies to diagnose the tetanus immunization status were compared and applied each on the entire hypothetical cohort of patients considered in the analysis.

(i) "Medical Interview" strategy (current practice)

The "Medical Interview" is illustrated in Figure 1. Patients were first asked whether they had their vaccination card. If they did, this card showed whether their last booster was up to date or not. If they did not, they are asked about their tetanus vaccination history in a medical interview. If they reported "No or unknown complete primary vaccination", based on French guidelines, they were given a booster and a human tetanus immunoglobulin (TIG) injection in the case of tetanus-prone wounds, and only a booster in the case of no tetanus-prone wounds. If the patients asserted having received a "complete primary vaccination", they were asked if their boosters were up to date. Those replying yes received no prophylaxis; those replying no received a booster and a TIG injection in the case of tetanus-prone wounds and only a booster in the case of no tetanus-prone wounds.

(ii) "TQS" strategy

The "TQS" strategy is illustrated in Figure 1. As in the "Medical Interview" strategy, patients were first asked about their vaccination card. Patients without a vaccination card were systematically screened with a TQS. A positive test classified the patient as immune (i.e. with serum anti-tetanus antibody above 0.1 IU/mL of blood) [2]. Immune patients received no prophylaxis. A negative test classified the patient as non-immune (i.e. serum anti-tetanus

antibody under the protective threshold). Non-immune patients received unscheduled tetanus prophylaxis like patients in the "Medical Interview" strategy.

Outcomes

Based on this model, we estimated for each strategy the proportion of patients correctly and incorrectly diagnosed, the number of tetanus cases per year, and the cohort's life expectancy. We also assessed overall costs in order to calculate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the "TQS" strategy compared with current practice [10]. Since wound type determines ED care and has an impact on tetanus risk, we conducted a sub-analysis on tetanus-prone and non-tetanus-prone wounds. Because patients aged ≥65 years are less immune against tetanus, we also conducted a specific analysis in this population [11].

Key assumptions

Key simplifying assumptions in this model included the following:

1) If patients came to the ED with a vaccination card, the health care professional considered the card as written evidence of the patient's true immunization status.
2) We considered that patients who were not immune and who received appropriate tetanus prophylaxis would not develop tetanus.

Data and sources

Model input and parameters were mainly estimated using national observational data and, when not available, through an extensive review of the international literature (Table 2).

Our study population was an annual cohort of wounded adults seeking care in an ED. These correspond to 13% of the 12.7 million adults annually seeking care in French EDs, 16.6% of whom were aged ≥65 years, and 70.3% were male [5, 8, 12, 13]. Children were not considered in this analysis because data on TQS and medical interview performance are lacking in this population. Based on Colombet et al data, 31% of the patients had a tetanus-prone-wound [5].

aged 18-64 years was estimated to be 94.6% based on ELISA test results in the Colombet et al. study (see Technichal Appendix) [5]. Seroprevalence in patients aged ≥65 years was

estimated at 76.6% using data from a study of vaccination coverage in this population by the Institut de Veille Sanitaire, which is the French Institute for Public Health Surveillance.

The probability of having a vaccination card when coming to the ED was estimated at 12% [5]. The performances of the two screening strategies in defining the immunization status of patients were estimated using the findings of Colombet et al [5]. The sensitivity and specificity of TQS testing of blood samples in ED conditions were estimated to be 69% and 98%, respectively [5]. Based on the same data, medical interview sensitivity and specificity were estimated at 62% and 79%, respectively.

Tetanus incidence was estimated based on age, the type of wound, and the administration or not of unscheduled tetanus prophylaxis. Tetanus incidence rates were calculated by age group and type of wound based on national observational data between 2000 and 2011 (see Technical Appendix).

Specific tetanus incidence rates obtained were: for patients between 18-64 years, 0.3 and 1.6 cases per million for non-tetanus-prone and tetanus-prone wounds respectively; and 8.8 and 41 cases per million for patients aged ≥65 years (see Technical appendix).In patients in whom tetanus occurred, we considered that the probability of being hospitalized was 1. Mortality and the probability of long-term sequelae were estimated using data on the surveillance of tetanus from the French Institut de Veille Sanitaire [14-17].

Costs

The estimated cost of the TQS was €4.7 according to Lesimple et al [9]. No TQS administration cost was considered, assuming that costs associated with the working time spent performing the test would be roughly equal to the time needed to conduct the medical interview. Treatment costs included trivalent booster vaccine (Revaxis®, Sanofi Pasteur MSD: €10) and TIG (Gammatetanos®, Laboratoire LFB Biomédicaments: €34.9) and were obtained from the Vidal (French equivalent of the Physicians' Desk Reference), an online database of information on healthcare products [18]. The cost of a tetanus case was estimated using national hospitalization statistics (=€209,000) [19]. Costs related to tetanus sequelae were assessed by taking into account stays in the follow-up care and rehabilitation departments also using national hospitalization statistics and were estimated at €5,390 [19].Outpatient costs

related to tetanus cases were not included since in this analysis they were considered to be negligible when compared to hospitalization costs. In cost calculations, we adopted a societal perspective. We only included direct and differential medical costs between the strategies compared which were all supported by the French Health Insurance (in 2012 euros). The tetanus incidence is very low in France and the study perspective was fixed at one year [1]. Consequently, productivity cost were considered as negligible and not included. Since the study does not include human material or human data, because only published data from a literature review were used, the approval of an ethics committee was not needed.

Sensitivity analysis

patient's age, one-way sensitivity analyses were performed for all probabilities and costs, to evaluate the robustness of our results and to explore the impact that parameter uncertainties. In those analyses, we used estimates for input variables found in the medical literature but not used in the base case analysis. When input variables were only from one study, a plausible range of values was built based on assumptions. For the parameters identified in the one-way sensitivity analysis as having a high impact on results, a threshold analysis was performed to determine at which values outside plausible ranges the choice of optimal strategy could be changed. We also considered and explored several scenarios in our sensitivity analysis. We considered cases where a monovalent vaccine or equine immunoglobulins were administered (see Technical Appendix).

Results

Under current practice, our model predicted approximately one tetanus case per year among those who sought medical care in the ED for a wound. This correlated well with the observed number of tetanus cases per year in France caused by wound infection and that would have led to an ED consultation [14-17].

Base-case analysis

In the present context, for 1,658,000 patients presenting at the ED with wounds, the use of the "TQS" strategy resulted in 0.02 tetanus cases per year compared with 0.41 cases per year for "Medical Interview" (Table 3). The number of tetanus cases with each strategy was thus low

and comparable. We will therefore only focus on costs and consider that the current analysis is a cost-minimization rather than a cost-effectiveness analysis.

The overall "TQS" strategy was less costly than "Medical Interview": €19,361,000 compared with €21,564,000. Increased costs incurred by TQS use (€6,866,000) were offset by reduction of unnecessary prophylaxis (€8,988,000): 42% decreases in booster shots and TIG doses. The average cost per patient was: €13 with "Medical Interview" vs. €11.7 with "TQS" for the overall cohort.

Sub-analysis results

Use ofThe two sub-groups where the TQS use generated the greatest savings were the tetanus-prone wounds (€3,939,000) and the 18-64 years old patients (€1,956,000). For patients aged ≥65 years, use of TQS also decreased overall costs, but to a lesser extent (€247,000). However, for the non-tetanus-prone wounds cohort, the "TQS" strategy cost more than "Medical Interview" while being more effective. The transition from current practice to the "TQS" strategy however cost €5,292,000/life years gained (LYG). The average cost per patient with "Medical interview" vs. "TQS" was: €6.2" vs. €7.8 for non-tetanus-prone wounds; €28.9 vs. €21 for tetanus-prone wounds; €126.1 vs. €112 for patients between 18-64 years of age and €15 vs. €14.1 for patients aged ≥65years.

Sensitivity analysis

One way

A one-way sensitivity analysis on cost and effectiveness was performed for each variable across their range of plausible values shown in Table 2. Figure 2 shows the parameters values for which the model was most sensitive to the global costs of the strategies' global costs. The proportion of tetanus-prone wounds in the cohort and TQS sensitivity were the parameters whose variation led to the highest change in costs, but without inversion of the preferred strategy. Indeed, a decrease in prophylaxis costs could change the base-case conclusion. For a vaccine cost below €4.9 (vs. €10 in the base case), and a TIG cost below €18.5 (vs. € 34.9 in the base case), "TQS" was no longer cost-saving compared with current practice.

Threshold analysis

Results of the threshold analysis showed that for a TQS sensitivity under 61.2% (vs. 69% in the base case), or a TQS cost over €6.2 (vs. €4.7 in the base case), the TQS cost was no longer cost-saving compared with the "Medical Interview" strategy.

Alternative scenarios

When we considered that patients were treated with equine TIG (which cost €4.1 vs. €34.9 for the human TIG in the base case), "TQS" was no longer cost-saving and was associated with an ICER of 875,000 €/LYG. Similar results were observed when we explored the case where a monovalent vaccine was administered (€2.82 vs. €10 for the trivalent vaccine used in the base case) with an ICER of 1,887,000€/LYG (Technical Appendix). In every other scenarios and sensitivity analysis performed where the "TQS" strategy costs were higher than in the "Medical Interview", it also never appeared to cost-effective.

Discussion

We found that in adult patients presenting to the ED with wounds, for comparable effectiveness "TQS" was less expensive than a strategy based on medical interview. The difference in costs was mainly due to the decrease in unnecessary tetanus prophylaxis achieved because of the higher sensitivity of TQS in identifying protected patients who do not need prophylaxis. Sub-analyses showed that the "TQS" strategy is especially cost-saving in patients with tetanus-prone wounds, where costly TIG injections are recommended, and for patients with a low tetanus seroprevalence (the elderly). However the TQS cost was higher than current practice for non-tetanus prone wounds or when lower prophylaxis costs were explored; and in those cases TQS was associated with high ICER. This was due to the fact the number of cases adverted compared to current practice was always negligible due to low tetanus incidence rates. Therefore, the very small gap in effectiveness between the strategies lead to extremely high ICERs that were never considered cost-effective in the French context (>3 X French GPD= €90,000).

While few clinical studies have been conducted in other countries, this study is to our knowledge the first model-based study to evaluate the cost-effectiveness of the TQS in France. This study design allows us to simulate the impact of TQS use as well as several alternative scenarios of wound management. Results on effectiveness obtained with our model converge

to those reported by French institutions (<1 case of tetanus per year among patients who present to the ED vs. 0.45 in our model for the "Medical Interview" strategy). This illustrates the internal validity of our results.

Our results are consistent with previous epidemiological studies. For example, Hatamabadi et al. found the use of TQS in Tehran, Iran, to be cost-saving for emergency patients with tetanus-prone wounds (average cost per patient €12.1 with "Medical Interview" vs. €9.5 with "TQS"), but not for patients with non-tetanus-prone wounds (€0.1 with "Medical Interview" vs. €4 with the "TQS") [7]. In an assessment of test efficiency in five hospitals in three regions of Belgium (Brussels, Flanders and Wallonia), Stubbe et al. found that TQS use was cost-saving for tetanus-prone wounds for all age groups (€10.6/patient with the "TQS" vs. €11.3 with "Medical Interview") [20]. However, they found that TQS use did not lead to cost-saving for non-tetanus-prone wounds (€7.3/patient with the "TQS" vs. €3.9/patient with "Medical Interview") [20].

ResultsOur results were sensitive to prophylaxis costs. For example, for a TIG cost under €18.5 or vaccine cost under € 4.9, the "Medical Interview" strategy became less expensive than "TQS". These values are above the cost of equine TIG and of monovalent vaccine, which suggests that TQS use would not be cost-saving if tetanus prophylaxis was solely based on those components. Variation of TQS sensitivity and cost could also change the results. However, their threshold values were outside plausible ranges found in the literature, and very far from values considered in our base case analysis, which were conservative when considering the "Medical Interview" strategy. This illustrates the robustness of our results.

Our study has several limitations. First, our results are valid for the specific French ED setting, wound care management and costs. However, given that wound management is quite comparable, at least in other European countries, our results can probably be extrapolated to other settings. Second, data used for the model came from various studies and some may not represent the French context. However, model inputs were varied over a wide range and our results were robust to these variations. Third, primary vaccination follow-up was not considered which might have led to underestimation of the reduction of prophylaxis costs generated by use of TQS, which further strengthens our results. Indeed, due to the higher

specificity of the TQS, fewer patients incorrectly identified as not having received primary vaccination would have been sent to the general practitioner.

Although the impact of those tests have been evaluated in high income countries, their use could be highly relevant in poorer countries with a higher tetanus incidence due to a lack of tetanus immunity in wounded patients.. In such settings, TQS use could minimize tetanus prophylaxis costs, but more importantly maximize effectiveness in terms of life years gained, due to its high specificity in the detection of unprotected patients.

Conclusions

In conclusion, in patients seeking care for a wound in French EDs, TQS use is cost-saving compared with the "Medical Interview" strategy. The TQS is especially cost-saving in patients with tetanus-prone wounds, and to a lesser extent in patients aged ≥65 years. Therefore, its use should be specifically recommended in this population.

List of abbreviations

c: cost

ED: Emergency Department

FN: False Negative

FP: False Negative

GP: General practitioner

ICER: Incremental cost effectiveness ratio;

LY: Life years

LYG: Life Years Gained;

N: Cohort size

NPV: Negative predictive value

Pr: probability

PPV: Positive predictive value

Tétanos Quick Stick® (TQS)

TIG: Tetanus immunoglobulin

TN: True Negative

TP: True Positive

│: among (in case of a conditional probabilities)

Competing interests

YY received travel grants, honoraria for presentations at workshops and consultancy honoraria from Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Roche, Tibotec and ViiV Healthcare.

JP received travel grants and honoraria for presentations at scientific congresses from Pfizer, Novartis, Gilead and MSD.

None of the other authors report any association that might pose a conflict of interest.

Authors' contributions

YY, MS, and DSN designed the study and the model. DSN collected literature data, which was checked for validity, under the supervision of YY and DO. JP and EC provided advice on the study design to ensure it reflects reality in French emergency rooms. Base case analyses and sensitivity analyses were done by DSN and supervised by YY and MS and DO. DSN drafted the manuscript and all authors contributed substantially to its revision. DSN takes responsibility for the paper as a whole.

Acknowledgements

We thank the language editor David Marsh for his careful revision of the manuscript.

Source of Funding

DSN was funded by a three-year doctoral contract from the graduate school: ED 393 "Public health: epidemiology and biomedical information science".
MS, DO and YY were funded by the French National Authority for Health (HAS).
JP, SM and EC had no source of funding for this study.
The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Presentation information

This work was presented at the 13th Journées Nationales d'Infectiologie, Tours, France, June 2012; at the 14th Biennial Society for Medical Decision, Oslo, Norway, June 2012; and at the 7th Conférence Francophone d'Épidémiologie Clinique, Paris, France, May 2013.

References

1. **The French National Institute for Health Surveillance (InVS) tetanus data from 2000 to 2012** [http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos/Donnees-epidemiologiques]

2. Borrow R, Balmer P, Roper M: **The immunological basis for immunisation series. Module 3: Tetanus Update 2006**. © *World Health Organization 2007, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals* 2007(21 March 2011).

3. **The French High Council of Public Health (HCSP) notice on antitetanus vaccination boosters within the context of wound care** [http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20130524_rappelvaccinationantitetanique.pdf]

4. Cavenaile JC, Gérard P, Duchateau J: **Évaluation d'un test rapide immuno-chromatographique comme aide à la prophylaxie antitétanique dans un service d'urgences**. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2012, **27**(4):185-190.

5. Colombet I, Saguez C, Sanson-Le Pors MJ, Coudert B, Chatellier G, Espinoza P: **Diagnosis of tetanus immunization status: multicenter assessment of a rapid biological test**. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005, **12**(9):1057-1062.

6. Elkharrat D, Sanson-Le-Pors MJ, Arrouy L, Beauchet A, Benhamou F: **Evaluation of a bedside immunotest to predict individual anti-tetanus seroprotection: a prospective concordance study of 1018 adults in an emergency department**. *Emerg Med J* 2010, **27**(1):36-42.

7. Hatamabadi HR, Abdalvand A, Safari S, Kariman H, Dolatabadi AA, Shahrami A, Alimohammadi H, Hosseini M: **Tetanus Quick Stick as an applicable and cost-effective test in assessment of immunity status**. *Am J Emerg Med* 2011, **29**(7):717-720.

8. Stubbe M, Swinnen R, Crusiaux A, Mascart F, Lheureux PE: **Seroprotection against tetanus in patients attending an emergency department in Belgium and evaluation of a bedside immunotest**. *Eur J Emerg Med* 2007, **14**(1):14-24.

9. Lesimple B, Fievet P: **Mise en place du Tétanos Quick Stick® au service d'accueil des urgences du centre hospitalier de Douai : suivi, évaluation**. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2005, **20**(1):45-48.

10. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, eds: **Cost-effectiveness in health and medicine**. edn. New York: Oxford University Press; 1996.

11. Gergely A, Bechet S, Goujon C, Pelicot M, Van Der Vliet D, Simons de Fanti A: **La couverture vaccinale contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie en 2006 dans une population âgée francilienne.** *Bull Epidémiol Hebd* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2008(9):61-64.

12. Société Francophone de Médecine d'Urgence : SFMU: **Prise en charge des plaies aux urgences** In.: http://www.sfmu.org/documents/consensus/cc_plaies_longue.pdf; Copyright@SFMU 2005.

13. **Directorate for Research, Studies, Evaluation and Statistics (DREES) annual statistical survey on healthcare facilities from 2008 to 2012** [http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/Collecte_2012/dwd_dwsgen3.aspx]

14. Antona D: **Le tetanos en France entre 2000 et 2001.** *Bull Epidemiol Hebd* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2002, **40**:197-199.

15. Antona D: **Le tétanos en France en 2002-2004**. *Bull Epidemiol Hebd* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2006, **7**:53-55.

16. Antona D: **Le tétanos en France 2005 et 2007**. *Bull Epidemiol Hebd* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2008, **30-31**:273-275.

17. Antona D: **Le tétanos en france en 2008-2011** *Bull Epidemiol Hebd* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2012(26:):53-55.

18. **French Online Physicians' Desk Reference database** [http://www.vidal.fr/]

19. **The Agency for Information on Hospital Care (ATIH) 2010 costs database** [http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0009200003FF]

20. Stubbe M, Mortelmans LJ, Desruelles D, Swinnen R, Vranckx M, Brasseur E, Lheureux PE: **Improving tetanus prophylaxis in the emergency department: a prospective, double-blind cost-effectiveness study**. *Emerg Med J* 2007, **24**(9):648-653.

21. Elkharrat D, Boyer Chammard A, Raskine L, Durand-Zaleski I, Zerbani A, Caulin C, Chastang C: **Impact of guidelines to alter antitetanus prophylaxis practices and reduce costs in the emergency department**. *Am J Ther* 1999, **6**(4):203-209.

22. Talan DA, Abrahamian FM, Moran GJ, Mower WR, Alagappan K, Tiffany BR, Pollack CV, Jr., Steele MT, Dunbar LM, Bajani MD *et al*: **Tetanus immunity and physician compliance with tetanus prophylaxis practices among emergency department patients presenting with wounds**. *Ann Emerg Med* 2004, **43**(3):305-314.

23. Thiebaux A, Claudon C, Demange C: **Intérêt clinique et économique d'un test rapide de mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique**. *Journal de Pharmacie Clinique* 2003, **22**(1):31-35.

24. **The National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE) demographic database** [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&reg_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3.htm]

25. Ardelean-Jaby D, Kaddari-Himeur F, Nkana-Tameze K, al e: **Evaluation of blood test TQS (Tetanus Quick Stick) used in emergency units**. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2002, **17**:330-335.

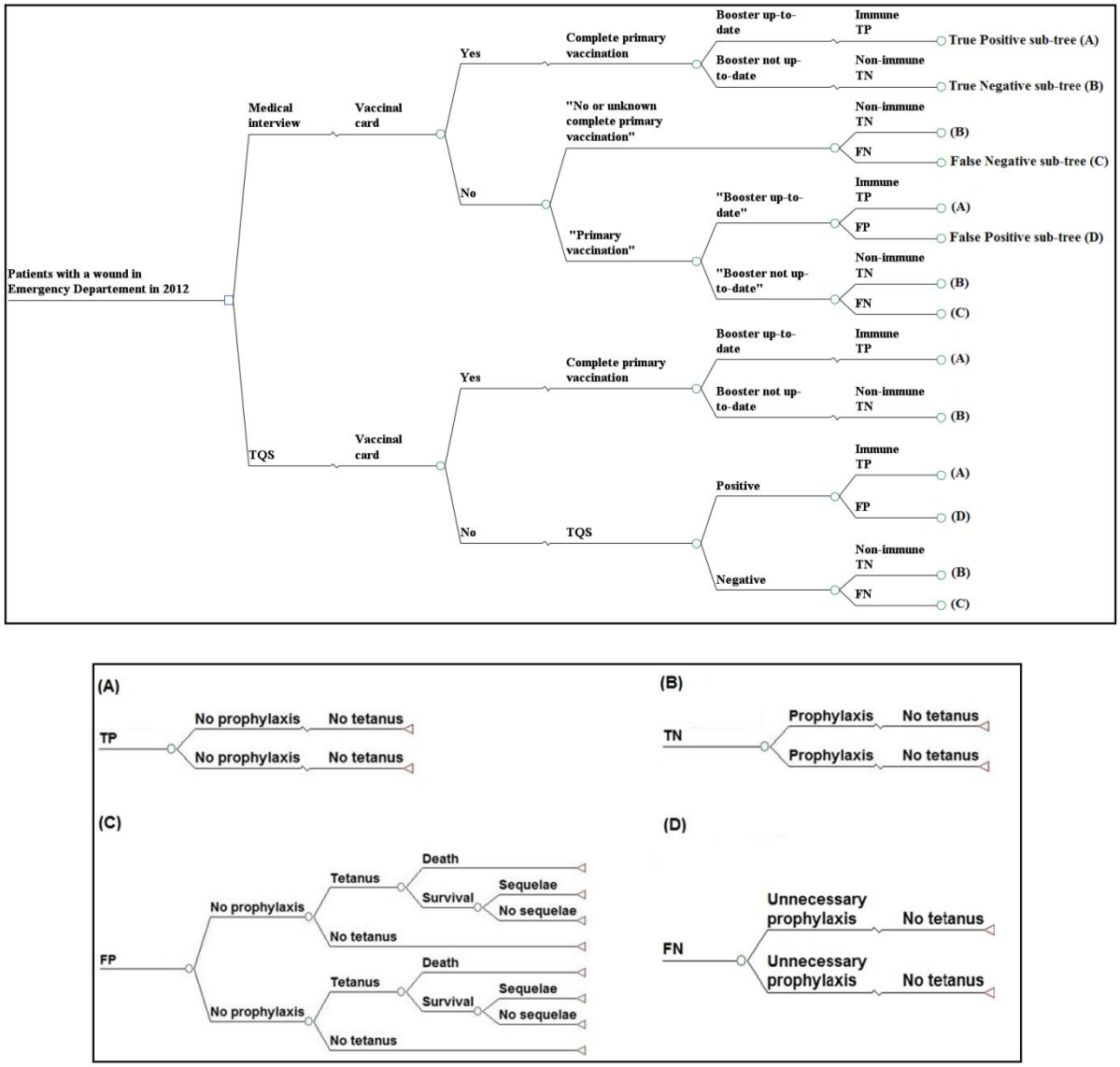
26. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Tomann B, Wiedermann U, Kollaritsch H: **Pretravel consultation: rapid dipstick test as a decision guidance for the application of tetanus booster vaccinations**. *J Travel Med* 2008, **15**(6):437-441.

27. **The French National Institute for Health Surveillance (InVS) immunization coverage surveys** [http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2012/Mesure-de-la-couverture-vaccinale-en-France]

28. Guthmann JP, Fonteneau L, Antona A, Lévy-Bruhl D: **La couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite chez l'adulte en France : résultats de l'Enquête santé et protection sociale, 2002**. *Bull Epidemiol Hebd* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2007, **51-52**:441-445.

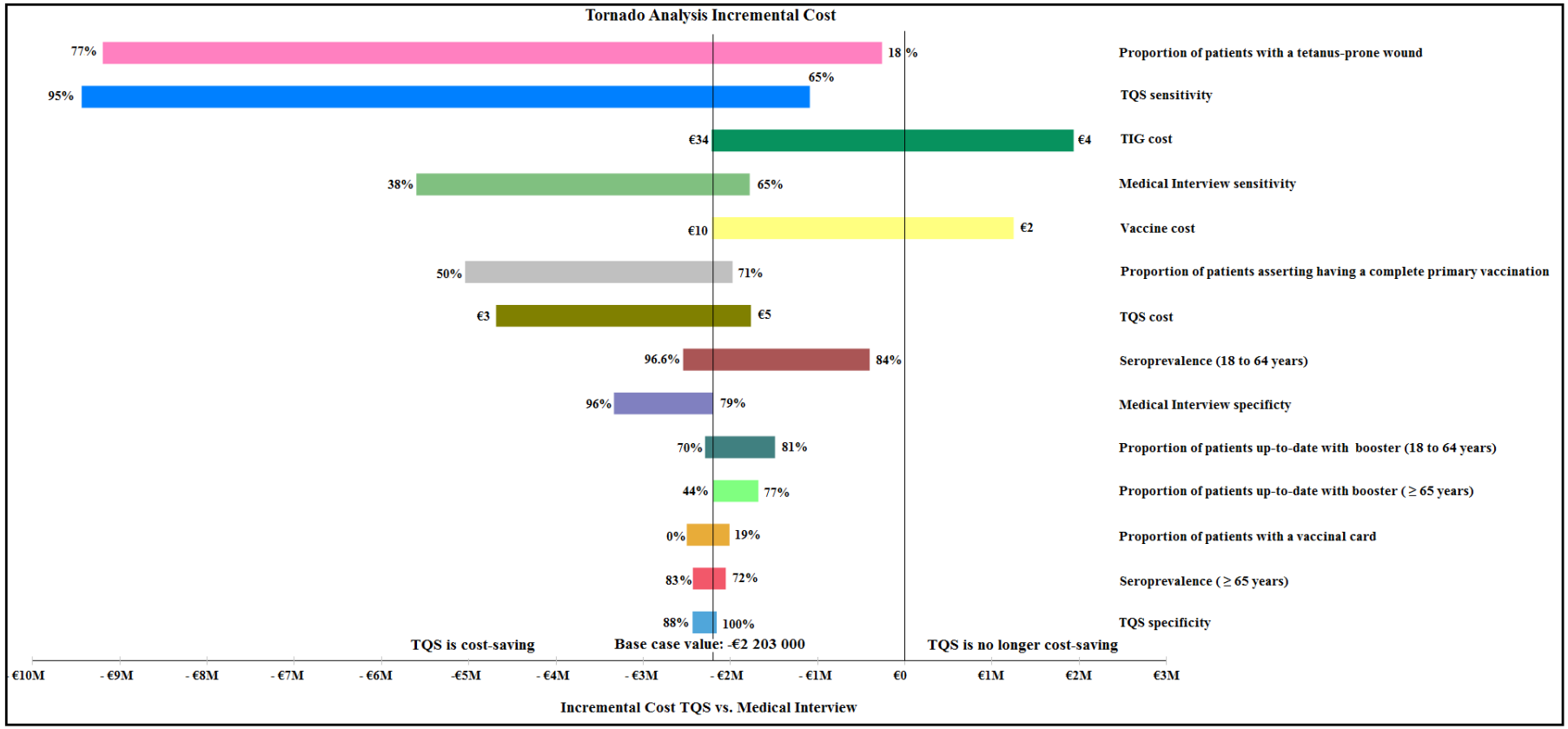
Figures

Figure 1- Decision-tree model: strategies compared and sub-trees



TQS: Tétanos Quick Stick; TP: True Positive; FP: False Negative; TN: True Negative; FN: False Negative **(A)** True Positive sub-tree; **(B)** True Negative sub-tree; **(C)** False Positive sub-tree; **(D)** False Negative sub-tree

Figure 2 - Tornado analysis on strategy incremental costs: incremental cost of the "TQS" strategy compared with the "Medical Interview" strategy (in 2012 Million euros)



TQS: Tétanos Quick Stick; TIG: Human tetanus immunoglobulins

Tables

Table 1- Guidelines for tetanus prophylaxis for wound management in French EDs

Type of wound	Vaccination history		
	Complete primary vaccination		UnknownNo or unknown complete primary vaccination
	Booster[r] updated[b]	Booster not updated	
Non-tetanus-prone wound	Nothing	Booster	Booster (proposal to update the primary vaccination)[d]
Tetanus-prone wound [c]	Nothing	Booster + TIG	Booster + TIG (proposal to update the primary vaccination)

ED: Emergency department; TIG: Human tetanus immunoglobulins;
[a] Tetanus-toxoid vaccine
According to the French vaccination schedule; i.e. having received a tetanus-toxoid injection during the last 20 years for those <65 years and of age and during the last 10 years of those aged ≥65 years.
Such as (but not limited to) wounds contaminated with dirt, feces, soil, and saliva; puncture wounds; avulsions; and wounds resulting from missiles, crushing, burns, and frostbite.
[d] Primary vaccination update : administration of two other boosters at a one-month interval, usually by a general practitioner.

Table 2 - Model parameters base case values and ranges used in the sensitivity analyses

Parameter	Base case value	Min	Max	Source
Annual number of patients ≥18 years coming to French EDs	12,757,000	12,223,000	13,243,000	[13]
Cohort size (wounded patients ≥18 years coming to the French EDs)	1,658,000	1,589,000	1,722,000	Calculus based on [12] and [13]
Pr wound | ED consultation	13.0%	10.0%	15.0%	[12]
Pr tetanus-prone wound | wound	31.0%	18.1%	77.3%	[5, 6, 20-23]
Pr highly tetanus-prone wound | wound	4.9%			[6]
Pr patients ≥65 years in the cohort	16.6%	10.0%	20.0%	[8, 13]
Pr men in the cohort	70.3%	45.7%	75.0%	[5, 6, 8, 21, 22]
Life expectancy	(Pr men in the cohort *Average men's life expectancy of the age group) + ((1- Pr men in the cohort)*Average women's life expectancy of the age group)			
18 to 64 years	40.9	38.9	44.7	[24]
≥65 years	9.1	8.4	10.4	
Pr vaccination card	11.9%	0.0%	19.6%	[5, 20, 22]
Medical interview sensitivity	62.0%	38.0%	65.0%	[4-8]
Medical interview specificity	79.0%	66.0%	96.0%	[4-8]
TQS sensitivity	69.0%	55.0%	96.0%	[4-8, 25, 26]
TQS specificity	98.0%	87.2%	100.0%	[4-8, 25, 26]
Seroprevalence (≥0.1 IU/mL)				
18 to 64 years	94.6%	84.0%	96.6%	[5]
≥65 years	76.6%	72.2%	83.3%	[27]
Pr of being up-to-date with booster shots				
18 and 64 years (last booster less than 20 years ago)	71.2%	70.0%	81.0%	[28]
≥65 years (last booster less than 10 years ago)	44.0%	44.0%	77.0%	[11]
Pr of booster being assessed as up-to-date	(Medical interview sensitivity*Pr up-to-date with boosters)+((1-Medical interview specificity) *(1-Pr up-to-date with boosters))			
18 to 64 years	50.2%			
≥65 years	39.0%			
Pr positive TQS	(TQS sensitivity*Seroprevalence)+((1-TQS specificity)*(1-Seroprevalence))			
18 and 64 years	65.7%			
≥65 years	53.3%			
Pr of patient reporting having a complete primary vaccination	69.9%	71.5%	50.4%	[5, 21]
Medical interview PPV	Pr up-to-date with boosters*Medical interview sensitivity/((Pr up-to-date with boosters*Medical interview sensitivity)+ ((1-Pr up-to-date with boosters)*(1-Medical interview specificity)))			
18 to 64 years	88.0%			
≥65 years	69.9%			
Medical interview NPV	(1-Pr up-to-date with boosters)*Medical interview specificity /(((1-Pr up-to-date with boosters) *Medical interview specificity)+ (Pr up-to-date with boosters*(1-Medical interview sensitivity)))			
18 to 64 years	45.7%			
≥65 years	72.6%			

TQS PPV	Seroprevalence*TQS sensitivity/((Seroprevalence*TQS sensitivity)+((1-Seroprevalence)*(1-TQS specificity)))			
18 to 64 years	99.8%			
≥65 years	99.1%			
TQS NPV	(1-Seroprevalence)*TQS specificity /(((1-Seroprevalence)*TQS specificity)+(Seroprevalence*(1-TQS sensitivity)))			
18 to 64 years	15.3%			
≥65 years	49.1%			
TIG[e] relative risk on tetanus occurrence	0			Institut de veille sanitaire expert assumption
Tetanus vaccine relative risk on tetanus occurrence	1			Institut de veille sanitaire expert assumption
Pr hospitalization | tetanus case	100%			[14-17]
Pr death | tetanus case				
<70 years	10.0%	0%	100.0%	[14-17]
≥70 years	27.2%	0%	42.0%	[14-17]
Pr sequelae | surviving tetanus case	31.6%	18.8%	50.0%	[14-17]
c TQS (€ 2012)	€ 4.7	€ 4	€ 5	[9, 23]
c tetanus vaccine (Revaxis®: 0.5 mL syringe) (€ 2012)	€ 10.0	€ 3	€ 15	[18]
c human TIG (Gammatetanos®: 250 IU/2mL syringe) (€ 2012)	€ 34,9	€ 30	€ 40	[18]
c hospitalization tetanus case (€ 2012)	€ 209,000	€ 150,000	€ 250,000	[19]
c sequelae of a tetanus case (€ 2012)	€ 5,663	€ 5,000	€ 6,000	[19]

Pr: probability; c: cost; | : among (in case of a conditional probabilities); ED: Emergency Department; TQS: Tétanos Quick Stick; TIG: Tetanus immunoglobulins; PPV: Positive predictive value;
NPV: Negative predictive value; GP: General practitioner

Table 3 – Effectiveness and cost of tetanus immunity diagnostic strategies in wounded patients in French ED[a,b]

Cohort	Strategies	Tetanus case	Effectiveness (LY)	Vaccine dose	TIG dose	TQS cost	Prophylaxis cost	Total cost[d]
All wounded patients	Medical Interview	0.41	58,658,086.40	1,033,000	320,000	-	€ 21,478,000	€ 21,564,000
N = 1,658,000	TQS	0.02	58,658,087.40	601,000	186,000	€ 6,866,000	€ 12,490,000	€ 19,361,000
	Δ[C]	-0.39	1	-432,000	-134,000	€ 6,866,000	-€ 8,988,000	-€ 2,203,000
Patients with a	Medical Interview	0.13	40,494,923.00	713,000	-	-	€ 7,118,000	€ 7,145,000
non-tetanus-prone wound	TQS	0.01	40,494,923.30	415,000	-	€ 4,740,000	€ 4,139,000	€ 8,881,000
N = 1,145,000	Δ	-0.13	0.3	-298,000	-	€ 4,740,000	-€ 2,979,000	€ 1,736,000
Patients with a	Medical Interview	0.28	18,163,163.40	320,000	320,000	-	€ 14,360,000	€ 14,419,000
tetanus-prone-wound	TQS	0.02	18,163,164.10	186,000	186,000	€ 2,126,000	€ 8,351,000	€ 10,480,000
N = 513,000	Δ	-0.26	0.7	-134,000	-134,000	€ 2,126,000	-€ 6,009,000	-€ 3 939,000
Patients 18-64 years	Medical Interview	0.04	56,180,160.90	838,000	260,000		€ 17,048,000	€ 17,438,000
N = 1,383,000	TQS	0	56,180,161.00	469,000	145,000	€ 5,726,000	€ 9,755,000	€ 15,482,000
	Δ	-0.04	0.10	-369,000	-115,000	€ 5,726,000	-€ 7,293,000	-€ 1,956,000
Patients of 65	Medical Interview	0.37	2,477,925.50	195,000	60,000	-	€ 4,430,000	€ 4,126,000
years and over	TQS	0.02	2,477,926.40	132,000	41,000	€ 1,140,000	€ 2,735,000	€ 3,879,000
N = 275,000	Δ	-0.35	0.9	-63,000	-19,000	€ 1,140,000	-€ 1,695,000	-€ 247,000

ED: Emergency departments; LY: Life years; LYG: Life Years Gained; TQS: Tétanos Quick Sticks; TIG: Human tetanus immunoglobulins; N: Cohort size.
[a] Only wounded patients over 18 years coming in 2012.
[b] The number of tetanus cases with each strategy was low and comparable; differences in effectiveness was negligible.
We therefore only focus on costs and considered that the current analysis is a cost-minimization rather than a cost-effectiveness analysis.
[c] Δ= Defined as the delta of the transition from the "Medical Interview" strategy to the "TQS" strategy.
[d] Total cost include cost related to TQS, prophylaxis hospital care, and sequelae treatment.

Additional file

Additional file 1 – Technical Appendix

Format: .doc

Title: Technical Appendix

Description:

assessed the effectiveness and cost of TQS use in French emergency departments (EDs) in patients seeking care for a wound, compared with the medical interview regarding vaccination history. We developed a decision-tree model that retraces clinical practice in the ED and includes screening for immunity to tetanus in wounded patients, conditional prophylaxis administration, and risk of tetanus occurrence.

Data used as input in the model were found through an extensive literature review. In the Technical Appendix we describe in detail the sources of the probabilities and costs selected as parameters. We explain the methods and provide the formula used to estimate the cohort life expectancy and the patient's tetanus immunity and its identification by the two diagnostic methods compared. We also report in detail how we built incidence rates in non-protected patients who were incorrectly diagnosed, according to their age and type of wound. Finally, we present additional results of the sensitivity analyses conducted as part of this study.

TECHNICAL APPENDIX

Effectiveness and Cost of Quick Diagnostic Tests to Determine Tetanus Immunity in Patients with a Wound in French Emergency Departments

Dieynaba S. N'Diaye,
Michaël Schwarzinger,
Dorothée Obach,
Julien Poissy,
Sophie Matheron,
Enrique Casalino,
Yazdan Yazdanpanah.

INTRODUCTION

assessed the effectiveness and cost of TQS use in French emergency departments (EDs) in patients seeking care for a wound, compared with the medical interview regarding vaccination history. We developed a decision-tree model that retraces clinical practice in the ED and includes screening for immunity to tetanus in wounded patients, conditional prophylaxis administration, and risk of tetanus occurrence.

Data used as input in the model were found through an extensive literature review. In this Technical Appendix we describe in detail the sources of the probabilities and costs selected as parameters. We explain the methods and provide the formula used to estimate the cohort life expectancy and the patient's tetanus immunity and its identification by the two diagnostic methods compared. We also report in detail how we built incidence rates in non-protected patients who were incorrectly diagnosed, according to their age and type of wound. Finally, we present additional results of the sensitivity analyses conducted as part of this study.

METHODS

Input Data

Tetanus immunity

The true immunization rate of patients aged between 18 and 59 years was estimated based on ELISA test results in the Colombet et al. study, which was conducted in a French multicenter population of patients aged between 18 and 59 years old seeking medical attention for a wound in French EDs [1]. The study reported a 94.6% seroprotection rate with a serum tetanus antitoxin level above 0.1 IU/mL, which WHO guidelines consider protective [2]. Seroprevalence in patients aged ≥65 years was estimated at 76.6% using data from a study of vaccination coverage in this population by the French Institut de Veille Sanitaire. The probability of being up-to-date with boosters was 71.2% for the French population between 18 and 64 years (less than 20 years since the last booster) and 44.0% for those aged ≥65 years (less than 10 years since the last booster). These values are from studies conducted by the French Institut de Veille Sanitaire [3, 4]

Patient screening

Probability to beThe probability of being identified as protected against tetanus or not, and positive and negative predictive values were calculated based on the sensitivity and specificity of each diagnostic method. Also determined were the probability of being up-to-date with booster shots for the medical interview and seroprevalence for the TQS (formula shown Table A.1).

Tetanus incidence

Tetanus incidence was estimated based on age, the type of wound, and the administration or not of unscheduled tetanus prophylaxis. Tetanus incidence rates were calculated by age group and type of wound based on national observational data for 2000 to 2011.

Numerator

The number of tetanus cases was estimated by age based on mandatory disease notification data published by the Institut de Veille Sanitaire between 2000 and 2011 [5-8]. These data

indicated an annual average of 3 cases in patients aged <70 years, and 14 cases in patients aged ≥70 years. The estimated 64.5% exhaustiveness of reporting was included in our calculation [5-8].

Since our study population was ED patients, we focused only on tetanus cases involving an emergency consultation. We assumed that only patients with acute open wounds came to the ED (as opposed to those with chronic wounds or with an unidentified cutaneous portal of entry, who are more likely to go to their general practitioners). Morbidity and Mortality Weekly Report considers that 65.9% of tetanus cases are due to acute wounds, taking into account the fact that not all patients with acute wounds present to the ED ([9]). According to the same American data, only 36.5% of tetanus patients presenting with an acute open wound come to the ED ([9]. The proportion of tetanus cases due to tetanus-prone wounds was estimated as 67.7% [5-8].

Denominator

Our study population was 1 658 000 adult patients, 16.6% of whom were used to calculate specific incidence rates for patients aged ≥65 years, and 31% for tetanus-prone wounds [1, 10-12].

WithUsing the formula presented in Table A.2, we calculated specific tetanus incidence rates: for patients between 18 and 64 years, 0.3 and 1.6 cases per million for non-tetanus-prone and tetanus-prone wounds, respectively; and 8.8 and 41 cases per million for patients aged ≥65 years.

Outcomes

In patients in whom tetanus occurred, we considered that the probability of being hospitalized was 1. Mortality and the probability of long-term sequelae were estimated using data on the surveillance of tetanus from the Institut de Veille Sanitaire [5-8].

The cohort's average life expectancy at entry in the model was calculated according to sex and the average age of patients seeking care in French EDs (see formula Table A.1). It was based on 2011 data from the French National Institute of Statistics and Economic Studies and estimated as 40.9 and 9.1 years for patients aged between 18 and 64 and ≥65 years,

respectively (http://www.insee.fr/Population-data-2001). Life expectancy was at 0 when lethal tetanus case occurred and remained the same if not.

Costs

cases were estimated using national hospitalization statistics [13].The diagnosis related group in which most of the tetanus cases were found was 18M104 corresponding to "Severe infectious diseases Level 4". Its cost was modified by adjusting costs related to the intensive care unit as if all tetanus cases were admitted to this unit. The average period of time in intensive care was estimated at 42 days. The cost of the modified Diagnosis Related Group was estimated as €209,000.

Costs associated with tetanus sequelae were assessed by taking into account stays in the follow-up care and rehabilitation departments, based on the diagnosis related group 40A22 "Rehabilitation of adult patients" for which the estimated average total period was 17 days [13]. The estimated cost of a one-day stay in these departments was €317, so the overall cost was €5,391 (=317 x 17 = 5,391) per stay [13].

Sensitivity analysis

Alternative scenarios

We also explored several scenarios in our sensitivity analysis. We considered another case where a monovalent vaccine was administered (Vaccin Tétanique Pasteur®, €2.8), instead of the trivalent vaccine used in the base case (Revaxis®, €10). We also considered an alternative where patients were treated with equine TIG (Immunoglobulines Équines Tétaniques Pasteur®, €2.8) instead of human TIG in the base case (Gammatetanos®, €34.9) [14].

RESULTS

Alternative scenarios

with equine TIG, the "TQS" strategy was no longer cost-saving compared with "Medical Interview". Similar results were observed when we explored the case where a monovalent vaccine was administered. These results are shown in Table A.3 (Effectiveness and cost of tetanus immunity diagnostic strategies in wounded patients in French ED: scenario with a

monovalent tetanus vaccine) and Table A.4. (Effectiveness and cost of tetanus immunity diagnostic strategies in wounded patients in French ED: scenario with an equine TIG)

REFERENCES

1. Colombet I, Saguez C, Sanson-Le Pors MJ, Coudert B, Chatellier G, Espinoza P: **Diagnosis of tetanus immunization status: multicenter assessment of a rapid biological test**. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005, **12**(9):1057-1062.

2. Borrow R, Balmer P, Roper M: **The immunological basis for immunisation series. Module 3: Tetanus Update 2006**. © *World Health Organization 2007, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals* 2007(21 March 2011).

3. Gergely A, Bechet S, Goujon C, Pelicot M, Van Der Vliet D, Simons de Fanti A: **La couverture vaccinale contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie en 2006 dans une population âgée francilienne.** *Bull Epidémiol Hebd* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2008(9):61-64.

4. Guthmann JP, Fonteneau L, Antona A, Lévy-Bruhl D: **La couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite chez l'adulte en France : résultats de l'Enquête santé et protection sociale, 2002**. *Bull Epidemiol Hebd* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2007, **51-52**:441-445.

5. Antona D: **Le tetanos en France entre 2000 et 2001.** *Bull Epidemiol Hebd* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2002, **40**:197-199.

6. Antona D: **Le tétanos en France en 2002-2004**. *Bull Epidemiol Hebd* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2006, **7**:53-55.

7. Antona D: **Le tétanos en France 2005 et 2007**. *Bull Epidemiol Hebd* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2008, **30-31**:273-275.

8. Antona D: **Le tétanos en france en 2008-2011** *Bull Epidemiol Hebd* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2012(26:):53-55.

9. **Tetanus surveillance --- United States, 2001-2008**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011, **60**(12):365-369.

10. Stubbe M, Swinnen R, Crusiaux A, Mascart F, Lheureux PE: **Seroprotection against tetanus in patients attending an emergency department in Belgium and evaluation of a bedside immunotest**. *Eur J Emerg Med* 2007, **14**(1):14-24.

11. Société Francophone de Médecine d'Urgence : SFMU: **Prise en charge des plaies aux urgences** In.: http://www.sfmu.org/documents/consensus/cc_plaies_longue.pdf; Copyright@SFMU 2005.

12. **Directorate for Research, Studies, Evaluation and Statistics (DREES) annual statistical survey on healthcare facilities from 2008 to 2012** [http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/Collecte_2012/dwd_dwsgen3.aspx]

13. **The Agency for Information on Hospital Care (ATIH) 2010 costs database** [http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0009200003FF]

14. **French Online Physicians' Desk Reference database** [http://www.vidal.fr/]

TABLES

Table A1 - Formula used in the model

Parameter	Formula and base case value obtained
Life expectancy	(Pr men in the cohort *Average male life expectancy of the age group) + ((1- Pr men in the cohort) *Average female life expectancy of the age group)
18 to 64 years	40.9
≥65 years	9.1
Pr of booster being assessed as up-to-date	(Medical interview sensitivity*Pr up-to-date with boosters)+((1-Medical interview specificity)*(1-Pr up-to-date with boosters))
18 to 64 years	50.2%
≥65 years	39.0%
Pr positive TQS	(TQS sensitivity*Seroprevalence)+((1-TQS specificity)*(1-Seroprevalence))
18 to 64 years	65.7%
≥65 years	53.3%
Medical interview PPV	Pr up-to-date with boosters*Medical interview sensitivity/((Pr up-to-date with boosters*Medical interview sensitivity)+((1-Pr up-to-date with boosters)*(1-Medical interview specificity)))
18 to 64 years	88.0%
≥65 years	69.9%
Medical interview NPV	(1-Pr up-to-date with boosters)*Medical interview specificity/(((1-Pr up-to-date with boosters)*Medical interview specificity) + (Pr up-to-date with boosters*(1-Medical interview sensitivity)))
18 to 64 years	45.7%
≥65 years	72.6%
TQS PPV	Seroprevalence*TQS sensitivity/((Seroprevalence*TQS sensitivity)+((1-Seroprevalence)*(1-TQS specificity)))
18 to 64 years	99.8%
≥65 years	99.1%
TQS NPV	(1-Seroprevalence)*TQS specificity /(((1-Seroprevalence)*TQS specificity)+(Seroprevalence*(1-TQS sensitivity)))
18 to 64 years	15.3%
≥65 years	49.1%

Pr: probability; TQS: Tétanos Quick Stick; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value

Table A.2- Model parameters used to calculate the tetanus rate incidence

Parameter	Base case value	Min	Max	Source
Cohort size (patients ≥18 years coming to French EDs because of a wound)	1,658,000	1,589,000	1,722,000	Calculus based on [11] and[12]
Number of tetanus cases in France in 2000-2011				
<70 years	3	0	7	[5-8]
≥70 years	14	2	23	[5-8]
Tetanus cases Exhaustiveness of mandatory reporting of tetanus cases	64.5%	60.0%	66.0%	[5-8]
Pr ED consultation for a wound | tetanus case	36.5%	30.0%	40.0%	[9]
Pr tetanus-prone wound | tetanus case	67.7%	53.6%	100%	[5-8]
Pr acute wound | tetanus case	65.9%	44.8%	73.1%	[5-8]
Pr tetanus-prone wound | wound	31.0%	18.1%	77.3%	[5-9]
Pr patients ≥65 years in the cohort	16.6%	10.0%	20.0%	[10, 12],
Tetanus incidence rates (per million)	(Annual number of tetanus case*Pr acute wound | tetanus *Pr type of wound | tetanus*Pr ED consultation for a wound | tetanus) /(Exhaustivity of tetanus declaration*Cohort size*Pr of patient of the age group))			
18 to 64 years				
Non-tetanus-prone wound	0.3			
Tetanus-prone wound	1.6			
≥65 years				
Non-tetanus-prone wound	8.8			
Tetanus-prone wound	41.0			

Pr: probability; | : among (in case of a conditional probabilities); ED: Emergency department

Table A.3 - Scenario with a monovalent tetanus vaccine [a]

Cohort	Strategies	Tetanus case	Life Years (LY)	Strategy Cost	TQS Cost	Prophylaxis Cost	Vaccine dose	TIG dose
All wounded patients	Medical Interview	0.41	58,658,086.4	€ 14,167,000	-	€ 14,081,000	1,033,000	320,000
N = 1,658,000	TQS	0.02	58,658,087.4	€ 15,060,000	€ 6,866,000	€ 8,189,000	601,000	186,000
	Δ	-0.39	1.0	€ 893,000	€ 6,866,000	-€ 5,892,000	-432,000	-134,000

ED: Emergency departments; LY: Life years; TQS: Tétanos Quick Sticks; TIG: Human tetanus immunoglobulins; N: Cohort size
[a] Effectiveness and cost of tetanus immunity diagnostic strategies in wounded adult patients presenting to French EDs in 2012.
Δ= Defined as the delta of the transition from the Medical Interview strategy to the TQS strategy

Table A.4 - Scenario with an equine TIG [a]

Cohort	Strategies	Tetanus case	Life Years (LY)	Strategy Cost	TQS Cost	Prophylaxis Cost	Vaccine dose	TIG dose
All wounded patients	Medical Interview	0.41	58,658,086.4	€ 11,721,000	-	€ 11,635,000	1,033,000	320,000
N = 1,658,000	TQS	0.02	58,658,087.4	€ 13,637,000	€ 6,866,000	€ 6,766,000	601,000	186,000
	Δ	-0.39	1.0	€ 1,916,000	€ 6,866,000	-€ 4,869,000	-432,000	-134,000

ED: Emergency departments; LY: Life years; TQS: Tétanos Quick Sticks; TIG: Human tetanus immunoglobulins; N: Cohort size
[a] Effectiveness and cost of tetanus immunity diagnostic strategies in wounded adult patients presenting to French EDs in 2012.
Δ= Defined as the delta of the transition from the Medical Interview strategy to the TQS strategy

3 Coût-efficacité de plusieurs prophylaxies post-exposition contre la rage suite à une exposition à un chien non observable en France Métropolitaine

3.1 Résumé

Certaines stratégies vaccinales, toujours en vigueur en France, ont été implémentées par le passé alors qu'elles répondaient à un risque infectieux élevé. Cependant, certaines pathologies infectieuses ont connu des changements drastiques dans leur épidémiologie du fait de l'amélioration de la veille sanitaire, du niveau d'hygiène et de la modification des modes de vie. De ce fait, certaines interventions vaccinales ne sont plus en adéquation avec le niveau de risque des maladies qu'elles permettent de « combattre ». Il peut donc être pertinent d'évaluer leur coût-efficacité dans un contexte actuel.

Ce cas de figure a été évalué à travers l'exemple de la PPE dans le cas de la rage, une maladie dont on observe l'éradication pour les mammifères en France.

Une diversité des pratiques professionnelles s'observe en France dans le cas de l'immunisation après exposition à un chien non observable, du fait de la divergence des recommandations entre l'OMS et l'organisation mondiale de la santé animale et de l'absence de recommandations nationales. C'est pourquoi les cliniciens des centres antirabiques appliquent le principe de précaution et prescrivent une PPE complète de manière quasi systématique, alors que la probabilité de rage canine est de 4 pour 1 milliard de chiens en France métropolitaine. Le risque d'avoir contracté la rage après exposition à un chien errant ou non observable est donc extrêmement faible et peut même être inférieur au risque d'avoir un accident de la voie publique sur la distance moyenne qui sépare les patients du centre antirabique le plus proche.

L'objectif de ce travail était de comparer les différentes pratiques actuellement réalisées à de nouveaux algorithmes de prise en charge vaccinale plus cohérents dans l'actuel contexte d'éradication français.

Cette étude été réalisée en collaboration avec le Dr Florence Ribadeau-Dumas, médecin de santé publique, responsable du centre antirabique d'île de France.

Nous avons construit l'ensemble des stratégies de prise en charge incluant celle recommandée par l'OMS. Nous avons également inclus les différentes prises en charge observées en France, bien que non recommandées, et qui correspondent à des degrés d'intensité inférieurs à celle de l'OMS (administration ou non d'immunoglobulines,

traitement ou non des plaies légèrement à risque). Nous avons également modélisé d'autres stratégies quasiment jamais observées (telles que l'absence de prophylaxie), du fait qu'elles pourraient difficilement être implémentées en vie réelle pour des raisons d'éthique et d'acceptabilité.

Les réactions anaphylactiques de la PPE du fait de leur faible incidence et de leur taux de létalité quasi nul n'ont pas été prises en compte. Pour contre balancer le risque rabique, nous avons décidé d'inclure dans les stratégies vaccinales un effet secondaire avec une mortalité du même ordre de grandeur : les risques mortels d'accident de la route sur le trajet pour se rendre aux centres antirabiques généralement éloignés du domicile du patient.

Nous avons construit un model statique de type arbre de décision qui a retracé la trajectoire d'une cohorte annuelle de 2 800 patients avec une exposition de catégorie 2 (griffures sans saignement) ou 3 (morsures ou griffures ayant traversé la peau) à un chien non observable en France métropolitaine. Nous avons simulé les trajets aller-retour (60 kilomètres) au centre antirabique avec un risque d'accident de la voie publique par kilomètre et l'administration de PPE avec chaque stratégie. Le risque de survenue de la maladie rabique a été estimé en fonction de la PPE reçue et de la catégorie d'exposition. Le modèle a été développé et analysé avec le logiciel TreeAge Pro 2012 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA).

Pour chacune des stratégies, nous avons comparé les conséquences en termes d'efficacité comme le décès dû à la rage ou à un accident de la voie publique et les années de vie. Nous avons également comptabilisé le nombre d'injections de vaccins et d'immunoglobulines. Pour les coûts, nous avons pris en compte ceux liés à la prophylaxie et aux consultations au centre antirabique, ainsi que les coûts hospitaliers engendrés par un cas de rage ou par un accident mortel de la voie publique.

Pour l'ensemble de la cohorte, la stratégie recommandée par l'OMS (vaccination pour les catégories 2 et 3 et immunoglobulines pour les catégories 3) entrainait le moins de cas de rage (4×10^{-9}), mais également 2×10^{-3} décès dû à un accident de la route et était la stratégie la plus coûteuse (1 606 000€ par an). La stratégie « Absence de vaccination » était associée au nombre de cas de rage le plus élevé (5×10^{-7}), mais à des risques d'accident et des coûts nuls. De ce fait, elle était la stratégie la moins chère et la plus efficace en nombre d'années de vie gagnées par rapport à l'ensemble des stratégies comparées. En analyse de sensibilité, la stratégie « Absence de vaccination » cessait d'être la stratégie optimale (en

terme de survie) pour une probabilité, que le chien errant auquel le patient a été exposé ait la rage, de 1 pour un million de chiens. Ce seuil est plus de 100 fois supérieur à ce qui était observé en France en 2011. La stratégie, « Absence de vaccination pour les catégories 2 et 3, mais une consultation pour le traitement de la plaie » évaluée en analyse de sensibilité entrainait pour l'ensemble de la cohorte 5×10^{-6} cas de rage, 9×10^{-5} décès dû à un accident de la route pour un coût annuel de 65 000€. Elle était donc plus chère et entrainait une espérance de vie de la cohorte plus faible que la stratégie « Absence de vaccination ».

Nos résultats ont montré que, dans le contexte français d'éradication de la rage en 2011, l'administration d'un vaccin antirabique couplé ou non à des immunoglobulines, était associée à une balance bénéfice-risque négative, et ce quel que soit le grade d'exposition. De plus, la PPE est associée à des coûts significatifs sans gain d'efficacité. Cette étude a mis en évidence la nécessité d'établir des recommandations nationales spécifiques au contexte français.

En tant que co-premier auteur de cette étude, mon travail a été de construire le modèle, d'y intégrer les paramètres recueillis pas le Dr Ribadeau-Dumas, d'effectuer l'analyse coût-efficacité et de rédiger les parties Matériel & Méthodes et Résultats de l'article.
Ce travail a été présenté en communication orale à la 53ème Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Denver, Colorado, en septembre 2013, et aux 14èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI), Clermont-Ferrand, France, en juin 2013. J'ai également présenté les résultats en communication affichée à l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 16th Annual European Congress, Dublin, Irlande, en novembre 2013. Cette étude fait actuellement l'objet de corrections mineures pour le journal *Vaccine.*

3.2 Article 2 (Révisions mineures, Vaccine)

Cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis in the context of very low rabies risk: A decision-tree model based on the experience of France

Florence Ribadeau Dumas *MD in Infectious Diseases* [*1,2,3], Dieynaba S N'Diaye *PhD Student in Public Health* [*4,5], Juliette Paireau *PhD Student in Epidemiology*[6,7], Philippe Gautret *PhD*[8,9], Hervé Bourhy *PhD*[2], Claude Le Pen *Professor of Economics*[1], Yazdan Yazdanpanah *Professor of Infectious Diseases* [4,10]

*These authors contributed equally to the study.

[1] Université Paris Dauphine, LEDa/LEGOS, F-75016, Paris, France

[2] Institut Pasteur, Unité Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte, CNR de la rage, F-75015 Paris, France

[3] Institut Pasteur, CAR/CMIP/CINP, F-75015, Paris, France

[4] IAME, UMR 1137, INSERM, F-75018 Paris, France; Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75018 Paris, France

[5] UPMC Univ Paris 06, ED393, F-75005, Paris, France

[6] Univ. Pierre et Marie Curie, Cellule Pasteur UPMC, F-75015, Paris, France

[7] Institut Pasteur, Unité d'Epidémiologie des Maladies Emergentes, F-75015, Paris, France

[8] Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord, Pôle Infectieux, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection, 13015 Marseille, France.

[9] Aix Marseille Université, Unité de Recherche en Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (URMITE), UM63, CNRS 7278, IRD 198, Inserm 1095, Faculté de Médecine, F-13005 Marseille, France

[10] AP-HP, Hôpital Bichat, Service de Maladies Infectieuses, F-75018 Paris, France

Corresponding author: Florence Ribadeau Dumas, Université Paris Dauphine, LEDa/LEGOS, F-75016, Paris, France, fribadeaudumas@gmail.com

Abstract

Introduction: Benefit-risk of different anti-rabies post-exposure prophylaxis (PEP) strategies after scratches or bites from dogs with unknown rabies status is unknown in very low rabies risk settings.

Design and Setting: Cost-effectiveness analysis in Metropolitan France in 2011 using a decision-tree model.

Setting: Metropolitan France in 2011.

Population: A cohort of 2,807 patients, based on the mean annual number of patients in Metropolitan France who were exposed to category CII (minor scratches) or CIII (transdermal bite) dog attacks between 2001 and 2011.

Interventions: Five PEP strategies: A: no PEP for CII and CIII; B: vaccine only for CIII; C: vaccine for CII and CIII; D: vaccine+rabies immunoglobulin (RIG) only for CIII; and E: vaccine for CII and vaccine+RIG for CIII. Strategy C is the most common practice in France.

Main outcomes measures: The number of rabies cases and deaths caused by traffic accidents on the way to an anti-rabies centre (ARC), years of life gained by reducing the rabies cases and avoiding traffic accidents, costs, and incremental cost-effectiveness ratios (ICER) associated with each strategy.

Results: Strategy E led to the fewest rabies cases (3.9×10^{-9}) and the highest costs (€1,606,000) but also to 1.7×10^{-3} lethal traffic accidents. Strategy A was associated with the most rabies cases (5.2×10^{-7}), but the risk of traffic accidents and costs were null; therefore, strategy A was the most effective and the least costly strategy. The sensitivity analysis showed that when the probability that the dog source of exposure (P_A) was infected with rabies was $>1.4\times10^{-6}$, strategy D was more effective than strategy A; strategy B became cost-effective (i.e. ICER vs strategy A <3xFrench Gross Domestic Product per capita) when P_A was$>1.4\times10^{-4}$.

Conclusions: In the Metropolitan France's very low rabies prevalence context, PEP with rabies vaccine, administered either alone or with RIG, is associated with significant and unnecessary costs and unfavourable benefit-risk ratios regardless to exposure category.

Keywords: Rabies; Post-exposure prophylaxis; Cost-effectiveness; Road accident; Adverse event; Benefit-risk.

Introduction

Rabies is a zoonotic encephalitis that is always lethal once clinical symptoms occur [1]; however, post-exposure prophylaxis (PEP) can prevent it [2, 3]. To guide rabies post-exposure management, the world Health Organization (WHO) has published recommendations according to risk category of exposure. If these recommendations relevance in endemic area cannot be disputed, some authors have raised the need to assess the adequacy of their implementation in very low-risk context [4, 5]. Others mentioned that, in low rabies risk context, PEP is sometime entertained because the threat of disease is erroneously considered to be greater than unanticipated risks of vaccination [4, 6]. The lower is the rabies prevalence, the higher is the number of patients to treat to save one from rabies and the higher is consequently the risk to have a death linked to PEP, for example in a road crash accident on the way to the anti-rabies centre (ARC) [7]. To date, there is no specific recommendation for eradication or very low risk contexts (neither from WHO neither for any national public health organism). Evidence based data, adapted to help to define recommendations in low prevalence setting are scarce and need to be collected.

Western Europe is free of indigenously acquired human rabies [7, 8]. In France, the last rabies case occurred in 1924. Since 1998, animal rabies cases have only been linked to bats[9, 10], imported dogs and cats, and to travel in high rabies risk countries [11, 12]. Thus, the World Organisation for Animal Health (OIE) declared non-flying mammals rabies-free in France in 2001 [11, 12]. Considering this declaration, the English Health Protection Agency (HPA), no longer recommends PEP after an exposure to a dog in metropolitan France referred as "no risk" [13]. However, French health authorities, and the Haut conseil de la Santé Publique, (HCSP: French High Council of Public Health) [14] have not yet revised their recommendations that are still based on WHO recommendations (Table 1). WHO [2, 6, 15] and the Centres for Disease Control (CDC) [3] consider France as a "low-risk" area because their definition of "no risk" includes the absence of rabies in bats which continue to be reported in France. These discrepancies emphasise the need to assess the benefit-risk and cost-effectiveness of various PEP strategies after exposure to an unobservable dog in very low-risk settings like France.

Materials and methods

Analytic overview

We developed a decision-tree model simulating the trajectory of rabies vaccine naïve patients seeking PEP in anti-rabies centres in French metropolitan areas after exposure to unobservable dogs in 2011 (Figure 1).

Each patient's trajectory incorporated the category of exposure, the risk of death due to PEP (i.e., in a traffic accident on the way to an Anti-rabies Centre (ARC)), and the risk of rabies occurrence based on the category of exposure and the PEP strategy. The categories of exposure I, II and III (CI, CII, CIII) are described in Table 1 [8]. Category I exposures were not included in our analysis because they do not require PEP.

For each strategy, we calculated effectiveness by measuring the cohort's life expectancy affected by the number of rabies cases and lethal traffic accidents. We also seek to calculate incremental cost-effectiveness ratios (ICER) between strategies [16][. Only direct medical costs (in €2011) were considered. Because rabies leads to death in a 10 to 15 days average, it does not cause long-term health costs or sequelae affecting quality of life [12]. Thus, the chosen time horizon was one year, and no discount rate was applied. We used a societal perspective to assess PEP strategies effect from a national point of view.

Strategies

We compared 5 PEP strategies:

A: No PEP for CII and CIII;

B: Rabies vaccine (RV) only for CIII;

C: RV for CII and CIII (the most common practice in France in 2011 [17]);

D: RV+rabies immunoglobulin (RIG) only for CIII;

E: RV for CII and RV+RIG for CIII (WHO recommended practice).

Key assumptions

1. Patients exposed to dogs received Zagreb regimens (two RV at day 0, and one at day 7 and 21) when PEP was considered [2]. Five doses Essen regimen the only other PEP authorized in France. This regimen was not considered because it is

more costly (5 consultations and 5 vaccines instead of 3 and 4 respectively) than the Zagreb regimen and would be associated with less favourable results. We choose a conservative approach toward the PEP strategies [2].

2. RIG was considered to be systematically administered during the first consultation (as recommended) [2]in complete or incomplete regimens.
3. Patients might not have received the full PEP regimen: if the risk of rabies was excluded (the dog was finally found and observed, or its brain was examined) [8]or due to a lack of patient's compliance [17].
4. [18].
5. and RIG were administered was assumed to be 100% in cases of full compliance, but not in non-compliant patients or when RIG was not administered [18-20].
6. All clinical cases of human rabies led to death [1, 2].
7. RV and RIG did not caused lethal harms [3, 19-22], excluding lethal traffic accidents on the way to the ARC [23].

Data and sources (Table 2)

Model inputs were primarily estimated using national observational data or calculated from French national institutions: the Rabies National Reference Centre (NRCR) and the French ARC networks for PEP and rabies data; the National Interministerial Road Safety Observatory (ONISR) for road safety data [24]]; the French ARC network and the Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) [25]for cost data. As no human rabies cases acquired in Metropolitan France were observed since 1924, data on probability of rabies after a CIII exposure to a rabid dog as well as relative risk between CII and CIII were estimated via an international literature review.

Population characteristics

We extracted the study population characteristics from the NRCR database, which provides data on the post-exposure management of the 93,723 patients who sought care in a French ARC after possible exposure to rabies between 2001 and 2011. This population was composed of 30,875 patients with CII or CIII exposures to dogs with unknown rabies status in metropolitan France. Based on them, we simulated an annual cohort of 2,807

patients (i.e., the mean annual number of patients between 2001 and 2011), 14% with CII and 86% with CIII exposures.

PEP components

Based on our NRCR observational cohort, 77% of the patients who sought PEP completed the Zagreb regimen. Based on the NRCR experts assumption, we considered that half of the patients with incomplete treatment had one visit (i.e., two RV doses) and the other half two (i.e., three RV doses). In the 2011 observational cohort, more than 99% of patients received Vero rabies vaccine (Vaccin Rabique Pasteur©) IM, and 100% of those receiving RIG received human RIG (Imogam Rage©, 300 UI per 2-ml bottle) [26]. The mean number of bottle necessary to reach the 20 UI/kg/day human RIG recommended dose was estimated to 4 based on a retrospective study in Paris regional ARC and literature [27].

Rabies risk

The rabies risk in our population was estimated by multiplying the probability of contracting rabies after an exposure to a rabid dog (P_C) with the probability that a dog was rabid a given day ($P_{A)}$. P_C was estimated based on category of exposure, relative rabies risk of CIII exposure compared with CII, PEP administration, and the probability of contracting rabies after a CIII exposure to a rabid dog which is reported between 0.03 and 0.80 in the absence of PEP, and between 0.03 and 0.25 with a complete RV PEP without RIG [3, 18, 27-33]. So we assumed that depending on the PEP completion (none, incomplete or complete) this probability was 0.43 with no PEP, 0.23 with incomplete RV PEP without RIG, and 0,08 with complete RV PEP without RIG [3, 34] . P_A (4.79×10^{-9}) was estimated by dividing the annual mean number of days with a contagious dog (~13) between 2001 and 2011 by the mean number of days a year (365) times the annual mean number of dogs present in the French metropolitan area (8 million) [35, 36].

Lethal PEP harms

ide effects of RV and RIG are regularly reported [8, 21, 22, 37] but no RV and RIG lethal side effects are reported in international literature. Therefore we decided to evaluate a consequence of the PEP that isn't usually considered: the risk of traffic accidents on the way to ARC. In the base case analysis, we assumed that patients only travelled to ARCs by car. The mean one-way distance to French ARCs was estimated at 30 km based in two unpublished NRCR studies and the risk of death from a road traffic accident while

traveling by car in France was reported to be $3.9x10^{-9}$ per km [24]. The lethal traffic accident probability for this round trip distance was then calculated 7.02×10^{-7} if the regimen was complete (i.e., 3 consultations= 180 km) or 3.51x10-7 if not (i.e., 1 or 2 consultations)..

Life expectancy

The cohort's mean life expectancy at the model entry was based on gender and age groups (<1 year, 1-6 years, 7-15 years, 16-64 years, ≥65 years) using the 2011 data from the French National Institute of Economic and Statistical Information (INSEE) [38]. If the patient survived its life expectancy was the one of general population according to age distribution and proportion of men in the cohort. Whereas, if a patient died because of a rabies cases or a lethal traffic accident in the way to the ARC, its life expectancy was 0. The cohort life expectancy at the model exit was the sum of the 2,807 patient's life expectancy taking into account the life years lost due to rabies and traffic accident.

Costs

The costs associated with PEP were estimated using the 2011 costs from the Paris regional ARC. These costs included the anti-rabies consultation (3 consultations at €23 each), the RV (4 Vaccin Rabique Pasteur© doses at €40 each), and human RIG (4 Imogam Rage© bottles at €106 each). The cost of a clinical rabies case was estimated using national hospitalisation statistics. The diagnosis-related group (DRG) in which rabies cases were most likely to be found was, "Severe infectious diseases, Level 4". Because rabies is 100% lethal, its treatment costs were estimated to €134,000 per death (vs. €18,000 prior to modification) [25]. The estimate cost of a traffic accident death was based on the 26M024 DRG "Extensive multiple traumatic injuries, Level 4" (=€144,000 (vs. €32,000 before modification)[25].Incomplete regimen costs were estimated at €35 for consultations and €100 for vaccines.

Sensitivity analysis

To evaluate our results robustness, one-way and two-way sensitivity analyses were performed on probabilities and costs. A threshold analysis was used to determine at which values the optimal strategy would change. Several scenarios other than the base case scenario were considered and explored: transport to the ARC other than car; a strategy F, which reflects the North American PEP administration practices (RV+RIG for CII and III)

[3]; and a strategy G with No PEP for CII and III but one consultation to the ARC for wound treatment.

Finally, we performed a probabilistic Monte Carlo sensitivity analysis in which we sampled 10,000 random values from the input distributions specified in Table 2 to evaluate the preferred PEP strategy by accounting for the joint uncertainty of all model parameters.

Software

The model was build, and results were analysed using TreeAge Pro 2012 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA).

Results

Model validation

For simulated strategies that reflect current practices, less than one human rabies case was observed in the annual cohort seeking PEP at an ARC after exposure to an unobservable dog. This is consistent with the fact that no autochthonous human case was observed after the same type of exposure in France during the study period. **Base case analysis**

Effectiveness

The base case analysis results are shown in Table 3. In our 2,807 patient's cohort, regarding the number of rabies cases per year, strategy E was the most effective, with 3.91×10^{-8} cases, while strategy A was the least effective, with 5.20×10^{-6} cases. For strategies that included PEP, the annual number of deaths caused by traffic accidents ranged between 1.5×10^{-3} (strategies treating only CIII) and 1.74×10^{-3} (strategies treating CII and CIII). Strategy A did not result in any traffic accidents death. In all PEP administrated strategies, the lethal traffic accident risk was higher than the rabies risk. Overall, strategy A had thus the higher effectiveness.

Costs

Overall costs were the highest for strategies where RIG was administered, especially strategies D and E, which were associated with annual costs greater than €1,524,000 and €1,606,000, respectively. Costs were the lowest in strategy A (€0). Because strategy A was both the least costly and the most effective strategy, all other strategies were dominated, and ICERs were not calculated.

Sensitivity analysis

One-way sensitivity analysis

Strategy A remained the preferred strategy in all one-way sensitivity analyses. However, the variations of two parameters P_A and P_B had the strongest effects on the results.

Threshold analysis

The threshold analysis results (Tables 4.a and 4.b) showed that strategies D and B were occasionally more effective and less expensive than strategy A when varying P_A. Strategy D became more effective than strategy A for P_A values>1.4×10^{-6} and strategy B became more effective than strategy A for P_A values>2.0×10^{-6}, (vs. 4.8×10^{-9} in the base case). For values of P_A>1.4×10^{-4}, strategy B was more cost-effective than strategy A, i.e., ICER>€90,000 (=3×French Gross Domestic Product per capita in 2011).

When P_B fell below 2.4×10^{-9} (vs 7.0×10^{-7} in the base case), some strategies (especially strategy D) became more effective than strategy A. When P_B was<5.0×10^{-10}, even strategies with PEP for CII exposures became more effective than strategy A. However, when varying P_B, none of the PEP strategies were cost-effective, even when P_B was zero.

Two-way sensitivity analysis

A two-way sensitivity analysis was performed to assess the effects of P_A and P_B on the strategies effectiveness. Results (Figure 2.a) showed that when P_A was<1.5×10^{-4} and P_B was>7.2×10^{-5}, strategy A was the most effective strategy. For high values of P_A (>3.5×10^{-4}) and low values of P_B (<7.2×10^{-5}), strategies E and D were the most effective.

The results of the two-way sensitivity analysis that evaluated the effect of P_A and P_B on the strategies cost-effectiveness using a willingness-to-pay of €90,000 are presented in Figure 2.b. For high values of P_A (>6.0×10^{-4}) and low values of P_B (<2.0×10^{-4}), strategies B and C were the most cost-effective; otherwise, strategy A remained the preferred strategy in most cases.

Alternative scenarios

When we considered that patients might walk to an ARC for PEP, strategies B and D became more effective than strategy A, but not cost-effective (ICERs=€5 billion and €22 billion/life years gained (LYG), respectively). Strategy A was more effective and less expensive than strategy F (which reflects North American practices) [3]. For the overall

cohort, strategy G resulted in 4.83×10-6 rabies cases, 9.20×10-5 lethal traffic accidents, and 131,395.67 life years for an annual cost of €65,000; it was therefore more expensive and less effective than strategy A.

Probabilistic sensitivity analysis

After 10,000 simulations, the Monte Carlo scatterplot showed that strategy A was the most cost-effective strategy for every iteration (Figure 3). With a willingness-to-pay varying from €0 to €100,000/LYG, the Monte Carlo acceptability curve showed that strategy A was the preferred strategy in more than 99% of simulations.

Discussion

This model-based analysis revealed that PEP strategies were associated with high costs and were ineffective regarding LYG after exposure to unobservable dogs in metropolitan France. This result arose because the risk of rabies in very low-risk settings is smaller than the risk of lethal traffic accident on the way to ARC.

According to the sensitivity analysis, the risk of rabies without PEP was higher than the risk of a lethal traffic accident on the way to an ARC when the probability that the dog was rabid reached a threshold of 1.4×10^{-6}. In France, given that between 2001 and 2011, the average length of contagiousness observed for a rabid dog was 13 days, and that the dog population was 8 million [35, 36], this threshold probability corresponds to the presence of 150 to 250 rabid dogs per year (more than one hundred times higher than the one used in the base case analysis). These values are far from our base case analysis inputs and confirm our results robustness and validity in very low rabies risk settings like France. However, we emphasize that if the source of exposure is a dog with characteristics suggesting that it has travelled recently or had been in contacts with an enzootic country dog, then the probability that the dog is rabid is greater than our analysis suggests. Our model results should not be extrapolated in these specific situations.

The sensitivity analysis showed that decreasing the probability of lethal traffic accidents increases the effectiveness of PEP strategies. With the same risk of death per km as in the base case, the length of a one-way trip to an ARC below which PEP strategies become more effective than no PEP is 100 meters (compared with 30 km in the base case). However, PEP was not cost-effective in this scenario or others that did not consider the risk of a lethal traffic accident. According to the bivariate analysis, PEP strategies were

almost never cost-effective when the two probabilities with the greatest effect on results (i.e. probability of a dog being rabid and probability of a lethal traffic accident on the way to ARC) were varied, which also illustrates our conclusions robustness.

This study has several limitations. First, the analysis was based on a decision-tree model with input from multiple sources. Second, we used French surveillance data to estimate the probability of exposure to a rabid dog. It is possible that not all notifications are made, and we might have underestimated the risk of rabid dogs. However, because the threshold probabilities that would change the results were much higher than those used, it is reasonable to conclude that a moderate increase in the notification rate would not significantly affect the results. Third, we did not consider the possibility that lethal traffic accidents can also occur among patients who do not travel to ARCs. We hypothesised that the travel to an ARC is an additional travel performed by the patient and does not occur in place of other travel. Although PEP strategies were more effective when we removed the travel impact from our model, they were still not cost-effective. Fourth, indirect costs were not included in this analysis because they were assumed to have a negligible impact on results because of the low rabies incidence in France and the low risk of road traffic accident. Finally, our study suggests that routine PEP is not indicated after CII and CIII exposures to unobservable dog in metropolitan France. We did not consider that this might lead to a decline in the animal health watch through a decrease of capture and observation of biting dogs. This could increase the rabies prevalence if no counterbalancing measure is adopted.

[4, 39, 40], usually conducted in high rabies prevalence countries, have evaluated PEP cost-effectiveness. For example, in 2009, Shim et al. reported PEP as cost-effective in Tanzania ($32/quality adjusted LYG) as long as at least 1% of this treatment was administered to patients in contact with rabid animals [41]. Although, we should be cautious when comparing cost-effectiveness studies between Western Europe and high rabies prevalence countries because the risk of contracting rabies from an unobservable dog is much lower in Metropolitan France than in those countries.

The current study considered the risk of traffic accidents while evaluating medical interventions; this consideration is unusual in the medical literature [42-44]; however, it should be part of the decision-making process regarding instituting preventive interventions that target the occurrence of exceptional medical conditions. Thus, Gunther

et al. [23]suggested that the lifesaving effects of systematic rabies PEP for all travellers in endemic countries is counteracted by traffic accidents. A report by Defra [45] comparing the level of different risks for the population with the rabies risk if UK was adopting the European Union Pet Movement Policy, stated that lethal road accident risk for the general population would be 10^7 higher than the risk of human death from rabies. However, the effect of accidents on PEP cost-effectiveness has not been evaluated in the past.

Conclusion

In countries like France, where indigenous rabies transmission has been non-existent for many years, the benefit-risk balance for effectiveness and economic evaluation are not supportive of PEP after unobservable dog attacks. This finding can probably be extrapolated to cats since no rabies cases linked with illegal importation has been reported in that species during the study period [12]. National recommendations should be discussed in light of these results, and discussions should include the threshold analyses associated with the epidemiological signs that might prompt re-evaluation. Although it is not directly applicable to other situations, this study model might be an interesting adaptable decision-making tool with regard to policymaking in low-risk situations.

Highlights

- PEP cost-effectiveness needs to be evaluated in very low risk settings
- A Markov model evaluate PEP strategies after exposure to unobservable dogs in France
- Risk to die from car crash while seeking PEP is higher than rabies risk without PEP
- In this setting, PEP is associated with lower effectiveness and higher costs than no PEP

Tables

Table 1 Discrepancies observed among recommendations, practices and level of risk considered regarding an identical exposure to an unobservable dog in Metropolitan France

Exposure to an unobservable dog in metropolitan France			**Type of PEP according to the category of exposure to the rabies risk**		
			CI	**CII**	**CIII**
Recommendations and practices	**Level of risk considered for this kind of exposure**	**ReferenceSource**	Touching or feeding animals or licks on intact skin	Minor scratches or abrasions without bleeding or nibbling of uncovered skin	Transdermal bites or scratches, licks on broken skin or mucosa
HPA	No	13]	No PEP	No PEP	No PEP
WHO and INPESHCSP (French health agency)	Low	2, 8, 14, 15]	No PEP	RV	RV+RIG
CDC	Low	3, 46]	No PEP	RV+RIG	RV+RIG
French ARC most frequent practice	Very low	[26]	No PEP	RV	RV

HPA: Health Protection Agency (UK), WHO: Word Health Organisation, HCSP: Haut conseil de la Santé Publique, French High Council on Public Health (France), CDC: Centres for Disease Control (USA).

ARC: Anti-Rabies Centre, CI: Category I of exposure, CII and III: Category II and III of exposure; PEP: Post-exposure prophylaxis, RV: Rabies vaccine, RIG: Rabies immunoglobulin

Table 2

Selected model parameters: The base case values, ranges, and distributions used in the deterministic and probabilistic sensitivity analyses

Parameters	Base case	Range	Distributions¶	Source
Cohort size	2,807	(2,400 – 3,600)	Uniform [2,404 – 3,606]	NRCR database
Mean age	32.27	(0 - 101)	Uniform [0 - 101]	NRCR database
Proportion of men in the cohort	0.60	(0.59 - 0.62)	Uniform [0.59 - 0.62]	NRCR database
Cohort's mean life expectancy	46.81	(44.88 - 50.66)	Uniform [44.88 - 50.66]	NRCR database,[38]
Pr of CII among CII and CIII exposure	0.14	(0.09 - 0.19)	Beta [α= 4 334; β=26 541]	NRCR database
Pr of CIII among CII and CIII exposure	0.86	(0.81 - 0.91)	Beta [α= 26 541; β=4 334]	NRCR database
Pr of Zagreb regimen completion if PEP	0.77	(0.71 - 0.99)	Uniform [0.77 - 0.99]	NRCR database
Pr of lethal road traffic accident with a complete PEP (P_B)	7.02×10^{-7}	(9.54×10^{-10} - 1.85×10^{-5})	Uniform [2.34×10^{-9} - 3.12×10^{-6}]	NRCR
Pr of lethal traffic accident with an incomplete PEP	3.51×10^{-7}	(4.77×10^{-10} - 9.25×10^{-6})	Uniform [1.17×10^{-9} - 1.52×10^{-6}]	NRCR
Relative rabies risk of CIII exposure compared with CII	4.00	(1.50 - 6.00)	Uniform [1.5 - 6]	47]
Pr of rabies after a CIII exposure to a rabid dog and no PEP	0.43	(0.40 - 0.50)	Beta [α=19; β=25]	[3, 18, 28, 30, 31]
Pr of rabies after a CIII exposure to a rabid dog with an incomplete RV regimen	0.23	(0.20 - 0.30)	Beta [α=3; β=10]	3, 31, 47]
Pr of rabies after a CIII exposure to a rabid dog with a complete RV regimen	0.08	(0.05 - 0.10)	Beta [α=10; β=120]	3, 31, 47]
Pr of rabies after a CIII exposure to a rabid dog with RIG and a complete RV regimen	0	(0 - 1.00×10^{-6})	Uniform [0 - 1.00×10^{-6}]	3, 6]
Pr that the dog to which patient had been exposed was rabid (P_A)	4.79×10^{-9}	(0 - 0.01)	Uniform [4.79×10^{-9} - 5.20×10^{-9}]	Calculated
c of vaccine for a completed regimen (4 RV doses)	€160	(€100 - €200)	Uniform [€120 - €180]	Paris regional ARC
c of vaccine for an incomplete regimen (2-3 RV doses)	€100	(€25 - €160)	Uniform [€90 - €110]	Paris regional ARC
c of RIG	€424	(€106 - €1,140)	Triangular [min: €106; max: €1,140; likeliest: €424]	Paris regional ARC
c of death due to traffic accident while on the way to ARC	€144,023	(€21,834 - €1,139,782)	Triangular [min: €21,834; max: €1,139,782; likeliest: €144,023]	[25]
c of death due to human rabies	€134,491	(€12,629 - €189,424)	Triangular [min: €12,629; max: €189,424; likeliest: €134,491]	[25]
c of ARC consultation for a complete PEP (3 consultations)	€69	(€69 - €115)	Uniform [€69 - €115]	Paris regional ARC
c of ARC consultation for an incomplete PEP (1-2 consultations)	€35	(€23 - €92)	Uniform [€23 - €92]	Paris regional ARC

ARC: Anti-rabies centre; c: Cost; CII and III: Category II and III of exposure; NRCR: National Reference Centre for Rabies; Pr: Probability; PEP: Post-exposure prophylaxis; RIG: Rabies immunoglobulin; RV: Rabies vaccine.

All costs are in 2011 euros.

¶ Each parameter was replaced with either a uniform, triangular, or beta distribution that represents the range of plausible values of the parameter in the literature. We used beta distribution for most of the parameters corresponding to a probability that are bounded between 0 and 1; with α and β corresponding to the coefficient of the distribution. (α + β) corresponds to all of observed point, and α the number of times the event of interest is observed. We used the triangular distributions for most parameters which are not bounded between 0 and 1. The most likely value (that is to say, the apex of the triangle) of the triangular distribution is equal to the base case value and the base of the triangle represents the range of the parameter value. We used uniform distributions for the parameters with the highest level of uncertainty in the literature. For these distributions, the minimum and maximum values correspond to values observed in the literature or to hypotheses constructed on the basis of the base case estimation.

1

Table 3

Effectiveness and annual cost of anti-rabies PEP strategies for patients consulting a French ARC after a CII or CIII exposure to unknown dogs in metropolitan France.

Strategies	Number of rabies cases¶	Number of lethal traffic accidents¶	Cost¶	Incremental cost≠	Life expectancy (LY)¶	Incremental effectiveness (LYG)¶	ICER (€/LYG)≠
A: No PEP for CII and CIII	4.83×10^{-6}	0	€ 0		131,395.67		
B: Vaccine only for CIII	1.08×10^{-6}	1.50×10^{-3}	€ 501,000	€ 501,000	131,395.60	-0.07	Less effective and more expensive than strategy A
C: Vaccine for CII and CIII¥	9.28×10^{-7}	1.74×10^{-3}	€ 582,000	€ 582,000	131,395.59	-0.08	Less effective and more expensive than strategy A
D: Vaccine + RIG only for CIII	1.89×10^{-7}	1.50×10^{-3}	€ 1,524,000	€ 1,524,000	131,395.60	-0.07	Less effective and more expensive than strategy A
E: Vaccine for CII and vaccine + RIG for CIII	3.60×10^{-8}	1.74×10^{-3}	€ 1,606,000	€ 1,606,000	131,395.59	-0.08	Less effective and more expensive than strategy A

ARC: Anti-rabies centre; CII and CIII: Exposure categories II and II; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; LY: Life years; LYG: Life years gained; PEP: Post-exposure prophylaxis; RIG: Rabies immunoglobulin.

¶ For a 2,807 patient cohort. (The cohort life expectancy at the model exit was the sum of the 2,807 patient's life expectancy taking into account only the life years lost due to rabies for strategy A; and the life years lost due to rabies and lethal traffic accidents for the other strategies).

≠Compared with the next least costly non-dominated strategy. The comparator strategy is always the previous non-dominated strategy. For example for strategy C cost and effectiveness are compared to strategy A not strategy B since strategy B is dominated by strategy A (less effective and more costly).

¥Most common practice in France in 2011.

Note: Incremental cost-effectiveness ratios were not calculated because all the strategies were dominated by strategy A, which was both less costly and more effective.

Table 4.a

Sensitivity analysis: impact on the ICERs of the probability that the dog at which the patient has been exposed to is rabid

Value of the studied parameter	Parameter's value in number of contagious dog-days £	Strategies	Cost¶	Incremental cost≠	Life expectancy (LY) ¶	Incremental effectiveness (LYG) ≠	ICER (€/LYG) ≠
0	0	A: No PEP for CII and CIII	€ 0		131,395.67		
		B: Vaccine only for CIII	€ 501,000	€ 501,000	131,395.60	-7.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
		C: Vaccine for CII and CIII	€ 582,000	€ 582,000	131,395.59	-8.2×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
		D: Vaccine + RIG only for CIII	€ 1,524,000	€ 1,524,000	131,395.60	-7.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
		E: Vaccine for CII and vaccine + RIG for CIII	€ 1,606,000	€ 1,606,000	131,395.59	-8.2×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
Base case value 4.5×10^{-9}	13	A: No PEP for CII and CIII	€ 0		131,395.67		
		B: Vaccine only for CIII	€ 501,000	€ 501,000	131,395.60	-7.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
		C: Vaccine for CII and CIII	€ 582,000	€ 582,000	131,395.59	-8.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
		D: Vaccine + RIG only for CIII	€ 1,524,000	€ 1,524,000	131,395.60	-7.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
		E: Vaccine for CII and vaccine + RIG for CIII	€ 1,606,000	€ 1,606,000	131,395.59	-8.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
Threshold for which D (vaccine + RIG only for CIII) is no longer less effective and more expensive than strategy A							
1.4×10^{-6}	4,200	A: No PEP for CII and CIII	€ 0		131,395.60		
		B: Vaccine only for CIII	€ 501,000	€ 500,000	131,395.58	-1.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
		C: Vaccine for CII and CIII	€ 582,000	€ 582,000	131,395.57	-2.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
		D: Vaccine + RIG only for CIII	€ 1,524,000	€ 1,524,000	131,395.60	0.0	135,650,074,000
		E: Vaccine for CII and vaccine + RIG for CIII	€ 1,606,000	€ 82,000	131,395.59	-1.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
Threshold for which B (vaccine only for CIII) is no longer less effective and more expensive than strategy A							
2.0×10^{-6}	5,582	A: No PEP for CII and CIII	€ 0		131,395.57		
		B: Vaccine only for CIII	€ 501,000	€ 500,000	131 395.58	9.2×10^{-3}	54,162,000
		C: Vaccine for CII and CIII	€ 582,000	€ 81,000	131,395.57	-8.2×10^{-3}	Less effective and more expensive than strategy A
		D: Vaccine + RIG only for CIII	€ 1,524,000	€ 1,023,000	131,395.60	1.9×10^{-2}	54,173,000
		E: Vaccine for CII and vaccine + RIG for CIII	€ 1,606,000	€ 82,000	131,395.59	-8.2×10^{-3}	Less effective and more expensive than strategy A
Threshold for which E (vaccine for CII and vaccine + RIG for CIII) is no longer less effective and more expensive than strategy A							
7.1×10^{-6}	20,793	A: No PEP for CII and CIII	€ 1,000		131,395.31		
		B: Vaccine only for CIII	€ 501,000	€ 500,000	131,395.52	2.1×10^{-1}	2,373,000
		C: Vaccine for CII and CIII	€ 582,000	€ 81,000	131,395.52	5.0×10^{-7}	Extended dominance
		D: Vaccine + RIG only for CIII	€ 1,524,000	€ 1,023,000	131,395.59	6.7×10^{-2}	15,323,000
		E: Vaccine for CII and vaccine + RIG for CIII	€ 1,606,000	€ 82,000	131,395.59	5.0×10^{-7}	173,187,694,000
Threshold for which B (vaccine only for CIII) becomes cost-effective compared to A (no PEP for CII and III)							
1.4×10^{-4}	404,150	A: No PEP for CII and CIII	€ 20,000		131,388.64		
		B: Vaccine only for CIII	€ 505,000	€ 485,000	131,394.03	5.4	90,000 (ICER < 3×France's GPD¥)
		C: Vaccine for CII and CIII	€ 586,000	€ 81,000	131,394.24	2.1×10^{-1}	383,000
		D: Vaccine + RIG only for CIII	€ 1,525,000	€ 939,000	131,395.32	1.1	Extended dominance
		E: Vaccine for CII and vaccine + RIG for CIII	€ 1,606,000	€ 1,020,000	131,395.54	1.3	786,000

PEP: Post-exposure prophylaxis; CII and CIII: Exposure categories II and III; RIG: Human rabies immunoglobulin; LY: Life years; LYG: Life years gained, ICER: Incremental cost-effectiveness ratio.

£ Obtained based on the following formula: (Number of contagious dog-days) / (Mean number of days a year ×Annual mean number of dogs present in the French metropolitan area of 8 million.

¥ French gross domestic product in 2011 = € 31 000 (according to the 2011 World Bank data).

¶ For an annual cohort of 2,807 patients.

≠ Compared with the next least costly non-dominated strategy. A strategy is dominated when it was both less effective and more costly than at least one of the other strategies. Extended dominance applies to strategies that are not cost-effective because another available strategy provides more effectiveness at a lower cost.

2

Table 4.b

Sensitivity analysis: impact of the probability to have a lethal traffic accident on the way to the ARC on ICERs

Value of the studied parameter	Parameter's value in distance between place of residence and ARC (meters)¥	Strategies	Cost ¶	Incremental cost ≠	ife expectancy (LY)¶	Incremental effectiveness (LYG)≠	ICER (€/LYG) ≠¶
0	0	A: No PEP for CII and CIII	€ 0		131,395.67		
		B: RV only for CIII	€ 500,000	€ 500,000	131,395.67	1.9×10^{-4}	2,646,161,000
		C: RV for CII and CIII	€ 582,000	€ 81,000	131,395.67	1.0×10^{-5}	10,584,650,000
		D: RV + RIG only for CIII	€ 1,524,000	€ 942,000	131,395.67	4.0×10^{-5}	Extended dominance
		E: RV for CII and RV + RIG for CIII	€ 1,605,000	€ 81,000	131,395.67	1.0×10^{-5}	10,584,610,000
Threshold for which strategies treating CII exposures are less effective and more expensive than strategy A, but not those treating CIII exposures alone							
5.1×10-10	22	A: No PEP for CII and III	€ 0		131,395.67		
		B: RV only for CIII	€ 500,000	€ 500,000	131,395.67	1.4×10^{-4}	3,571,843,000
		C: RV for CII and CIII	€ 582,000	€ 81,000	131,395.67	-3.0×10^{-7}	Less effective and more expensive than strategy A
		D: RV + RIG only for CIII	€ 1,524,000	€ 1,024,000	131,395.67	4.5×10^{-5}	22,761,641,000
		E: RV for CII and vaccine + RIG for CIII	€ 1,605,000	€ 81,000	131,395.67	-3.0×10^{-7}	Less effective and more expensive than strategy A
Threshold for which, in addition to strategies that treat CII exposures, strategy B less effective and more expensive than strategy A but not strategy D							
$1.92.1\times10^{-9}$	90	A: No PEP for CII and CIII	€ 0		131,395.67		
		B: RV only for CIII	€ 500,000	€ 500,000	131,395.67	-9.0×10^{-7}	Less effective and more expensive than strategy A
		C: RV for CII and CIII	€ 582,000	€ 582,000	131,395.67	-2.4×10^{-5}	Less effective and more expensive than strategy A
		D: RV + RIG only for CIII	€ 1,524,000	€ 1,524,000	131,395.67	4.4×10^{-5}	34,602,387,000
		E: RV for CII and RV + RIG for CIII	€ 1,605,000	€ 81,000	131,395.67	-2.3×10^{-5}	Less effective and more expensive than strategy A
Threshold for which, in addition to strategies that treat CII exposures, all strategies that treat CIII exposures are less effective and more expensive than strategy A							
2.6×10^{-9}	111	A: No PEP for CII and CIII	€ 0		131,395.67		
		B: RV only for CIII	€ 500,000	€ 500,000	131,395.67	-5.1×10^{-5}	Less effective and more expensive than strategy A
		C: RV for CII and CIII	€ 582,000	€ 582,000	131,395.67	-8.2×10^{-5}	Less effective and more expensive than strategy A
		D: RV + RIG only for CIII	€ 1,524,000	€ 1,524,000	131,395.67	-6.0×10^{-6}	Less effective and more expensive than strategy A
		E: RV for CII and RV+ RIG for CIII	€ 1,605,000	€ 1,605,000	131,395.67	-3.7×10^{-5}	Less effective and more expensive than strategy A
Base case value 7.0×10^{-7}	30,000	A: No PEP for CII and CIII	€ 0		131,395.67		
		B: RV only for CIII	€ 501,000	€ 501,000	131,395.60	-7.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
		C: RV for CII and CIII	€ 582,000	€ 582,000	131,395.59	-8.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
		D: RV + RIG only for CIII	€ 1,524,000	€ 1,524,000	131,395.60	-7.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A
		E: RV for CII and RV + RIG for CIII	€ 1,606,000	€ 1,606,000	131,395.59	-8.0×10^{-2}	Less effective and more expensive than strategy A

ARC: Anti-rabies centre; PEP: Post-exposure prophylaxis; CII and CIII: Exposure categories II and II; RV: Rabies vaccine, RIG: Human rabies immunoglobulin; LY: Life years; LYG: Life years gained; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio.

¶ For an annual cohort of 2,807 patients.

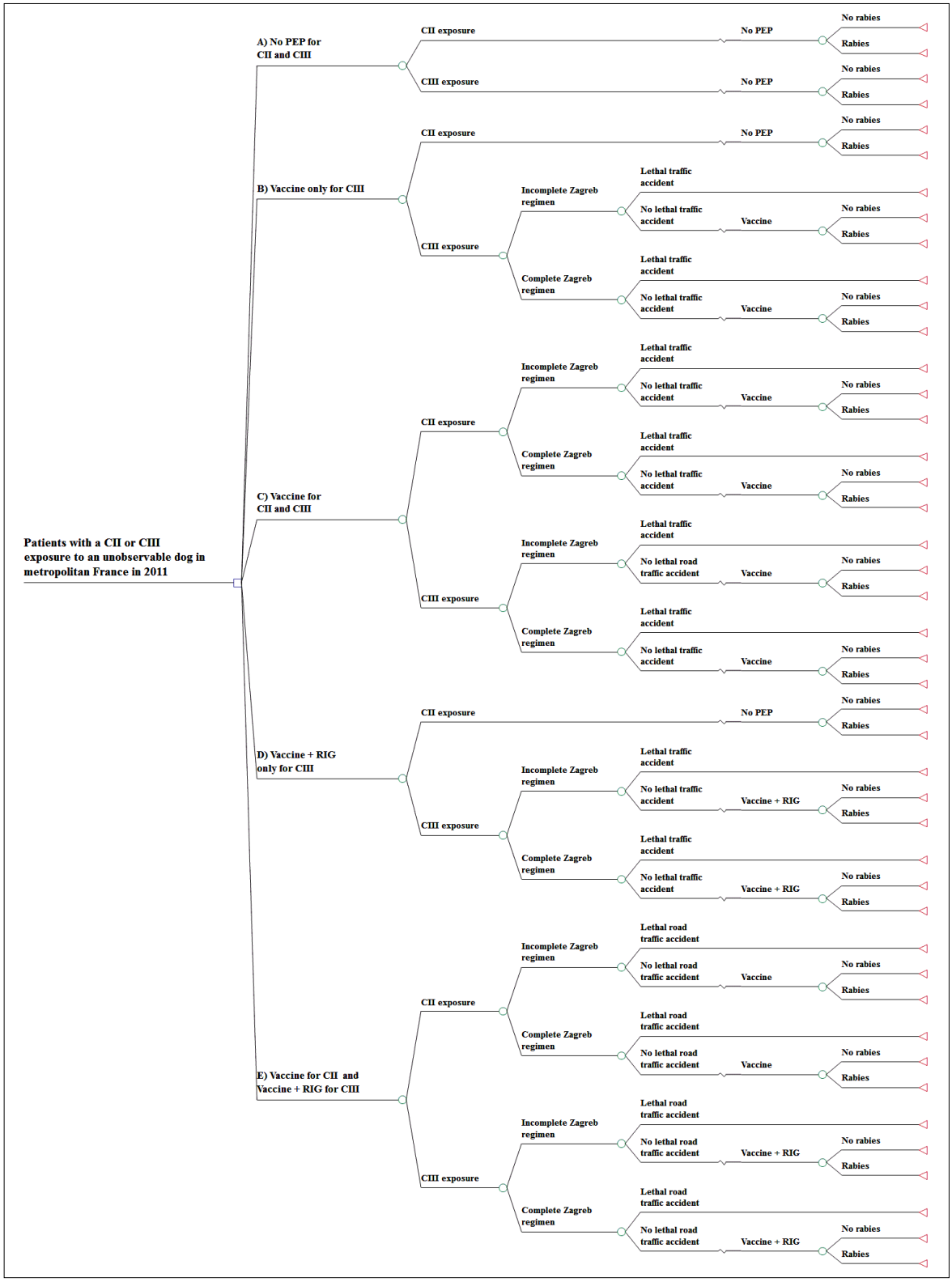
¥ With a risk of death from a road traffic accident while traveling by car in France at 3.9×10^{-9} per km.

≠Compared with the next least costly non-dominated strategy.

A strategy is dominated when it is both less effective and more costly than at least one of the other strategies it is compared to. Extended dominance applies to strategies that are not cost-effective because another available strategy provides more effectiveness at a lower cost.

Figures

Figure 1: Decision tree



PEP: Post-exposure prophylaxis; RIG: Rabies immunoglobulin; CII and CIII: Exposure categories II and III.

Figure 2: Two-way sensitivity analysis evaluating the impact of: (A) the probability of lethal traffic accident; and (B) the probability that

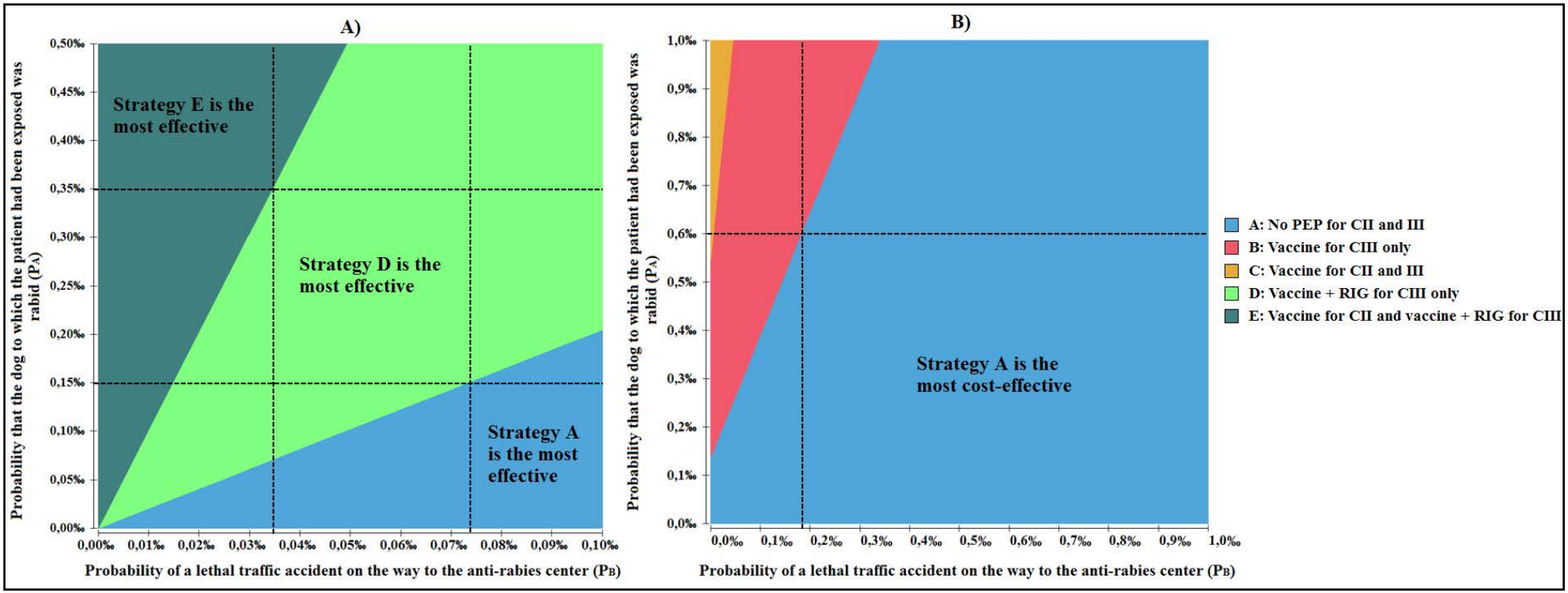
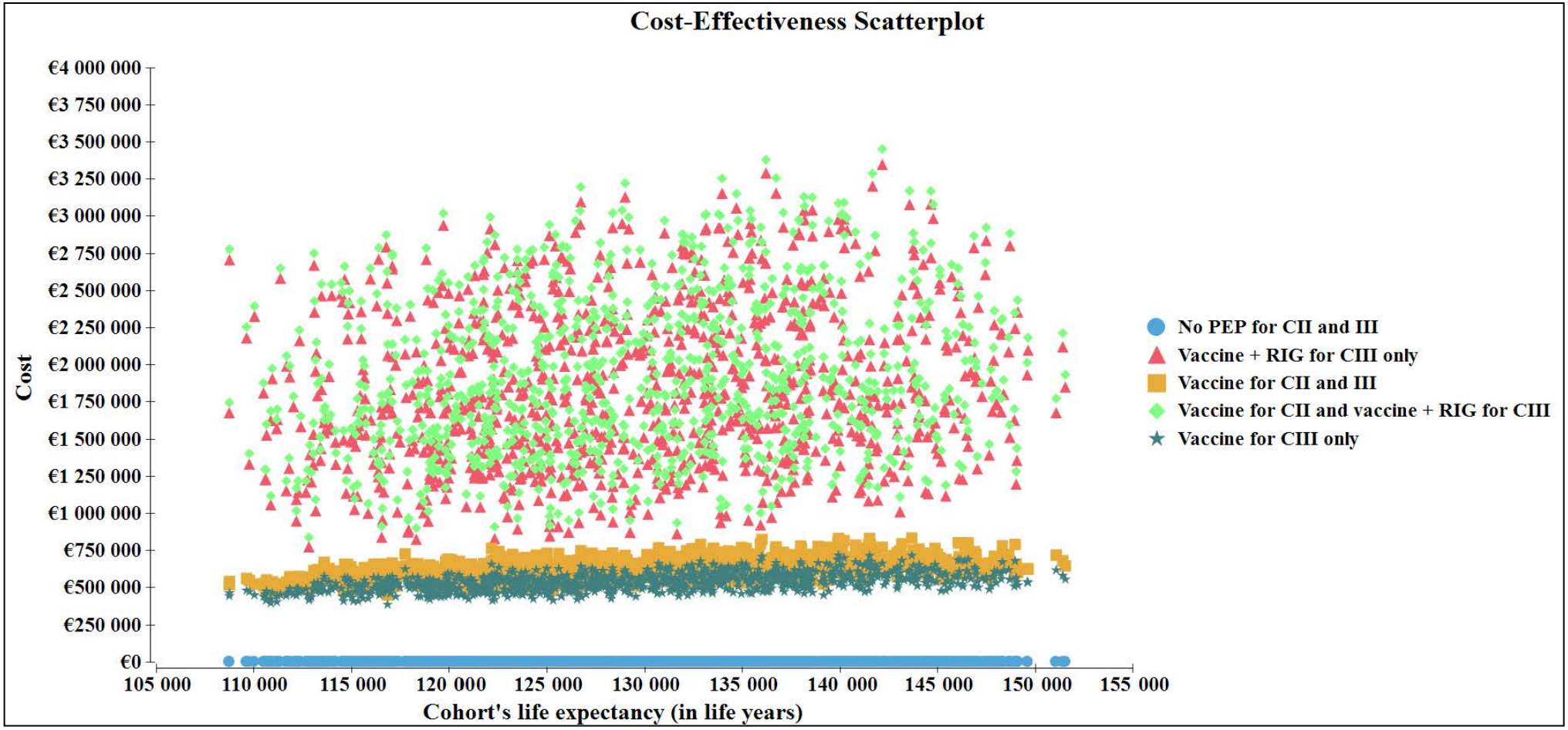


Figure 2 illustrates the impact of the two key parameters values on the effectiveness (2.A left), and cost-effectiveness (2.B right) of evaluated strategies.
LYG: Life years gained; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; PEP: Post-exposure prophylaxis; RIG: Rabies immunoglobulin; CII and CIII: Exposure categories II and III
WTP: Willingness to pay=3×France's GPD in 2011 = €31,000 (according to 2011 World Bank data).
Note: Strategies for which colours do not appear on the figure were never the most effective and/or cost-effective strategies for a Willingness-to-pay of €90,000 per LYG among the ranges used for the two-way sensitivity analysis.

Figure 3: Cost-effectiveness scatterplot for 10,000 iterations using a Monte Carlo simulation



PEP: Post-exposure prophylaxis; RIG: Rabies immunoglobulin; CII and CIII: Exposure categories II and III.
Costs in 2011 euros and effectiveness in life years in a cohort of 2,807 patients with a mean age of 46.8 years.

Ethical approval:

The evaluation of the immunisation policy and the monitoring of antibody responses in patients exposed to rabies receiving PEP are included in the mission of the NRCR at the Pasteur Institute. The data collection from ARC, including anonymous data regarding PEP and its transmission to the NRCR to implement its Voozanoo© database, was approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL 28th march 1996 declaration receipt n° 416031). The ATIH (about costs), INSEE (about populations) and ONRIS (about road safety) national data have been published and are available on the Internet.

Data sharing: All of the data from this study are available upon request to the authors.

Acknowledgement: We thank, the French ARC network for reporting on their rabies post-exposure management, Edith Martin for the support of French ARC with the Voozanoo© data entry and Sarah Smith Brady and P Connor from American Journal Expert for the English reviewing of this paper.

Contributors: FRD and YY conceived the study. FRD, DSN, and YY assisted with the analysis and drafted the paper. FRD and PG collected and input the data. FRD and JP analysed the collected data and prepared the input data for analysis. DSN and FRD built the model, and DSN conducted the model-based analysis. YY and CL supervised the analysis. All authors wrote and revised the manuscript as well as analysed the model-based results. FRD is the study guarantor and accepts full responsibility for the finished article. All authors had full access to the data (including statistical reports and tables) presented in the study and take responsibility for its integrity and the accuracy of the data analysis.

Funding: No specific funding was provided for this study. The DGS (French Ministry of Health) and the Institut de Veille Sanitaire (a French governmental agency) are supporting the Rabies National Reference Centre, and ARS Ile de France (a French regional health agency) the Paris regional ARC. DSN was funded by a three-year doctoral contract from the ED 393 “Public health: Epidemiology and biomedical information science” graduate school. The funders did not play a role in elaborating or analysing the data or in the decision to publish or prepare the manuscript.

Competing interests: All authors completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf and declare that no support was provided by any organisation with regard to the submitted work. DSN, PG and CL disclosed no financial relationships with any organisation that might have an interest in the submitted work over the previous three years; and no other relationships or activities influenced the submitted work.

HB and FRD received grants and non-financial support from Institut National de Veille Sanitaire (Government institution) and from Direction Génerale de la santé (French Ministry of Health), outside the submitted work. HB received outside the submitted work travel grants for presentations at workshops from Sanofi. YY received outside the submitted work travel grants, honoraria for presentations at workshops, and consultancy honoraria from Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Roche, Tibotec, and ViiV Healthcare.

Transparency: FRD affirms that this manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

References

[1] Wilde H, Hemachudha T, Jackson AC. Viewpoint: Management of human rabies. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008;102:979-82.

[2] World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper. Recommendations. Vaccine. 2010;28:7140-2.

[3] Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlertdacha B, Guerra M, et al. Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2008;57:1-28.

[4] Serres GD, Skowronski DM, Mimault P, Ouakki M, Maranda-Aubut R, Duval B. Bats in the Bedroom, Bats in the Belfry: Reanalysis of the Rationale for Rabies Postexposure Prophylaxis. Clin Infect Dis. 2009;48:1493-9.

[5] Robinson DA. Dog bites and rabies: an assessment of risk. BMJ. 1976;1:1066-7.

[6] World Health Organization. WHO Expert Consultation on rabies. World Health Organ Tech Rep Ser. 2005;931:1-88.

[7] Finnegan CJ, Brookes SM, Johnson N, Smith J, Mansfield KL, Keene VL, et al. Rabies in North America and Europe. J R Soc Med. 2002;95:9-13.

[8] World Health Organization. WHO expert consultation on rabies: second report. (WHO technical report series: Who; 2013. Available from: http://www.who.int/neglected_diseases/support_to_rabies_elimination_2013/en/

[9] Dacheux L, Larrous F, Mailles A, Boisseleau D, Delmas O, Biron C, et al. European Bat Lyssavirus Transmission among Cats, Europe. Emerging Infectious Diseases. 2009;15:280-4.

[10] Picard-Meyer E, Servat A, Robardet E, Moinet M, Borel C, Cliquet F. Isolation of Bokeloh bat lyssavirus in Myotis nattereri in France. Arch Virol. 2013;158:2333-40.

[11] Rotivel Y, Goudal M, Simons de Fanti A. Human rabies prophylactics: the French experience. Vaccine. 2003;21:710-5.

[12] Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, Bourhy H. Rabies. médecine/sciences. 2013;29:47-55.

[13] Agency Health Protection. Rabies risks in terrestrial animals, by country. 2014. Available from: http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1259152458758

[14] Comité technique des vaccinations, Direction Générale de la Santé. Guide des vaccinations 2012. INPES 2012. Available from: http://www.inpes.sante.fr/nouveautes-editoriales/2012/guide-vaccination-2012.asp

[15] World Health Organization. International travel and health 2012 Edition. Vaccine-preventable diseases and vaccines 2012. Available from: http://www.who.int/ith/chapters/en/

[16] Shepard DS. Cost-effectiveness in Health and Medicine. By M.R. Gold, J.E Siegel, L.B. Russell, and M.C. Weinstein (eds). New York: Oxford University Press, 1996 ed1999.

[17] Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, Bourhy H. Epidemiology of post-exposure prophylaxis against rabies in France.Annual Report 2011. French rabies National Reference Center 2012. Available from:

[18] Warrell MJ. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: Preventing rabies before and after exposure. Travel Med Infect Dis. 2012;10:1-15.

[19] Haupt W. Rabies-risk of exposure and current trends in prevention of human cases. Vaccine. 1999;17:1742-9.

[20] Lafeuille H. Recommandations relatives à la vaccination antirabique preventive au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées aux virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France; 2005. p. 1-54.1-54. Available from: http://www.hcsp.fr/explore.cgi/r_mt_140105_rage.pdf

[21] Mattner F, Bitz F, Goedecke M, Viertel A, Kuhn S, Gastmeier P, et al. Adverse Effects of Rabies Pre- and Postexposure Prophylaxis in 290 Health-Care-Workers Exposed to a Rabies Infected Organ Donor or Transplant Recipients. Infection. 2007;35:219-24.

[22] Sari T, Tulek N, Bulut C, Oral B, Tuncer Ertem G. Adverse events following rabies post-exposure prophylaxis: A comparative study of two different schedules and two vaccines. Travel Med Infect Dis. 2014.

[23] Gunther A, Burchard G-D, Schoenfeld C. Rabies vaccination and traffic accidents. Travel Med Infect Dis. 2008;6:326-7.

[24] Observatoire National Interministériel de la Sécurité Routière, (ONISR). Bilan annuel 2010 de la sécurité routière en France. Sécurité routière, Tous responsables2014. Available from: http://www.securite-routiere.gouv.fr/la-securite-routiere/l-observatoire-national-interministeriel-de-la-securite-routiere/bilans-annuels/bilan-annuel-de-la-securite-routiere-en-france

[25] Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation : ATIH. Référentiel de coûts MCO 2010. 2014. Available from: http://www.atih.sante.fr/referentiel-de-couts-mco-2010

[26] Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, H. B. Epidemiology of post-exposure prophylaxis against rabies in France. Annual Report 2011. French rabies National Reference Center 2012. Available from: http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004f-0qu/ra-cnr-rage-2009.pdf

[27] Kreindel SM, McGuill M, Meltzer M, Rupprecht C, DeMaria A, Jr. The cost of rabies postexposure prophylaxis: one state's experience. Public Health Rep. 1998;113:247-51.

[28] Tenzin, Dhand NK, Gyeltshen T, Firestone S, Zangmo C, Dema C, et al. Dog Bites in Humans and Estimating Human Rabies Mortality in Rabies Endemic Areas of Bhutan. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2011;5.

[29] Baltazard M, Ghodssi M. Prevention of human rabies. Bull World Health Organ. 1954;10:797-803.

[30] Hattwick MW, Rubin RH, Music S, Sikes R, Smith JS, Gregg MB. Postexposure rabies prophylaxis with human rabies immune globulin. JAMA. 1974;227:407-10.

[31] Veeraraghavan N. Phenolized vaccine treatment of people exposed to rabies in Southern India. Bull World Health Organ. 1954;10:789-96.

[32] Meyer KF. Can man be protected against rabies? Bull World Health Organ. 1954;10:845-66.

[33] Remlinger P, Bailly J. [Not Available]. Arch Inst Pasteur Alger. 1947;25:185-90.

[34] Gremliza L. Casuistic to the rabies problem. Zeitschrift für Tropenmedizin und Parasitologie. 1953;4:382-9.

[35] Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, Bourhy H. Eradication de la rage et risque résiduel en France métropolitaine. Médecine et maladies infectieuses 2012;42:24.

[36] The European Pet Food Industry. Facts & Figures. 2012. Available from: www.fediaf.org/facts-figures/

[37] Mahamat A, Meynard J-B, Djossou F, Dussart P, Demar M, Fontanella J-M, et al. Risk of rabies transmission and adverse effects of postexposure prophylaxis in health care workers exposed to a fatal case of human rabies. American Journal of Infection Control. 2012;40:456-8.

[38] Institut National de la Statistique et des Études économiques. Life expectancy detailed by age in 2008-2010 in Metropolitan France. 2011. Available from: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02229

[39] Hampson K, Cleaveland S, Briggs D. Evaluation of Cost-Effective Strategies for Rabies Post-Exposure Vaccination in Low-Income Countries. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2011;5.

[40] Chulasugandha P, Khawplod P, Havanond P, Wilde H. Cost comparison of rabies pre-exposure vaccination with post-exposure treatment in Thai children. Vaccine. 2006;24:1478-82.

[41] Shim E, Hampson K, Cleaveland S, Galvani AP. Evaluating the cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis: A case study in Tanzania. Vaccine. 2009;27:7167-72.

[42] Zorzela L, Golder S, Liu Y, Pilkington K, Hartling L, Joffe A, et al. Quality of reporting in systematic reviews of adverse events: systematic review. BMJ (Clinical research ed). 2014;348.

[43] Redelmeier DA, McLellan BA. Modern Medicine Is Neglecting Road Traffic Crashes. PLoS Medicine. 2013;10.

[44] Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B, Tricotel A, Contrand B, Laumon B, et al. Prescription Medicines and the Risk of Road Traffic Crashes: A French Registry-Based Study. PLoS Medicine. 2010;7.

[45] Veritas DN. Interpretation of Rabies Risk Assessment: Final Report for Defra (UK). 2011. Available from: http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.394.8967&rep=rep1&type=pdf

[46] Rupprecht CE, Gibbons RV. Clinical practice. Prophylaxis against rabies. N Engl J Med. 2004;351:2626-35.

[47] Gong Z, He F, Chen Z. Risk factors for human rabies in China. Zoonoses Public Health. 2012;59:39-43.

4 Vaccination contre les infections materno-foetales à CMV chez les femmes vivant en France

Dans le cas de la possible introduction d'un nouveau vaccin, une étude coût-efficacité réalisée a priori permet d'évaluer d'estimer son impact médico-économique. Cette situation a été illustrée à travers l'exemple de l'évaluation du coût-efficacité de la vaccination contre les infections à CMV avant la grossesseDans le cas de la possible introduction d'un nouveau vaccin, une étude coût-efficacité réalisée *a priori* permet d'estimer son impact médico-économique. Cette situation a été illustrée à travers l'exemple de l'évaluation du coût-efficacité de la vaccination contre les infections à CMV avant la grossesse.

5.1 Facteurs prédictifs de la séropositivité à CMV au sein de la cohorte Coflupreg

5.1.1 Résumé

Avant l'utilisation potentielle d'un nouveau vaccin, il est nécessaire de bien définir la population cible pouvant bénéficier de la vaccination, ainsi que ses caractéristiques.

L'objectif de notre étude était de déterminer des facteurs prédictifs de la séronégativité CMV chez les femmes enceintes en France afin de caractériser la population cible si un programme vaccinal devait être mis en place. Nous souhaitions également obtenir un certain nombre de paramètres pour le modèle qui étaient manquants ou obsolètes dans la littérature française, tels que les taux de séroprévalence en fonction de l'âge et de la parité.

Pour ce travail nous avons utilisé la cohorte Coflupreg (pour « COhort on FLU during PREGnancy »). Cette cohorte a été mise en place à l'automne 2009 pour étudier les caractéristiques de la grippe pandémique A/H1N1 chez la femme enceinte. Entre le 12 octobre 2009 et le 3 février 2010, 877 patientes ont été inclues dans trois maternités parisiennes. Une sérothèque comprenant des échantillons de sang recueillis pour 827 d'entre elles a été utilisée pour la recherche des anticorps anti-CMV (IgG).

Nous avons donc demandé l'accès aux données de la cohorte au Pr François Goffinet (obstétricien, chef de service de la maternité Port-Royal) qui était co-investigateur principal de l'étude Coflupreg avec le Pr Odile Launay. Au cours de cette étude épidémiologique, nous avons collaboré avec le Pr Goffinet, ainsi qu'avec deux virologues de l'hôpital Cochin le Pr Flore Rozenberg et le Dr Anne Krivine.

Une analyse univariée a été effectuée pour tester les associations entre les déterminants socio-économiques et sociodémographiques et la séroprévalence à CMV. Le test du Chi2 a

été utilisé lorsque les effectifs attendus étaient ≤ 5 et le test Exact de Fisher si non. Les variables avec une p-valeur < 0.20 dans l'analyse univariée ont été introduites dans un modèle de régression logistique multivariée. Cela a permis d'identifier les déterminants indépendamment associés à la séroprévalence en utilisant une méthode « pas à pas descendante » et d'estimer les Odds Ratios bruts (OR) et ajustés (ORa), ainsi que leur intervalle de confiance à 95% (IC95%). Le seuil de significativité a été fixé à 5% et l'ensemble de l'analyse statistique a été réalisé avec le logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

La séroprévalence du CMV sur l'ensemble de la cohorte était de 57,0% (IC95% [53,6%-60,4%]) ; de 43,7% (IC95% [39,5%-47,9%]) parmi les femmes nées en France métropolitaine ; et de 84,1% (IC95% [79,2%-88.3%]) parmi celles avec une autre origine géographique.

Les déterminants associés à la séropositivité CMV étaient :

- L'origine géographique (p-valeur < 0,001). Comparée à l'origine France Métropolitaine, les femmes d'origine africaine avaient un ORa de 21,2 (IC95% [9,7-46,5]), les femmes des départements et régions français d'Outre-Mer avaient un ORa de 7,5 (IC95% [3,9-14,6]), et celles originaires d'Europe et d'Asie avaient un ORa de 2,2 (IC95% [1,3-3,7]).
- La gestité qui correspond au nombre total de grossesses menées à terme ou non (p-valeur = 0,019). Comparée aux femmes dont c'était la première grossesse, une gestité ≥ 3 était associée à un ORa de 1,5, (IC95% [1,1-2,2]).

À notre connaissance, aucun autre article en France n'a à ce point souligné la différence de séroprévalence entre les femmes d'origine africaine et celles d'origine française.

Bien que les taux de séroprévalence obtenus ne puissent pas être extrapolés à d'autres régions de France, ils sont indicatifs du fait que l'épidémiologie du CMV est très différente dans ces deux groupes. Cela laisse envisager qu'une vaccination systématique n'est peut-être pas la méthode la plus appropriée pour lutter contre les infections à CMV dans les diverses sous-populations françaises.

En effet, il est fort probable que, s'il devenait disponible, l'utilisation du candidat-vaccin ne soit pas coût-efficace chez des groupes de femmes avec une séroprévalence de 84% (voir 95% pour les femmes originaires d'Afrique). Des stratégies de dépistage basées sur les facteurs prédictifs et/ou un test sérologique pourraient vraisemblablement être moins coûteuses qu'une immunisation universelle et devraient être explorées. Les ressources ainsi économisées, pourraient être réattribuées à d'autres interventions comme des actions

d'éducation pour la santé sur la transmission du virus et la promotion de mesures d'hygiène pendant la grossesse dont l'impact sur la réduction de l'incidence des primo-infections maternelles a déjà été prouvé.

Bien que nos résultats devraient être consolidés par une étude séro-épidémiologique nationale, ils pourraient être utiles aux décideurs en santé lors de la détermination de la population cible d'un programme de prévention contre les infections à CMV, qu'il soit vaccinal ou non.

Cette étude a fait l'objet d'une communication affichée à la 53ème Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Denver, Colorado, en septembre 2013 ; et a été publiée dans le journal *Plos One*.

Par ailleurs, cette étude nous a permis d'obtenir une estimation pour les paramètres manquants dans la modélisation du coût-efficacité de la vaccination contre le CMV que nous souhaitions entreprendre par la suite.

5.1.2 Article 3 (Publié, Plos One)

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | ONE

Predictive Factors of Cytomegalovirus Seropositivity among Pregnant Women in Paris, France

Dieynaba S. N'Diaye[1,2]*, Yazdan Yazdanpanah[1,3], Anne Krivine[4], Thibaut Andrieu[5], Flore Rozenberg[4,6], Olivier Picone[7], Vassilis Tsatsaris[6,8], François Goffinet[5,6,8,9], Odile Launay[6,10,11]

1 Infection, Antimicrobiens, Modélisation, Evolution (IAME), Unité Mixte de Recherche (UMR) 1137, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Université (Univ) Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, **2** Université Pierre et Marie Curie (UPMC) Univ Paris 06, École doctorale (ED)393, Paris, France, **3** Assistance-Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine (HUPNVS), Service des Maladies Infectieuses, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, **4** AP-HP, Groupe Hospitalier Cochin–Broca–Hôtel Dieu, Département de Virologie, Paris, France, **5** INSERM Unité (U)953, Recherche Epidémiologique en Santé Périnatale et Santé des Femmes et des Enfants, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, France, **6** Université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité, Paris, France, **7** Hôpital Foch, Maternité, Suresnes, France, **8** AP-HP, Hôpital Cochin, Maternité, Paris, France, **9** INSERM Centre d'Investigation Clinique (CIC) P0901, Paris, France, **10** INSERM, CIC BT505, Paris, France, **11** AP-HP, Hôpital Cochin, CIC de Vaccinologie Cochin-Pasteur, Paris, France

Abstract

Background: Cytomegalovirus (CMV) is the most frequent cause of congenital infection. The objective of this study was to evaluate predictive factors for CMV seronegativity in a cohort of pregnant women in Paris, France.

Methods: Pregnant women enrolled in a prospective cohort during the 2009 A/H1N1 pandemic were tested for CMV IgG antibodies. Variables collected were age, geographic origin, lifestyle, work characteristics, socioeconomic status, gravidity, parity and number of children at home. A multivariate logistic regression model was used to identify independent predictive factors for CMV seropositivity.

Results: Among the 826 women enrolled, 389 (47.1%) were primiparous, and 552 (67.1%) had Metropolitan France as a geographic origin. Out of these, 355 (i.e. 57.0%, 95% confidence interval (CI): [53.6%–60.4%]) were CMV seropositive: 43.7% (95% CI:[39.5%–47.9%]) in those whose geographic origin was Metropolitan France and 84.1% in those with other origins (95% CI:[79.2%–88.3%]). Determinants associated with CMV seropositivity in a multivariate logistic regression model were: (i) geographic origin ($p<0.001$(compared with Metropolitan France, geographic origins of Africa adjusted odds ratio (aOR) 21.2, 95% CI:[9.7–46.5], French overseas departments and territories and other origin, aOR 7.5, 95% CI:[3.9–14.6], and Europe or Asia, aOR 2.2, 95% CI: [1.3–3.7]); and (ii) gravidity ($p=0.019$), (compared with gravidity = 1, if gravidity≥3, aOR = 1.5, 95% CI: [1.1–2.2]; if gravidity = 2, aOR = 1.0, 95% CI: [0.7–1.4]). Work characteristics and socioeconomic status were not independently associated with CMV seropositivity.

Conclusions: In this cohort of pregnant women, a geographic origin of Metropolitan France and a low gravidity were predictive factors for CMV low seropositivity. Such women are therefore the likely target population for prevention of CMV infection during pregnancy in France.

Citation: N'Diaye DS, Yazdanpanah Y, Krivine A, Andrieu T, Rozenberg F, et al. (2014) Predictive Factors of Cytomegalovirus Seropositivity among Pregnant Women in Paris, France. PLoS ONE 9(2): e89857. doi:10.1371/journal.pone.0089857

Editor: Michael Nevels, University of Regensburg, Germany

Received September 16, 2013; **Accepted** January 27, 2014; **Published** February 24, 2014

Copyright: © 2014 N'Diaye et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The study was founded by a three-years doctoral contract funded by the graduate school: ED 393 "Public health: epidemiology and biomedical information science". The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: Yazdan Yazdanpanah received travel grants, honoraria for presentations at workshops and consultancy honoraria from Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Roche, Tibotec and ViiV Healthcare, but they were not related to the subject of this study. This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

* E-mail: dieynaba.ndiaye@inserm.fr

Introduction

Cytomegalovirus (CMV) is the most frequent cause of congenital infection in high-income countries. Approximately 1% of all newborns are infected by CMV at birth [1]. Of those infected, 10% are symptomatic and at high risk of developing permanent neurological or motor impairment, deafness, and blindness [2–5]. Among asymptomatic infected newborns, 5–10% will develop progressive hearing loss [2,6,7].

Primary and recurrent CMV infections have been observed during pregnancy [1,3]. The risk of congenital infection is higher after maternal primary infection than after recurrent infection [1]. In France, as in most developed countries, around 50% of women of childbearing age are susceptible to CMV infection [8–11]. In CMV seronegative women, a 30% fetal transmission rate can be observed following primary infection during pregnancy [12].

Routine screening of women susceptible to CMV during pregnancy is controversial and not recommended in France, but the French National Institute for Public Health Surveillance (InVS) has estimated that 300,000 serodiagnostic tests are performed each year (2004 data), leading to costs and pregnancy-related stress (www.invs.sante.fr/publications/2007/

cmv_grossesse). Routine screening is controversial because of scarce knowledge of the natural history of the disease, incomplete epidemiological data, and the fact that health interventions are limited and not consensual. It has, however, been stated that hygiene information on how to prevent CMV primary infection during pregnancy should be promoted, especially in CMV seronegative women [13]. Moreover, clinical trials on CMV vaccine candidates are promising, with several vaccine candidates at different stages of testing. In 2009, Pass et al reported promising results from a Phase II trial of one of these candidate vaccines demonstrating around 50% (95% CI: [7%–73%]) efficacy in preventing maternal primary infection [14]. With the potential arrival of new vaccines against CMV infection, there is an increased need to identify CMV seronegative non-pregnant women in order to prevent seroconversion during pregnancy. While the vaccine has yet not been tested on women with a pre-existing immunity, it is reasonable to believe that it could also help to prevent re-infection or reactivation. However, seropositive and seronegative women will probably not benefit from vaccination against CMV at the same extent since the risk of fetal transmission during pregnancy is reduced by the mother immunity [1]. Therefore the characterization of a target population of the vaccine could allow a more effective intervention.

Several studies have evaluated major determinants associated with seroprevalence, but none are recent enough to reflect current CMV epidemiology in France with a view to implementing an immunization campaign [10]. This study aims to characterize women susceptible to primary infection that would actually benefit from immunization campaign against CMV, and to assess in the French specific context, the predictive factors that would allow their identification.

Materials and Methods

Participants

The COFLUPREG "COhort on Flu during PREGnancy" study was a prospective cohort study conducted in pregnant women in three tertiary maternity centers in Paris (France) during the 2009 A/H1N1 influenza pandemic. 919 pregnant women randomly selected in order to obtain a representative sample of pregnant women followed up in these maternity hospitals were included from October 12, 2009 to February 3, 2010 to assess the incidence of serious forms of A/H1N1 influenza [15,16]. Blood samples were obtained at inclusion in the cohort (between 6 and 35 weeks of gestation). Women>18 years old, understanding French were eligible to participate. Exclusion criteria were previous vaccination against the 2009 pandemic A/H1N1 influenza or virologically documented A/H1N1 influenza during the last 6 months. Sociodemographic (maternal age, geographic origin which includes ethnicity), lifestyle (single or couple) and obstetrical characteristics were collected at inclusion from medical records. Stored frozen serum from 826 of the women was available.

Some of the data collected were of interest for targeting pregnant women susceptible to CMV: sociodemographic characteristics, socioeconomic status (based on French National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE) nomenclatures for socioprofessional categories (http://www.insee.fr/nomenclatures), obstetrical characteristics (gravidity including the present pregnancy; parity excluding the present pregnancy) and factors associated with a higher risk of viral exposure and disease spreading (number of children<18 years old at home, work in contact with children and healthcare workers).

Written informed consent was obtained from each woman before enrolment. The protocol was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and French law for biomedical research and was approved by the "Ile-de-France 3" Ethics Committee (Paris, France). This study was not conducted outside of France and is registered with ClinicalTrials.gov: NCT01192737.

Laboratory Methods of Titration to Determine CMV Seroprevalence

CMV IgG antibody levels were measured by ELISA using ETI-CYTOK-IgG Plus, Diasorin, Saluggia, Italy. CMV seropositivity was defined as a serum titer>400 IU/L.

Statistical Methods

For each variable, the choice of the reference class was the one known to have the lowest CMV seropositivity rate and was made in accordance with the medical literature. When the literature lacked this information, the reference was the class with the highest number of women. Univariate analysis was done using the Chi2 test or Fisher's exact test when class frequency was<5. The Cochran-Armitage test was used to test for trends.

Associations between determinants and CMV seroprevalence were analyzed using univariate analysis. Determinants with a p-value<0.20 on univariate analysis were included in the logistic regression model. A systematic search was made for interaction between determinants included. Then a backward elimination procedure and a model selection with the Akaike information criterion (AIC) was used to select the final multivariate model with factors associated significantly and independently with CMV seropositivity. Results were expressed as crude and adjusted odds ratios (aORs) with their 95% confidence interval (95% CI). Analyses were performed only for patients without missing data (complete case analysis) with SAS software version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Study Population

Demographic profiles and clinical characteristics of the 826 women screened for CMV IgG are described in Table 1. Median age was 32.7 years (min: 18.8; max: 49.1), 47.1% of the women were primiparous, 67.1% had Metropolitan France as a geographic origin. The cohort had mainly a high (45.9%) or middle (40.2%) socioeconomic status; 6.7% of the women were single. The proportion of CMV seropositive women was 57.0% (95% CI: [53.6%–60.4%]). The proportion was 43.7% (95% CI: [39.5%–47.9%]) for women whose geographic origin was Metropolitan France, and 84.1% (95% CI: [79.2%–88.3%]) for those with other origins.

Univariate Analysis

Sociodemographic and obstetrical determinants significantly associated with CMV seropositivity were maternal age ($p = 0.027$), geographic origin ($p<0.001$), lifestyle ($p = 0.001$), socioprofessional category ($p<0.001$), gravidity ($p<0.001$), and parity ($p = 0.015$) (Table 1). No significant association was found between CMV seropositivity and job characteristics ($p = 0.271$) or number of children<18 years old at home ($p = 0.058$), although this factor was borderline significant.

Seropositivity for CMV decrease with socioeconomic status and increased when gravidity, parity, or number of children<18 years old at home increased ($p<0.050$). CMV seropositivity rate was the lowest for women whose geographic origin was Metropolitan

Table 1. Characteristics of the study population and determinants associated with seropositivity for CMV: univariate analysis.

Variables	Total	Seropositive for CMV	Crude OR	p-value †
	n = 826	n = 471	[95% CI]	
Maternity hospital				
Saint-Vincent de Paul	234	56.8%	1.2 [0.9–1.9]	
Port-Royal	396	60.1%	1.4 [1.0–2.0]	
Necker Brune	196	51.0%	1	0.001
Age, years				
15–29	190	64.2%	1	
30–34	322	52.8%	0.6 [0.4–0.9]	
35–39	207	53.6%	0.6 [0.4–1.0]	
≥40	107	63.5%	1.0 [0.6–1.6]	0.027
Geographic origin*				
Metropolitan France	552	43.7%	1	
European, Asian	66	62.1%	2.1 [1.3–3.6]	
Sub-Saharan African, North African	129	94.6%	22.5 [10.3–49.0]	
French overseas departments and territories, Other	76	85.5%	7.6 [3.9–14.8]	<0.001
Socioprofessional category**				
Low	114	73.7%	2.8 [1.8–4.5]	
Middle	332	59.3%	1.5 [1.1–2.0]	
High	379	49.9%	1	<0.001††
Work at risk of CMV infection¥				
No	389	55.0%	1	
Yes	437	58.8%	0.9 [0.7–1.1]	0.271
Lifestyle**				
Single	55	78.2%	2.9 [1.4–5.5]	
Couple	770	55.4%	1	0.001
Gravidity				
1	268	50.7%	1	
2	252	52.4%	1.1 [0.8–1.5]	
≥3	206	66.3%	1.9 [1.4–2.7]	<0.001††
Parity				
0	389	52.4%	1	
1	298	58.7%	1.3 [1.0–1.8]	
≥2	139	66.2%	1.8 [1.2–2.7]	0.015††
Number of children <18 years old at home				
0	399	52.9%	1	
1	290	60.0%	1.3 [1.0–1.8]	
≥2	137	62.8%	1.5 [1.0–2.2]	0.058††

†Chi 2.
††Cochran-Armitage for trend with p<0.050.
¥ Work at risk included health care workers and job in contact with children.
*3 missing values.
**1 missing value.
doi:10.1371/journal.pone.0089857.t001

France than for those of Europe or Asia; the highest proportion was observed for women with Sub-Saharan and North Africa origins (p<0.001). The seropositivity rate was higher in younger women (64.2%) and decrease for women in the 30–34 and 35–39 age groups (52.8% and 53.6%, respectively). However, women≥ 40 had a seropositivity of 63.5%, so no linear trend was observed between age and seropositivity.

Multivariate Logistic Regression

Determinants independently associated with CMV seropositivity were geographic origin (p<0.001) (compared with Metropolitan France, geographic origins of Africa adjusted odds ratio (aOR) 21.2, 95% CI:[9.7–46.5], French overseas departments and territories and other origin, aOR 7.5, 95% CI:[3.9–14.6], and Europe or Asia, aOR 2.2, 95% CI:[1.3–3.7]); and gravidity

Table 2. Determinant associated with seropositivity for CMV: multivariate analysis including all determinants with a p-value<0.20 in the univariate analysis.

Variables	Adjusted OR [95% CI]	p-value†
Geographic origin*		
Metropolitan France	1	
European, Asian	2.2 [1.3–3.7]	
Sub-Saharan African, North African	21.2 [9.7–46.5]	
French overseas departments and territories, Other	7.5 [3.9–14.6]	<0.001
Gravidity		
1	1	
2	1.0 [0.7–1.4]	
≥3	1.5 [1.1–2.2]	0.019

CI: Confidence Interval.
†Chi 2.
Variables with a p-value<0.20 in univariate analysis were included in the multivariate analysis.
Final logistic regression model was obtained with a backward elimination and with comparison of the Akaike Information Criterion (AIC).
*3 missing values.
doi:10.1371/journal.pone.0089857.t002

(p = 0.019) (compared with gravidity = 1, if gravidity≥3, aOR = 1.5, 95% CI:[1.1–2.2]; if gravidity = 2, aOR = 1.0, 95% CI:[0.7–1.4]) (Table 2).

Discussion

Data from the COFLUPREG prospective cohort allow us to study numerous determinants associated with CMV seropositivity and their relative importance. The study was multicentric involving three major university maternity hospitals in Paris in 2009 and a large number of blood samples recently and randomly collected was available (n = 826). This study design and the quality of the data reinforce the reliability of the results.

To our knowledge, in France, or in other West European countries, no other recent results on the characterization of women susceptible to CMV infection that highlight, like in this study, the discrepancy of seroprevalence between women of African origin and those of French origin. Paris Metropolitan area, even if not representative of all French population, is an area with a high proportion of immigrants from sub-Saharan Africa and their children. Consequently, this study allowed us to specifically explore CMV in this population. Even if seroprevalence point estimates from this study cannot be extrapolated to other regions in France, they are valid and indicative of the fact that CMV epidemiology is very different among women of African origin living in France compared to other sub-groups and the overall population.

These results may be valuable when candidate vaccines against CMV are tested to identify the population for which vaccination should be recommended.

However, this study also presents several limitations. First, the primary objective of the cohort was not linked to study of CMV infection. Therefore, several determinants associated with CMV seropositivity were not collected. This was the case, for example, of sexual behavior, although sexual transmission of CMV from a sexual partner is well known to be an infection route [17]. It could also be the reason why the number of children was not found to be associated with CMV seropositivity since studies have shown that mothers are mainly infected after contact with very young children (more likely under 36 months), whereas in Coflupreg the variable included also women with older children [18].

Second, our study population comes from three university maternity hospitals in Paris; it is therefore not representative of all French pregnant women. Thus, compared with the general population of Metropolitan France in 2009, maternal age during pregnancy of our study population was higher (32.7 vs. 29.9), as was the proportion of primiparous women (47.1% vs. 44%), and high socioeconomic status was more represented at the expense of middle socioeconomic status (INSEE 2009 http://www.insee.fr/fr/Données statistiques naissances 2009).

All the pregnant women enrolled came from an urban area which might have had an impact on seropositivity rate since it has been shown that women from a rural area tend to have a higher seropositivity rate [18]. Gratacap et al have shown that place of birth also has an impact on CMV seroprevalence, with a North-South gradient even within France, with women born in the southern regions having a higher seropositivity rate [10,19].

Consequently, results such as the CMV seropositivity and distribution of sociodemographic factors cannot be extrapolated to all French pregnant women. But, this limitation probably does not interfere with the analysis of associations between studied determinants and CMV seropositivity among pregnant women.

In this cohort of French pregnant women conducted during the 2009 A/H1N1 pandemic, seropositivity for CMV was 57.1%. Metropolitan France as a geographic origin and a low gravidity were the predictive factors for low CMV seropositivity. Seropositivity was slightly lower than the rate reported in previous French studies on pregnant women: 50.1% in the 2009 study by Vauloup-Fellous et al [9], 44.6% in the 2000 study by Gouarin et al [11] and 51.5% in the 1998 study by Gratacap-Cavallier et al [10]. This could be due to the high proportion of women of African origin (16% vs. 6% in the Gratacap-Cavallier et al study, for example). Pregnant women whose geographic origin was Metropolitan France had a seropositivity rate of 43%, which was close to the range (41% to 59%) reported in other high income countries [20–24].

In the present study, seropositivity rate significantly increased with increase in parity, gravidity, number of children<18 years

old at home, and with decrease in socioprofessional category. It was also strongly associated with place of birth, with a North-South gradient with a lower seropositivity rate in the North. Having Metropolitan France as a geographic origin, having a higher socioeconomic status and no children were predictive factors of lower seropositivity rates. These risk factors confirm those described in the literature. Major disparities in seroprevalence rates according to geographic origin could be related to differences in breastfeeding frequency and duration [25], hygiene level during childhood, propensity to have children that attend day-care centers and sexual behavior [17]. Geographic origin was recorded using medical records taken during pregnancy and was primarily collected in order to assess the risk of ethnicity-related diseases. Consequently, a woman, for example, of African origin could be born in France to African parents or in Africa. It is therefore difficult to assess if high seropositivity in women of African origin is due to place of birth or to ethnicity.

The association between high socioeconomic status and low seropositivity rate may be due to more hygienic living conditions in less crowded households with less exposure to young children due to birth control. Moreover, since a frequently described key risk factor for seroconversion is being a parent of a child who is shedding CMV, the tendency for primiparous women to not be seropositive is not surprising.

Unlike in other studies, no linear relationship between age and seropositivity for CMV was found [10,26]. This was attributable to the fact that pregnant adolescent and young women in the age group 15–29 years had a much higher rate of CMV seropositivity than other age groups. Further analysis of this age group showed that those women had a significantly lower socioeconomic status and were less likely than the rest of the cohort to have Metropolitan France as a geographic origin, which could explain their high seroprevalence (data not shown). Fowler et al reported higher seroconversion rates n during pregnancy for women≤25 years compared with the general population [17].

These results clearly show that not every woman in France is at the same risk of CMV infection. Indeed, it is very likely that if women with certain predictive factors are seropositive for CMV at 95%, a vaccine preventing recurrent infections may not be cost-effective, because it will probably cost a lot for a little improvement of health in that population. In a context where the French High Authority for Health requires a cost-effectiveness analysis when a new health product shows an improvement in the medical benefit and is likely to have a significant impact on the social security's health expenditure, (Décret n° 2012–1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé), a universal immunization, for example, at the beginning of the reproductive lives of women, as for HPV vaccine, might not be the most efficient measure to fight CMV infections in all French diversified sub-populations. Use of serological screening and predictive factors such as Metropolitan France origin and low gravidity, to identify susceptible women might be less costly and should be further explored in a comprehensive cost-effectiveness analysis. Money saved could be reallocated to other types of primary prevention that have been shown to actually improve clinical outcomes like education for health of both women and health care workers, and hygiene counseling [27,28].

In 2010, 81.7% of 820,000 births were to mothers born in Metropolitan France, and approximately 80% were their first or second born (INSEE, 2010 http://www.insee.fr/Statistiques des naissances 2010). This is probably the population that should be primarily targeted for vaccine use. However, since prevalence of CMV infection is tending to decrease, women not primarily targeted for anti-CMV vaccination might have a decreasing seroprevalence in the future and be in need of immunity [18,29,30].

However, our results should probably be confirmed by a national sero-epidemiological study with results on both seroprevalence and predictive factors of the CMV infection. And, further research is needed to estimate, based on effectiveness and cost-effectiveness outcomes, the threshold of the global seroprevalence at which routine vaccination for every woman in France would become an effective strategy.

Conclusions

In conclusion, in a large prospective study conducted in pregnant women, the proportion of pregnant women susceptible to CMV seroconversion was high among those whose geographic origin was Metropolitan France and whose gravidity was low. This is the population that should be targeted for CMV prevention in general and for a potential CMV vaccination strategy.

Acknowledgments

Inserm COFLUPREG Study Group members: O. Launay, P. Loulergue, V. Truster, C. Villeret, M. Cervantes-Gonzales (Centre d'Investigation Clinique de vaccinologie Cochin Pasteur, Hôpital Cochin), F. Goffinet, V. Tsatsaris, C. Le Ray, D. Cabrol (Maternité Port-Royal, Hôpital Cochin), C. Charlier, M. Lecuit, O. Lortholary (Service de maladies infectieuses, Hôpital Necker Enfants Malades), Y. Ville, S. Parat (Maternité Necker-Brune, Hôpital Necker-Enfants Malades), J. Lepercq, C. Francoual (Maternité, Hôpital Saint Vincent de Paul), PH. Jarreau (service de néonatalogie, Hôpital Cochin), F. Rozenberg, A Krivine (service de virologie, Hôpital Cochin), M. Leruez-Ville (service de virologie, Hôpital Cochin), S. van der Werf (CNR grippe, Institut Pasteur), JM Tréluyer (service de pharmacologie, Hôpital Cochin), F Batteux (service d'immunologie biologique, Hôpital Cochin), ML Gougeon (Unité « Immunité virale, biothérapie et vaccins », Institut Pasteur).

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: DSN YY AK TA FR OP VT FG OL. Performed the experiments: AK FR. Analyzed the data: DSN YY TA FR OP VT FG OL. Contributed reagents/materials/analysis tools: DSN YY AK TA FR OP VT FG OL. Wrote the paper: DSN OL. Prepared the first draft of the manuscript: DSN OL. Contributed to the content of the manuscript and to the conduct of the study: DSN YY AK TA FR OP VT FG OL. Contributed to the analysis and interpretation of the data: DSN YY AK TA FR OP VT FG OL. Contributed to the preparation of the manuscript: DSN YY AK TA FR OP VT FG OL. Had final responsibility for the decision to submit the manuscript for publication: DSN.

References

1. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, et al. (1986) Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. JAMA 256: 1904–1908.
2. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS (2007) New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 17: 355–363.
3. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF (1999) Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. Pediatrics 104: 55–60.
4. Fowler KB, Boppana SB (2006) Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. Journal of Clinical Virology 35: 226–231.
5. Revello MG, Gerna G (2002) Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev 15: 680–715.

6. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF (1999) Newborn hearing screening: Will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? The Journal of Pediatrics 135: 60–64.
7. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC (2008) Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. J Clin Virol 41: 57–62.
8. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Chatelet I, Senat MV, et al. (2009) A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. BJOG 116: 818–823.
9. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier A-G, Parent-du-Châtelet I, Senat M-V, et al. (2009) Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy?: Results of a 3-year prospective study in a French hospital. Journal of Clinical Virology 46, Supplement 4: S49–S53.
10. Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, et al. (1998) Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: Parity and place of birth as major predictive factors. European Journal of Epidemiology 14: 147–152.
11. Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, et al. (2001) Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. J Clin Virol 21: 47–55.
12. Kenneson A, Cannon MJ (2007) Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 17: 253–276.
13. The French High Autority for Health (HAS) official website. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. Saint-Denis La Plaine, France: Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé; 2004 [5 October 2011]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV_rap.pdf. Accessed 2014 Jan 30.
14. Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, et al. (2009) Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. N Engl J Med 360: 1191–1199.
15. Freund R, Le Ray C, Charlier C, Avenell C, Truster V, et al. (2011) Determinants of non-vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza in pregnant women: a prospective cohort study. PLoS One 6: e20900.
16. Launay O, Krivine A, Charlier C, Truster V, Tsatsaris V, et al. (2012) Low rate of pandemic A/H1N1 2009 influenza infection and lack of severe complication of vaccination in pregnant women: a prospective cohort study. PLoS One 7: e52303.
17. Fowler KB, Pass RF (2006) Risk factors for congenital cytomegalovirus infection in the offspring of young women: exposure to young children and recent onset of sexual activity. Pediatrics 118: e286–292.
18. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ (2010) Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. Rev Med Virol 20: 311–326.
19. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB (2010) Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. Rev Med Virol 20: 202–213.
20. Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W (2005) A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 146: 194–197.
21. Gaytant MA, Galama JM, Semmekrot BA, Melchers WJ, Sporken JM, et al. (2005) The incidence of congenital cytomegalovirus infections in The Netherlands. J Med Virol 76: 71–75.
22. Alanen A, Kahala K, Vahlberg T, Koskela P, Vainionpaa R (2005) Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. BJOG 112: 50–56.
23. Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, Robertson P, et al. (2005) Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. J Clin Microbiol 43: 4713–4718.
24. Khare M, Sharland M, Manyonda I, Rice P, Bland JM, et al. (2004) Use of serial maternal urine cytomegalovirus PCR to detect primary CMV infection in seronegative pregnant women. J Virol Methods 119: 31–35.
25. Schleiss MR (2006) Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances. Curr Opin Pediatr 18: 48–52.
26. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ (2010) Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004. Clin Infect Dis 50: 1439–1447.
27. Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, et al. (2012) Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in France. J Clin Virol 53: 332–337.
28. Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Benachi A, et al. (2012) Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among health care providers in France. J Clin Virol 55: 158–163.
29. De Ory F, Ramirez R, Garcia Comas L, Leon P, Sagues MJ, et al. (2004) Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? Eur J Epidemiol 19: 85–89.
30. Lubeck PR, Doerr HW, Rabenau HF (2010) Epidemiology of human cytomegalovirus (HCMV) in an urban region of Germany: what has changed? Med Microbiol Immunol 199: 53–60.

5.2 Enquête des pratiques professionnelles faisant suite au diagnostic d'une primo-infection à CMV pendant la grossesse en France

5.2.1 Résumé

Avant l'évaluation de l'étude du coût-efficacité d'un potentiel nouveau vaccin, il est nécessaire de bien définir la pratique actuelle, ce qui semble être difficile dans le cas d'une primo-infection maternelle à CMV. C'est dans cette perspective que nous avons mis en place une étude des pratiques professionnelles suite à une primo-infection maternelle à CMV en France.

Bien que cette infection soit observée pendant la grossesse et potentiellement grave, peu de textes officiels encadrent sa prise en charge. Sans recommandations nationales précises, nous n'avions pas d'estimations sur la fréquence de réalisation de certains examens suite au diagnostic d'une primo-infection à CMV et des pratiques qui découlent de leur interprétation. Or, il était nécessaire de caractériser la pratique actuelle (« Absence de vaccination ») afin qu'elle puisse être comparée à de potentielles stratégies vaccinales.

L'objectif de notre étude était de réaliser une enquête de pratiques des professionnels de santé en France face à une primo-infection à CMV pendant la grossesse.

Nous avons établi la liste des paramètres manquants et collaboré avec des obstétriciens, les docteurs Olivier Picone (hôpital Foch), Vassillis Tsatsaris (maternité Port-Royal), Elie Azria (hôpital Bichat) pour les traduire en questions formulées sur la base d'un cas clinique de type :

Une patiente à plus de 21 semaines d'aménorrhée a présenté une séroconversion CMV au 1er trimestre. L'échographie est normale. Proposez-vous l'amniocentèse?

○ Oui

○ Non

La totalité du questionnaire peut être consulté en annexe de la thèse. Il comprend 17 questions sur la propension à réaliser l'amniocentèse (pour le diagnostic de l'infection congénitale), l'évaluation du pronostic fœtal (incluant l'imagerie par résonance magnétique : IRM pour l'identification de potentielles lésions cérébrales et la ponction de sang fœtal pour la détection du niveau de la charge virale). Ces questions étaient posées en fonction des résultats de l'échographie face à la primo-infection maternelle diagnostiquée. Elle est définit comme :

- L'obtention de deux sérologies pour la recherche d'IgG anti-CMV réalisées successivement pendant la grossesse avec la 1ère négative et le 2ème positive;
- Et/ou la mesure de l'avidité de l'IgG permettant de dater la survenue de la primo-infection (à plus ou moins de 3 mois) pendant la grossesse.

Le diagnostic pouvait se faire par un diagnostic systématique non recommandé, à des signes d'appels maternels ou échographiques. Les professionnels de santé avaient ensuite à indiquer, au vue du résultat de ces examens, s'ils jugeaient l'interruption médicale de grossesse acceptable (c'est-à-dire s'ils étaient prêts à la réaliser si la patiente la réclamait). La construction du questionnaire et sa mise en ligne ont été réalisées avec le logiciel de sondage SurveyMonkey® (SurveyMonkey, Palo Alto, CA). Sa diffusion par lien web s'est faite via courriel au sein des réseaux de soins périnataux, le Collège Français d'Échographie Fœtale et les réseaux des membres de notre groupe de travail. La population cible était composée d'un échantillon de gynécologues-obstétriciens, de radiologues, de médecins généralistes et de sages-femmes qui pouvait répondre en ligne de façon anonyme.

Les réponses ont été collectées et agrégées pour construire des probabilités de réalisation des différents examens médicaux. Les pourcentages de réponse d'une question à l'autre ont été comparés statistiquement et une analyse univariée a été réalisée pour étudier les réponses en fonction des caractéristiques des répondants. Le test du Chi2 a été utilisé lorsque les effectifs attendus étaient ≤ 5 et le test Exact de Fisher si non. Le seuil de significativité a été fixé à 5% et l'ensemble de l'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

Entre le 1 juillet et le 18 octobre 2013, 380 réponses ont été obtenues, venant de cliniciens exerçant dans 75 départements français différents, majoritairement des gynécologues-obstétriciens (74%) et des sages-femmes (20%). Cinquante-sept pour cent des répondants préconisaient la réalisation de l'amniocentèse dans le cas d'une primo-infection à CMV survenant au 1er trimestre en cas d'échographie normale. Dans les cas où l'amniocentèse donnait un résultat positif et était associée à une anomalie échographique grave, 85% des répondants réaliseraient l'IRM, et 44 % la ponction de sang fœtale. Dans ces cas spécifiques, la probabilité d'accepter l'interruption médicale de grossesse lorsque les résultats des examens étaient normaux était de 91% (337/372). Cette probabilité n'était pas significativement différente de celle observée dans les cas où les examens n'étaient pas réalisés (339/374 soit 93%), (p-valeur = 0.15). Les réponses ont été agrégées pour

construire des probabilités de réalisation d'examens médicaux ensuite exploitables comme paramètres d'entrée d'un modèle retraçant la pratique actuelle.
L'étude a révélé que la prise en charge des primo-infections maternelles à CMV était relativement homogène en France, que l'amniocentèse n'est pas assez réalisée et que son utilisation devrait être encouragée. Les résultats de l'IRM et de la ponction de sang fœtale ne sont pas suffisamment pris en considération dans la décision finale concernant l'interruption médicale de grossesse. Sur la base de ces résultats et des données de la littérature, nous avons proposé un algorithme de prise en charge pour aider à la décision en cas de suspicion de primo-infection à CMV pendant la grossesse. Cependant, la mise en place de recommandations nationales est nécessaire.

Cette étude nous a permis de mieux caractériser les pratiques professionnelles réalisées en France dans les situations étudiées. Cela a ainsi rendu possible l'estimation des coûts liés aux pratiques pendant la grossesse et leurs conséquences sur le fardeau de la maladie chez les enfants, permettant ainsi l'évaluation de leur impact médico-économique.

En tant que deuxième auteur, ma contribution à cette étude a été de construire la première version du questionnaire, d'assurer sa mise en ligne et d'en collecter les réponses. J'ai également participé à l'analyse statistique.
Ce travail a été présenté en communication orale par le Dr Tsatsaris aux 19èmes journées de médecine fœtale, Morzine France, mars 2014 et est actuellement soumis au journal Prenatal Diagnosis.

5.2.2 Article 4 (Soumis, Prenatal Diagnosis)

Management of cytomegalovirus seroconversion during pregnancy in France

Julie CARRARA[5], Dieynaba S. N'DIAYE[1,2], Elie AZRIA[6,11], Odile LAUNAY[7], Flore ROZENBERG[8], Yazdan YAZPANDANAH[1,4], Vassili TSATSARIS[9], Jean-Marc AYOUBI[5], Olivier PICONE[5,10]

[1] INSERM, IAME, UMR 1137, F-75018 Paris, France; Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75018 Paris, France

[2] UPMC Univ Paris 06, ED393, F-75005, Paris, France

[4] AP-HP, Hôpital Bichat, Service de Maladies Infectieuses, F-75018 Paris, France

[5] Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, Hôpital Foch, Suresnes

[6] Maternité Notre Dame de Bonsecours, Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph

[7] Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité ; AP-HP, Hôpital Cochin, Infectiologie ; Inserm CIC 1417, Paris, France

[8]AP-HP, HôpitalCochin, Service de Virologie, F-75014 Paris, France

[9]AP-HP, Hôpital Cochin, Université Paris-Descartes, Paris, France

[10]EA2493, UFR des sciences de la santé Simone Veil, UVSQ Montigny le Bretonneux

11 Inserm UMR 1153, Equipe EPOPé, Paris, Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92 Suresnes, France

Corresponding author:

Olivier PICONE

Service de Gynécologie Obstétrique,

Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92 Suresnes, France

e-mail: o.picone@hopital-foch.org

Tel: 01 46 25 29 74

Fax: 01 46 25 25 51

- Conflicts of interests : None
- What is already known: Congenital CMV infection is confirmed by amniocentesis. Contrary to ultrasound findings, the use of cerebral MRI and fetal blood sampling is still debated. The lack of recommendation for the management of these pregnancies leads to an heterogeneous practice.
- What does this study add: French practitioners perform too rarely amniocentesis in order to confirm the infection. MRI is widely performed, as well as fetal blood sampling in a minor proportion, but practitioners do not necessarily take their results into account.

Abstract

Objectives: Guidelines for the management of Cytomegalovirus (CMV) infection of the fetus are rare. Our main objective was to evaluate how health care practitioners in France manage cases of CMV seroconversion during pregnancy.

Methods: A questionnaire was emailed to health care practitioners potentially concerned by CMV seroconversion during pregnancy. They were asked if they would recommend amniocentesis, fetal cerebral magnetic resonance imaging (MRI) examination, and fetal blood analysis (FBA), depending on the ultrasound results. They then had to indicate whether they would accept termination of pregnancy (TOP), depending on results of these examinations.

Results: 380 health care practitioners throughout France responded, mainly obstetricians (73.9%) and midwives (20.2%). 57% of respondents recommended amniocentesis in case of CMV seroconversion during the first trimester of pregnancy, ultrasound findings being normal. In cases of positive amniocentesis and a major ultrasound abnormality, 84.5% of respondents would perform cerebral MRI, and 44.4% would perform FBA. In this case, the acceptance of TOP was not significantly different whether the examinations were normal (337/372, ie, 90.6%), or not performed (339/374, ie, 93.3%), p= 0.17.

Conclusion: Amniocentesis is too infrequently used and should be encouraged. The results of MRI and FBA are often not taken into account in the final decision concerning TOP. Guidelines are needed to clarify management of CMV seroconversion during pregnancy.

Keywords:

Congenital cytomegalovirus infection ; Management ;Cytomegalovirus, Amniocentesis ; Fetal cerebral MRI ; Fetal blood analysis ; Termination of pregnancy

Introduction

Cytomegalovirus (CMV) infection is the most frequent congenital viral infection in the developed world (0.5 to 1% of live births). It is also the leading infectious cause of hearing disorders and psychomotor retardation in children [1, 2]. The estimated prevalence in France of CMV seronegative women at the start of pregnancy is 50% [3-5] and the rate of seroconversion during pregnancy ranges from 0.5 to 4% [4, 6, 7]. Serious congenital infections most often arise following primary infection, but are possible in the case of reactivation or re-infection. However, reactivation or re-infection is hard to demonstrate as we lack an appropriate routine laboratory test. There is currently no vaccine for the prevention of CMV infection. The only prevention methods proven are hygiene measures [8], and it has been shown that women's knowledge about this infection is better with specific education about the hygiene methods[9]. The prevention seems more efficient when applied to women that are already pregnant, than to women attempting pregnancy[10]. Neonatal management is essentially based on screening for sequelae, monitoring, and antiviral treatment (ganciclovir,) solely for symptomatic children [11].

While CMV infection is relatively frequent, there is no consensus concerning its treatment. This leads to multiple, non-standard treatments, based sometimes on the personal convictions of health care practitioners rather than on solid scientific evidence. A previous study showed that French practitioners' knowledge of CMV infection was inadequate [12], but it did not assess treatment practices.

Our aim was to study how health care practitioners in France treat patients with CMV infection during pregnancy.

Methods

Our questionnaire was drawn up in the framework of a study evaluating the medical and economic cost of different anti-CMV vaccine strategies in France. To establish the mathematical model required, we used published epidemiological data and evaluated the probability of a large number of clinical situations. To compensate for a lack of data on certain situations, it was decided to draw up a practice evaluation questionnaire. It could not therefore be completely exhaustive. This questionnaire was emailed in 2013 to health care practitioners involved in pregnancy management in France, using email addresses from the study authors' contact lists, perinatal care networks, and the *Collège Français*

d'Echographie Fœtale. Those contacted were asked to answer a questionnaire on the Internet, the link being provided in the email. The online survey software SurveyMonkey® (SurveyMonkey, Palo Alto, CA) was used for the questionnaire and for data collection.

The questionnaire was designed to gather general information on the practitioner's activities, and presented them with several clinical situations (summarized in Table 1). There was no obligation to answer all the questions, and so data were missing for some of the 380 practitioners who responded. Percentages were calculated using the actual number of questions answered and not the theoretical number (380).

As this was a survey of practice among health care professionals, no ethical agreement was necessary.

The Cochran-Mantel-Haenszel test was used to compare the percentage responses to the questions. Univariate statistical analysis was used to compare the percentage responses as a function of the respondents' characteristics: profession, qualifications, working or not in a multidisciplinary prenatal diagnosis unit (MPDU), number of years of experience and number of seroconversions seen per year. The Chi2 test was used when there was a large number of responses, and Fisher's exact test when the theoretical number of respondents was below 5. The threshold of significance was set at 0.05. Statistical analysis was done using SAS software, version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

A total of 380 practitioners answered the questionnaire, with answers missing for certain questions. It was not possible to determine what proportion of practitioners contacted returned the questionnaire because we do not know how many people were asked to participate in the study. Table 2 presents the main characteristics of the respondents. Practitioners working in 75 different French *départements* responded. The *départements* most represented were Paris (54 responses, ie, 14.2% of respondents), Hauts-de-Seine (33 responses, 8.6%), Seine-Saint-Denis (17 responses, 4.4%), Bouches du Rhône (14 responses, 3.6%) and Val de Marne (14 responses, 3.6%). Of these, 274 were gynecologists-obstetricians (73.9%), 75 midwives (20.2%), 11 family physicians (3.0%) and 11 radiologists (3.0%). Nine participants did not specify their medical profession.

Of the 379 practitioners who answered the question concerning the number of seroconversions encountered per year, 88.4% (335/379) reported fewer than 10, 9% (34/379) between 10 and 20, and 2.6% (10/379) over 20.

When CMV seroconversion occurred during the first trimester of pregnancy in a woman with normal ultrasound findings after 21 weeks of gestation, 57% (213/374) of practitioners recommended amniocentesis. When seroconversion occurred in the third trimester, 95/375 practitioners (25.3%) recommended amniocentesis.

There was a significant difference in the likelihood of amniocentesis depending on whether or not the practitioner worked in an MPDU. A higher percentage of practitioners not working in an MPDU recommended amniocentesis (61.86%) compared with those working in an MPDU (50.29%) (p =0.0257).

MRI was recommended by 298/372 (80.3%) of practitioners when there was proven fetal infection without ultrasound signs, by 360/373 (96.8%) when there was a minor ultrasound anomaly, and by 315/376 (84.5%) when there was a major ultrasound anomaly.

Different medical professions were more or less likely to perform MRI when the ultrasound findings were normal (p=0.0475) (Table 3): 60% of family physicians recommended MRI, 83.2% of gynecologists-obstetricians, 72.7% of radiologists, and 72.6% of midwives. When there was a minor ultrasound anomaly, this significant difference between the professions persisted (p=0.01): 77.8% of family physicians recommended MRI, 98.1% of gynecologists-obstetricians, 100% of radiologists, and 93.24% of midwives. This significant difference (p=0.0038) also persisted in the event of a major ultrasound anomaly: 72.7% of family physicians requested MRI, 81.3% of gynecologists-obstetricians, 90.9% of radiologists, and 96.0% of midwives.

Fetal blood analysis was recommended in 12.5% of cases (45/360) in the absence of an ultrasound sign, in 30.9% (108/349) when there was a minor anomaly, and in 44.4% (163/367) when there was a major anomaly.

The likelihood of performing FBA when ultrasound findings were normal differed significantly as a function of the respondents' qualifications (p=0.0043). FBA was recommended by 19.44% of those with no specific diploma in ultrasound or fetal medicine, by 17.65% of those with a diploma in ultrasound, by 0% of those with a diploma

in fetal medicine, and by 6.37% of those with diplomas in both ultrasound and fetal medicine.

After exclusion of respondents who made no comment, termination of pregnancy (TOP) for medical reasons was deemed unacceptable by 355/375 (94.7%) of practitioners when fetal infection was proven by PCR and ultrasound findings were normal, in the absence of MRI and of FBA. After exclusion of respondents who made no comment, this proportion was 353/374 (94.4%) if in this situation the MRI and FBA findings were normal. So, whether or not their findings are normal, MRI and FBA did not change clinical management and did not reduce the proportion of acceptable TOP (355/375 vs 353/374; p=1, if those who did not comment are excluded). TOP was also unacceptable for most respondents when fetal infection was proven by PCR and there was a minor ultrasound anomaly, in the absence of MRI and FBA (287/364 practitioners; 78.8%). When MRI or FBA or both gave normal results, 290/373 practitioners (77.7%) thought that TOP was unacceptable. No significant difference was found as a function of whether or not MRI and FBA were performed (287/364 vs 290/373; p=0.5078; if those who did not comment are excluded) (Figure 2).

TOP was, however, acceptable for most practitioners when fetal infection was proven by PCR and there was a major ultrasound anomaly, without MRI or FBA (349/374 practitioners, ie, 93.3%). In the same situation, when MRI or FBA or both gave normal results, 337/372 practitioners (90.6%) thought that TOP was nonetheless acceptable. No significant difference was noted as a function of whether or not MRI and FBA were performed (349/374 vs 337/372, p= 0.1495).

Discussion

This study of management of CMV infection during pregnancy shows that amniocentesis is little used, that MRI is employed more often, and that FBA is rarely performed. TOP was rarely considered as an acceptable option when findings were normal.

Our purpose here was not to discuss the value or otherwise of screening, which is debated elsewhere [13], but to evaluate clinical practice. Nor have we assessed the psychological consequences of the management of CMV infection, as this was a survey of health care professionals. There are, moreover, few if any studies on the psychological impact of management of prenatal diagnosis, which is also part of another debate.

In 2012, Cordier et al. [12] showed that French practitioners' knowledge of the transmission, symptoms and management of fetal CMV infection was poor. Only 5% of respondents knew all the health precautions required to prevent maternal infection. 69% of respondents reported that they gave their patients no information on CMV infection. However, this study did not evaluate patient management and included medical technologists.

The study presented here is a self-report survey for which it is impossible to determine the percentage response rate, as a very large number of questionnaires were sent out. We found that 57% of practitioners proposed amniocentesis after detection of seroconversion in the first trimester, when ultrasound findings were normal. This percentage dropped to 25.3% when the seroconversion occurred in the third trimester. This difference is consistent with recent reports that no birth of a symptomatic infected infant was observed when seroconversion occurred after the second trimester [14-18]. One of these articles even reported that there was no birth of a symptomatic infant when seroconversion occurred after 14 weeks of gestation [14]. These data suggest that a late fetal infection would therefore not justify TOP. On the basis of this principle, practitioners could therefore consider it logical to avoid the risk associated with amniocentesis, which in theory provides no medical benefit.

We observed a significant difference in the likelihood of amniocentesis as a function of whether or not the practitioner worked in an MPDU. A higher proportion of practitioners not working in an MPDU recommended amniocentesis (61.86%) compared with those working in an MPDU (50.29%) (p=0.0257). Amniocentesis is of diagnostic value, but is not free of the risk of complications. Nor does it indicate the seriousness of the fetal infection. Some practitioners may think that when the ultrasound findings are normal, the risk of complication outweighs the expected benefit. Nervertheless, Guerra et al. showed in 2008 that when fetal infection status is unknown, ultrasound abnormalities predict symptomatic congenital infection in only a third of cases, versus 78.3% of cases when fetal infection was documented [19]. The negative predictive value of amniocentesis is very high. When performed after 21 weeks of gestation and 6 weeks after seroconversion, its negative predictive value is 100% [14,20,21.] Amniocentesis thus reassures the patient when the result is negative, as it is in most cases, reduces monitoring, decreases the number of ultrasound scans, and renders MRI unnecessary. If the result is positive, ultrasound is continued and MRI and even FBA will be considered depending on clinical progression. In all cases amniocentesis is considered case by case and the decision is taken with the parents by

weighing up the expected benefits, the risks, and the parents' anxiety. This approach is valid in the case of seroconversions and in the absence of ultrasound signs. In the presence of ultrasound signs, we feel that amniocentesis should be recommended more firmly. This strategy is part of Canadian recommendations, which emphasize notably that quantitative determination of viral DNA in the amniotic fluid is useful in assessing fetal prognosis [22]. To optimize management, Lazzarotto et al. recommended in 2011 that patients at high risk of transmission of CMV infection to the fetus should undergo both invasive (amniocentesis) and noninvasive (ultrasound) diagnosis [23].

In our study, 80.3% of practitioners prescribed fetal brain MRI when amniocentesis indicated CMV infection and ultrasound findings were normal. This proportion increased to 96.8% of practitioners when there was a minor ultrasound anomaly. When there was a major ultrasound anomaly, the percentage of practitioners requesting brain MRI decreased to 84.5%. This may suggest that detection of a major ultrasound anomaly would justify TOP, irrespective of the MRI results. In France, elective TOP is possible when the fetus presents an illness deemed incurable at the time of diagnosis or if the mother's life is in danger. TOP can be done whatever the term of pregnancy. The role of fetal brain MRI has been evaluated in two major studies [11, 24]. Benoist et al. [24] showed in 2008 that the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of ultrasound and of MRI for the antenatal diagnosis of fetal cerebral anomalies were much higher when these two examinations were combined. The best positive predictive value (88.9%) was noted with abnormal ultrasound and MRI findings, versus 70.6% with abnormal ultrasound findings alone and 66.7% with abnormal MRI findings alone. Benoist et al. also showed that the best negative predictive value was noted when ultrasound findings were normal (93.5%) (versus 93.3% when ultrasound and MRI findings were abnormal). In 2008, Picone et al. [25] compared MRI and ultrasound performed the same week and showed that when the ultrasound findings were normal, the MRI findings were always normal. Fetal brain MRI is, however, a useful complement in specifying cerebral ultrasound anomalies, and is also indicated when ultrasound reveals an extracerebral anomaly. The harmlessness of MRI and its reassuring nature, particularly when ultrasound is hard to perform (high body mass index, difficult presentation), mean that it is difficult to do without.

In the most recent literature review [26], Benoist et al. also noted that MRI can help to date CMV infection. Lissencephaly suggests CMV infection started before 16-18 weeks of

gestation, whereas polymicrogyria indicates a fetal infection after 18-24 weeks of gestation. A heterogeneous appearance of the white substance in isolation seems to suggest infection in the third trimester.

In our study, in cases of fetal infection proven by PCR and with normal ultrasound findings, only 12.5% of practitioners prescribed FBA. This percentage increased to 30.9% when there was a minor ultrasound anomaly, and to 44.4% for a major anomaly. Practitioners therefore accorded less importance to FBA than to MRI, which was prescribed more in the same situation. The value of FBA is a subject of debate, but nonetheless seems useful in specifying an uncertain prognosis. FBA provides direct (screening for fetal anti-CMV IgM, fetal viral load) [14] and indirect signs (cytolysis, thrombocytopenia) of fetal infection, but the sensitivity of these signs is low and their prognostic value has been little studied [28,29]. However, Benoist et al. [29,] showed in 2008 that fetal thrombocytopenia detected by FBA was significantly associated with a poor prognosis, which was already suggested by Liesnard et al in 2000 [22]. The more severe the thrombocytopenia, the poorer the prognosis. The odds ratio between a normal platelet count and a platelet count <120 000/mm^3 for the risk of an unfavorable pregnancy outcome was 1.24 (95% CI 1.10-1.39, $p<10^{-4}$). Conversely, no other FBA finding was significantly linked to fetal prognosis. In a review of the literature on management of fetal CMV infection, Benoist et al. concluded that FBA could above all be useful when the prognosis is uncertain (isolated extracerebral anomalies) or if the patient wants the maximum amount of information. It should be remembered that fetal blood sampling is an invasive procedure that carries a risk of miscarriage of between 1 and 3%. We do not consider that FBA should be recommended routinely, because of the risk associated with blood sampling and because of the low relative risk attributed to thrombocytopenia. FBA should be reserved for situations where the prognosis is difficult to establish, case by case.

We observed that the respondents' qualifications had a significant impact on the likelihood of FBA, when ultrasound findings were normal (p= 0.0043). FBA was proposed by 19.44% of respondents with no specific ultrasound or fetal medicine diploma, by 17.65% of those with an ultrasound diploma, by 0% of those with a fetal medicine diploma, and by 6.37% of those with diplomas in both ultrasound and fetal medicine. When the ultrasound findings are normal, it can be considered that the fetal prognosis is good and that the risk-benefit ratio is not in favor of FBA. It can therefore be concluded that practitioners with an ultrasound or fetal medicine diploma or with both assess the value of FBA better, and

know not to request FBA when it contributes little to management. Conversely, it may be imagined that those without any specific diploma may show a greater tendency to request FBA, probably because of a need for reassurance given their lack of specialist knowledge.

Note, however, that the MRI or FBA results in no way influenced practitioners' decisions. We found that when a fetal infection was diagnosed by PCR, and the ultrasound findings were normal, 94.7% of practitioners deemed a request for TOP unacceptable in the absence of MRI or FBA or both, and 94.4% when the results were normal for MRI or FBA or both. This shows that normal ultrasound findings already prompt practitioners not to accept TOP. Reassuring results from MRI or FBA or both did not increase this percentage. This suggests that practitioners see the value of MRI and FBA in management as low when they both yield normal results. The same thing was observed when a minor ultrasound anomaly was detected. Hence, 78.8% of practitioners considered TOP unacceptable when MRI or FBA or both had not been done, and 77.7% when findings were normal for MRI or FBA or both.

In the case of a major anomaly detected by ultrasound scan, 93.3% of practitioners considered TOP acceptable in the absence of MRI or FBA or both, and 90.6% when the findings were normal for MRI or FBA or both. This result means that most practitioners think that when ultrasound detects a major fetal anomaly, this alone is enough to justify TOP. Only a very low proportion of practitioners change their opinion regarding TOP when the findings for MRI or FBA or both are normal. This clearly shows that reassuring MRI and FBA results have very little influence on practitioners' management. Now, a complementary examination is justified if it impacts on the treatment decision. It can therefore be concluded that despite wide-ranging prescription of MRI and FBA, few practitioners take into account their results when reassuring. This calls into question the usefulness of MRI and FBA. However, we cannot draw conclusions regarding the overall value of MRI and FBA in clinical practice, because the health care professionals have not been confronted by the situation where the findings were abnormal. This is a major limitation of our study.

In conclusion, in the case of seroconversion, amniocentesis is performed by a very narrow majority of practitioners, yet is indispensable for confirming the diagnosis of fetal

infection. The combination of amniocentesis and ultrasound monitoring enables diagnosis of all cases of fetal infections [14], which subsequently require prolonged follow-up.

Our study's second important finding is that although many practitioners use fetal brain MRI, few of them take into account the findings when making a final decision regarding TOP. The limited value of FBA is reflected in the practitioners' responses, since it is little prescribed and its results do not affect management.

Strengths and weaknesses of the study

To our knowledge, this is first survey of practice on CMV infection since the 2003 article by Benachi et al. Compared with this earlier study, the main strengths of our study are that it included a large number of practitioners (380) throughout France (75 different *départements*). In the 2003 survey, 35 practitioners, who were exclusively gynecologists-obstetricians, responded. The main 2003 result was that among these practitioners, when infection was proven by PCR of amniotic fluid and the ultrasound and MRI findings were normal, 51% of practitioners nonetheless requested FBA. Of them, 33% nonetheless agreed to TOP when the FBA findings were normal. This therefore shows that there was already in 2003 a tendency to request questionable complementary examinations, and above all a propensity not to take into account their findings when making the final decision. Our findings here are in agreement in this regard with those of Benachi et al.

The main limitation of our study is that not all clinical situations could be addressed. Participants were not asked to decide on a request for TOP when the findings were abnormal for MRI or FBA or both. This limitation stems from the fact that it is difficult to assess all possibilities in a questionnaire. Also, the longer questionnaire, the fewer respondents there are. Moreover, one of our aims was to gather data to design a mathematical model to assess the cost-benefit ratio of a vaccine against CMV. We therefore focused our questions on the points essential for development of this model, in the light of gaps in the literature data. For this reason, our questionnaire was not exhaustive.

Another criticism that could be leveled is that it is difficult to formulate unambiguous questions for such a questionnaire, and the terms "major" and "minor" anomaly are ambiguous and may have troubled the participants. It was not, though, possible to prepare a questionnaire detailing ultrasound anomalies, which in practice can vary greatly.

Another limitation is that the questionnaire was voluntary and so there was no evaluation of non-respondents. One may then wonder whether only those who knew the subject well answered the questionnaire, thereby inducing a bias in the evaluation of clinical practice.

In the light of our findings and the literature data, we propose the management based on ultrasound and amniocentesis shown in Figure 1. As explained above, in view of its high negative predictive value, if amniocentesis indicates there is no CMV infection, then we consider that monitoring can be considerably simplified. Which is why we recommend amniocentesis. On the other hand, if amniocentesis indicates CMV infection, we consider it necessary to perform ultrasound examinations every two weeks. If the ultrasound findings are normal, we do not feel that MRI is indispensable. Conversely, if ultrasound detects an anomaly of any kind, or if the examination conditions are difficult, MRI can be done. We do not recommend FBA at the outset, but reserve it for cases where the prognosis is hard to establish. We envisage TOP when the prognosis is poor because of cerebral or extra-cerebral anomalies associated with abnormal fetal blood test results. When the ultrasound findings are normal, we consider that TOP should not be performed, because the potential sequelae are hearing disorders, which are neither particularly severe nor incurable.

Conclusion

Sometimes controversial, the management of CMV infection during pregnancy is nonetheless quite uniform in France. More research is needed together with more accurate national data to evaluate the consequences of management of CMV infection in large cohorts with, for example, the creation of a prospective national data base.

Tables

Table 1. Study questionnaire content.

Patient with CMV seroconversion in the first trimester, now at over 21 weeks of gestation. The ultrasound findings are normal. Do you recommend amniocentesis?
Patient with CMV seroconversion at the start of the third trimester. The ultrasound findings are normal. Do you recommend amniocentesis?
Fetal CMV infection is confirmed by PCR of amniotic fluid. The ultrasound findings are normal. Do you perform the following examinations: fetal brain MRI, fetal blood analysis?
Fetal infection is confirmed by PCR of amniotic fluid. Ultrasound reveals a minor anomaly. Do you perform the following examinations: fetal brain MRI, fetal blood analysis?
Fetal infection is confirmed by PCR of amniotic fluid. Ultrasound reveals a major anomaly. Do you perform the following examinations: fetal brain MRI, fetal blood analysis?
A patient with CMV seroconversion has normal ultrasound findings. Fetal infection is diagnosed by PCR, but MRI and fetal blood analysis are not done. Do you think that elective termination of pregnancy is acceptable?
A patient with CMV seroconversion has normal ultrasound findings. Transmission of CMV to the fetus is diagnosed by PCR and the findings for MRI or fetal blood analysis or both are normal. Do you think that elective termination of pregnancy is acceptable?
A patient with CMV seroconversion has a minor anomaly revealed by ultrasound. Fetal infection is diagnosed by PCR of amniotic fluid, but MRI and fetal blood analysis are not done. Do you think that elective termination of pregnancy is acceptable?
A patient with CMV seroconversion has a major anomaly revealed by ultrasound. Fetal infection is diagnosed by PCR of amniotic fluid, but MRI and fetal blood analysis are not done. Do you think that elective termination of pregnancy is acceptable?
A patient with CMV seroconversion has a minor anomaly revealed by ultrasound. Fetal infection is diagnosed by PCR of amniotic fluid and the findings for MRI or fetal blood analysis or both are normal. Do you think that elective termination of pregnancy is acceptable?
A patient with CMV seroconversion has a major anomaly revealed by ultrasound. Transmission of CMV to the fetus is diagnosed by PCR of amniotic fluid and the findings for MRI or fetal blood analysis or both are normal. Do you think that elective termination of pregnancy is acceptable?

Table 2. Main characteristics of respondents

PROFESSION (n=380)	Absolute value	Percentage
Gynecologist-obstetrician	274	73.9%
Midwife	75	20.2%
General practitioner	11	3.0%
Radiologist	11	3.0%
Not specified	9	
Works in a multidisciplinary prenatal diagnosis unit (MPDU) (n=372)		
Yes	176	47.3%
No	196	52.7%
Not specified	8	
Qualifications (n=380)		
University diploma in ultrasound	127	33.4%
University diploma in fetal medicine	12	3.2%
University diplomas in both ultrasound and fetal medicine	163	42.9%
Neither of these two diplomas	78	20.5%
Number Of Years Of Experience since obtaining the diploma (n=373)		
Under 10 years	150	40.2%
10 to 20 years	105	28.2%
Over 20 years	118	31.6%

Table 3. Percentages of health care practitioners recommending MRI, as a function of profession.

Percentage of practitioners recommending MRI	General practitioners	Gynecologists-obstetricians	Radiologists	Midwives	Fisher's exact test p value
Normal ultrasound findings	6/10 (60%)	223/268 (61.6%)	8/11 (72.7%)	53/73 (72.6%)	0.0475
Minor anomaly revealed by ultrasound	7/9 (77.8%)	264/269 98.1%)	11/11 (100%)	69/74 (93.2%)	0.01
Major anomaly revealed by ultrasound	8/11 (72.7%)	218/268 (81.3%)	10/11 (90.9%)	71/74 (96.0%)	0.0038

Figures

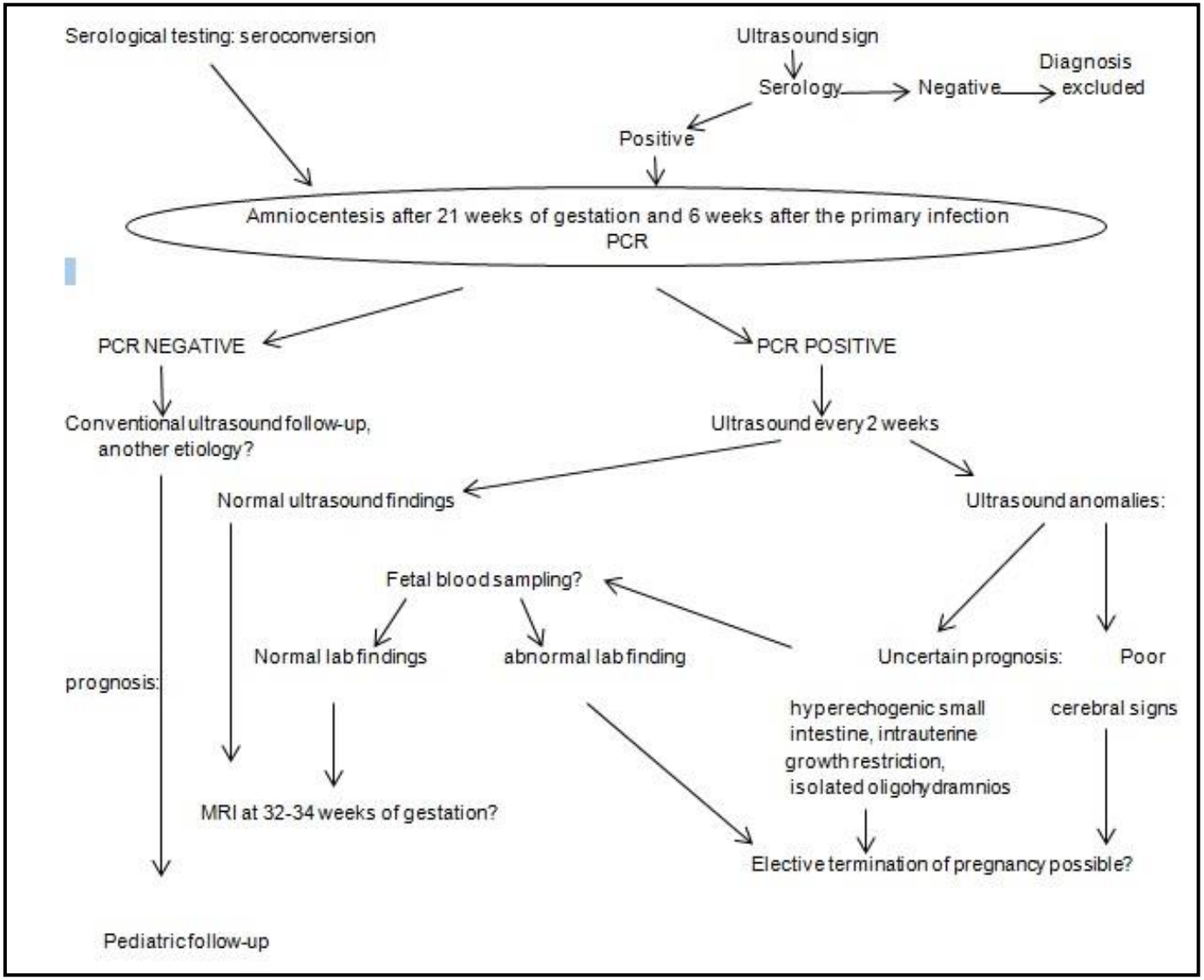


Figure 1: Proposed management of suspected maternal CMV seroconversions.

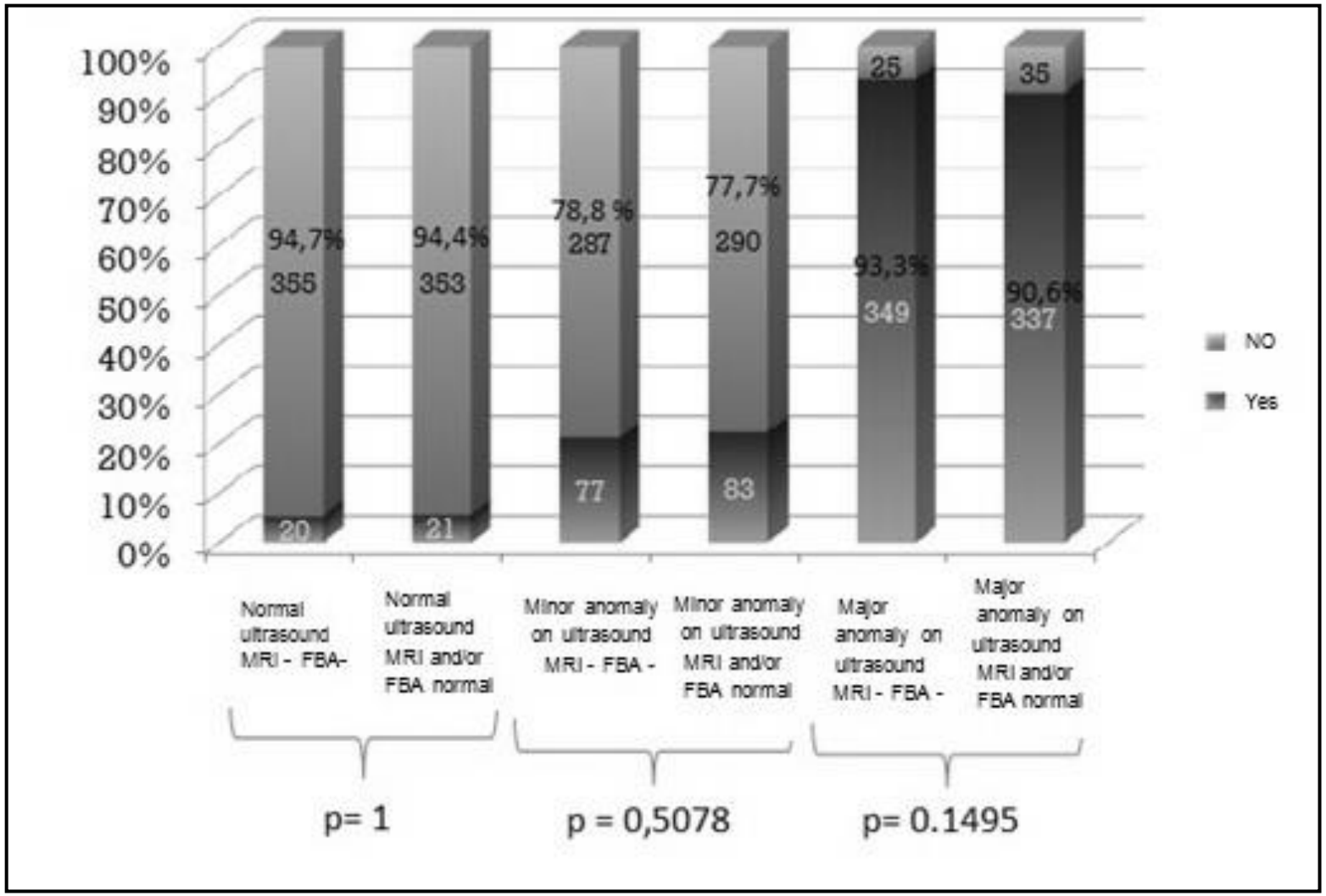


Figure 2. Acceptability of TOP in cases of confirmed seroconversion, depending on results of MRI and/or fetal blood analyse.

References

1. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2007 Sep-Oct;17(5):355-63.

2. Stagno S. Cytomegalovirus infection: a pediatrician's perspective. Curr Probl Pediatr. 1986 Nov;16(11):629-67.

3. Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F, Vial M. Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? Intervirology. 1998;41(4-5):158-62.

4. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Chatelet I, Senat MV, Frydman R, et al. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. BJOG. 2009 May;116(6):818-23.

5. Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, Jouk PS, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: parity and place of birth as major predictive factors. Eur J Epidemiol. 1998 Feb;14(2):147-52.

6. Gambarotto K, Ranger-Rogez S, Aubard Y, Piver P, Duffetelle B, Delpeyroux C, et al. [Primary cytomegalovirus infection and pregnant women: epidemiological study on 1100 women at Limoges]. Pathol Biol (Paris). 1997 Jun;45(6):453-61.

7. Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, et al. Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. J Clin Virol. 2001 Apr;21(1):47-55.

8. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Chatelet I, Senat MV, Frydman R, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. J Clin Virol. 2009 Dec;46 Suppl 4:S49-53.

9. Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Benachi A, et al. Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in France. J Clin Virol. 2012 Apr;53(4):332-7.

10. Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. J Pediatr. 2004 Oct;145(4):485-91.

11. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. Fetal Diagn Ther. 2013;33(4):203-14.

12. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. BJOG. 2008 Jun;115(7):823-9.

13. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. Clin Microbiol Infect. 2011 Sep;17(9):1285-93.

14. Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. Prenat Diagn. 2001 May;21(5):362-77.

15. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. Prenat Diagn. 2013 Aug;33(8):751-8.

16. Enders G, Daiminger A, Bader U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. J Clin Virol. 2011 Nov;52(3):244-6.

17. Feldman B, Yinon Y, Tepperberg Oikawa M, Yoeli R, Schiff E, Lipitz S. Pregestational, periconceptional, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2011 Oct;205(4):342 e1-6.

18. Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. BJOG. 2008 Jun;115(7):830-5.

19. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol. 2008 Apr;198(4):380 e1-7.

20. Bodeus M, Hubinont C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. Prenat Diagn. 1999 Apr;19(4):314-7.

21. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. Obstet Gynecol. 2000 Jun;95(6 Pt 1):881-8.

22. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early Hum Dev. 2011 Nov;87(11):723-8.

23. Yinon Y, Farine D, Yudin MH, Gagnon R, Hudon L, Basso M, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2010 Apr;32(4):348-54.

24. Benachi A, Picone O, Dumez Y. Infection à CMV : quand proposer une interruption médicale de grossesse ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2003;31(6):521-4.

25. Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Benachi A, Picone O. Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among health care providers in France. J Clin Virol. 2012 Oct;55(2):158-63.

26. Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. Prenat Diagn. 2008 Aug;28(8):753-8.

27. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. J Infect Dis. 2002 Aug 15;186(4):553-7.

28. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev. 2002 Oct;15(4):680-715.

29. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Dec;32(7):900-5.

5.3 Coût-efficacité de stratégies vaccinales contre les infections materno-fœtales à CMV chez les femmes vivant en France

5.3.1 Résumé

Avec la potentielle disponibilité d'un nouveau vaccin se pose la question de son impact épidémiologique et de la justification des coûts liés à son introduction au niveau national. Lorsqu'il s'agit d'une vaccination préventive avant la période à risque de survenue de l'infection, la modélisation permet une prédiction à long terme de ses conséquences. Ce cas de figure a été étudié à travers l'exemple d'une potentielle vaccination contre les infections à CMV pendant la grossesse.

Un candidat-vaccin contre les infections à CMV évalué en essai clinique de phase 2.a a présenté une efficacité de 50% (IC95% [7-73%]). Nous avons émis l'hypothèse que la vaccination pourrait être une stratégie plus efficace dans la prévention des infections materno-fœtales, que les mesures d'hygiènes actuellement recommandées mais mal appliquées.

L'objectif de cette étude a donc été de comparer plusieurs potentielles stratégies vaccinales à CMV chez les femmes résidant en France, en termes d'efficacité, de coût et de coût-efficacité, par rapport à la pratique actuelle que nous avons précédemment caractérisée.

Le groupe de travail sur ce projet était constitué des mêmes personnes que lors de nos précédentes études sur le CMV.

La structure du modèle statique a été construite après une revue de la littérature sur les pratiques professionnelles en cas de primo-infections et d'infections congénitales. La structure du modèle a ensuite été validée par les membres groupe de travail.

La population d'étude modélisée correspondait à une cohorte de 395 000 adolescentes âgées de 14 ans résidant en France. Elles étaient suivies sur une période de 40 ans et classées à l'entrée de l'arbre de décision selon plusieurs états de santé. Ces états correspondaient aux différentes possibilités du statut infectieux (déjà infecté par le virus ou non), de la parité (aucun, un, deux ou plusieurs enfants), de la gestité (actuellement enceinte ou non). Ils étaient également définis en fonction des évènements susceptibles de se produire durant la grossesse si elle avait lieu (primo-infection ou non, donnant lieu à une infection congénitale ou non). Puisque la cohorte devait être suivie sur plusieurs décennies, il était fort probable que les

femmes évoluent d'un stade à l'autre en cours de simulation. Nous avons donc choisi d'intégrer un processus de Markov dans l'arbre de décision qui intègre l'évolution à travers différents états de santé, qui dans ce cas sont appelés « états de Markov». Nous avons utilisé un pas de temps d'une durée d'un an qui est appelé « cycle de Markov» dans ce type de modèle.. Au cours de chaque cycle, un certain nombre d'évènements d'intérêt pouvaient se produire en fonction de l'état de Markov dans lesquels les femmes étaient situées (décès, primo-infection, transmission fœtale etc.., et ce en fonction de leur probabilité de survenue respective). Au début de chaque nouveau cycle, les femmes étaient redistribuées dans les différents états de Markov en fonction des évènements survenus au cycle précédent. Le modèle a été développé et analysé avec le logiciel TreeAge Pro 2014 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA).

Les stratégies comparées dans l'analyse centrale étaient les suivantes :

1. Absence de vaccination (pratique actuelle) ;
2. Vaccination systématique ;
3. Dépistage sérologique systématique et vaccination des femmes séronégatives uniquement.

Les résultats épidémiologiques de l'étude Coflupreg ont servi à la caractérisation de la population d'étude. Les données de l'étude de pratiques ont été utilisées pour l'estimation de la fréquence des autres évènements cliniques modélisés pendant les stades de grossesse et des coûts associés. Les données épidémiologiques nécessaires au modèle sont issues de la littérature nationale et internationale. Les données démographiques proviennent de l'Institut National des Études Démographiques (INED) et de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE).

Pour chaque intervention, le nombre de primo-infections maternelles, d'infections congénitales, de nouveau-nés infectés et d'enfants avec séquelles a été comparé. La comptabilisation des années de vie, des QALY et du coût global des stratégies a permis le calcul des ICER entre les stratégies.

Pour la stratégie reflétant la pratique actuelle, les résultats épidémiologiques et les prédictions démographiques ont été confrontés aux données réelles recueillies par la HAS. Une bonne concordance a été obtenue nous permettant de conclure à la validité externe de notre modèle.

Pour une cohorte de 395 000 femmes de 14 ans dont la trajectoire a été simulée jusqu'au décès, l'analyse centrale a montré que la vaccination systématique était la stratégie la plus efficace dans la réduction du fardeau de la maladie chez les enfants avec 46 894 000 QALY contre 46 891 000 et 46 857 000 pour les stratégies « Dépister puis vacciner » et « Absence de vaccination » respectivement . La stratégie la moins coûteuse était la pratique actuelle (75 423 000€), suivie par la stratégie « Dépister puis vacciner » (185 171 000€), puis par la stratégie « Vaccination systématique » (211 533 000€). Les ICER obtenus après actualisation des coûts et de l'efficacité sont les suivants : 16 000€/QALY gagné pour la stratégie « Dépister puis vacciner » vs « Absence de vaccination », et 16 000€/QALY gagné pour la stratégie « Vaccination systématique » vs « Dépister puis vacciner ». Les deux ratios sont inférieurs au PIB par habitant en France (≈ 30 000€ par habitant en 2013), donc considérés comme très coût-efficaces selon l'OMS.

Les analyses de sensibilité ont révélé que la stratégie « Vaccination systématique » cessait d'être coût-efficace par rapport à la stratégie « Dépister puis vacciner » si plus de 62% de la population cible avait déjà été infectée par le CMV au moment de la vaccination (vs 20% dans l'hypothèse centrale). La stratégie « Vaccination systématique » devenait moins chère et plus efficace que la stratégie « Dépister puis vacciner », si le coût par dose de vaccin était inférieur à 44€ (vs 123€ dans l'hypothèse centrale), ou dans le cas de faibles taux d'adhérence à la vaccination. Même pour des scénarios avec une efficacité et une adhérence vaccinale plus faible par rapport à l'hypothèse centrale (40% d'efficacité vs 50% et 50% d'adhérence vs 100%) la vaccination restait coût-efficace. Cela s'observait en raison des coûts élevés des séquelles évitées (qui sinon s'observent sur toute la vie des enfants) qui compensent le coût de la vaccination qui lui est ponctuel. Des stratégies avec une prise en charge différente selon la présence ou non de facteurs prédictifs de la séronégativité à CMV (comme l'origine géographique) ont également été évalués. Certaines telle que la « Vaccination systématique des femmes avec les facteurs prédictifs de la séronégativité ; et dépistage et vaccination des séronégatives pour les autres » se sont révélées être des alternatives efficientes à la vaccination systématique. L'analyse de sensibilité probabiliste pour cette étude est en cours de réalisation.

D'après cette étude, les stratégies vaccinales permettraient d'alléger le fardeau des infections par rapport à la pratique actuelle avec un gain d'espérance de vie actualisée et ajustée sur la qualité de vie de 23 000 à 25 000 QALY pour l'ensemble de la cohorte et ce de manière très

coût-efficace. L'efficience de la vaccination pourrait être améliorée par un dépistage du statut infectieux dans les populations à forte séroprévalence, ce qui laisse penser qu'une prise en charge préventive différente en fonction des facteurs de risque de la séropositivité pourrait être intéressante.

Ceci correspond aux résultats préliminaires de l'étude. L'article présenté dans la suite de ce chapitre est une première version de travail.

5.3.2 Article 5

Cost-effectiveness of vaccination strategies against cytomegalovirus infections during pregnancy in women living in France

(Draft in progress)

D.S. N'DIAYE, O. LAUNAY, O. PICONE, V. TSATSARIS, E. AZRIA, F. ROZENBERG, M. SCHWARZINGER, Y. YAZDANPANAH

Abstract

Background

With an incidence of 0.2–2.2% of live births, cytomegalovirus (CMV) infections are the most frequent congenital infections worldwide. Several candidate vaccines are in development and could be available soon. A potential CMV immunization program could likely have a significant economic impact on the French healthcare insurance, and comparing several implementation approaches might increase its efficiency. Therefore, we seek to evaluate the cost-effectiveness of several CMV vaccine strategies compared to no vaccination (current practice) in the French epidemiological context.

Methods

We developed a Markov decision-tree model that simulated the trajectory of a fictive cohort of 390,000 adolescent women living in France until the end of their reproductive live. Strategies evaluated were "S1: No vaccination (current practice)"; "S2: Systematic vaccination"; "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only". Outcomes compared included effectiveness in life years and quality adjusted life years (QALYs) of the newborns, total strategies costs, and Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) with a societal perspective.

Results

S2 was the most effective strategy in the reduction of mother and infant CMV-related outcomes (with 35,000 QALY gained for the entire cohort compared to the *status quo*) and the most expensive strategy (€211 533 000); S1 was the less effective and the less costly (€75 423 000). After discounting, ICERs between strategies S1 and S3, and strategies S3 and

S2 were 6,000 and 16 000€/QALY gained respectively; making the transition from current practice to vaccination strategies highly cost-effective in the French context (<1*France's GPD per capita =€30,000).

S2 stopped being the most favorable strategy if the seroprevalence of the target population was >62%, in those cases S3 became the optimal strategy.

Conclusion

Based on our model results, the most efficient strategy to prevent maternal primary infections during pregnancy and their consequences in France would be systematic vaccination. In a population that possesses natural CMV immunity above 62%, vaccination of the seronegative women after a systematic screening became the most cost-effective approach. Policy-makers could take those results into consideration when developing the national guidelines if a CMV vaccine in France.

Introduction

The cytomegalovirus (CMV) is a herpes virus for which primary and recurrent infections have been observed during pregnancy [1, 2]. After CMV seroconversion during pregnancy, a 40% fetal transmission rate can be observed [3]. The risk of congenital infection related to CMV infection, with an incidence of 0.2–2.2% of live births, is the most frequent congenital infection worldwide [1]. Of those infected, 10-15% are symptomatic [4] and at high-risk of developing permanent neurological or motor impairment, deafness, and blindness [2, 4-6]. Among asymptomatic infected newborns, 5–10% will develop progressive hearing loss [7].

In France, as in most developed countries, around 50% of women of childbearing age are susceptible to CMV infection [8-12]. It is believed to represent 660 to 1,600 seroconversions per 100,000 pregnancies leading to an approximated 150 to 270 newborns infected [13, 14].

Routine screening of women susceptible to CMV during pregnancy is not recommended in France, given that health interventions after a diagnosed seroconversion are limited (no treatment can be proposed aside from Medical Termination of pregnancy (TOP)) and not consensual [13]. Nevertheless, the French Institut de Veille Sanitaire (InVS) estimates that 300,000 serologies were performed in 2004, although the two consecutive tests necessary to assess seroconversion are not always performed [14]. Guidelines state that hygiene counseling on how to prevent CMV infections during pregnancy should be promoted [13]. Two French studies stated that awareness regarding the virus, and in particular its fetal transmission and consequences on newborns, is low among pregnant women, but also among gynecologists and midwives [15, 16]. Consequently, counseling is probably not properly implemented and could be reinforced.

Passive immunization during pregnancy and curative treatment for symptomatic newborns are currently evaluated, and some of them like ganciclovir are already used by French clinicians [17]. Moreover, clinical trials on CMV vaccine are promising, with several candidates at different stages of testing [18]. In 2009, Pass et al reported promising results from a Phase II trial of one of these candidate vaccines demonstrating around 50% (95% Confidence Interval (CI):[7%-73%]) efficacy in preventing maternal primary infection in women followed after their first pregnancy [19].

In view of a CMV vaccine potential arrival, it is important to consider different vaccination strategies. It is very likely that a national vaccination campaign against CMV infections will have a significant economic impact on French national health insurance. Therefore is appears highly relevant to put its cost in perspective with future health gain; and to assess the performance of several immunization options on multiple target populations.

In this study, we conducted a model-based cost-effectiveness analysis to compare different CMV vaccination strategies vs the current practice, the absence of CMV vaccination, and to identify the most efficient strategy in the French context.

Material and Methods

Analytic overview

We developed a Markov decision-tree model that simulated the trajectory of a fictive cohort of 390,000 adolescents living in France in 2014. A simplified representation of this model is illustrated in Figure 1, and further descriptions are presented in the appendix file. The model, created and analyzed using TreeAge Pro© 2014 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA), followed the study population from the age of 14 years until the end of their reproductive lives 40 years later.

Markov model

Several health states (see Figure 1.B) were defined for each women based on her CMV infection status (CMV seropositive or seronegative), her pregnancy status (yes/no), and her number of children (no children, one or ≤2 children). In addition, pregnancy states were in addition stratified based on CMV-related events occurrence (maternal seroconversion or not, leading to a congenital infection or not). A “death” state was also included. Because the course of the cohort was simulated during several decades, competitive mortality related to other causes than CMV was included. To allow women transitions between different states during the 40 years simulation period, a Markov process was included. At every time step, called a Markov cycle (fixed at 1 years), the women could progress to another health state (called Markov state), or remain in the same state if their status had not evolved.

Trajectory

The model simulated each women trajectory and considered CMV infections occurrence in general population, and/or during their first or second pregnancy. When a CMV infection occurred, the model considered the impact of CMV infection on the natural course of pregnancy, and its management if it was detected: diagnosis of maternal and fetal infection and their diagnosis, fetal prognosis evaluation, spontaneous or medical termination of pregnancy. It also simulated the birth of infected or non-infected newborns, screening of potential sequelae, and neonatal care. The model finally included neonatal death or survival with or without sequelae, based on whether the infected case had a symptomatic or asymptomatic form (see figure 1.C).

Strategies

Strategies compared were (see Figure 1.A):

i) S1: No vaccination (current practice);

ii) S2: Systematic vaccination;

iii) S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only.

Key assumptions

1) Only maternal seroconversions occurring after conception were taken into account. Pre-conceptional seroconversions and secondary CMV infections were not included due to the lack of consensual data.

2) Since the risk factor with the highest impact on seroconversion is “being in contact with the first born” during the 2nd pregnancy, we followed women until the birth of the second child [10, 20, 21]. Women in the model could also have no children during the time of the simulation, or stop after the first one, reflecting French demographic data.

3) The current practice includes the non-recommended CMV screening that could be performed when the women presents seroconversion symptoms or routinely (currently in 30% of French women) [22]. We assumed that this probability would be reduced to 10% when vaccination strategies are applied.

4) In the model, 100% of adolescents that were vaccinated received 3 doses [19], and that the vaccination always occurred prior to any pregnancy.

5) It was assumed, due to lack of data, that the vaccine was only effective on the reduction of maternal seroconversion incidence and not on the fetal transmission rate.

6) The accuracy of the CMV status screening was considered to be 100%.

7) Diagnosis of CMV seroconversion and fetal transmission was considered to be always done as recommended (i.e. with culture and PCR; 6 weeks after the maternal infection and at 21 weeks of gestation) and therefore was assumed to have an accuracy rate of 100% [17, 23].

Outcomes assessed

Outcomes assessed were costs and clinical outcomes of each strategy: number of maternal and fetal CMV infection during pregnancy, number of infected newborns, neonatal deaths due to CMV, or sequelae among infants congenitally infected; live years (LY) and quality adjusted live years (QALYs) of the newborns over the study period. The costs included those associated with vaccine administration and screening and CMV infections (i.e. clinical and sequelae related cost).

Data

Selected model input parameters are presented Table 1 and the exhaustive list can be found in the appendix.

Population

The size and characteristics of the study population was estimated based on The National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE) [24]. Demographic data such as competitive mortality (non CMV-related), conception according to age, were estimated based on the French National Institute of Demographical Studies (INED) [25]. At 14 years the seroprevalence rate in the population was 20% based on a French study from the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) [26].

Epidemiological data

The force of infection was estimated using data from the Cloglunati and al study [27] considering 1.6 infections per 100 susceptible persons per year. The probability of maternal primary infection during the first pregnancy was 0.035% per pregnant woman-week [9]. The relative risk of infection during a second pregnancy when compared to a first pregnancy was 1.14 [3, 28]. Risk of fetal transmission after a seroconversion was estimated at 41% during the first and the second pregnancy [3].

Pregnancy related event and parameters

Competitive pregnancy-related mortality was taken into account and estimated based on data from the InVS [29]. Risk of fetal loss, in utero death, and voluntary or medical termination of pregnancy (TOP) not related to CMV infection and stratified by age were estimated based on INED data when available; and using foreign data if not [30].

Based on literature data we considered that maternal seroconversion without fetal transmission did not increase the risk of fetal loss. When congenital infection occurred, the risk of fetal loss was at 8% [31, 32]. When a recent maternal CMV seroconversion was confirmed by using serologic tests, the woman was monitored with a monthly specific ultrasound searching for CMV-like features in the foetus. Probability to find clinical features was calculated based on the exam sensitivity, specificity and prevalence of signs in case of foetal infection [3, 33, 34]. Values obtained of probability to find CMV-like features were 42% for specific ultrasound performed after the diagnosis of the mother or 16% in case of routine ultrasound without knowledge of the mother status.

Probabilities to perform different interventions following a maternal CMV in France were estimated based on a clinical practices evaluation study that was implemented by our team [35]. For example, when CMV-like features were detected, an amniocentesis was proposed to the patient by the clinician according to severity of these findings. MRI and/or foetal blood sampling were performed according to the severity of abnormalities and results of amniocentesis. Based on these interventions results, the prognosis of the foetus was considered to be “poor” or “not poor” [31]. Pregnancy interruption was proposed by the clinician at a rate that was a function of the clinical severity (5% when clinical severity was not detected and the prognosis was not considered to be poor, 86% for major clinical severity and a poor predicted outcome) [35]. However, according to French legislation, medical TOP was only

performed in our model after a positive amniocentesis [36]. During the first trimester the possibility that the women consider pregnancy interruption without performing amniocentesis after the diagnosis of her seroconversion was also modelled with a probability of 18% [37].

Outcomes

The probability of being symptomatic at birth following an infection during pregnancy was 13% [4]. Symptomatic newborns had a 21% probability to be visual impaired [38], a 41% probability to have hearing impairment, and a 18% probability to develop mental retardation [4]. Fourteen percent of these children had a combination of two or more sequelae [39], and 5% died [40].

For the asymptomatic forms the probability to suffer from hearing or vision impairment or to have moderate mental retardation was 11% [7], 1% [38] and 7%, respectively [4].

When maternal and or fetal infections were diagnosed during pregnancy, the diagnosis of CMV infection by PCR in the newborn urine was systematically performed as recommended, as well as sequelae screening including vision and hearing impairment screening and tranfontanellar ultrasound [14]. It was also the case when a symptomatic infection was identified for the first time at birth.

Life expectancy was considered to be 0 for a neonatal death and equal to the general population according to INSEE for a new born with no sequelae, vision or hearing impairment (i.e. 82 years) [24]. However, when the newborn had mental retardation alone, his life expectancy was reduced by 8 years, and by 10 years when mental retardation was associated with other remote sequelae [41].

Parameters related to vaccination and screening

The vaccine efficacy on reduction of maternal seroconversion incidence was 50% [19] and vaccination was considered to occur at 14 years.

Adherence to screening was assumed to be 100%. Adherence to vaccination was set to 100% in the “S2: Systematic vaccination strategy” and 80% after “S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only strategy”. Indeed, we assumed that constrain related to the necessity to come back to get vaccinated after being informed of the immunologic status toward CMV would lead to a reduction of the vaccination adherence. Adherence rates and difference in the adherence rates between the two strategies were largely varied in the sensitivity analysis.

Utilities

Health utilities scores were used to calculate quality adjusted life years (QALYs). Utilities assign a numerical value (range 0–1) to represent individual preferences (or Quality of Life (QoL)) for a given health outcome where a value of 1 represent a perfect health state and 0 death. QALYs were calculated by multiplying the utility associated with a health states with its life expectancy, in order to reflect the survival weighted by the health state the individual experiences.

Health utility associated with each sequel in the newborn was estimated based on data from Caroll et al study [42]. For newborn that retained several sequelae, scores calculated by Dempsey and al were used [39]. Those scores were used to weight every life year of the child remaining life expectancy that was function of its type of sequelae.

In several sub-analyses, we evaluated the impact on the results of the type of outcome chosen (life expectancy of the newborn with or without being adjusted on quality of life). We also considered the CMV impact not only on the newborn but also on the mother QoL. In those analyses, we took into account the impact of medical or voluntary TOP, and fetal loss due CMV (cause by infection or iatrogenic) on the women QoL during the cycle of pregnancy [43]. In addition, a diagnosed CMV seroconversion or congenital infection impact on the women quality of life during the pregnancy were also considered. We also simulated in those analyses the impact of the birth of a symptomatic newborn on the mother QoL, not only during the pregnancy but for the rest of the life of the women.

The utility associated to other non cmv-related events during the pregnancy was not included. Health utility associated with vaccine adverse events was not included, assuming that clinical manifestations were mild and short-lived, and therefore not likely to significantly impact QoL.

Costs

Cost of vaccination were assimilated to those of HPV vaccine Gardarsil® (€123€) [44], with the same number of doses (3 doses 0, 1, and 6 months like in the Pass and al study). Cost of the screening status was €49 based on the French nomenclature of medical biology [44]. In addition to these costs, we considered that vaccine injection and CMV status screening was performed by the GP with a consultation costing of €23 per vaccine dose [44]. Other

procedures cost such as serodiagnostic during pregnancy, prognosis evaluation, and fetal loss were estimated using national hospitalization statistics and the health assurance web site [44, 45]. The cost of screening for sequelae for symptomatic newborns during the neonatal phase was estimated at €3,411 [45].The cost of care and in particular hospitalization stays, procedures, and tests in a newborn in whom congenital infection was diagnosed was estimated using diagnosis-related group (DRG) in which "CMV fetal infection" were most found under the 18M153 category: "Other infectious diseases concerning mainly early childhood, level 3" [45]. The cost of a neonatal death was €3,425 based on the DRG "15M04E: Newborn late deaths" (for an average 17 days in ICU department). Cost of sequelae included only direct medical and non-medical costs, but not indirect cost considering that loss of productivity were already taken into account in loss QoL.

Since no studies on the costs of lifetime sequelae like hearing and vision impairment, mental retardation in the French population could be found, we estimated them using international studies. Lifetime direct cost related to vision impairment were estimated at €487,674 [46], hearing impairment at €143,882 [41] and mental retardation at €228,854 [47].

All costs where adjusted to euros 2014. A discounting rate of 3% was applied to both future costs and utility scores. Further description of the model and its input parameters can be found in the appendix file.

Sensitivity analysis

One and Two-way

Transition probabilities and costs were varied over a wide range. When available, we used plausible ranges of values that were collected through literature review but not selected for the base case. If not, ranges were based on hypothesis. The aim was to explore the impact of parameter's uncertainty on the model results and robustness.

Threshold

For the parameters identified in the one-way sensitivity analysis as having high impact on the results, a threshold analysis was also performed. The objective was to determine at which values the choice of optimal strategy could be changed.

Scenarios

To explore the impact of multiple parameter values change on the results, we build several scenarios in our sensitivity analysis. We build a "Low impact of vaccination" scenario where we simultaneously decreased the vaccine efficacy (40% vs 50% in the base case) and adherence to the vaccine (50% vs 100% in the base case). In addition, we decreased the burden of CMV infection among women and their children (we chose the lowest values in the range presented in Table 1 for sercoconversion, fetal transmission, and sequelae rates, and the highest utilities scores associated with CMV health states experienced by individuals).

Similarly, in the "High impact of vaccination" scenario, we combined a high vaccine efficacy (73% i.e. superior estimation of the Pass et al study [19]) and a high burden of CMV infection during pregnancy.

In order to assess the impact of input parameters with the highest uncertainty, we build a "conservative" scenario where uncertain values were assumed to be conservative toward the current practice. In the same way, we build a scenario with a non-conservative approach toward the "S1: No vaccination" strategy varying the most uncertain input parameters in the opposite direction. Parameters concern by those scenarios and their values used can be can be seen in the appendix file.In a last scenario we studied the impact of the number of differential live births between strategies. Unlike in the base case, we considered in the current practice, the difference in the number of babies unborn because of pregnancy interruption in women with CMV infection close to menopause. Those births did not take place in the strategy without vaccination since the study population is a closed cohort. But some of them occurred in the vaccine strategies based on the vaccine because they caused less CMV-related TOP. Therefore results of the vaccine strategies were adjusted to those differential births. A full description of this scenario is presented in the appendix file.

Other strategies

In the sensitivity analysis we explored three other strategies were taken into account according to risk factors of seronegativity: "S4: Systematic vaccination of women with risk factors for CMV seronegativity only"; "S5: Screening women with risk factors for CMV seronegativity and vaccination of the CMV seronegative only"; "S6: Systematic vaccination of women with

risk factor of CMV seronegativity; screening and then vaccination only of CMV seronegative women for the other". We used African geographic origin as the most important predictive factor for CMV positivity (since the number of children did not appear appropriate in a young study population) [12]. We used data from The National Institute of Statistics and Economic Studies. In the French population 11% are estimated to be immigrants and among them 39% are immigrants from Sub-Saharan Africa and Maghreb [48]. In addition 11% of French people are descendant from immigrants and 47% of them have at least one parent with an African geographic origin (INSEE). Therefore, we stratified the cohort according to geographic origin with 8.1% of the women having an African geographic origin and a seroprevalence of 94.6% at 14 years [12]. The rest of the cohort without this predictive factor for seropositivity had a seroprevalence of 13.4% [26].

Probabilistic sensitivity analysis

Finally, we performed a probabilistic Monte Carlo sensitivity analysis in which we sampled 10,000 random input values from the input distributions to evaluate the preferred strategy by taking into account joint uncertainty of all the model parameters. Choice of distribution type was made following ISPOR-SMDM guidelines [49].

Results

Model validity

In order to assess the model external validity, we compared real life data to the results for current practice modeled in our analysis (see Table 2). Our model predicts that at age of 44 years, 12% of women in our cohort would not have a child compared to 6% in 2006 according to the French national institute of demographical studies (INED) [50].

According to the French High Authority for Health (HAS), in France in 2004, 559 to 1,545 maternal seroconversion per 100,000 pregnancies had occurred, leading to 265 to 732 fetal transmissions and 225 infected newborns per 100,000 live births. Our model predicts after 40 years of simulation 1,531 seroconversions per 100,000 pregnancies, 630 fetal transmissions and 253 infected newborns [13].

This shows that a very good concordance was achieved and proves that our results are valid.

Base case

The base-case results for the impact of different vaccination strategies can be found in Table 3 and for the cost-effectiveness analysis in Table 4.

When we only considered the newborn outcome (and not the pregnant women outcome), the most effective strategy was the "S2: systematic vaccination" strategy and resulted in 2,297 seroconversions during pregnancy, 774 infected newborns and 46,896,977 LY and 46,893,840 QALYs for the newborns; but was also the most costly with €211,533,000 over 40 years. The least effective and the least costly strategy was the "S1: No vaccination" strategy with 4,594 seroconversions, 1,448 congenital infections and 46,864,802 LY and 46,893,840 QALY for the newborns; and a cost of €75,423,000 for the entire cohort. The ICER of "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" vs. "No vaccination", and "S2: Systematic vaccination" vs. "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" was 6,000 and 16,000 per €/LYG, respectively, which is highly cost-effective when comparing the French GPD per capita (€30,000 according to world data bank 2014).

Other results according to the type of outcome chosen (inclusion of the mother QoL or not and undiscounted results) are presented in the appendix file.

Sensitivity analyses

One-way

One-way sensitivity analysis was performed on effectiveness, cost and cost-effectiveness for key parameters. Input parameters having the most important impact on effectiveness were seroprevalence rate at the age of vaccination, effectiveness, and adherence to the immunization intervention but none of them changed our results that consider that "S2: Systematic vaccination" is the most effective strategy. The cost of vaccination (including the cost of three doses and three consultations) had an impact on strategies total costs leading to a change in ICERs (Figure2). In particular if vaccination costs were <€200 (i.e. €44 vaccine dose vs €123 in le base case) "S2: Systematic vaccination" became less costly than "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only".

Vaccine effectiveness did not change strategies ranking based on efficiency. However, when really low efficacy rates were explored, the ICER between "S2: Systematic vaccination" and

"S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" tended to increase leading "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" becoming the preferred strategy in case of low vaccine effectiveness (until 10%) and low willingness-to-pay (80,000€/QALY gained).

ICERs between strategies were also highly impacted by the seroprevalence of the vaccine target population (Figure 3). This input parameter, known to be positively correlated with age among other, was studied taking those correlations into account. While "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" remained highly cost-effective compared to "No vaccination" for any of the values explored, we found that for a seroprevalence rates >62%, "S2: Systematic vaccination" was not cost-effective anymore when compared to "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" (ICER > 3xFrance GPD per capita = €90,000).

If the adherence to vaccination rates in both strategies were low or if the two rates were equal or close, "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" cost was higher than in "S2: Systematic vaccination". This was due to the cost of CMV infection consequence that a low vaccination rate in "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" could not prevent. In those cases "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" that remained less effective, also became more costly than "S2: Systematic vaccination" and therefore was dominated by "S2: Systematic vaccination".

All of those thresholds are very far from the selected base case values, and we can therefore conclude that our results are robust.

Scenarios

In the "Low impact of vaccination" scenario we found that the ICER between "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" and "S1: No vaccination" remained highly cost-effective, while the ICER between "S2: Systematic vaccination" and "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" transitioned from highly effective in the base case (8,000€/QALY gained) to cost-effective with

68,000€/QALY gained) (i.e. between 1 to 3 times France GPD per capita = €30 000 to €90,000).

In the "high impact of vaccination" scenario the "S2: Systematic vaccination" strategy became less costly than "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" and remained more effective, therefore "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" became dominated. "S2: Systematic vaccination" remained more costly and more effective than "S1: No vaccination", but with a lower ICER: 3,000€/QALY gained (compared to 7,000€/QALY gained in the base case).

In all the other scenarios explored (conservative or non-conservative toward "S1: No vaccination", and scenarios addressing the impact of the CMV on the mother's quality of life or the replacement of adverted births due to CMV related TOP), "S2: Systematic vaccination" remained cost-effective and the preferred strategy . A full report of the results can be found in the appendix file.

Other strategies

Cost, effectiveness and cost-effectiveness results of those strategies can be found table 5. Strategies "S4: Systematic vaccination of women with risk factors for CMV seronegativity only" and "S5: Screening women with risk factors for CMV seronegativity and vaccination of the CMV seronegative only" where dominated (less effective and more costly) by "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only". "S6: Systematic vaccination of women with risk factor of CMV seronegativity; screening and then vaccination only of CMV seronegative women for the other", on the other hand, was found to be more effective and less costly than "S2: Systematic vaccination" who became dominated. "S6: Systematic vaccination of women with risk factor of CMV seronegativity; screening and then vaccination only of CMV seronegative women for the other", ICER when compared to "S3: Systematic serological screening and vaccination of the seronegative only" was at 9,000€/QALY gained.

Probabilistic

Ongoing analysis.

Discussion

Model validity

The external validity of our model-based results was assessed by comparing the results found for the current practice to the data from French studies evaluating the CMV burden of disease. While a good concordance was achieved overall (for example an estimated 253 infected newborns per 100,000 live-born births by our model vs 225 estimated by French authorities for primary infections [13]) some disparities were observed with simulations tending to be slightly higher than observed data. This might be due to the fact that our results are projections of what might happen in 2054 and not what is happening today. Indeed, CMV seroprevalence tends to decrease overtime and the current French demographic profile might differ from the one in 40 years [21, 50-52]. In addition, some of the CMV seroconversions and fetal transmissions might not be detected and therefore be underestimated through the current available data, while in the model every occurring event (diagnosed or not) was counted. The fact that predictions are more accurate for health events where signs of infection are easily detected (like in infected newborns vs quasi asymptomatic CMV seroconversion) supports this assumption.

Main results

Base case

Based on our model, and with a very conservative approach toward current practice (vaccine efficacy at 50%), we found that vaccination strategies (systematic or conditional to the diagnosis of CMV seronegative status) would be efficient in the reduction of CMV infections disease burden. The ICER between systematic vaccination and vaccination conditional to screening was 16,000€/QALY gained which is <1 to 3 times France GPD per capita (€31,000 € in 2014) considered by WHO guidelines as highly effective [53].The strategy where vaccination was conditional to screening was even more cost-effective when compare to no vaccination (ICER= 6,000€/QALY gained) but was less effective that systematic vaccination (resulting in 2,000 QALY gained less).

Sensitivity analysis

Systematic vaccination became less costly that vaccination after screening if the vaccine dose cost less than €44 (vs €123 in the base case), a threshold that could be useful to the Economic

Committee for Healthcare products (CEPS) when setting the vaccine price and its reimbursement by the French health insurance if the vaccine was used.

Vaccinations strategies remained cost-effective even for older age at vaccination (therefore corresponding to higher seroprevalence rates since those two factors are known to be positively correlated). It was only if the immunity of the target population was > 62% that systematic vaccination stopped being cost-effective. Indeed, from that threshold, the burden of disease avoided through immunization did not compensate vaccine costs and screening before vaccinating became the preferred strategy. This particular point is highly relevant since some French sub-populations have seroprevalence rates higher than that threshold [12]. Indeed, in a previous study we showed that pregnant women of African and Asian ethnicity and from mixed background (including French overseas departments and territories) had a seroprevalence rate of 95%, 62% and 86% respectively. While those women were older than our study population (32 years in average), those results point out that systematic vaccination might not be cost-effective in every sub-group of French women. In addition, they also indicate that that screening women with predictive factors for seropositivity (such as African ethnicity) and vaccinating systematically others could be an interesting alternative compared to systematic vaccination. This is due to the fact that screening is less costly than a full course of vaccination regimen and allows unneeded immunization in a well-protected subgroup. Other differential approach base on risk factors could increase the vaccine cost-effectiveness and might be interesting to evaluate.

Adherence to the immunization program in the vaccine based strategies was a key parameter in their cost-effectiveness. Understandably, lower adherence rates tended to lower vaccine strategies efficiency. In the base case, we chose very high adherence rates compared to what may be observed in France. Indeed, for the papilloma virus vaccination adherence rate is very low (30% girls aged 15-17 years received the full vaccination scheme [54]); and during the pandemic A/H1N1 2009 influenza infection, even groups designated as a top priority for vaccination had low adherence rate (37% in pregnant women) [55]. It is therefore reasonable to believe that the “real life” ICER of systematic vaccination compared to current practice could be higher if it was implemented in France. Some measures to achieve a sufficient adherence rate to assure the vaccine efficiency might be needed.

Other studies

Only few studies have evaluated the cost-effectiveness of prevention interventions against CMV infections during pregnancy.

Dempsey et al found that introducing the vaccine in a simulated cohort of 11year old American girls was more effective and cheaper than no vaccination, with 1,823 QALY saved and $32 million 2010 USD savings for a cohort of 100,000 woman [39]. Those results seem to be different from ours, however, first authors included in their analysis indirect costs related to CMV infection; next they considered a vaccine series cost much lower than in our study (USD $180 per vaccine dose vs €369 in our model that also included 3 GP consultations), and finally a higher vaccine efficacy fixed at 80% (vs. 50% in our study). Of note, in our "High impact vaccination" scenario explored in the sensitivity analysis, where the vaccine efficacy was higher (70%), we found results much closer to the Dempsey et al study, with an ICER of 700€/QALY gained associated with systematic vaccination vs. the current practice.

Our results are consistent with Porath et al results [56]. They found that routine immunization of young women (15 to 25 years) was cost-effective for population with seroprevalence rate <87% vs. 62% in our study. Moreover, they found that for every 100,000 women immunized 24 cases of symptomatic congenital CMV infections was avoided vs. 31 in our study. Nevertheless, in their study, vaccination led to annual saving of $2.5 million in 1990 USD while in our study this strategy led to €4.1milion per year additional costs.

Limitations

Our study presents several limitations. First, limitations related to the structure of the model. In our analysis, the vaccine impact on the force of infection and consequently on heard immunity was not included in the base case analysis. This might have led to an underestimation of protection conferred by the vaccine and therefore an underestimation of the vaccine cost-effectiveness. One might argue that a decision tree including a Markov process might not have been the most appropriate choice to evaluate CMV vaccination strategies mainly because it does not address heard immunity; a dynamic model could have been more appropriate. But since our results are in favor of vaccination, in spite of neglecting impact of

heard immunity who would be beneficial in the case of CMV, we can assumed that this reinforce our conclusions [57, 58]. Dempsey et al, in the only other published analysis evaluating CMV vaccine cost-effectiveness, also used a decision tree model; evaluations integrating dynamic models should be further explored [39]. Moreover, in our analysis, the possibility of remedial vaccination was not explored since high adherence rates were chosen. However if the vaccine was implemented in France this situation might arise, and an evaluation of its impact on cost-effectiveness of vaccination might be interesting.

Second, in this study, limitations may be also related to input parameters integrated in the model. Several parameters, like the probability of having a fetal loss and conception rates were not stratified on pregnancy rank. The force of infection estimation was based on data from an American study because of lack of French data. The force of CMV infection in the US is probably higher than in France given differences in seroprevalence rates between the two countries [26, 59]. But since the sensitivity analysis showed that the ICERs increased with the force of infection we can say that this fact enhances our results. Data on sequelae cost and utility were not based on French data. These limitations may have had an impact on our results precision; however the model external validation showed that our findings for the current practice are really close to those currently reported.

Finally, since this study assesses *a priori* a vaccine impact before its potential market availability, several assumption and choices regarding the vaccine had to be made and could be seen as limitations. The possibility of declining immunity induced by vaccination was not included since no data on duration of protection were currently available at the time of study. The vaccine efficacy estimate came from Pass et al [19], yet, that study evaluated the vaccine impact on adult women between pregnancies, while our population study is young adolescent girls. Assuming that effectiveness decreases over time, this might have led to an overestimation of the vaccine efficacy especially for late pregnancies. However, this parameter was widely varied in the sensitivity analysis, and result showed that systematic vaccination remained cost-effective, even for vaccine efficacy rate close to 10%. Pass et al study [19] had not sufficient number of congenital infections to assess whether or not the vaccine was effective on fetal transmissions reduction; therefore it was not entered in the model. This might have led to an underestimation of the vaccine impact. Adverse events

caused by vaccination were not included, which could have led to an underestimation of the vaccine cost-effectiveness. However, our scenarios on low and high impact of vaccination partially described what the results might have been without those limitations, and showed that systematic vaccination remained cost-effective and the preferred strategy.

Strengths

Our study is the first in France to evaluate the cost-effectiveness of CMV vaccination. Modelling allows us to simulate the long-term impact of the vaccine, and to evaluate strategies that might be controversial to study in a clinical trial context. By studying the efficiency of several algorithms of vaccination before the potential market availability of the vaccine in France, our work is useful to the French policy makers to establish guidelines for CMV vaccine usage and target population with an optimal efficiency.

In addition, modelling current practice using the most available recent data allowed us to capture the current burden of CMV infections and its associated costs. This model could be also used to assess the impact of other CMV prevention interventions currently under study like passive immunization.

Perspectives

Current Other vaccine candidates are currently evaluated and might be more immunogenic [18]. If the CMV vaccine was implemented in France it's efficacy could be superior to the one observed in phase II of Pass and al study used. In that case, our results are highly conservatory and vaccination might appear even more cost-effective if not cost-saving.

If CMV vaccination is implemented the assessment of the cost-effectiveness of vaccination at different opportunity windows that was not considered in this study could be interesting: in younger adolescents or between the first and the second pregnancy. Other target populations could also be considered such as toddlers [60, 61].

The possibility of differential immunization strategies in different sub-groups of the French population as suggested in our analysis arise considerable ethical issues that decision makers might not be ready to address, but our study shows that it could improve the vaccine efficiency.

Other factors such as equity, sustainability, population acceptability not taken into consideration in this study also weight in the decision to introduce CMV vaccine in France and should be considered. A budget impact analysis should be also considered; cost-effectiveness is not cheap.

Conclusion

Based on our model we found that systematic CMV vaccination would be highly cost-effective on French adolescents women if their seroprevalence rate was <62%. In population where the seroprevalence rate was higher, systematic screening and vaccination of the seronegative women would become the preferred strategy in the French context.

Tables

Table 1
Selected model input parameters : base case estimates and ranges used in the sensitivity analysis

Parameters	Base case	Min	Max	Source
Population				
Cohort size	394,605	392,644	413,133	[24]
Seroprevalence rate at the time of vaccination	0.20	0.15	0.25	[26]
Force of infection[¥]	1.60	1.20	2.40	[27]
Pregnancy-related probabilities				
Systematic seroconversion diagnosis proposal during pregnancy in current practice	0.30	0.11	0.30	[22]
Systematic seroconversion diagnosis proposal during pregnancy in strategies with Vaccination	0.10	0	0	Expert assumption based on the case rubella prevention in France
Seroconversion during the 1rst pregnancy [¶]	0.0119	0.01	0.02	[14, 62]
Relative risk of seroconversion in pregnancy 2 compared to pregnancy 1	1.14	1.00	0.00	[63]
Fetal transmission if seroconversion	0.42	0.13	0.59	[1, 3, 4, 6, 11, 13, 14, 20, 40, 64-71]
Probability of being symptomatic if congenital infection	0.13	0.05	0.27	[1, 4, 6, 14, 67, 72-74]
Sequelae if symptomatic at birth				
Hearing loss	0.41	0.07	0.60	[1, 4-6, 20, 67, 72-76]
Mental retardation	0.18	0.14	0.18	[4, 20, 77]
Vision loss	0.21	0	0	[5, 20, 38, 75, 76]
Neonatal death	0.05	0	0.30	[1, 4, 6, 20, 40, 77-80]
No sequelae	0.37	0.37	0.75	[20, 38, 75, 80]
Sequelae if asymptomatic at birth				
Hearing loss	0.11	0.05	0.36	[4, 6, 78, 80]
Mental retardation	0.08			[4]
Vision loss	0.01	0.00	0.00	[4, 6, 38, 78, 80]
Neonatal death				
No sequelae	0.86	0.75	0.90	[20, 38]
Life expectancy of newborn if:				
Hearing loss	82.00	79	85	[24]
Vision loss	82.00	79	85	[24]
Mental retardation	74.00	62.60	78.00	[41, 81]
No sequelae	82.00	79	85	[24]
Life expectancy of a woman at 14 years	69.00	65	71	[24, 41]
Utility				
Hearing loss if asymptomatic	0.91	0.78	0.93	[42, 82]
Hearing loss if symptomatic	0.86	0.70	0.86	[42, 82]
Mental retardation if symptomatic	0.59	0.51	0.59	[42, 82]
Vision loss if symptomatic	0.81	0.70	0.81	[42, 82]
Death	0			

No sequelae	1			
Vaccination				
Vaccine efficacy	0.50	0.07	0.73	[19]
Adherence to vaccination	1	0	1	Expert assumption
Adherence to vaccination after screening	0.80	0	1	Expert assumption
Costs				
CMV status serotesting	€72	€28	€162	[44]
Seroconversion diagnosis	€49	€28	€49	[44]
Vaccine dose	€123	€111	€123	[44]
Full vaccination series	€439	€333	€439	[44]
General practitioner consultation	€23	0	€23	[44]
Care for a symptomatic newborn at birth	€3,411	2029	€3,963	[45] GHM 18M153
Hearing loss for lifetime	€143,882	97,386	€143,882	[41, 47]
Vision loss for lifetime	€487,675	€121,778	€489,048	[41, 46]
Mental retardation for lifetime	€228,854	€13,220	€228,854	[41, 47]
Death of a symptomatic newborn	€3,425	806	€525,890	[45] GHM 15M04E

¥ Infections per 100 susceptible persons per year
¶ Infection rate during pregnancy (i.e. for 39 weeks)

Table 2
Model external validity

Outcomes	Model result for current practice	External data¥	Source
Proportion of women without children at 44 years	13%	6%	INED [25], Robert-Bobée 2006 [50]
Number of seroconversion per 100,000 pregnancies	1,531	559 to 1,545	Rapport HAS 2004 [13]
Number of congenital infections per 100,000 pregnancies	630	265 to 732	Rapport HAS 2004 [13]
Number of infected newborns per live births (only due to primary infections)	253	225	Rapport HAS 2004 [13]
Proportion of congenital infection not leading to a live birth	23%	21%	Parent du Châtelet 2008 [14]

¥ External data use to assess the model external validity were not used as parameters in the model.

Tables 3

Impact of different CMV vaccination strategies applied to 392,644 women in our cohort.

Strategy	Seroconversion during pregnancy¥	Congenital infection¥	Infected newborn¶	Hearing loss¶	Vision loss¶	Mental retardation¶	Neonatal death¶
S2: Systematic vaccination	766	315	135	21	6	9	1
S3: Screening and vaccination of "CMV-" only	919	378	162	26	8	11	1
S1: No vaccination	1,531	630	253	40	12	17	2

S: strategy; CMV- : women seronegative for cytomegalovirus
¥ per 100,000 pregnancies of CMV susceptible women
¶ per 100,000 live births with outcomes only caused by CMV primary infections

Table 4
Effectiveness, cost and cost-effectiveness of different CMV vaccination strategies applied to 392,644 women in our cohort.

Strategy	LY[¥]	QALY[¥]	QALY[¥] (discounted[ł])	Cost	Cost (discounted[ł])	ICER[¶] €/LYA gained (discounted[ł])
S1: No vaccination	46,864,802	46,858,936	31,157,460	€75,423,000	€9,035,000	-
S3: Screening and vaccination of "CMV-" only	46,894,407	46,890,642	31,180,618	€185,171,000	€143,408,000	6,000
S2: Systematic vaccination	46,896,977	46,893,840	31,182,749	€211,533,000	€176,731,000	16,000

S: strategy; CMV- : women seronegative for cytomegalovirus; LY: life year; QALY: quality adjusted life year; ICER: incremental cost-effectiveness ratio
¥ Life expectancy and life expectancy adjusted in life years of the newborn
ł Life expectancies and costs were discounted with a rate of 3% per annum
¶ ICERs are rounded off to the nearest €1,000/LYA saved. The comparator strategy is always the next cheapest alternative.

Table 5

Other strategies : effectiveness, cost and cost-effectiveness of different CMV vaccination strategies applied to 392,644 women in our cohort according to the outcome chosen

Strategy	Cost (discounted≠)	QALY baby[1] (discounted≠)	ICER¶ €/QALY baby[1] (discounted ≠)
S1: No vaccination	€9,035,000	31,156,215	-
S5: Screening women with risk factor of CMV- and vaccination of "CMV-" only	€141,405,000	31,175,799	Extended dominance
S3: Screening and vaccination of "CMV-" only	€143,408,000	31,179,465	6,000
S4: Systematic vaccination of women with risk factor of CMV- only	€163,666,000	31,178,109	Dominated
S6: Systematic vaccination of women with risk factor of CMV- ; screening and then vaccination only of CMV- for other	€165,375,000	31,181,811	9,000
S2: Systematic vaccination	€176,731,000	31,181,788	Dominated

S: strategy; “CMV-”: diagnosed seronegative women for cytomegalovirus; LY: life year; QALY: life year adjusted to quality of life; ICER: incremental cost-effectiveness ratio
Risk factor corresponds to a Sub-Saharan African origin and a Maghreb origin.
≠ Life expectancies and costs were discounted with a rate of 3% per annum.
¶ ICERs are rounded off to the nearest €1,000/QALY saved. The comparator strategy is always the next cheapest alternative.

Figures

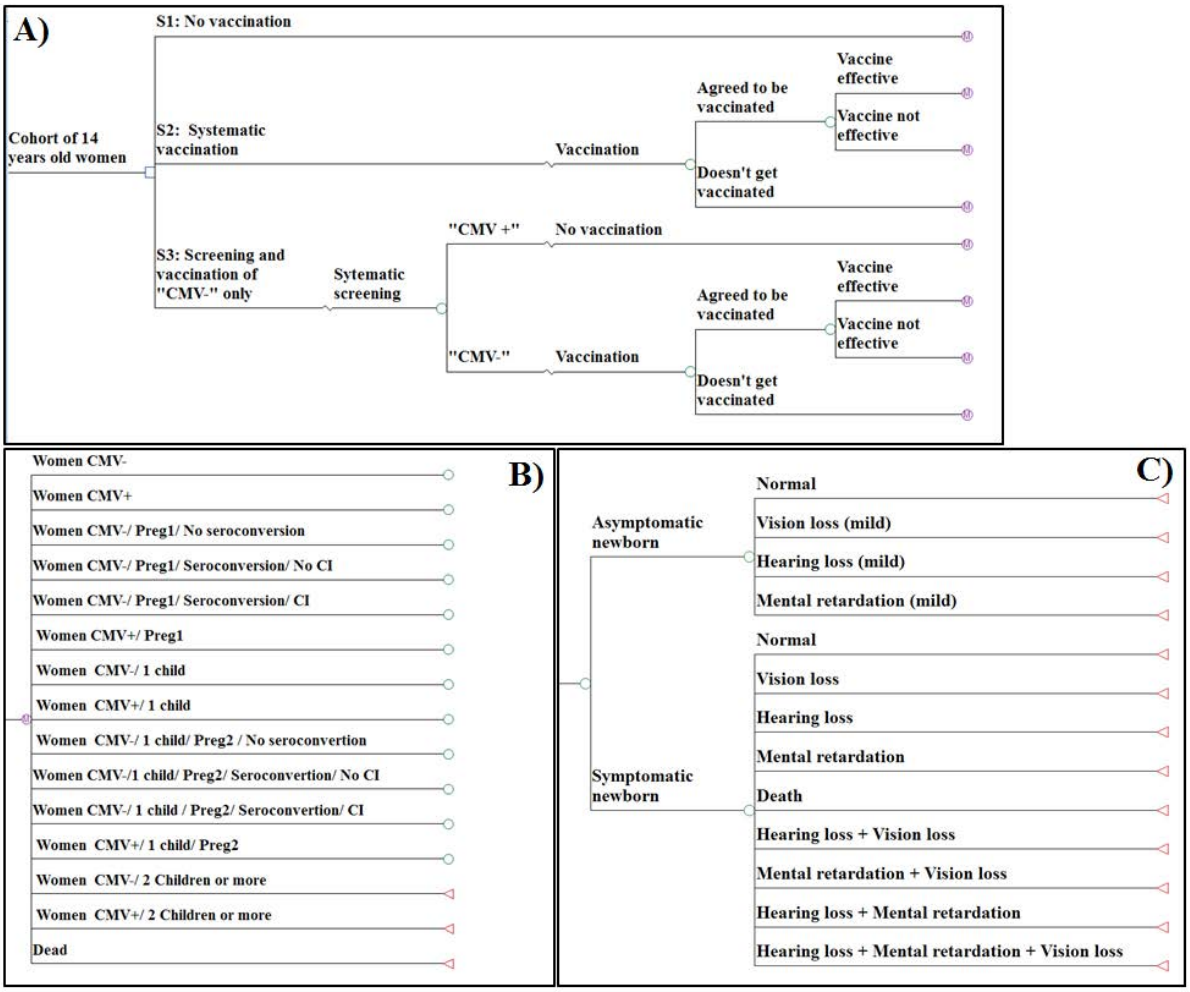


Figure 1: simplified Markov model. A) The 3 strategies compared. B) Women's possible Markov states. C) Newborns outcomes.

S: strategy; CMV- : women seronegative for cytomegalovirus; Preg1: first pregnancy; Preg2: second pregnancy; CI: congenital infection.

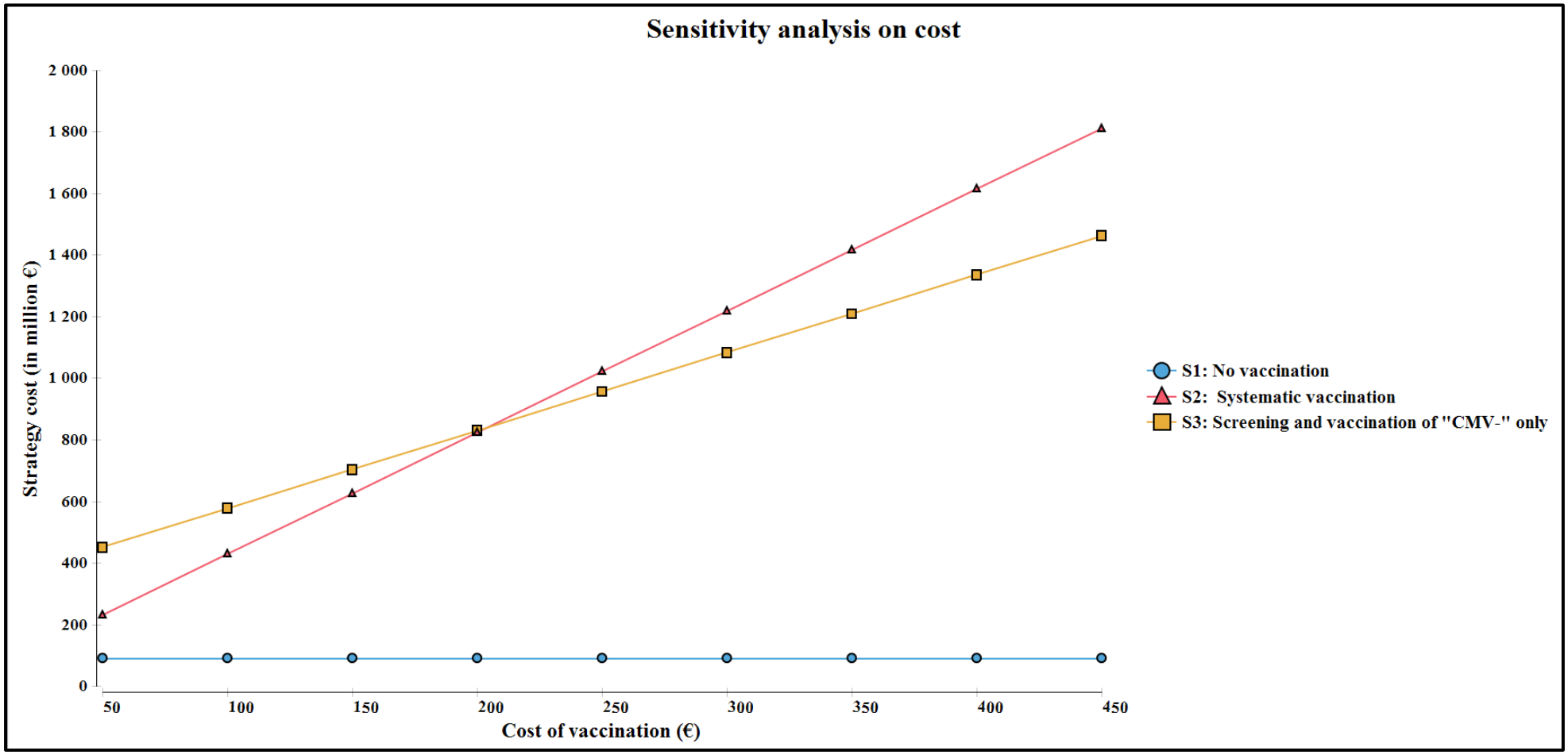


Figure 2: One-way sensitivity analysis on the impact of vaccination cost on strategies global costs.
S: strategy; CMV- : women seronegative for cytomegalovirus.

Figure 3

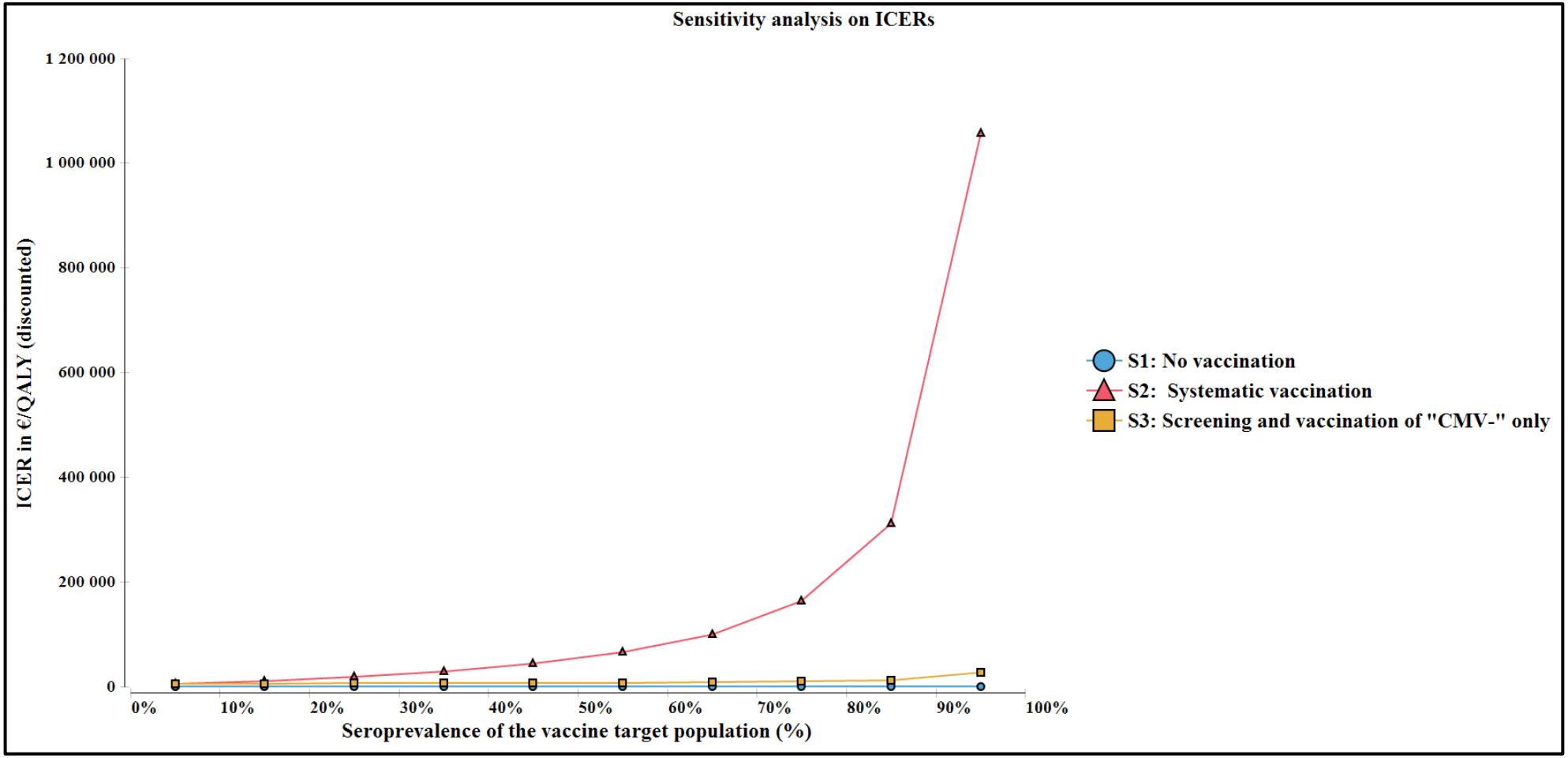


Figure 3: One-way sensitivity analysis on the impact of seroprevalence of the vaccine target population on incremental cost-effectiveness ratios.
S: strategy; CMV- : women seronegative for cytomegalovirus; QALY: quality adjusted life year; ICER: incremental cost-effectiveness ratio.

References

1. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. JAMA: the journal of the American Medical Association. 1986 Oct 10;256(14):1904-8.

2. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. Pediatrics. 1999 Jul;104(1 Pt 1):55-60.

3. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. Prenat Diagn. 2013 Aug;33(8):751-8.

4. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2007 Sep-Oct;17(5):355-63.

5. Fowler KB, Pass RF. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection in the offspring of young women: exposure to young children and recent onset of sexual activity. Pediatrics. 2006 Aug;118(2):e286-92.

6. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev. 2002 Oct;15(4):680-715.

7. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: Will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? The Journal of Pediatrics. 1999;135(1):60-4.

8. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Chatelet I, Senat MV, Frydman R, et al. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. BJOG. 2009 May;116(6):818-23.

9. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier A-G, Parent-du-Châtelet I, Senat M-V, Frydman R, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy?: Results of a 3-year prospective study in a French hospital. Journal of Clinical Virology. 2009;46, Supplement 4(0):S49-S53.

10. Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, Jouk PS, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: Parity and place of birth as major predictive factors. European Journal of Epidemiology. 1998;14(2):147-52.

11. Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, et al. Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. J Clin Virol. 2001 Apr;21(1):47-55.

12. N'Diaye DS, Yazdanpanah Y, Krivine A, Andrieu T, Rozenberg F, Picone O, et al. Predictive factors of cytomegalovirus seropositivity among pregnant women in Paris, France. PLoS One. 2014;9(2):e89857.

13. Haute Autorité de Santé. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. Saint-Denis La Plaine, France: Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé 2004 [5 October 2011]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV_rap.pdf

14. Parent du Châtelet I, Lévy-Bruhl D. Enquête sur les infections congénitales à cytomégalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine. Institut de veille sanitaire (InVS). 2007. Available from: http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cmv_grossesse/.

15. Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Benachi A, et al. Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in France. J Clin Virol. 2012 Apr;53(4):332-7.

16. Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Benachi A, Picone O. Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among health care providers in France. J Clin Virol. 2012 Oct;55(2):158-63.

17. Nigro G, Mazzocco M, Anceschi MM, La Torre R, Antonelli G, Cosmi EV. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection after primary or recurrent maternal infection. Obstet Gynecol. 1999 Dec;94(6):909-14.

18. ClinicalTrials.gov. Search for "CMV" and "Pregnancy". 2014; Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=CMV+pregnancy&Search=Search.

19. Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang ML, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 2009 Mar 19;360(12):1191-9.

20. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital c ytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol. 2007 Jul-Aug;17(4):253-76.

21. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. Rev Med Virol. 2010 Sep;20(5):311-26.

22. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. BJOG. 2007 Sep;114(9):1113-21.

23. Arav-Boger R, Pass RF. Diagnosis and management of cytomegalovirus infection in the newborn. Pediatr Ann. 2002 Nov;31(11):719-25.

24. Institut National de la Statistique et des Études économiques. Recensement de la population française au 1er janvier 2011. 2014 [updated 2014/05/09/16:46:49];

Available from: http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/recensement/populations-legales/pages2013/xls/ensemble.xls.

25. Institut National des Etudes Démographiques. Tout savoir sur la population, Les chiffres, France. 2014; Available from: http://www.ined.fr/fr/ressources-methodes/dossiers-thematiques/#theme-3.

26. Lepoutre A, Antona D, Fonteneau L, Halftermeyer-Zhou F, Baudon C, Dorléans F, et al. Seroprevalence of vaccine-preventable diseases and five other infectious diseases in France. Results of two national surveys 2008-2010. Bull epidemiol Hebd InVS. 2013; 41-42 Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2013/41-42/2013_41-42_1.html.

27. Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. BMC Infect Dis. 2007;7:71.

28. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. Rev Med Virol. 2010 Jul;20(4):202-13.

29. Crépin G. Epidemiology of maternal deaths in France, 2001-2006. 2010; Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2010/02_03/beh_02_03_2010.pdf.

30. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.

31. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. BJOG. 2008 Jun;115(7):823-9.

32. Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, Zufferey J, Hohlfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. Obstet Gynecol. 2001 Mar;97(3):443-8.

33. Levi S, Hyjazi Y, Schaapst JP, Defoort P, Coulon R, Buekens P. Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: the Belgian Multicentric Study. Ultrasound Obstet Gynecol. 1991 Mar 1;1(2):102-10.

34. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Dec;32(7):900-5.

35. Carrara J, N'Diaye DS, Azria E, Launay O, Rozenberg F, Yazpandanah Y, et al. Management of cytomegalovirus seroconversion during pregnancy in France. (Submitted).

36. Legifrance.gouv.fr. Titre iv : interruption de grossesse pratiquée pour motif médical. République Française; 2011; Available from: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=A8FC9D89895232EC3FBAE14CCCC754CD.tpdjo06v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEG

IARTI000024325480&dateTexte=20141004&categorieLien=id#LEGIARTI000024325480.

37. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. J Infect Dis. 2002 Aug 15;186(4):553-7.

38. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. J AAPOS. 2000 Apr;4(2):110-6.

39. Dempsey AF, Pangborn HM, Prosser LA. Cost-effectiveness of routine vaccination of adolescent females against cytomegalovirus. Vaccine. 2012 Jun 8;30(27):4060-6.

40. Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. Semin Pediatr Infect Dis. 2005 Jan;16(1):44-9.

41. Walter E, Brennig C, Schöllbauer V. How to save money: congenital CMV infection and the economy. In: Halwachs-Baumann G, editor. Congenital Cytomegalovirus Infection: Springer Vienna; 2011. p. 121-44.

42. Carroll AE, Downs SM. Improving decision analyses: parent preferences (utility values) for pediatric health outcomes. J Pediatr. 2009 Jul;155(1):21-5, 5 e1-5.

43. Feeny D, Townsend M, Furlong W, Tomkins DJ, Robinson GE, Torrance GW, et al. Health-related quality-of-life assessment of prenatal diagnosis: chorionic villi sampling and amniocentesis. Genet Test. 2002 Spring;6(1):39-46.

44. Ameli.fr. French Health Insurance website. 2013; Available from: http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php.

45. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Référentiel de coûts MCO 2011. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH); 2014 [updated 2014/05/19/16:58:12]; Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH):[Available from: http://www.atih.sante.fr/referentiel-de-couts-mco-2011.

46. Bramley T, Peeples P, Walt JG, Juhasz M, Hansen JE. Impact of vision loss on costs and outcomes in medicare beneficiaries with glaucoma. Arch Ophthalmol. 2008 Jun;126(6):849-56.

47. Centers for Disease Control and Prevention. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004 Jan 30;53(3):57-9.

48. Institut National de la Statistique et des Études économiques. Immigrés et descendants d'immigrés en France 2012; Available from: http://www.insee.fr/fr/publications-et-services/sommaire.asp?codesage=IMMFRA12.

49. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. Value Health. 2012 Sep-Oct;15(6):835-42.

50. Robert-Bobée I. Projection de population 2005-2050 pour la France métropolitaine. 2006; Available from: http://www.insee.fr/fr/publications-et-services/docs_doc_travail/f0603.pdf.

51. de Ory F, Ramirez R, Garcia Comas L, Leon P, Sagues MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? Eur J Epidemiol. 2004;19(1):85-9.

52. Lubeck PR, Doerr HW, Rabenau HF. Epidemiology of human cytomegalovirus (HCMV) in an urban region of Germany: what has changed? Med Microbiol Immunol. 2010 Feb;199(1):53-60.

53. World Health Organization. WHO guide to cost-effectiveness analysis. © World Health Organization 2003; 2003; Available from: http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf.

54. Fonteneau L, Guthmann J-P, Lévy-Bruhl D. Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) : exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV. 2013 [cited 8-9]; 72-6]. Available from: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8818.

55. Launay O, Krivine A, Charlier C, Truster V, Tsatsaris V, Lepercq J, et al. Low rate of pandemic A/H1N1 2009 influenza infection and lack of severe complication of vaccination in pregnant women: a prospective cohort study. PLoS One. 2012;7(12):e52303.

56. Porath A, McNutt RA, Smiley LM, Weigle KA. Effectiveness and cost benefit of a proposed live cytomegalovirus vaccine in the prevention of congenital disease. Rev Infect Dis. 1990 Jan-Feb;12(1):31-40.

57. Brisson M, Edmunds WJ. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. Med Decis Making. 2003 Jan-Feb;23(1):76-82.

58. World Health Organization. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. 2008; Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.14_eng.pdf.

59. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. Clin Infect Dis. 2010 Jun 1;50(11):1439-47.

60. Griffiths PD, McLean A, Emery VC. Encouraging prospects for immunisation against primary cytomegalovirus infection. Vaccine. 2001 Jan 8;19(11-12):1356-62.

61. Azevedo RS, Amaku M. Modelling immunization strategies with cytomegalovirus vaccine candidates. Epidemiol Infect. 2011 Dec;139(12):1818-26.

62. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Chatelet I, Senat MV, Frydman R, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. J Clin Virol. 2009 Dec;46 Suppl 4:S49-53.

63. Cannon MJ, Pellett PE. Risk of congenital cytomegalovirus infection. Clin Infect Dis. 2005 Jun 1;40(11):1701-2; author reply 2-3.

64. Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Svanberg L. Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection. Analysis of maternal sera. Acta Paediatr Scand. 1982 Jan;71(1):109-13.

65. Bhide A, Papageorghiou AT. Managing primary CMV infection in pregnancy. BJOG. 2008 Jun;115(7):805-7.

66. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2003 Feb 26;289(8):1008-11.

67. Gaytant MA, Rours GI, Steegers EA, Galama JM, Semmekrot BA. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. Eur J Pediatr. 2003 Apr;162(4):248-53.

68. Griffiths PD, Campbell-Benzie A, Heath RB. A prospective study of primary cytomegalovirus infection in pregnant women. Br J Obstet Gynaecol. 1980 Apr;87(4):308-14.

69. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. Am J Obstet Gynecol. 1996 Jan;174(1 Pt 1):241-5.

70. Kumar ML, Gold E, Jacobs IB, Ernhart CB, Nankervis GA. Primary cytomegalovirus infection in adolescent pregnancy. Pediatrics. 1984 Oct;74(4):493-500.

71. Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, Thompson P, Woodward RM, Walmus BF, et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. Am J Obstet Gynecol. 1988 May;158(5):1189-95.

72. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J. 1992 Feb;11(2):93-9.

73. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med. 1992 Mar 5;326(10):663-7.

74. Saigal S, Lunyk O, Larke RP, Chernesky MA. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study. Am J Dis Child. 1982 Oct;136(10):896-901.

75. Griffiths PD, Walter S. Cytomegalovirus. Curr Opin Infect Dis. 2005 Jun;18(3):241-5.

76. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. J Pediatr. 2006 Mar;148(3):332-6.

77. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. Scand J Infect Dis. 1999;31(5):443-57.

78. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? J Pediatr. 1999 Jul;135(1):60-4.

79. Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. Obstet Gynecol Surv. 2002 Apr;57(4):245-56.

80. Ramsay ME, Miller E, Peckham CS. Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Arch Dis Child. 1991 Sep;66(9):1068-9.

81. Bittles AH, Petterson BA, Sullivan SG, Hussain R, Glasson EJ, Montgomery PD. The influence of intellectual disability on life expectancy. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002 Jul;57(7):M470-2.

82. Langelaan M, de Boer MR, van Nispen RM, Wouters B, Moll AC, van Rens GH. Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other chronic conditions. Ophthalmic Epidemiol. 2007 May-Jun;14(3):119-26.

TECHNICAL APPENDIX

(This document is a draft under development)

Cost-effectiveness of vaccination strategies against cytomegalovirus (CMV) infections during pregnancy in women living in France

D.S. N'DIAYE, O. LAUNAY, O. PICONE, V. TSATSARIS, E. AZRIA, F. ROZENBERG, M. SCHWARZINGER, Y. YAZDANPANAH

METHODS

Model

The overview of the Markov model build for the analysis was presented in the article. In this appendix, we described the key parts of the model illustrated in Figure 1, Figure 2 Figure 3 and Figure 4. The probability of every event described can be found in the complete list of parameters used in the model Table 1. The chain of events modeled in the tree was based on French clinical practices mainly estimated from the Carrara et al study [1].

Pregnancy without seroconversion

Like presented in the article, two of the Markov states correspond to the pregnancy of seronegative women without CMV seroconversion (Figure 1). During those pregnancies, the possibility of systematic serotesting was included, as well as the potential occurrence of CMV-like features in the fetus, since those signs are not specific to CMV. In case of occurrence of CMV-like features, the women were always tested for CMV. Since those states correspond to women without seroconversion, the result was always "no maternal seroconversion". Therefore the pregnancy continued like any normal pregnancy but with the inclusion of the cost of the serotest used to exclude CMV infection.

Seroconversion without fetal transmission

For the two states were the woman had a seroconversion, it could occur during the first the second and the third trimester (Figure 2). Serotests performed in those states (either systematically proposed or performed after finding fetal abnormalities with a routine

ultrasound) had always a positive result ("Maternal seroconversion"). If the seroconversion was diagnosed during the first trimester, the women could perform a voluntary termination of pregnancy (TOP). If not, a monthly specific ultrasound was performed to search for CMV-like features. If amniocentesis was performed, the result was always "No Congenital infection" and the pregnancy continues as usual. We included the probability of fetal loss due to amniocentesis. Following the French medical practices, every newborn on those states, whose mother had a seroconversion diagnosed, was tested for CMV at birth, and the result of the PCR was always "Non-infected newborn".

Seroconversion with fetal transmission

The chain of events in the states where a maternal seroconversion led to a fetal transmission can be seen Figure 3 and Figure 4. In the case were seroconversion was diagnosed like previously described, an amniocentesis could be performed, and the result in those states was "Congenital infection". Then a fetal prognosis evaluation (potentially including an MRI and a fetal blood sampling) could be performed and we included the possibility of fetal loss caused by fetal blood sampling if it was performed. The results of the evaluation could be "Poor outcome" and "No poor or undetermined outcome" which could lead to a medical TOP or not. If no medical TOP was performed, the infected newborn was systematically tested at birth, in order to diagnose the infection with PCR at birth (with the results in those states always "Newborn CMV-infected") and to search for sequelae.

Choice of outcome

In the base case, we only considered in the results the babies life expectancy, adjusted or not on the quality of life (QoL). In other sub-analysis, we assessed the CMV impact on the mother's QoL and see if it could change the base case results. In those analyses, we modelized that during pregnancy the utility of the mother was reduced during one cycle (1 year), if her seroconversion or a congenital infection was diagnosed (and remained 1 if not). It was also the case if CMV related event occurred like a fetal loss due to, TOP (voluntary, iatrogenic or medical due to high probability of fetal abnormalities) or neonatal death. The QoL of the mother was also reduced for the rest of her lifetime if her child had a symptomatic infection at birth that led to permanent sequelae. Utility scores used came from the Feeny et al study and can be found in Table 1[2].

Sensitivity analysis

Scenarios

Impact of vaccination

In the "Low impact of vaccine" scenario we simulated a low effectiveness of vaccination (40% vs 50% in the base case) and a low adherence rate (50% vs 100%). Simultaneously we used values of parameters that created a low burden caused by CMV infection. We used the maximum values in the range of seroprevalence of the population study and of every utility score. And we used minimum values of CMV fetal transmission and risks of sequelae occurrence.

In the "High impact of vaccination" scenario we used a high adherence of vaccination 100% and 73% of vaccine efficacy (like se superior estimation of the Pass and al study [3]). We also simulated a high impact of the CMV infections using the range opposite extreme values of the parameters varied in the "Low impact of vaccine".

Impact of uncertainty

To assess the simultaneous impact of every uncertain parameter values we build two scenarios. One where the uncertain values were conservative toward the current practice and the second were they were not. In the conservative approach:

- The infectious risk was minimized by using maximum available values for the seroprevalence rates and minimum values for seroconversion and fetal transmission rates;
- The epidemiological impact of CMV was minimized by using maximum values for uncertain parameters like utility scores, life expectancy with sequelae, and not taking into account the disease impact on the mother QoL;
- The economic impact of CMV was minimized by using minimum values for uncertain parameters like costs of clinical exam and sequelae;
- The negative impact of vaccination was accentuated by using a vaccine efficacy of 30% and its maximum available cost.

In the non-conservative approach we did the opposite using notably a vaccine efficacy at 73% and removing the cost of the general practitioner consultation associated in the base case to the vaccine administration and the CMV screening status.

Impact of differential births between strategies

In our model we chose to simulate a closed population, which means that the cohort is not replaced during the simulation. Therefore, women that were close to menopause and that did not carry their pregnancy to term due to CMV, could not have a pregnancy after a certain age and "replace births" that were avoided due to CMV consequences. Yet, vaccination strategies were more successful in the prevention of CMV-related TOP than current practice, which resulted in a differential number of live births between the three strategies. Indeed, in the no vaccination strategy 573,141 live births occurred, 573,500 in the strategy vaccination conditional to screening and 573,530 in the systematic vaccination. In order to be able to evaluate the impact of vaccination only on epidemiological outcomes, instead of outcomes including a demographic aspect, we removed the additional births in the vaccine strategies. We made the assumption that those births corresponded to children without sequelae. Therefore we considered in the results that each removed baby had the same life expectancy at birth than general population with a utility score of 1.

RESULTS

The base case results according to the type of outcome chosen can be found in tables Table 2.a and Table 2.b

Results of the two scenarios on the impact of vaccination can be found Table 3.a and Table3.b.

Results of the conservative and non-conservative impact of parameters uncertainty toward the current practice can be found Table 4.a and Table 4.b.

The results of the scenario assessing the impact of the replacement of differential birth can be found Table 5.

Undiscounted results of the comparison of other strategies can be found Table 6.

TABLES

Table 1
Model input parameters : base case estimates and ranges used in the sensitivity analysis

Parameters	Base case	Min	Max	Source
Population				
Cohort size	394,605	392,644	413,133	[6]
Seroprevalence rate at the time of vaccination	0.20	0.15	0.25	[5]
Force of infection[¥]	1.60	1.2	2.4	[7]
Pregnancy CMV-related probabilities				
Systematic seroconversion diagnosis proposal in S1	0.30	0.11	0.3	[8]
Systematic seroconversion diagnosis proposal in S2 and S3	0.10	0	0	Expert assumption based on the case rubella prevention in France
Seroconversion during the 1rst pregnancy [¶]	0.0119	0.01	0.02	[9, 10]
Relative risk of seroconversion in pregnancy 2 compared to pregnancy 1	1.14	1	0	[11]
Fetal transmission if seroconversion	0.42	0.13	0.59	[10, 12-29]
Probability of being symptomatic if congenital infection	0.13	0.05	0.27	[10, 25, 27, 30-34]
CMV-like features[≠]				
To have CMV-like features				
If congenital infection	0.38	0.15	0.52	[10, 12, 35, 36]
If no congenital infection	0.02			[37]
Major CMV-like features if CMV-like features	0.62	0.51	0.64	[35]
To detect CMV-like features				
With routine ultrasound if no congenital infection	0.01			Calculi based on [37]
With routine ultrasound if congenital infection	0.16			Calculi based on [37] and [12]
With specific ultrasound if no congenital infection	0.16			Calculi based on [35] and [37]
With specific ultrasound if congenital infection	0.42			Calculi based on [35] and [12]
Outcome				
Poor outcome if CMV-like features	0.86			[35]
Poor outcome if no CMV-like features	0.14			[35]
Ultrasound				
Specificity of routine ultrasound	1.00			[37]
Specificity of specific ultrasound to search for CMV-like features	0.85			[38]
Sensitivity of routine ultrasound	0.40			[37]
Sensitivity of specific ultrasound to search for CMV-like features	0.86			[38]
Amniocentesis				
In T1 if CMV-like feature if maternal primary infection diagnosed	0.68	0	0.68	[10]
In T2 if no CMV-like features if maternal primary infection diagnosed	0.57	0.167	0.64	[1]
In T2 if no CMV-like features if maternal primary infection diagnosed	0.25			[1]
Fetal prognostic evaluation				

If major CMV-like features	0.93			[1]
If minor CMV-like features	0.21			[1]
If no CMV-like features	0.51			[1, 39]
FBS in the fetal prognostic evaluation	0.25			Calculi based on [1]
FBS in the fetal prognostic evaluation if major CMV-like features	0.44			[1]
FBS in the fetal prognostic evaluation if minor CMV-like features	0.31			[1]
FBS in the fetal prognostic evaluation if no CMV-like features	0.13			[1]
MRI in the fetal prognosis evaluation if major CMV-like features	0.84			[1]
MRI in the fetal prognosis evaluation if minor CMV-like features	0.97			[1]
MRI in the fetal prognosis evaluation if no CMV-like features	0.80			[1]
TOP				
Medical TOP if CMV-like features if poor outcome	0.22			[1]
Medical TOP if CMV-like features if no prognosis evaluation	0.66			[1]
Medical TOP if CMV-like features if no poor outcome	0.91			[1]
Medical TOP if major CMV-like features if no prognosis evaluation	0.93			[1]
Medical TOP if minor CMV-like features if no poor outcome	0.22			[1]
Medical TOP if minor CMV-like features if no prognosis evaluation	0.21			[1]
Medical TOP if no CMV-like features if negative amniocentesis	0			Assumption base on [40]
Medical TOP if no CMV-like features if no poor outcome	0.06			[1]
Medical TOP if no CMV-like features if no prognosis evaluation	0.05	0.00	0.06	[1, 39]
Medical TOP if poor outcome	0.86			[35]
Voluntary TOP if MPI diagnosed	0.18			[41]
Fetal loss				
Due to amniocentesis	0.01	0.00	0.01	[29, 42, 43]
Due to congenital infection	0.08	0.01	8.30	[10, 44]
Due to MPI	0.00	0.00	0.03	[10, 35]
Due to FBS	0.01	0.01	0.03	[45, 46]
Sequelae if symptomatic at birth				
Hearing loss	0.41	0.07	0.6	[47, 48]
Mental retardation	0.08			[30, 49]
Vision loss	0.21			[50]
Neonatal death	0.05	0	0.3	[10, 25-27, 29, 33, 51, 52]
Hearing loss and mental retardation	0.03			[53]
Hearing loss and vision loss	0.03			[53]
Hearing loss, vision loss and mental retardation	0.00			[53]
Mental retardation and vision loss	0.05			[53]
Sequelae if asymptomatic at birth				
Mental retardation	0.08			[30]
Vision loss	0.01			[50]
Hearing loss	0.11	0.05	0.36	[25, 30, 47, 52, 54]
Neonatal death	0			

Proportion male new born at birth	0.51	0.50	0.51	[6]
Life expectancy of newborn if :				
Vision loss	82	79	85	[6]
Vision loss and mental retardation	72	58.6	76	
Hearing loss, mental retardation and vision loss	78	75	81	
Hearing loss and vision loss	80	77	83	
Mental retardation	74	62.6	78	
Mental retardation and hearing loss	80	77	83	
No sequelae	82	79	85	[6]
Hearing loss	82	79	85	[6]
Of the woman	69	65	71	[6]
Utility				
Symptomatic				
No sequelae	1			
Hearing loss	0.86	0.7	0.86	[55, 56]
Mental retardation	0.59	0.51	0.59	[55, 56]
Vision loss	0.81	0.70	0.81	[55, 56]
Hearing loss and mental retardation	0.45	0.30	0.75	[53]
Hearing loss and mental retardation and vision loss	0.33	0.25	0.70	[53]
Hearing loss and vision loss	0.67	0.41	0.85	[53]
Mental retardation and vision loss	0.40	0.30	0.75	[53]
Death	0			
Asymptomatic				
Mental retardation	0.83	0.79	0.84	[55]
Hearing loss	0.91	0.78	0.93	[55, 56]
Vision loss	0.85	0.85	0.91	[55, 56]
Woman				
With child symptomatic at birth (for the women lifetime)	0.90	0.00	0.00	Assumption
With a medical TOP or fetal loss due to CMV (for one year)	0.70	0.67	0.75	[2]
With a fetus diagnosed with a congenital infection (for one year)	0.67	0.59	0.67	[2]
With a diagnosed seroconversion during pregnancy (for one year)	0.89	0.89	0.94	[2]
Vaccination				
Adherence to vaccination	1	0	1	Expert assumption
Adherence to vaccination after screening	0.8	0	1	Expert assumption
Vaccine efficacy	0.5	0.07	0.73	[3]
Cost				
Seroconversion diagnosis	€ 49	€ 28	€ 49	[57]
Specific ultrasound to search for CMV-like features T1	€ 48			[57]
Specific ultrasound to search for CMV-like features T2	€ 82			[57]
Specific ultrasound to search for CMV-like features T3	€ 75			[57]
PCR	€ 162	€ 41	€ 162	[57]

FBS	€ 42	€ 42	€ 45	[57]
Medical TOP T1	€ 58	€ 58	€ 98	[57]
Medical TOP T2	€ 82	€ 82	€ 129	[57]
Voluntary TOP	€ 383	€ 258	€ 442	[57]
Fetal loss	€ 179	€ 120	€ 239	[58]
Transfontanellar ultrasound	€ 38	€ 38	€ 78	[57]
Symptomatic at birth	€ 3,411	€ 2,029	€ 3,963	[58]
Hearing testing	€ 52	€ 41	€ 96	[57]
Vision testing	€ 37	€ 37	€ 77	[57]
Hearing loss	€ 143,882	€ 99,974	€ 143,882	[59, 60]
Moderate hearing loss	€ 97,386			[59]
Mental retardation	€ 228,854	€ 13,220	€ 228,854	[60, 61]
Moderate mental retardation if asymptomatic	€ 13,220			
Vision loss	€ 489,048	€ 121,778	€ 489,048	[59, 61]
Moderate vision loss	€ 342,104	€ 1,374	€ 342,104	[59-61]
CMV status serotesting	€ 72	€ 28	€ 162	[57]
Vaccine dose	€ 123	€ 111	€ 123	[57]
General practitioner consultation	€ 23	€ 0	€ 23	[57]

¥ Infections per 100 susceptible persons per year

¶ Infection rate during pregnancy (i.e. for 39 weeks)

≠ CMV like features include (but not limited to): cerebral ventriculomegaly, microcephaly, hyperechogenic fetal bowel, hepatosplenomegaly, cerebral periventricular echogenicity/ intracranial calcifications, intrauterine growth restriction, abnormal amniotic fluid volume, placental enlargement, ascites and fetal hydrops.; specific routine ultrasound

T1, T2 and T3: Trimester 1, 2 and 3; MRI: magnetic resonance imaging; FBS: fetal blood sampling; TOP: termination of pregnancy; CMV: cytomegalovirus.

Table 2.a

Effectiveness, cost and cost-effectiveness of different CMV vaccination strategies applied to 392,644 women in our cohort according to the outcome chosen

Strategy	Cost	LY baby[ł]	LY baby[ł] and women[¥]	QALY baby[ł]	QALY baby[ł] and women[¥]	ICER[¶] baby[ł] €/LY	ICER[¶] baby[ł] +women[¥] €/LY	ICER[¶] baby[ł] €/QALY	ICER[¶] baby[ł] + women[¥] €/QALY
S1: No vaccination	€75,423,000	46,864,802	58,904,487	46,858,936	58,897,996	-	-	-	-
S3: Screening and vaccination of "CMV-" only	€185,171,000	46,894,407	58,934,093	46,890,642	58,929,970	4,000	4,000	4,000	3,000
S2: Systematic vaccination	€211,533,000	46,896,977	58,936,663	46,893,840	58,933,228	10,000	10,000	8,000	8,000

S: strategy; "CMV-": diagnosed seronegative women for cytomegalovirus; LY: life year; QALY: life year adjusted to quality of life; ICER: incremental cost-effectiveness ratio

ł Life expectancy of the baby in the cohort was 82 life years at birth. Number newborn was 573,141 for S1, 573,500 for S3 and 573,530 for S2.

¥ Life expectancy of the women in the cohort was 69 in life years at 14 years old.

¶ ICERs are rounded off to the nearest €1,000/QALY saved. The comparator strategy is always the next cheapest alternative.

Table 2.b

Effectiveness, cost and cost-effectiveness of different CMV vaccination strategies applied to 392,644 women in our cohort according to the outcome chosen

Strategy	Cost (discounted[≠])	QALY baby[ł] (discounted[≠])	QALY baby[ł] and women[¥] (discounted[≠])	ICER[¶] baby[ł] €/QALY (discounted[≠])	ICER[¶] baby[ł] and women[¥] €/QALY (discounted[≠])
S1: No vaccination	€9,035,000	31,157,460	34,847,888	-	-
S3: Screening and vaccination of "CMV-" only	€143,408,000	31,180,618	34,871,226	6,000	6,000
S2: Systematic vaccination	€17,6731,000	31,182,749	34,873,397	16,000	15,000

S: strategy; "CMV-": diagnosed seronegative women for cytomegalovirus; LY: life year; QALY: life year adjusted to quality of life; ICER: incremental cost-effectiveness ratio

ł Life expectancy of the baby in the cohort was 82 life years at birth. Number newborn was 573,141 for S1, 573,500 for S3 and 573,530 for S2.

¥ Life expectancy of the women in the cohort was 69 life years at 14 years old.

≠ Life expectancies and costs were discounted with a rate of 3% per annum.

¶ ≠ICERs are rounded off to the nearest €1,000/QALY saved. The comparator strategy is always the next cheapest alternative.

Table 3.a

"Low impact of vaccination" results: effectiveness, cost and cost-effectiveness of different CMV vaccination strategies applied to 392,644 women in our cohort.

Strategy	Cost	Cost (discounted≠)	QALY baby[ł]	QALY baby[ł] (discounted≠)	ICER¶ baby[ł] €/QALY	ICER¶ baby[ł] €/QALY (discounted≠)
S1: No vaccination	€16,059,000	€3,818,000	46,880,237	31,172,413	-	-
S3: Screening and vaccination of "CMV-" only	€103,863,000	€94,456,000	46,899,568	31,186,397	5,000	6,000
S2: Systematic vaccination	€148,775,000	€139,922,000	46,900,234	31,187,138	67,000	68,000

S: strategy; "CMV-": diagnosed seronegative women for cytomegalovirus; LY: life year; QALY: life year adjusted to quality of life; ICER: incremental cost-effectiveness ratio

ł Life expectancy of the baby in the cohort was 82 life years at birth. Number newborn was 573,141 for S1, 573,500 for S3 and 573,530 for S2.

≠ Life expectancies and costs were discounted with a rate of 3% per annum.

¶ ICERs are rounded off to the nearest €1,000/QALY saved. The comparator strategy is always the next cheapest alternative.

Table 3.b

"High impact of vaccination" scenario results: effectiveness, cost and cost-effectiveness of different CMV vaccination strategies applied to 392,644 women in our cohort.

Strategy	Cost	Cost (discounted≠)	QALY baby[ł]	QALY baby[ł] (discounted≠)	ICER¶ baby[ł] €/QALY	ICER¶ baby[ł] €/QALY (discounted≠)
S1: No vaccination	€173,501,000	€16,110,000	46,823,721	31,132,372	-	-
S2: Systematic vaccination	€222,376,000	€177,097,000	46,891,627	31,180,594	700	3,000
S3: Screening and vaccination of "CMV-" only	€233,451,000	€188,172,0000	46,891,627	31,180,594	dominated[¥]	dominated[¥]

S: strategy; "CMV-": diagnosed seronegative women for cytomegalovirus; LY: life year; QALY: life year adjusted to quality of life; ICER: incremental cost-effectiveness ratio

ł Life expectancy of the baby in the cohort was 82 life years at birth. Number of newborns was 573,141 for S1, 573,500 for S3 and 573,530 for S2.

≠ Life expectancies and costs were discounted with a rate of 3% per annum.

¶ ICERs are rounded off to the nearest €1,000/QALY saved. The comparator strategy is always the next cheapest alternative.

¥ S3 is less effective and more expensive than S2, therefore S3 is dominated by S2.

Table 4.a

"Uncertainty conservative toward current practice" scenario results: effectiveness, cost and cost-effectiveness of different CMV vaccination strategies applied to 392,644 women in our cohort.

Strategy	Cost	Cost (discounted≠)	QALY baby[ł]	QALY baby[ł] (discounted≠)	ICER[¶] baby[ł] €/QALY	ICER baby €/QALY (discounted≠)
S1: No vaccination	€7,034,000	€4,087,000	46,626,190	33,666,993	-	-
S2: Systematic vaccination	€139,903,000	€138,270,000	46,644,918	33,682,266	7,000	9,000
S3: Screening and vaccination of "CMV-" only	€183,718,000	€182,214,000	46,645,681	33,682,885	57,000	71,000

S: strategy; "CMV-": diagnosed seronegative women for cytomegalovirus; LY: life year; QALY: life year adjusted to quality of life; ICER: incremental cost-effectiveness ratio

ł Life expectancy of the baby in the cohort was 82 life years at birth. Number newborn was 573,141 for S1, 573,500 for S3 and 573,530 for S2.

≠ Life expectancies and costs were discounted with a rate of 3% per annum.

¶ ICERs are rounded off to the nearest €1,000/QALY saved. The comparator strategy is always the next cheapest alternative.

Table 4.b

"Uncertainty non-conservative toward current practice" scenario results: effectiveness, cost and cost-effectiveness of different CMV vaccination strategies applied to 392,644 women in our cohort.

Strategy	Cost	Cost (discounted≠)	QALY baby[ł]	QALY baby[ł] (discounted≠)	ICER[¶] baby[ł] €/QALY	ICER baby €/QALY (discounted≠)
S1: No vaccination	€107,839,000	€10,441,000	46,916,659	28,650,007	-	-
S3: Screening and vaccination of "CMV-" only	€140,359,000	€73,043,000	46,955,102	28,675,041	1,000	3,000
S2: Systematic vaccination	€149,623,000	€96,806,000	46,963,818	28,680,619	1,000	4,000

S: strategy; "CMV-": diagnosed seronegative women for cytomegalovirus; LY: life year; QALY: life year adjusted to quality of life; ICER: incremental cost-effectiveness ratio

ł Life expectancy of the baby in the cohort was 82 life years at birth. Number newborn was 573,141 for S1, 573,500 for S3 and 573,530 for S2.

≠ Life expectancies and costs were discounted with a rate of 3% per annum.

¶ ICERs are rounded off to the nearest €1,000/QALY saved. The comparator strategy is always the next cheapest alternative.

Table 5
"Replacement of the differential births between strategies" scenario results: effectiveness, cost and cost-effectiveness of different CMV vaccination strategies applied to 392,644 women in our cohort.

Strategy	Cost	Cost (discounted≠)	QALY baby[ł]	QALY baby[ł] (discounted≠)	ICER¶ baby[ł] €/QALY	ICER¶ baby[ł] €/QALY (discounted≠)
S1: No vaccination	€75,423,000	€9,035,260	46,858,936	31,157,460	-	-
S3: Screening and vaccination of "CMV-" only	€185,171,000	€143,408,000	46,861,287	31,180,618	Extended dominance[¥]	Extended dominance[¥]
S2: Systematic vaccination	€211,533,000	€176,731,000	46,862,032	31,182,749	35,000	31 000

S: strategy; "CMV-": diagnosed seronegative women for cytomegalovirus; LY: life year; QALY: life year adjusted to quality of life; ICER: incremental cost-effectiveness ratio

ł Life expectancy of the baby in the cohort was 82 life years at birth. Number of newborns was 573,530 for the three strategies.
≠ Life expectancies and costs were discounted with a rate of 3% per annum.
¶ ICERs are rounded off to the nearest €1,000/QALY saved. The comparator strategy is always the next cheapest alternative.
¥ Extended dominance applies to strategies that are not cost-effective because another available strategy provides more effectiveness at a lower cost.

Table 6

Other strategies : effectiveness, cost and cost-effectiveness of different CMV vaccination strategies applied to 392,644 women in our cohort according to the outcome chosen

Strategy	Cost	QALY baby[ł]	ICER[¶] €/QALY baby[ł]
S1: No vaccination	€75,423,000	46,858,936	-
S3: Screening and vaccination of "CMV-" only	€185,171,000	46,890,642	3,000
S5: Screening of women with risk factor of CMV- and vaccination of "CMV-" only	€189,621,000	46,885,625	Dominated
S6: Systematic vaccination of women with risk factor of CMV- ; and screening and then vaccination only of CMV- for other	€200,108,000	46,893,872	5,000
S4: Systematic vaccination of women with risk factor of CMV- only	€204,960,000	46,888,806	Dominated
S2: Systematic vaccination	€211,533,000	46,893,840	Dominated

S: strategy; "CMV-": diagnosed seronegative women for cytomegalovirus; LY: life year; QALY: life year adjusted to quality of life; ICER: incremental cost-effectiveness ratio
Risk factor corresponds to a Sub-Saharan African origin and a Maghreb origin.

ł Life expectancy of the baby in the cohort was 82 life years at birth. Number newborn was 573,141 for S1; 573,446 for S5; 573,476 for S4; 573,500 for S3; 573,530 for S2 and 573,530 for S6.

¶ ICERs are rounded off to the nearest €1,000/QALY saved. The comparator strategy is always the next cheapest alternative.

FIGURES

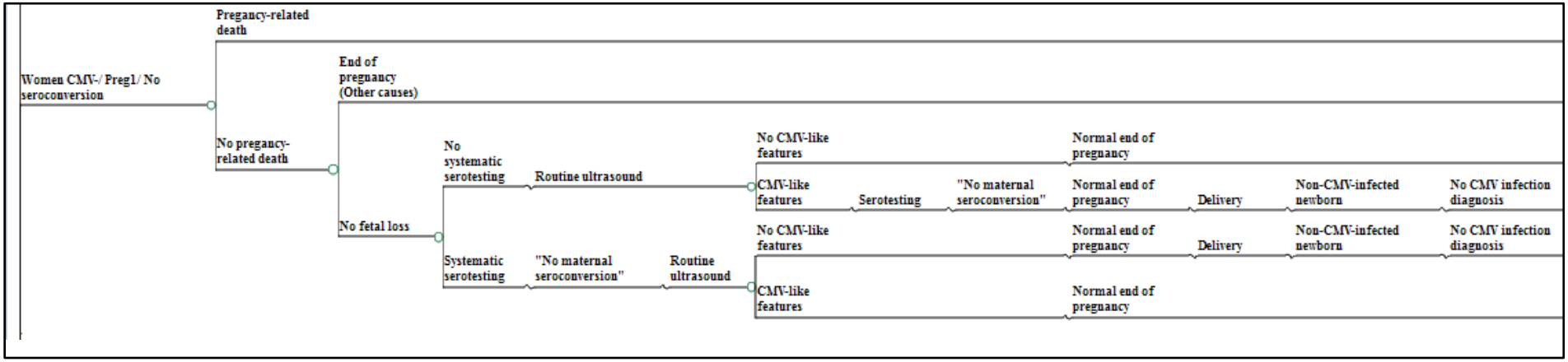


Figure 1. Markov model: pregnancy without seroconversion.
CMV: cytomegalovirus; CMV-: seronegative for CMV; Preg1: first pregnancy; “: tests response”; CMV-like features include (but not limited to): cerebral ventriculomegaly, microcephaly, hyperechogenic fetal bowel, hepatosplenomegaly, cerebral periventricular echogenicity/ intracranial calcifications, intrauterine growth restriction, abnormal amniotic fluid volume, placental enlargement, ascites and fetal hydrop

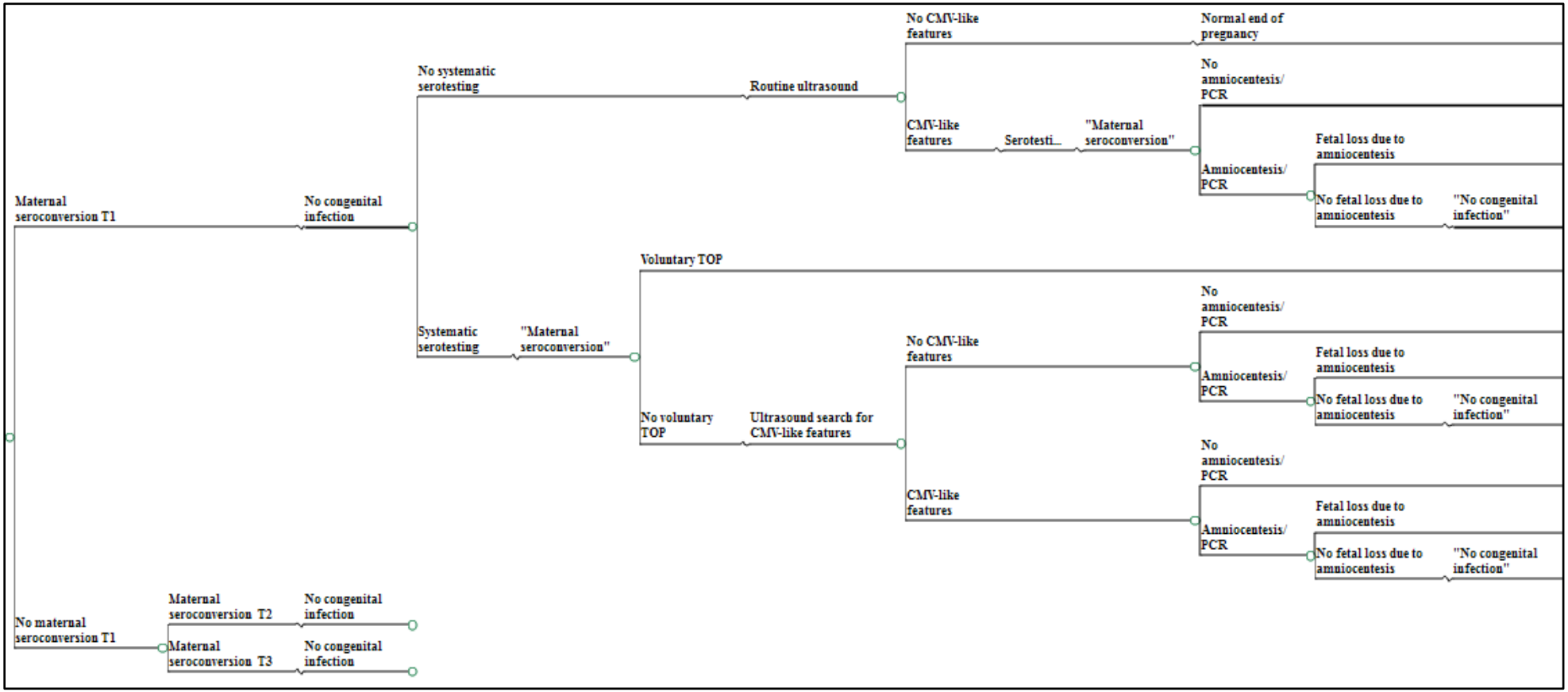


Figure 2. Markov model: pregnancy with seroconversion without congenital infection.

T1, T2 and T3: trimester 1, 2 and 3 ; “: tests response ; “Maternal seroconversion”: maternal seroconversion by two serotests ;TOP: termination of pregnancy; CMV: cytomegalovirus; PCR: polymerase chain reaction ; “Congenital infection”: diagnosed congenital infection by amniocentesis; ; CMV-like features include (but not limited to): cerebral ventriculomegaly, microcephaly, hyperechogenic fetal bowel, hepatosplenomegaly, cerebral periventricular echogenicity/ intracranial calcifications, intrauterine growth restriction, abnormal amniotic fluid volume, placental enlargement, ascites and fetal hydrops.

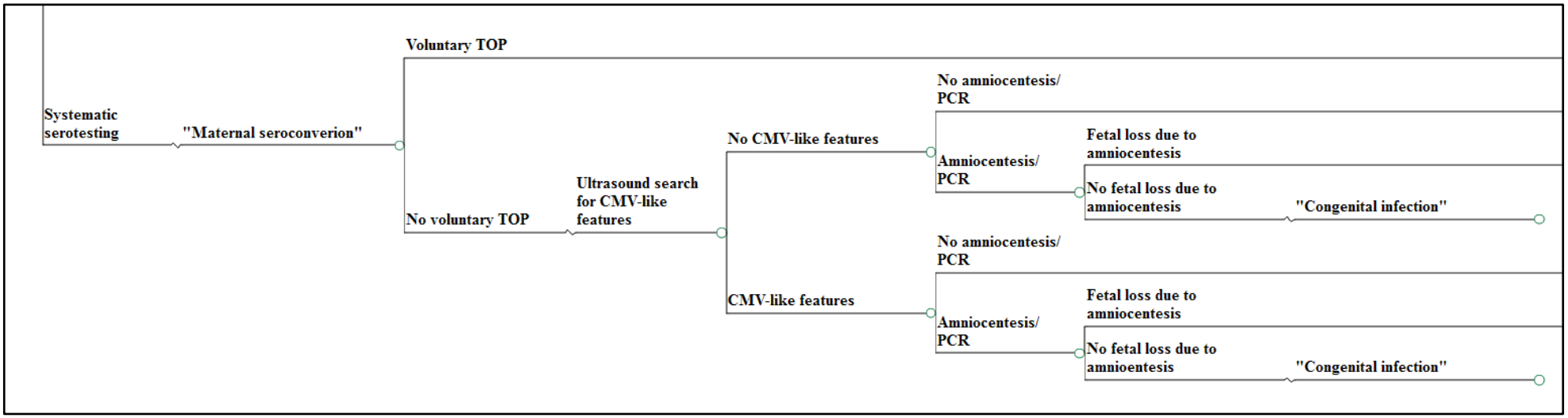


Figure 3. Markov model: maternal seroconversion diagnosis and its consequences.

TOP: termination of pregnancy, CMV: cytomegalovirus; PCR: polymerase chain reaction; “: tests response ; “Maternal seroconversion”: maternal seroconversion by two serotests; “Congenital infection”: diagnosed congenital infection by amniocentesis; CMV-like features include (but not limited to): cerebral ventriculomegaly, microcephaly, hyperechogenic fetal bowel, hepatosplenomegaly, cerebral periventricular echogenicity/ intracranial calcifications, intrauterine growth restriction, abnormal amniotic fluid volume, placental enlargement, ascites and fetal hydrops.

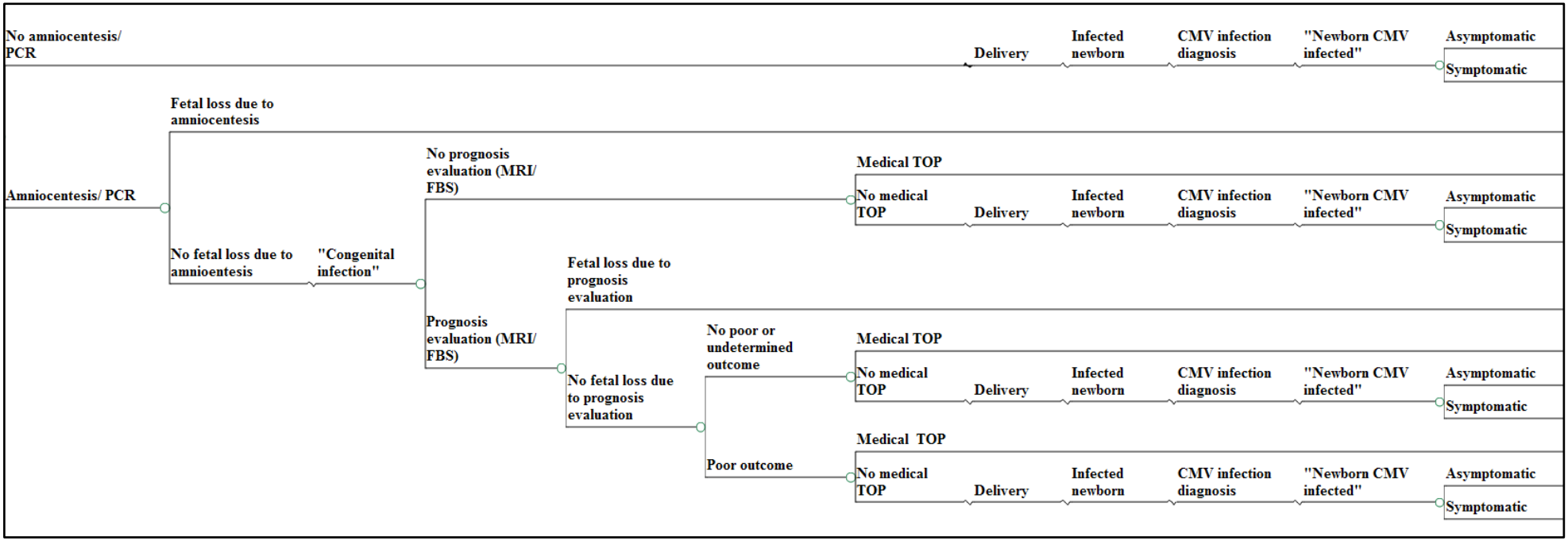


Figure 4. Markov model: maternal seroconversion diagnosis and its consequences

“: tests response; PCR: polymerase chain reaction; MRI: magnetic resonance imaging; FBS: fetal blood sampling; TOP: termination of pregnancy; CMV: cytomegalovirus.

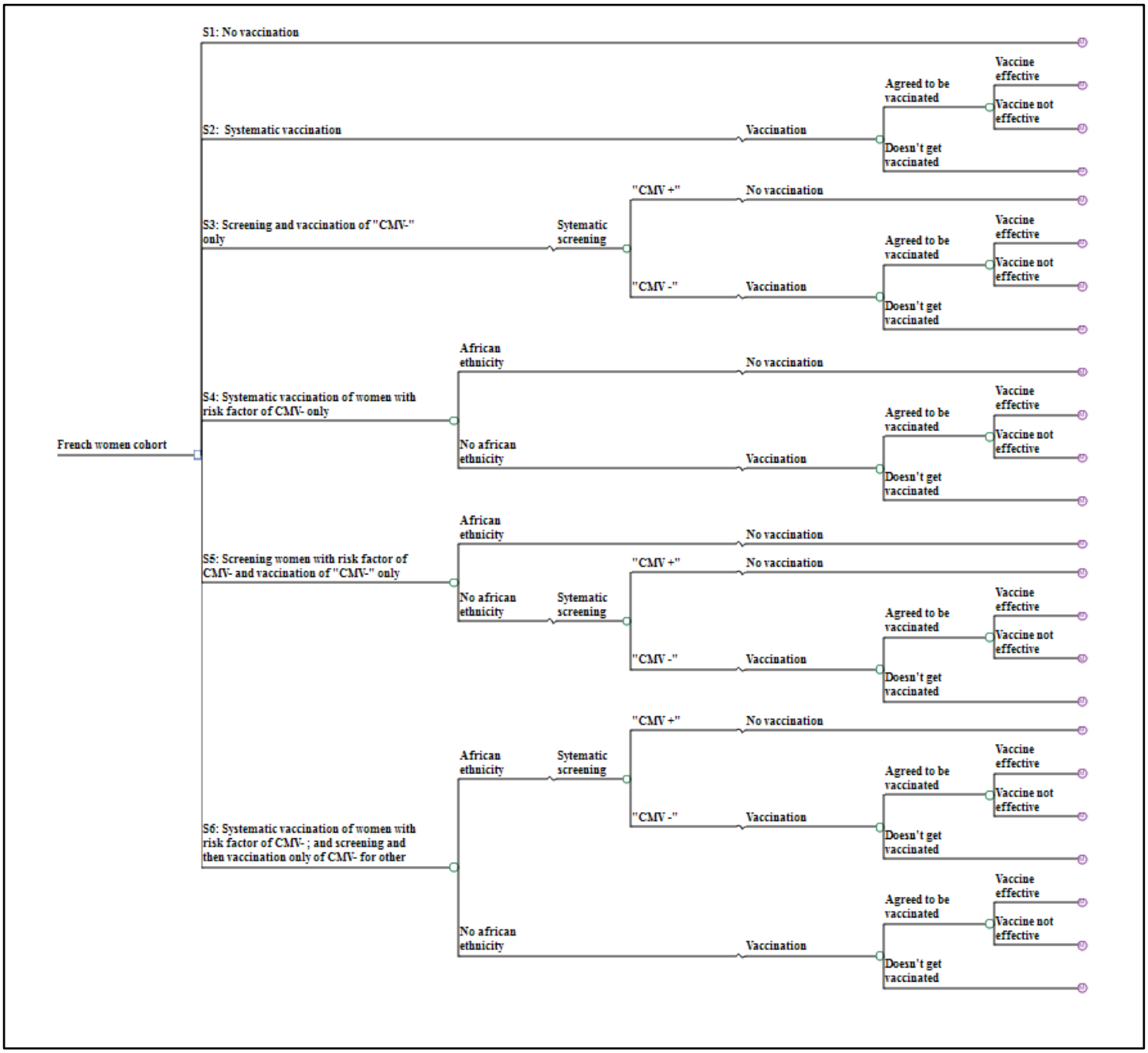


Figure 5. Other strategies

S: strategy; CMV- : women seronegative for cytomegalovirus; “CMV+“: diagnosed seropositive women for cytomegalovirus; “CMV-“: diagnosed seronegative women for CMV

REFERENCES

1. Carrara J, N'Diaye DS, Azria E, Launay O, Rozenberg F, Yazpandanah Y, et al. Management of cytomegalovirus seroconversion during pregnancy in France. (Submitted).

2. Feeny D, Townsend M, Furlong W, Tomkins DJ, Robinson GE, Torrance GW, et al. Health-related quality-of-life assessment of prenatal diagnosis: chorionic villi sampling and amniocentesis. Genet Test. 2002 Spring;6(1):39-46.

3. Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang ML, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 2009 Mar 19;360(12):1191-9.

4. N'Diaye DS, Yazdanpanah Y, Krivine A, Andrieu T, Rozenberg F, Picone O, et al. Predictive factors of cytomegalovirus seropositivity among pregnant women in Paris, France. PLoS One. 2014;9(2):e89857.

5. Lepoutre A, Antona D, Fonteneau L, Halftermeyer-Zhou F, Baudon C, Dorléans F, et al. Seroprevalence of vaccine-preventable diseases and five other infectious diseases in France. Results of two national surveys 2008-2010. Bull epidemiol Hebd InVS. 2013; 41-42 Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2013/41-42/2013_41-42_1.html.

6. INSEE. Espérence de vie à divers âge, France hors Mayotte. Institut National de la statistique et des études économiques (INSEE). 2013; Available from: http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=0&ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3d.htm.

7. Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. BMC Infect Dis. 2007;7:71.

8. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. BJOG. 2007 Sep;114(9):1113-21.

9. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Chatelet I, Senat MV, Frydman R, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. J Clin Virol. 2009 Dec;46 Suppl 4:S49-53.

10. Parent du Châtelet I, Lévy-Bruhl D. Enquête sur les infections congénitales à cytomégalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine. Institut de veille sanitaire (InVS). 2007. Available from: http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cmv_grossesse/.

11. Cannon MJ, Pellett PE. Risk of congenital cytomegalovirus infection. Clin Infect Dis. 2005 Jun 1;40(11):1701-2; author reply 2-3.

12. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. Prenat Diagn. 2013 Aug;33(8):751-8.

13. Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Svanberg L. Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection. Analysis of maternal sera. Acta Paediatr Scand. 1982 Jan;71(1):109-13.

14. Bhide A, Papageorghiou AT. Managing primary CMV infection in pregnancy. BJOG. 2008 Jun;115(7):805-7.

15. Bodeus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. Obstet Gynecol. 1999 May;93(5 Pt 1):658-60.

16. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2003 Feb 26;289(8):1008-11.

17. Gaytant MA, Rours GI, Steegers EA, Galama JM, Semmekrot BA. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. Eur J Pediatr. 2003 Apr;162(4):248-53.

18. Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, et al. Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. J Clin Virol. 2001 Apr;21(1):47-55.

19. Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F, Vial M. Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? Intervirology. 1998;41(4-5):158-62.

20. Griffiths PD, Campbell-Benzie A, Heath RB. A prospective study of primary cytomegalovirus infection in pregnant women. Br J Obstet Gynaecol. 1980 Apr;87(4):308-14.

21. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. Am J Obstet Gynecol. 1996 Jan;174(1 Pt 1):241-5.

22. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol. 2007 Jul-Aug;17(4):253-76.

23. Kumar ML, Gold E, Jacobs IB, Ernhart CB, Nankervis GA. Primary cytomegalovirus infection in adolescent pregnancy. Pediatrics. 1984 Oct;74(4):493-500.

24. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. Reprod Toxicol. 2006 May;21(4):399-409.

25. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev. 2002 Oct;15(4):680-715.

26. Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. Semin Pediatr Infect Dis. 2005 Jan;16(1):44-9.

27. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. JAMA: the journal of the American Medical Association. 1986 Oct 10;256(14):1904-8.

28. Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, Thompson P, Woodward RM, Walmus BF, et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. Am J Obstet Gynecol. 1988 May;158(5):1189-95.

29. HAS. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. Saint-Denis La Plaine, France: Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé 2004 [5 October 2011]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV_rap.pdf

30. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2007 Sep-Oct;17(5):355-63.

31. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J. 1992 Feb;11(2):93-9.

32. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med. 1992 Mar 5;326(10):663-7.

33. Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. Obstet Gynecol Surv. 2002 Apr;57(4):245-56.

34. Saigal S, Lunyk O, Larke RP, Chernesky MA. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study. Am J Dis Child. 1982 Oct;136(10):896-901.

35. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. BJOG. 2008 Jun;115(7):823-9.

36. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol. 2008 Apr;198(4):380 e1-7.

37. Levi S, Hyjazi Y, Schaapst JP, Defoort P, Coulon R, Buekens P. Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: the Belgian Multicentric Study. Ultrasound Obstet Gynecol. 1991 Mar 1;1(2):102-10.

38. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Dec;32(7):900-5.

39. Benachi A, Picone O, Dumez Y. Infection à CMV : quand proposer une interruption médicale de grossesse ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2003;31(6):521-4.

40. Legifrance.gouv.fr. Titre iv : interruption de grossesse pratiquée pour motif médical. République Française; 2011; Available from: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=A8FC9D89895232EC3FBAE14CCCC754CD.tpdjo06v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000024325480&dateTexte=20141004&categorieLien=id#LEGIARTI000024325480.

41. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. J Infect Dis. 2002 Aug 15;186(4):553-7.

42. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, et al. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. Obstet Gynecol. 2006 Nov;108(5):1067-72.

43. Mazza V, Pati M, Bertucci E, Re C, Ranzi A, Percesepe A, et al. Age-specific risk of fetal loss post second trimester amniocentesis: analysis of 5043 cases. Prenat Diagn. 2007 Feb;27(2):180-3.

44. Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, Zufferey J, Hohlfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. Obstet Gynecol. 2001 Mar;97(3):443-8.

45. Donner C, Rypens F, Paquet V, Cohen E, Delneste D, van Regemorter N, et al. Cordocentesis for rapid karyotype: 421 consecutive cases. Fetal Diagn Ther. 1995 May-Jun;10(3):192-9.

46. Duchatel F, Oury JF, Mennesson B, Muray JM. Complications of diagnostic ultrasound-guided percutaneous umbilical blood sampling: analysis of a series of 341 cases and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993 Dec 15;52(2):95-104.

47. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. Journal of Clinical Virology. 2006;35(2):226-31.

48. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. J Pediatr. 2006 Mar;148(3):332-6.

49. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. Scand J Infect Dis. 1999;31(5):443-57.

50. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. J AAPOS. 2000 Apr;4(2):110-6.

51. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? J Pediatr. 1999 Jul;135(1):60-4.

52. Ramsay ME, Miller E, Peckham CS. Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Arch Dis Child. 1991 Sep;66(9):1068-9.

53. Dempsey AF, Pangborn HM, Prosser LA. Cost-effectiveness of routine vaccination of adolescent females against cytomegalovirus. Vaccine. 2012 Jun 8;30(27):4060-6.

54. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: Will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? The Journal of Pediatrics. 1999;135(1):60-4.

55. Carroll AE, Downs SM. Improving decision analyses: parent preferences (utility values) for pediatric health outcomes. J Pediatr. 2009 Jul;155(1):21-5, 5 e1-5.

56. Langelaan M, de Boer MR, van Nispen RM, Wouters B, Moll AC, van Rens GH. Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other chronic conditions. Ophthalmic Epidemiol. 2007 May-Jun;14(3):119-26.

57. Ameli.fr. French Health Insurance website. 2013; Available from: http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php.

58. ATIH. Référentiel des données de coûts 2010. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH); 2010 [July 2, 2011]; Available from: http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0009200003FF.

59. Walter E, Brennig C, Schöllbauer V. How to save money: congenital CMV infection and the economy. In: Halwachs-Baumann G, editor. Congenital Cytomegalovirus Infection: Springer Vienna; 2011. p. 121-44.

60. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004 Jan 30;53(3):57-9.

61. Bramley T, Peeples P, Walt JG, Juhasz M, Hansen JE. Impact of vision loss on costs and outcomes in medicare beneficiaries with glaucoma. Arch Ophthalmol. 2008 Jun;126(6):849-56.

5 Discussion

Dans cette partie, nous avons allons synthétiser l'apport des cinq études réalisées dans le cadre de cette thèse en termes d'aide à la décision en matière de politique vaccinale en France. Nous discuterons ensuite des limites et des biais liés des études coût-efficacité dans le cadre de la vaccination et les différentes manières de les aborder.

5.1 Apport des analyses coût-efficacité dans l'aide à la décision pour les situations étudiées

5.1.1 Vaccination post-exposition conditionnelle au diagnostic de l'immunité

À travers cette étude nous avons démontré l'importance de l'efficience de la méthode diagnostique dans le coût-efficacité d'une vaccination conditionnelle à un dépistage de l'immunité. L'amélioration de la fiabilité du moyen d'identification des patients à risque a permis de réduire les vaccinations à tort et donc la possibilité de survenue d'effets secondaires potentiellement graves et coûteux. Le principe de précaution appliqué face à un résultat diagnostique peu fiable ou parfois absent (comme la réponse « ne sais pas » lors de l'interrogatoire sur les antécédents vaccinaux) peut entrainer une diminution de l'efficience de la stratégie vaccinale lorsqu'elle est composée de produits coûteux. L'apport d'une méthode diagnostique plus performante peut être supplanté par son coût additionnel. Nous avons illustré ici que son coût peut être minimisé si cette méthode de dépistage est utilisée de façon restrictive sur la base de facteurs prédictifs du risque de contracter la maladie et uniquement utilisée pour orienter l'administration de prophylaxie onéreuse.

Ces résultats pourraient être pris en compte lors de la discussion de l'introduction de ces tests dans les recommandations françaises aux urgences et le modèle que nous avons développé est un outil qui peut être adapté à d'autre pays avec une prise en charge médicale similaire. Les résultats pourraient également être pertinents dans les pays à ressources limitées, où l'incidence du tétanos est plus importante dans une population moins bien immunisée. En effet, dans ces contextes, l'analyse ne s'apparentait plus à une recherche de minimisation des coûts lors de la comparaison de stratégies dont l'efficacité était relativement comparable. A

l'inverse dans les pays à faibles revenus, les tests pourraient maximiser l'efficacité de la stratégie vaccinale pour un budget disponible incompressible.

5.1.2 Vaccination post-exposition conditionnelle à la nature de l'exposition

. À travers cette étude nous avons démontré que la prévention vaccinale doit être en adéquation avec le niveau de risque de l'infection dans le pays, sous peine de ne pas être efficiente. Nous avons également pu mettre en évidence une situation dans laquelle le principe de précaution est non seulement coûteux mais également moins efficace que la stratégie « Ne rien faire ». Cette évaluation coût-efficacité, a fourni des informations pertinentes pour l'aide à la décision sur la mise à jour des programmes vaccinaux existants.

Les résultats de notre étude peuvent être utiles lors des discussions sur l'élaboration de recommandations spécifiques au contexte français. Les ressources budgétaires engagées dans la vaccination antirabique actuelle, pourraient être réattribuées au financement d'autres aspects de la maladie qui ont montré leur efficacité. C'est par exemple le cas de la surveillance épidémiologique, de la prévention de la maladie chez les animaux sauvages et domestiques, et du contrôle de l'importation des chiens (Gautret et al, 2011 ; Ribadeau-Dumas et al, 2013). Un certain nombre de données laisse penser que les résultats pourraient être extrapolables aux chats et aux pays d'Europe de l'Ouest en contexte d'éradication (Ribadeau-Dumas et al, 2012).

5.1.3 Vaccination préventive avant la fenêtre critique de l'infection

À travers l'étude coût-efficacité, nous avons montré, l'intérêt de dépister l'immunité naturelle préexistante, plutôt que d'avoir recours à une stratégie vaccinale systématique au sein de sous-populations à forte séroprévalence. Nous avons également démontré que l'efficience est également maximisée lorsque la stratégie préventive vaccinale tient compte de l'hétérogénéité du risque infectieux dans la population cible. Cela s'observe d'autant plus si cette hétérogénéité est prédite sur la base des facteurs de risque de la séronégativité. Notre étude épidémiologique, réalisée en amont de l'évaluation coût-efficacité, a permis d'illustrer l'intérêt de caractériser la population d'étude et de prendre en compte les disparités au sein de ses sous-groupes lors de l'élaboration des stratégies vaccinale. Nous avons également illustré, avec l'étude de pratiques, l'impact d'une définition précise du comparateur sur la validité du

modèle dans sa prédiction du fardeau de la maladie et donc sur les conséquences de la vaccination.

Ces études ont permis de mettre en évidence l'apport de la réalisation *a priori* de l'évaluation médico-économique dans la justification des coûts d'un potentiel programme de vaccination et dans le choix de la population cible optimale. Plus encore, elles soulignent la nécessité de réfléchir à des politiques de santé publique diversifiées et spécifiques au besoin de chaque sous-population. Elles mettent également en évidence la pertinence d'une approche communautaire, même dans le cadre de la vaccination.

5.2 Limites générales des études coût-efficacité

Les analyses coût-efficacité dans le cadre de la vaccination présentent un certain nombre de limites et de biais. Nous allons les discuter de manière non exhaustive dans cette partie, ainsi que les moyens dont nous les avons abordés dans les situations étudiées.

5.2.1.1 Incertitude sur les données

La limite récurrente de la plupart des études de coût-efficacité est l'incertitude entourant les données.

5.2.1.1.1 Données manquantes

Dans le cas de maladies dont le fardeau est devenu très faible au cours du temps (comme la rage), il est fréquent d'avoir un certain nombre de données manquantes. Cela est également observé quand l'évaluation est faite antérieurement à la potentielle utilisation du vaccin en population réelle. Par exemple, dans le cas du CMV, les paramètres tels que la durée d'efficacité, le prix et sa possible combinaison avec d'autres vaccins ne sont pas connus. Plusieurs solutions peuvent alors être envisagées :

- Avoir recours à des données hors du contexte de l'étude, comme dans le cas de la rage avec l'utilisation de données indiennes pour le risque rabique après administration de la PPE du fait qu'aucun cas autochtone n'a été détecté en France depuis presque un siècle.
- Formuler des hypothèses en cas de données manquantes comme cela a été le cas pour le modèle CMV, où nous avons fait l'hypothèse que le coût de la vaccination était égal à celui de la vaccination HPV dans la même population. Il est également possible d'avoir recours à l'avis d'experts sur la thématique, qui de par leur connaissance du

sujet peuvent aider à construire des hypothèses viables. Néanmoins, il est tout de même nécessaire de mettre à jour le modèle une fois les données disponibles.

- Dans le cas où les estimations des paramètres clés sont obsolètes, voire inexistantes dans la littérature, il est possible de mettre en place des études *ad hoc* pour obtenir les paramètres manquants, comme nous avons pu le faire avec l'étude épidémiologique de la cohorte Coflupreg et l'étude de pratiques. Cependant, cela entraine un coût humain et financier en sus de l'analyse coût-efficacité, et il n'est pas toujours possible d'avoir des données représentatives de l'ensemble de la population d'étude modélisée dans un délai raisonnable.

5.2.1.1.2 L'incertitude sur les données disponibles

Dans les cas où l'on parvient à trouver les données, certaines valeurs peuvent être sujettes à un biais ou ne pas correspondre au besoin du modèle. Ces biais peuvent être liés au design de l'étude épidémiologique, à la taille de l'échantillon dans un essai clinique, aux caractéristiques de la population, etc...

Pour contourner ce problème, les recommandations du Guidelines International Network (qui est une bibliothèque de recommandations nationale en ligne) et reprises par la HAS proposent des exemples de fiches d'extraction de données à partir d'une publication (Haute Autorité de Santé, 2011 ; Guidelines International Network, 2010). Ces documents permettent d'extraire des informations afin d'évaluer les méthodes de l'étude (le critère d'éligibilité et de jugement, la taille de l'échantillon et la méthode de randomisation), et les résultats (le nombre de sujets analysés, leurs caractéristiques et leur comparabilité ; la durée de l'étude et la mesure des résultats inhérents aux critères de jugement sélectionnés). Une partie est également consacrée à l'évaluation des conclusions de l'étude avec l'analyse de ses limites et la mention de la source de financement.

Il peut également être conseillé, lorsque des données issues de différentes sources sont disponibles, de sélectionner les paramètres sur la base de « critères de qualité ». Par exemple, pour le modèle tétanos, nous avions choisi des estimations venant de préférence d'études françaises multicentriques, récentes, publiées dans une revue internationale à comité de lecture, pour limiter les risques de biais. Les autres données sélectionnées, comme nous l'avons déjà mentionné, peuvent être utilisées au cours des analyses de sensibilité

déterministes (c'est-à-dire une analyse au cours de laquelle les valeurs explorées sont déterminées *a priori*).

Cependant, même l'estimation sélectionnée pour l'hypothèse centrale peut-être entourée d'une incertitude liée aux fluctuations d'échantillonnage.
Dans ce cas, il est recommandé de remplacer l'estimation par une distribution suivant une loi de probabilité cohérente avec le type de donnée (Briggs et al, 2012). L'analyse de sensibilité alors réalisée est de type probabiliste, elle est également appelée simulation de Monte Carlo de second ordre. Avec cette analyse, les résultats obtenus ne sont plus des résultats ponctuels, mais une distribution de résultats provenant d'une multitude simulations. À chaque simulation une valeur est sélectionnée de façon aléatoire dans la distribution de chaque paramètre. Les résultats d'efficacité, de coût et de coût-efficacité sont alors présentés sous la forme d'intervalles de prédiction. Cela permet également d'avoir le pourcentage des simulations (chacune correspondant à un jeu de valeurs de chaque paramètre différent) où une stratégie est la stratégie préférée dans le contexte de l'étude. Par exemple, dans le cas de la rage, la stratégie « Absence de vaccination » était la stratégie optimale en termes de coût-efficacité dans plus de 99,99% des simulations pour une propension à payer de 90 000€/année de vie gagnées. Pour le tétanos, la stratégie basée sur Tétanos Quick Sticks était la stratégie préférée dans 99,98% des simulations pour la même propension à payer. Il devient aussi possible d'obtenir la probabilité que cette stratégie demeure coût-efficace en fonction de la propension à payer du contexte dans lequel on se place. Il est recommandé que ce résultat soit présenté par une représentation graphique appelée courbe d'acceptabilité.

Malgré ces différents moyens de contrecarrer les limites inhérentes à ce type d'analyses, il faut toujours être très critique envers les résultats retrouvés, d'autant plus si on ajoute à l'incertitude sur les données, l'hétérogénéité de leurs sources et la possibilité d'erreurs humaines lors de la modélisation.
Dans ce cas, afin d'évaluer la robustesse et la validité du modèle, il est important de comparer les résultats de la stratégie décrivant la pratique actuelle avec les données observées dans la littérature (Eddy et al, 2012). C'est ce que nous avons fait avec le modèle CMV et la stratégie « Absence de vaccination ». En cas d'écart significatif entre les résultats du modèle et les

données réelles, il est possible d'entreprendre une correction du modèle via différentes méthodes de calibration. Malheureusement, dans le cas de campagnes d'immunisation où les estimations correspondent à un futur lointain, les données actuelles ne sont pas toujours de bons indicateurs de la validité de résultats prédits pour les prochaines décennies.

5.2.1.2 Évaluation de l' « effectiveness »

Comme nous en avons déjà parlé, l'« effectiveness » dépend en partie de l'adhérence à la vaccination, or cette donnée n'est pas connue en amont de l'implémentation du vaccin. La couverture vaccinale est mesurée au niveau national, les données la concernant proviennent généralement d'études mises en place par l'InVS (comme celle que nous avons utilisée pour le tétanos) et sont ensuite transmises à l'OMS et aux Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF) en utilisant le formulaire commun WHO/UNICEF sur les maladies à prévention vaccinale (World Health Organization, 2013). Or, si la méthode de recueil des données change d'une année à l'autre, sans méthode de standardisation adaptée, cela peut être un frein à l'étude de l'évolution du taux d'immunisation dans le temps, et donc à l'évaluation de l' « effectiveness » des interventions vaccinales.

Cela peut être contourné par le fait que l'OMS et l'UNICEF réexaminent les données déclarées de chaque pays, ainsi que des données de la littérature grise et publiée. De plus, ils consultent des experts capables d'identifier les facteurs susceptibles d'influencer les données. Cela leur permet d'identifier les biais potentiels et d'estimer le niveau de couverture vaccinale le plus juste possible.

Dans le cas d'un nouveau vaccin, les données d'adhérence sont inexistantes, et nous avons pu voir avec le CMV que les hypothèses sur la base de données existantes peuvent être difficiles à réaliser et sujettes à des erreurs de jugement. Dans le cas d'un vaccin déjà utilisé, des changements dans la structure du programme vaccinal ou bien la mise en place de campagnes de sensibilisation ou de promotion pour la santé peuvent changer la compliance et donc l' « effectiveness » et le coût-efficacité de la vaccination (Beutels et al, 2003).

La mise en place d'études coût-efficacité *a posteriori* de ces changements pourrait permettre de mieux comprendre leur impact sur l'efficience d'un programme de vaccination et se traduire par l'élaboration de programmes vaccinaux qui optimisent l'adhérence à la vaccination (Beutels et al, 2003).

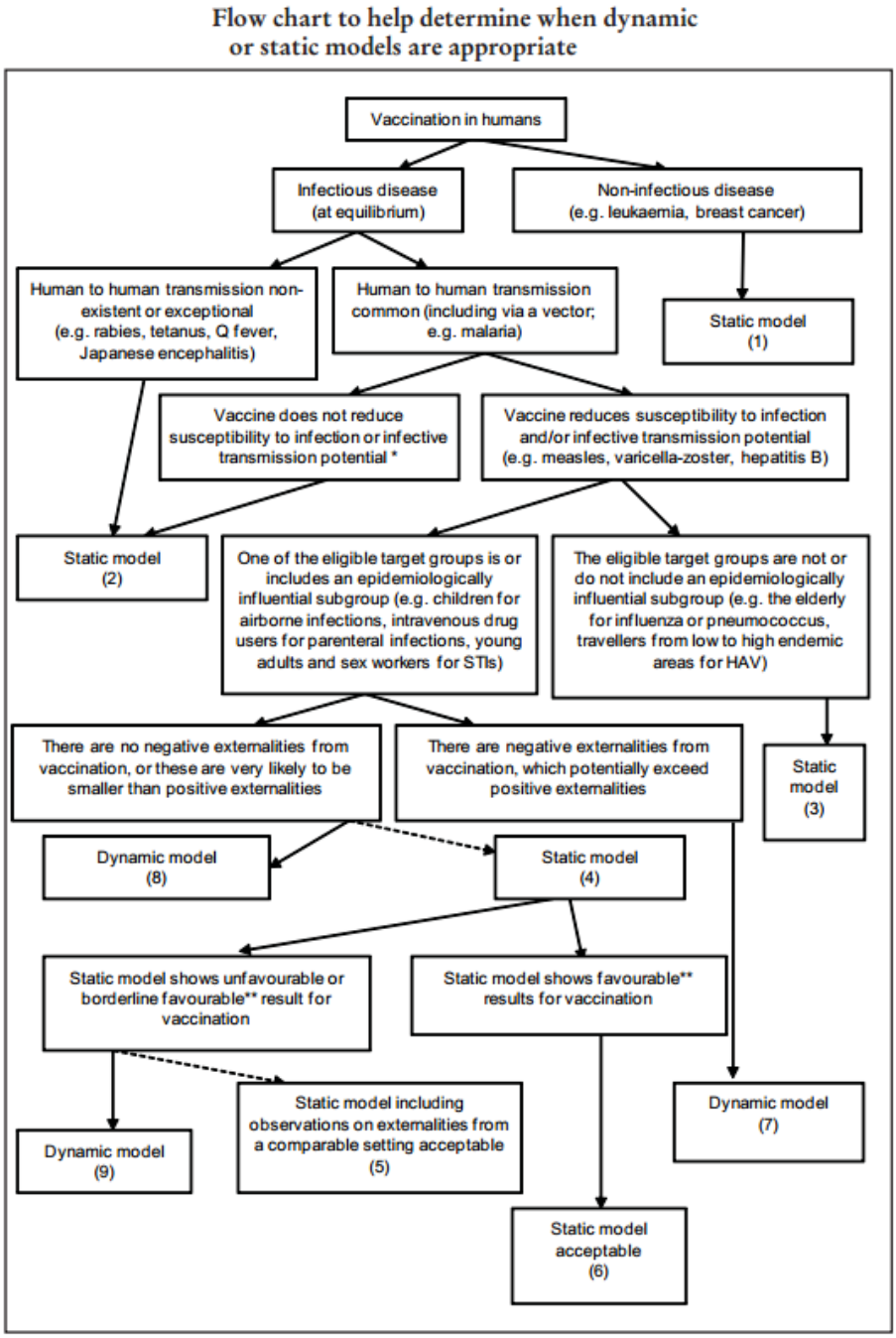
5.2.1.3 L'incertitude liée au modèle

5.2.1.3.1 Type de modèle

Les trois modèles développés au cours de cette thèse sont des modèles statiques.

Comme nous l'avons présenté dans la partie introduction, il y a des situations où ce type de modèles est approprié et d'autres où les modèles dynamiques sont plus adaptés. L'OMS dans ses recommandations présente un « flow chart » pour aider à la détermination des situations où les modèles statiques et dynamiques sont appropriés (voir annexe Figure 1) (World Health Organization, 2008).

Figure 1 : Flow chart pour aider à l'identification des situations dans lesquelles les modèles statiques et dynamiques sont appropriés



Source : World Health Organization. (2008). WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes.

Tableau 1 : Degré de confiance dans les résultats des modèle statiques vs dynamiques en fonction de l'épidémie, de la population cible et de l'efficacité du vaccin.

The acceptability of static versus dynamic models depending on pathogen (and epidemic situation), target group and vaccine effectiveness

Flow chart model choice number	Confidence in decision if based on a static model strong/weak/ unacceptable	Examples of vaccination programmes in this part of the flow chart (non-exhaustive)
1	Strong: non-infectious disease	Therapeutic vaccines against cancer (under development)
	Strong: absence of evidence of herd immunity and other indirect effects (e.g. environmental pathogens like tetanus)	Rabies, tetanus, Q fever, Japanese encephalitis, (current) rotavirus vaccines (see Note to Fig. 3)
3	Strong: target group not influential for transmission	Hepatitis A vaccination of health care workers, pneumococcala and influenza vaccination of the elderly and working adults, varicella-zoster vaccination for adolescents and adults
4	Weak: depends on the results (leading to 5 and 6), dynamic model would be preferable	Pneumococcal, pertussis and Haemophilus influenzae type b vaccination for children, adolescents and adults, human papilloma virus vaccination for girls
5	Weak: depends on transferability of results between comparable settings (e.g. applying real world observations from US to Europe and Asia) , dynamic model would be preferable	Pneumococcal conjugate vaccination for children, influenza vaccination for children
6	Strong: cost-effectiveness is attractive and known to be underestimated, dynamic model would remain preferable to allow an incremental analysis of all potential options of vaccination	HPV vaccination of a single cohort of girls; influenza vaccination for children, hepatitis B vaccination for adults in low endemic areas
7	Unacceptable: negative indirect effects could outweigh positive indirect effects, dynamic model is required	Childhood varicella-zoster, measles, mumps, rubella vaccination
8, 9	There is preference for using dynamic models, especially if both targeted and universal strategies are feasible options requiring comparisonc	HPV vaccination of multiple cohorts of girls (e.g. 12-18 years) versus a single cohort (e.g. 12 years) or other multiple cohorts (e.g. 12-17 years), HPV vaccination of boys and girls versus girls alone, childhood HBV vaccination versus injecting intravenous drug user vaccination in low endemic countries

Source : World Health Organization. (2008). WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes.

Ces recommandations évalue également le degré de confiance qu'un évaluateur d'une analyse coût-efficacité peut avoir dans les résultats lorsqu'ils sont basés sur un modèle statique, en fonction du type de pathogène, de la population cible et de l'« effectiveness » du vaccin (tableau 1).

Selon l'OMS, le degré de confiance dans la décision prise sur la base du modèle statique est élevée pour :

- Les vaccins thérapeutiques contre des maladies non-infectieuses (comme ceux en cours de développement contre le cancer) ;
- Les maladies infectieuses où la transmission interhumaine est inexistante ou exceptionnelle, telle que la rage et le tétanos ;
- Lorsque le vaccin réduit la susceptibilité de l'infection et que sa population cible ne comprend pas les groupes clés dans l'épidémiologie de la maladie (par exemple la vaccination contre l'hépatite A chez les professionnels de santé) ;
- Le cas où, en plus des deux conditions précédentes, la vaccination n'entraine pas d'externalités négatives trop importantes (telles que l'aggravation des cas avec déplacement de l'âge à l'infection ou le remplacement sérotypique des pathogènes) et que les résultats sont favorables envers les stratégies vaccinales (comme la vaccination contre la grippe chez l'enfant ou comme nous l'avons constaté dans le cas du CMV).

Les situations où le degré de confiance est faible incluent la situation où les externalités négatives de la vaccination ne sont pas trop importantes, mais que les résultats ne désignent pas la vaccination comme la stratégie préférée ou avec une très faible avance.

En revanche, la fiabilité dans les recommandations basées sur un modèle statique est très faible lorsque la vaccination a des effets délétères qui peuvent possiblement supplanter ses effets positifs (comme l'augmentation des cas sévères avec l'accroissement potentiel de l'âge à l'infection avec la vaccination contre la varicelle).

5.2.1.3.2 Le niveau de détail et l'étendue du modèle

Pour des raisons de faisabilité, il est généralement impossible de reproduire exactement l'enchaînement des pratiques ou des évènements composant les interventions étudiées. Le modèle est donc généralement une simplification de la réalité. Lorsque le niveau de détail d'un modèle est trop faible, cela peut occulter certains évènements ou situations pouvant impacter les résultats. En revanche, lorsque le niveau de détail est trop élevé, il nécessite plus

de paramètres chacun entourés d'une incertitude propre que nous avons déjà discutée. Cela rend la construction du modèle plus longue et plus fastidieuse, accroît le risque d'erreurs et tend à augmenter l'incertitude globale des résultats. Un équilibre doit donc être trouvé pour que le modèle et son degré de précision aident de façon optimale la prise de décision (Siebert et al, 2012).

L'étendue du modèle, c'est-à-dire l'ensemble des évènements qu'il englobe, doit également être discutée. Par exemple, dans le cas du CMV, nous avions commencé par inclure les infections secondaires à CMV c'est-à-dire les infections récurrentes et les réactivations. Cependant après une revue de la littérature, nous nous sommes aperçus que les données nécessaires à leur modélisation étaient non consensuelles ou indisponibles. Elles auraient donc dû être estimées sur la base d'hypothèses construites avec peu d'informations. Nous avons donc choisi d'adopter une approche conservatrice vis-à-vis de la pratique actuelle en sous-estimant le fardeau de la maladie ; et nous avons évalué en analyse de sensibilité, des scénarios où le fardeau des infections à CMV était plus lourd. Mais puisque nos résultats sont en faveur de la vaccination malgré cela, le degré de confiance dans nos résultats en est renforcé. En règle générale, il est conseillé, après l'obtention des résultats, d'évaluer le gain d'information qui serait obtenu par l'inclusion d'autres évènements (avec parfois la mise en place d'étude pour obtenir les données) et l'augmentation de l'incertitude générale du modèle que cela entrainent. Il devient alors possible de faire un choix éclairé sur l'étendue nécessaire du modèle, afin de renforcer le degré de confiance dans ses résultats (Briggs et al, 2012).

Enfin, la réalisation de ces modèles est généralement un travail collaboratif et multidisciplinaire. Un décideur de santé, un économiste, un modélisateur, un épidémiologiste et un clinicien peuvent chacun avoir une vision propre de ce que doit refléter le modèle. Un arbitrage doit être fait pour qu'il soit un outil le plus performant possible pour répondre à la question d'étude, tout en répondant aux exigences propres à chaque discipline.

5.2.1.3.3 La complexité de la modélisation

Certains modèles sont relativement simples de par leur structure et leur implémentation (comme c'est le cas pour les modèles tétanos et rage). Par contre, d'autres plus complexes requièrent une technicité plus importante. Il faut dans ce cas faire attention à ne pas avoir un modèle qui soit perçu comme une « boîte noire » par les non modélisateurs. Il est donc conseillé de s'en tenir au principe de parcimonie en créant un modèle capable de répondre de

manière adéquate à la question d'étude et qui soit le plus simple possible. Un modèle doit donc capturer les éléments épidémiologiques et économiques clés de la maladie, mais rester compréhensible pour les praticiens qui doivent en assurer la validité clinique, et pour les décideurs de santé qui doivent avoir « confiance » dans cet outil pour agir sur la base de ses résultats. C'est la raison pour laquelle il est recommandé que les décideurs qui établiront les recommandations et les professionnels de santé qui auront à implémenter les interventions, soient présents lors des différentes étapes de la construction, comme nous l'avons fait avec la HAS dans le cas du tétanos. Lorsque que cela n'est pas possible, il peut être utile d'aller à la rencontre des décideurs de santé et d'effectuer un effort de vulgarisation lors de la présentation de résultats comme nous avons pu le faire à la DGS avec l'étude sur la rage. L'ensemble de ces actions permet de réduire le risque d'avoir une vision opaque du modèle qui ne déboucherait pas sur une prise de décision (Siebert et al, 2012).

5.2.1.4 L'incertitude sur les choix méthodologiques des analyses coût-efficacité

5.2.1.4.1 Construction des stratégies

Dans le cas des analyses effectuées rétrospectivement à la mise en place d'un programme de vaccination, le comparateur « Absence de vaccination » peut être difficile à modéliser. Nous en avons fait l'expérience avec l'étude sur la rage où l'une de nos limites était que les données surveillance dans la stratégie « Absence de vaccination » prenaient en compte l'actuel programme de surveillance des chiens avec les pratiques vaccinales actuelles. Or, l'absence de prophylaxie pourrait entraîner une diminution de la capture et de l'observation des chiens auxquels les patients ont été exposés et de ce fait augmenter la prévalence de la rage canine si aucune mesure corrective n'est adoptée. Le comparateur « Absence de vaccination » est donc influencé par le fait que la PPE antirabique est actuellement réalisée et par les conséquences que cela entraine sur le système de surveillance de la rage.

Lorsque cela est possible, un moyen d'aborder cette limite est d'utiliser des données datant d'avant la mise en place de la vaccination ou provenant d'un contexte où il n'y en a pas. C'est ce que nous avons cherché à faire avec la rage où nous avons choisi des données issues d'un contexte où aucune surveillance de la rage canine n'était implémentée. Cependant, cela peut être sujet à des biais quand les données sont anciennes ou proviennent d'un contexte différent avec la possibilité de facteurs de confusion. Newall et al présentent plusieurs moyens d'estimer le comparateur « Absence d'intervention » en extrapolant des données avant

l'intervention étudiée ou à partir de données d'efficacité des essais cliniques (Rozenbaum et al, 2010 ; Newall et al, 2014 ; Ray et al, 2009 ; Newall et al, 2011).

Un changement dans l'enchaînement des événements, ou dans les valeurs de certains paramètres au cours du temps par rapport à ceux choisis dans l'étude, peut avoir un impact sur l'efficience de la vaccination. Cela a par exemple été le cas pour l'étude sur le tétanos où les recommandations sur la prise en charge aux urgences ont changé en cours d'étude.
Dans ce cas, il est possible de mettre à jour le modèle lorsque les données sont disponibles. En revanche, lorsque l'évolution des pratiques et des données n'est pas connue, un moyen de prédire les différents scénarios qui pourraient être observés est de faire une analyse de sensibilité des seuils. Il s'agit d'une analyse déterministe (qui peut être univariée ou multivariée) utilisant des gammes de valeurs plus larges que celles des données observées. Cela permet ainsi d'identifier les seuils, plausibles au non, à partir desquels les conclusions de l'étude pourraient changer. Par exemple, toujours dans le cas du tétanos, nous avions sélectionné dans l'hypothèse centrale, parmi les données disponibles, une sensibilité et spécificité maximales de l'interrogatoire et minimales des tests. Cela dans le but d'avoir une approche conservatrice vis-à-vis de la pratique actuelle. Nous avons fait varier ces valeurs en analyses de sensibilité des seuils et nous avons obtenu les valeurs à partir desquelles l'interrogatoire devient la stratégie la plus efficiente. Si de nouvelles pratiques visant à améliorer la précision de l'interrogatoire étaient mises en place et que sa sensibilité et spécificité étaient améliorée, il sera alors possible grâce à ces seuils de dire si la stratégie basée sur les tests demeure la plus intéressante. Une analyse similaire a été réalisée dans le cas de la rage avec l'estimation du nombre nécessaire de chiens enragés sur le territoire de France métropolitaine (100 fois plus élevée que la valeur de l'hypothèse centrale) pour que « Absence de vaccination » ne soit plus la stratégie plus intéressante.

Enfin, une autre difficulté est l'élaboration de la stratégie correspondant à la pratique actuelle, dont nous avons déjà discuté la nécessité de bien la caractériser. Lorsque des données actuelles et représentatives sont disponibles ou qu'il est possible d'obtenir des estimations, alors il est préférable de caractériser la stratégie réellement implémentée sur le terrain. Cela permet d'évaluer le véritable bénéfice que pourrait présenter une nouvelle intervention. C'est la démarche que nous avons adoptée avec la réalisation de l'étude de pratiques. Quand les

données sont indisponibles, ou qu'il n'est pas possible de les obtenir pendant la réalisation de l'étude, il est possible d'émettre des hypothèses (par exemple sur la base d'avis d'experts) avec l'incertitude que cela comporte. Une autre possibilité est de modéliser une situation où les pratiques en vie réelle correspondent aux recommandations officielles (ce que nous avons fait pour l'étude tétanos en utilisant le prix du vaccin trivalent recommandé vs celui du vaccin monovalent parfois utilisé). Là encore des critiques peuvent être soulevées. La réalisation du pire et du meilleur scénario peut alors être une bonne indication et permet d'être transparent sur l'impact des choix dans la construction des stratégies.

5.2.1.4.2 Choix du type d'étude et du critère de résultats

Comme nous l'avons exposé précédemment, du choix du type d'étude découle le critère de résultats qui doit être retenu. Chaque critère de résultat présente des avantages et des inconvénients tous discutés dans les recommandations de l'OMS (World Health Organization, 2008).

Les mesures de résultats telles que les cas évités permettent la comparaison de plusieurs stratégies de prévention de la même maladie, de plus les DALY peuvent être dérivées de ce critère (sous réserve d'avoir des informations sur la mortalité et l'espérance de vie). Cependant, ce type de mesures du résultat présente aussi des désavantages, comme de ne pas être adéquate pour comparer des maladies différentes et d'omettre la prise en compte des conséquences indirectes des interventions.

Les années de vies perdues et les QALY permettent d'effectuer des comparaisons entre plusieurs programmes vaccinaux et d'évaluer l'impact combiné des prises en charges cliniques et des stratégies de prévention comme cela était le cas dans les stratégies comparées pour le tétanos. Mais les QALY permettent en plus d'avoir une mesure combinée des effets de la quantité et de la qualité de la survie des individus. Cependant, les données de la qualité de vie pour les maladies à court-terme chez les jeunes enfants ne sont pas répandues et la méthode pour les estimer est sujette à débat (World Health Organization, 2008). Il est possible de contourner ces problèmes en utilisant des scores d'utilité recueillis par le questionnement des parents sur la qualité de vie de leur enfant. C'était le cas de l'étude de Carroll et al que nous avons utilisée pour l'utilité avec séquelles suite à une infection congénitale à CMV chez les jeunes enfants (Carroll et al, 2009) ; mais là encore, des biais sont probablement présents. De plus, l'impact indirect de la maladie sur la qualité de vie des « care-givers » et sa durée sont

mal documentés. Il est alors possible de faire des hypothèses, soit sur la base de données d'autres maladies comme dans le CMV avec la trisomie 21, soit en ayant recours à l'avis d'expert.

Le choix du type d'étude peut avoir un impact sur les résultats. Par exemple la réalisation d'une analyse coût-efficacité au lieu d'une analyse coût-utilité peut occulter l'impact de la maladie et du traitement sur la qualité de vie et de ce fait biaiser les résultats. C'est la raison pour laquelle la HAS recommande l'étude de type coût-utilité dans le cas où la qualité de vie est fortement impactée par les stratégies étudiées. Des biais peuvent également survenir lorsque l'on favorise une étude de minimisation des coûts à une étude coût-efficacité. L'étude de minimisation des coûts peut être utilisée lorsque les stratégies comparées ont une efficacité jugée équivalente (comme dans les cas des essais cliniques de non-infériorité). C'est ce que nous avons fait avec l'étude tétanos, en considérant que l'efficacité entre les deux stratégies était comparable car inférieur à un cas de tétanos par an sur les 1 658 000 patients de la population d'étude. Nous nous sommes donc concentrés dans la suite de l'étude sur un critère de résultats de type différence de coût comme dans une étude de minimisation des coûts. Cependant ce type d'étude est loin d'être consensuel en économie de la santé. Ses détracteurs jugent que quand les données de coûts et d'efficacité sont disponibles il est préférable de réaliser une analyse coût-efficacité car elle permet d'estimer de façon conjointe des différences de coût et d'efficacité, leur incertitude relative ainsi que celle de l'ICER (Briggs et al, 2001). Dakin et al, dans leur étude illustrent le biais que ce type d'étude entraîne dans l'estimation que la probabilité que le traitement soit coût-efficace. Les auteurs jugent cependant que dans le contexte des essais cliniques de non-infériorité, ce biais est négligeable si la différence de coûts entres les stratégies comparées est très élevée. Cela était notamment le cas dans l'étude tétanos où l'écart de coût entre les deux interventions était de 2 200 000€ par an. Seuil de coût-efficacité

Plusieurs limites ont déjà été soulevées concernant la valeur du seuil du ratio-coût-efficacité correspondant au montant à partir duquel une intervention peut être considérée comme coût-efficace (Grosse, 2008).

Comme nous l'avons déjà indiqué, la France, n'accepte pas la notion de seuil. Les évaluations médico-économiques réalisées dans ce contexte appliquent parfois le seuil de 1 à 3 fois le PIB français par habitant (soit 90 000 € /QALY) recommandé par l'OMS ou le seuil arbitraire de

50 000 €/ QALY, ce qui permet tout de même de pouvoir identifier les stratégies les plus favorables (Hamers et al, 2012 ; Standaert et al, 2008 ; Fautrel et al, 2010).

Certains auteurs pensent qu'estimer un unique seuil est impossible car il devrait en principe dépendre du budget disponible pour les décideurs de santé, ses bénéfices et des coûts d'opportunités liés à l'utilisation des ressources pour une alternative plutôt qu'une autre (Neumann et al, 2014). Or, il y a plusieurs approches possibles pour identifier ces coûts et ces bénéfices et donc plusieurs résultats possibles (Weinstein, 2008). Ces mêmes auteurs pensent donc qu'il serait nécessaire d'avoir des seuils différents, qui soient basés sur les ressources disponibles pour l'intervention de santé en question et qui prennent en compte les utilisations alternatives de ces mêmes ressources disponibles. Ils conseillent également d'avoir recours à des valeurs du seuil plus strictes et plus basses pour les pays à ressources limitées pour la santé, et des valeurs plus flexibles pour les autres.

5.2.2 La prise de décision

Dans cette dernière partie, nous allons décrire les critères autres que celui de l'efficience qui sont pris en compte dans le processus de décision. Pour finir nous discuterons des freins potentiels à la prise de décision sur la base de nos résultats dans les pathologies étudiées.

5.2.2.1 Les autres critères intervenant dans la décision

Au cours de cette thèse, nous nous sommes concentrés sur le critère du «best value for money», cependant, l'efficience est loin d'être l'unique critère de jugement à considérer dans la prise de décision de financement. D'autres paramètres, qui dépassent le champ de notre expertise, sont considés et ont beaucoup de poids dans le processus de décision.

De nombreux nouveaux vaccins sont à l'étude et leur prix à tendance à augmenter, les évaluations médico-économiques vont donc être de plus en plus nécessaires et utilisées pour évaluer leur coût-efficacité (Walker et al, 2010). Cependant, si un programme est considéré comme coût-efficace, cela ne signifie pas que ses coûts ne sont pas élevés (« cost-effective does not mean cheap » : coût-efficace ne signifie pas bon marché). En effet, lorsqu'une stratégie apparaît comme plus efficiente qu'une autre dans un certain contexte, cela ne renseigne pas sur la capacité du payeur à financer cette intervention, et de plus à la financer sur le long-terme. L'évaluation de la soutenabilité du financement (« affordability ») d'une politique de vaccination de façon pérenne doit être évaluée par une analyse d'impact

budgétaire (Mauskopf et al, 2007). Ce type d'analyse « évalue l'incidence d'une stratégie sur le budget du payeur, compte tenu du rythme de sa diffusion, de son éventuelle substitution partielle à d'autres stratégies, et de l'évolution de la population traitée » (Levy, 2008). Elle permet donc de calculer l'effort financier nécessaire pour implémenter une stratégie de santé sur la totalité de la population cible et sur l'ensemble de l'horizon temporel choisi comme pertinent pour la programmation budgétaire. Une stratégie identifiée comme efficiente lors d'une analyse coût-efficacité peut avoir un impact budgétaire très conséquent pour l'Assurance Maladie si par exemple, elle s'applique à l'ensemble de la population. On peut alors rencontrer la situation où une nouvelle intervention est coût-efficace, mais où sa soutenabilité financière est hors de portée pour le payeur.

Beaucoup d'autres critères de poids pèsent également dans le processus de hiérarchisation des besoins de santé et de leur financement (World Health Organization, 2008) tels que :

- La justice sociale qui vise à l'égalité des droits et à la solidarité collective. Elle comprend l'équité horizontale (c'est-à-dire le traitement égal pour des personnes se trouvant dans la même situation) et l'équité verticale (qui cherche à réduire les écarts entre les individus en priorisant les personnes avec les problèmes de santé les plus graves).
- L'acceptabilité de la décision qui peut notamment jouer sur son adhérence, d'autant plus avec la réticence à la vaccination qui peut parfois être observée en France. Cela avait notamment été le cas pour la grippe pandémique A/H1N1 2009, avec une adhérence à la vaccination faible, même au sein des groupes à risque (Launay et al, 2012).
- L'adéquation à la demande : une nouvelle intervention est plus efficace et coût-efficace mais est-elle nécessaire ?

Les facteurs culturels, l'histoire du pays en termes de pathologies infectieuses, son rapport à la santé et à la prévention peuvent également entrer en jeu dans la prise de décision.

5.2.2.2 La prise de décision dans les situations étudiées

Comme nous l'avons vu, ces résultats pourraient être utiles aux décideurs de santé pour réévaluer la pertinence et la nécessité de programme existants, dans une optique de responsabilisation de l'utilisation des budgets de santé. Ils pourraient également aider à guider

l'implémentation de futurs programmes de vaccination pour une administration optimale de vaccins nouvellement disponibles. Cependant, bien que nos analyses aient été réalisées en tenant compte des bonnes pratiques des évaluations médico-économiques, et que les situations choisies nous semblent pertinentes, aboutiront-elles à une prise de décision ?

5.2.2.2.1 Le tétanos

En 2013, les recommandations de la vaccination d'urgence ont déjà été allégées avec l'allongement des délais entre chaque rappel, en raison de la séroprévalence antitétanique en constante augmentation grâce à un programme de vaccination obligatoire efficace (Haut Conseil de Santé Publique, 2013). L'utilisation des tests rapides pourraient s'inscrire dans cette tendance de réduction des injections de rattrapage inutiles. Cette étude avait été requise par la HAS pour aider à l'établissement de recommandations sur l'utilisation de ces tests aux urgences par le HCSP. Nos résultats peuvent donc potentiellement se traduire en décision de santé.

Cependant, on peut souligner des freins potentiels à la prise de décision dans cette situation. Nos résultats concernant l'administration des tests en fonction de l'âge (uniquement chez les personnes âgés) peuvent être confrontés à un problème d'acceptabilité de la part des cliniciens et des patients. Un problème d'éthique peut également être envisagé concernant la décision sur la fixation du seuil de l'âge à risque pour l'administration des tests (sur l'année de naissance avant la date de la mise en place de la vaccination obligatoire, en fonction de l'âge moyen des cas déclarés, de façon arbitraire ?). Un problème de faisabilité peut également survenir avec la difficulté à distinguer les plaies tétanigènes des plaies non tétanigènes. En effet, ce point nous avait été fréquemment rapporté par les cliniciens avec qui nous avions collaboré pour la construction du modèle décisionnel.

De manière plus générale, se pose la question de la pertinence de la vaccination antitétanique d'urgence au vu du nombre de cas très faible qu'elle permettait d'éviter selon notre étude, et ce avec ou sans test.

Il sera intéressant de savoir si, bien que ces tests soient plus faciles d'utilisation et moins coûteux à efficacité égale, cela suffira à contrebalancer l'ensemble de ces paramètres.

5.2.2.2.2 La rage

Pour des raisons historiques, la France est attachée à la vaccination antirabique. Il s'agit d'une maladie qui fait peur en raison de son taux de létalité et du fardeau de la maladie élevé par le

passé. Le docteur Ribadeau-Dumas, avec qui nous avons collaboré dans cette étude, compte utiliser ces résultats au sein d'un comité d'experts réunis pour statuer sur la nécessité d'établir des recommandations nationales en adéquation avec le profil antirabique du pays.

Cependant, les obstacles à l'arrêt de la PPE, même dans le cas d'une exposition à un chien non observable en France sont nombreux. En plus de la vision collective négative de la maladie, qui aura probablement un fort impact sur l'acceptabilité de l'arrêt de la vaccination, des questions d'ordre éthique devront être discutées lors de la prise de décision ; notamment sur la définition du seuil de risque jugé négligeable et qu'un programme de prévention est prêt à considérer comme acceptable. Au Royaume-Uni, la recommandation de ne pas traiter est déjà adoptée dans un contexte d'éradication similaire à celui de la France (Agency Health Protection, 2014). On peut donc aussi supposer que nous sommes ici dans une situation où des facteurs culturels jouent un rôle dans la prise de décision avec un attachement au principe de précaution. L'arrêt de la PPE peut également être difficile à mettre en place dans le contexte français où le contrôle des importations clandestines de chiens provenant de pays endémiques est imparfait (Ribadeau-Dumas et al, 2012).

L'ensemble de ces raisons laissent penser que la stratégie identifiée dans notre étude comme l'approche préférée rencontrera probablement une résistance au sein de la population mais également auprès des praticiens et des décideurs de santé. Nous pouvons tout de même penser que nos résultats peuvent peser dans la décision de mettre en place des recommandations. Et nous pouvons espérer que ces recommandations préconiseront une diminution des injections de prophylaxie, par rapport à ce qui est actuellement observé, au moins dans le cas des expositions à faible risque.

5.2.2.2.3 Les infections materno-foetales à CMV

Si le vaccin contre le CMV devait obtenir une autorisation de mise sur le marché français par l'ANSM, le critère de coût-efficacité ne sera pas le seul utilisé lors de la prise de décision.

Notre étude, réalisée sur une cohorte fermée, n'a pas évalué l'accessibilité financière pour la mise en place d'un programme national sur plusieurs générations qui doit être évaluée par une analyse d'impact budgétaire. Un programme vaccinal contre le CMV exigerait de gros efforts financiers, qui devront être fournis aujourd'hui pour une réduction du fardeau de la maladie pour la prochaine génération. Il s'agit un futur considéré comme lointain, par rapport à l'horizon temporel plus restreint que la situation économique actuelle pousse à adopter.

L'acceptabilité de la vaccination, qui va impacter l'adhérence au vaccin, est également susceptible de jouer un rôle clé, d'autant plus si elle est conditionnelle à un dépistage. En effet, le taux d'adhérence à la vaccination HPV dans une population similaire est faible en France (Fonteneau et al, 2013). On peut donc penser que la mise en place d'une campagne de vaccination devrait être couplée à une campagne de sensibilisation, d'information et d'éducation pour la santé qui représenterait probablement un coût additionnel. Bien que notre étude montre que la prise en compte de l'origine géographique pour orienter la prévention améliorerait son efficience, il est raisonnable de penser que cela puisse également être un frein à la prise de décision. En effet, cette question soulève des considérations de type éthique, d'acceptabilité voir même de justice sociale. Cependant, l'origine géographique est déjà utilisée dans le dépistage néonatal drépanocytose, et la DGS a retenu l'origine géographique des femmes enceintes dans le calcul du risque de la trisomie 21 (Conseil National de l'Ordre des Médecins, 2012 ; Spencer et al, 2005 ; Haute Autorité de Santé, 2014). Il est donc possible d'imaginer que la prise de décision dans la lutte contre les infections à CMV puisse également tenir compte de l'hétérogénéité de la population française.

Dans le cas du CMV, il ne sera possible de mieux identifier la stratégie vaccinale optimale qu'avec une évaluation postérieure à la disponibilité du vaccin en France ou dans un autre contexte. Cela permettra de tenir compte de l'ensemble de ces paramètres et des modalités d'implémentation du programme d'immunisation en vie réelle. Cependant, notre étude est la première en France à apporter des éléments de réponses sur l'impact potentiel que pourrait avoir ce vaccin dans plusieurs sous-groupes. Elle est indicative du coût qui serait engendré par la réduction du fardeau de la maladie par la vaccination et pourrait être utile lors de la prise de décision concernant la nécessité ou non d'implémenter le vaccin dans le contexte français. De plus, elle fournit des informations précieuses aux industriels qui s'interrogeraient sur la nécessité de s'engager dans le développement de nouveaux candidats vaccins contre le CMV.

Conclusion

Au cours de ce travail nous sommes finalement arrivés à trois conclusions :

1. Utiliser les tests de diagnostic rapide aux urgences permettrait de mieux identifier les patients à risque nécessitant une vaccination contre le tétanos par rapport à l'interrogatoire sur les antécédents vaccinaux tel qu'il est actuellement réalisé. Son utilisation pour conditionner l'administration de prophylaxie coûteuse (vaccin trivalent et immunoglobulines) entraine des économies par rapport à la pratique actuelle, notamment chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux présentant des plaies tétanigènes. En revanche, son utilisation n'est pas coût-efficace chez les patients avec une plaie non tétanigène.
2. Dans le contexte d'éradication de la rage en France métropolitaine, la vaccination contre la rage dans le cas d'une exposition à un chien non observable n'est pas efficiente. De plus, en raison de la faiblesse du risque rabique en France, la vaccination post-exposition semblerait présenter une balance bénéfice-risque négative.
3. Le candidat-vaccin contre le CMV semblerait être plus efficace que la pratique actuelle dans la prévention des infections materno-fœtales et la population à cibler semblerait être les adolescentes. La vaccination systématique apparait comme la stratégie préférée pour les populations à faible immunité naturelle contre le virus. En revanche, dans les populations avec une prévalence élevée, le dépistage sérologique puis la vaccination des femmes séronégatives semblerait être la meilleure approche. La prise en compte de facteurs prédictifs de la séronégativité pour orienter le dépistage et/ou la vaccination semble efficiente et devrait être davantage étudiée.

Ces études ont été réalisées dans le but de servir d'outil d'aide à la décision dans l'élaboration des politiques vaccinales en France.

À travers ces 3 exemples, nous avons questionné le besoin de l'innovation en matière de prévention et de la restriction de son utilisation chez les personnes à risque. Nous avons également remis en cause la nécessité de pratiques vaccinales anciennes et du principe de précaution. Enfin, nous avons pu constater que la disponibilité et l'efficacité d'un traitement vaccinal ne suffisait pas à préconiser son utilisation. Et que son administration éclairée, en

fonction des besoins de la population cible, était nécessaire dans un contexte où les ressources économiques ne sont pas illimitées.

L'ensemble des situations étudiées ont permis de rendre compte de l'apport et de la complexité des analyses coût-efficacité dans le domaine de la vaccination. Cette thèse a mis en évidence la technicité, l'expertise et la multidisciplinarité qui est requise dans l'aide à la décision sur les politiques vaccinales. Nous espérons que ces résultats seront utilisés dans la prévention des maladies infectieuses et dans le processus continu d'amélioration de la santé en France.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire enquête de pratiques professionnelles « Coût-efficacité des stratégies vaccinales contre les infections à CMV chez les femmes vivant en France »

1.1. Synopsis

Étude de pratiques en cas de séroconversion CMV pendant la grossesse en France

Plusieurs candidats vaccins dirigés contre les infections à cytomégalovirus (CMV) sont en cours de développement. L'objectif de notre étude est d'évaluer le coût-efficacité de plusieurs stratégies de vaccination CMV chez les femmes vivant en France. Actuellement, la prévention des infections repose sur des mesures d'hygiène que doivent appliquer les femmes enceintes et leur conjoint. La comparaison de plusieurs interventions de santé publique basées sur le vaccin par rapport à la pratique actuelle, permettrait l'identification de la stratégie optimale en termes d'efficacité et de coût. Cette étude pourrait ainsi, en amont de la commercialisation du vaccin, aider les autorités de santé publique à prendre une décision éclairée quant à la stratégie optimale de prise en charge des infections à CMV pendant la grossesse.

Les étapes de ce projet sont les suivantes :

1) Modélisation de l'histoire naturelle de l'infection à CMV en cours de grossesse chez les femmes françaises
2) Évaluation de l'impact des interventions préventives (mesure d'hygiène et vaccination) sur l'histoire naturelle de la maladie (incidence, séquelles et mortalité)
3) Estimation des coûts associés à chacun des évènements modélisés

Le modèle que nous avons développé simule la trajectoire d'une cohorte de femmes françaises depuis l'adolescence jusqu'à la ménopause. Les femmes infectées par le CMV en cours de grossesse sont stratifiées selon le terme de la grossesse au moment de l'infection et de la transmission fœtale, le cas échéant. Une attention particulière est portée à l'enchaînement des évènements dans le cas du diagnostic de la séroconversion CMV et aux différentes options proposées par les cliniciens en fonction du tableau clinique présenté par la mère et le fœtus. Cependant, peu de données sont disponibles à ce sujet et les recommandations peuvent être interprétées de différentes façons. Pour réaliser une analyse coût-efficacité sur la base de ce modèle, il est nécessaire d'obtenir au préalable des estimations de la fréquence de réalisation de certains examens suite au diagnostic d'une séroconversion CMV pendant la grossesse en France et des pratiques qui découlent de leur interprétation.

L'objectif de cette étude de pratiques est ainsi d'obtenir ces données manquantes à partir de l'agrégation des réponses d'un échantillon de praticiens (gynécologues obstétriciens, radiologues, médecins généralistes et sages-femmes).

Le questionnaire comprend des questions sur la propension à réaliser l'amniocentèse, l'évaluation du pronostic fœtal et l'interruption médicale de grossesse. Il est administré par internet de façon anonyme, comprend 17 questions et nécessite 3 à 5 mn au total. Il sera demandé de répondre à des questions spécifiques de type :

Une patiente à plus de 21 semaines d'aménorrhée a présenté une séroconversion CMV au 1er trimestre. L'échographie est normale. Proposez-vous l'amniocentèse?

○ **Oui**

○ **Non**

Sur la base de ces résultats, il sera alors possible d'évaluer la fréquence de réalisation des pratiques cliniques en cas de séroconversion à CMV ainsi que leurs coûts associés.
En vous remerciant de l'attention que vous portez à notre étude, nous espérons pouvoir compter sur votre participation,
Le groupe de travail de l'étude :
Elie Azria, Odile Launay, Dieynaba N'Diaye, Olivier Picone, Flore Rozenberg, Michaël Schwarzinger, Vassillis Tsastaris, Yazdan Yazdanpanah.

1.2. Questionnaire

Évaluation des pratiques en cas de séroconversion CMV pendant la grossesse en France

1. Quelle est votre profession?

- ○ Obstétricien(ne)-Gynécologue
- ○ Radiologue
- ○ Médecin généraliste
- ○ Sage-femme

2. Où se trouve votre lieu d'exercice?

Département [ ]

3. Travaillez-vous dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) ?

- ○ Oui
- ○ Non

4. Quel(s) diplôme(s) possédez-vous?

- ○ Diplôme Universitaire d'échographie
- ○ Diplôme Universitaire de médecine fœtale
- ○ Les deux
- ○ Aucun des 2

5. Nombre d'années d'exercice depuis l'obtention de votre diplôme?

- ○ < 10 ans
- ○ 10 à 20 ans
- ○ > 20 ans

6. Combien de séroconversions à CMV voyez-vous par an?

- 0 à 10
- 10 à 20
- > 20

7. Une patiente à plus de 21 semaines d'aménorrhée a présenté une séroconversion CMV au 1er trimestre. L'échographie est normale. Proposez-vous l'amniocentèse?

- Oui
- Non

8. Une patiente a présenté une séroconversion CMV au début du 3 ème trimestre. L'échographie est normale. Proposez-vous l'amniocentèse?

- Oui
- Non

9. Une infection fœtale à CMV est confirmée par PCR sur liquide amniotique; l'échographie est normale. Réalisez-vous les examens suivants ?

	Oui	Non
IRM cérébrale fœtale		
Ponction de sang fœtal		

10. Une infection fœtale est confirmée par PCR sur liquide amniotique; l'échographie montre une anomalie mineure. Réalisez-vous les examens suivants ?

	Oui	Non
IRM cérébrale fœtale		
Ponction de sang fœtal		

11. Une infection fœtale est confirmée par PCR sur liquide amniotique; l'échographie montre une anomalie grave. Réalisez-vous les examens suivants ?

	Oui	Non
IRM cérébrale fœtale		

	Oui	Non
Ponction de sang fœtal	○	○

12. Une patiente a présenté une séroconversion CMV et a une échographie normale. Une infection fœtale a été diagnostiquée par PCR, mais l'IRM et la ponction de sang fœtal n'ont pas été réalisées. Pensez-vous que l'interruption médicale de grossesse soit acceptable?

○ Oui

○ Non

13. Une patiente a présenté une séroconversion CMV et une échographie normale. Une transmission fœtale a été diagnostiquée par PCR et l'IRM et/ou la ponction de sang fœtal est/sont normale(s). Pensez-vous que l'interruption médicale de grossesse soit acceptable?

○ Oui

○ Non

14. Une patiente a présenté une séroconversion CMV et l'échographie montre une anomalie mineure. Une infection fœtale a été diagnostiquée par PCR sur liquide amniotique, mais l'IRM et la ponction de sang fœtal n'ont pas été réalisées. Pensez-vous que l'interruption médicale de grossesse soit acceptable?

○ Oui

○ Non

15. Une patiente a présenté une séroconversion CMV et l'échographie montre une anomalie grave. Une infection fœtale a été diagnostiquée par PCR sur liquide amniotique, mais l'IRM et la ponction de sang fœtal n'ont pas été réalisées. Pensez-vous que l'interruption médicale de grossesse soit acceptable?

○ Oui

○ Non

16. Une patiente a présenté une séroconversion CMV et l'échographie montre une anomalie mineure. Une infection fœtale a été diagnostiquée par PCR sur liquide

amniotique et l'IRM et/ou la ponction de sang fœtal est/sont normale(s). Pensez-vous que l'interruption médicale de grossesse soit acceptable?

- ○ Oui
- ○ Non

17. Une patiente a présenté une séroconversion CMV et l'échographie montre une anomalie grave. Une transmission fœtale a été diagnostiquée par PCR sur liquide amniotique et l'IRM et/ou la ponction de sang fœtal est/sont normale(s). Pensez-vous que l'interruption médicale de grossesse soit acceptable?

- ○ Oui
- ○ Non

Annexe 2 : Analyse de sensibilité probabiliste du modèle tétanos

1.1. Méthode

Nous avons sélectionné 32 paramètres à étudier en analyse de sensibilité probabiliste pour évaluer l'incertitude entourant les données sélectionnées dans l'hypothèse centrale. Chaque paramètre a été remplacé par une distribution suivant une loi de type uniforme, triangulaire, bêta ou normale, qui représente les gammes de valeurs plausibles dans la littérature. Le tableau 1 de l'annexe 1 présente les distributions des paramètres utilisés dans l'analyse de sensibilité probabiliste. Nous avons utilisé une distribution bêta pour la plupart des paramètres correspondant à une probabilité et qui sont délimités entre 0 et 1 ; avec α et β correspondant aux coefficients de la loi. α+β correspond à l'ensemble des points observés et α au nombre de fois où l'évènement d'intérêt est observé. Nous avons utilisé les distributions triangulaires pour les paramètres qui ne sont pas bornés entre 0 et 1. La valeur la plus probable (c'est-à-dire le sommet du triangle) de la distribution triangulaire est égale à la valeur du paramètre de l'hypothèse centrale et la base du triangle représente la gamme de valeur du paramètre. Nous avons utilisé des distributions uniformes pour les paramètres avec le plus haut niveau d'incertitude de la littérature. Pour ces distributions, les valeurs minimales et maximales correspondent à des valeurs observées dans la littérature voir des hypothèses construites sur la base de l'estimation de l'hypothèse centrale. Enfin, une loi normale a été utilisée quand la moyenne et l'écart type des données étaient disponibles. Tous les paramètres sont échantillonnés simultanément et indépendamment pour obtenir les résultats de coût-efficacité de chaque stratégie pour chaque simulation.

1.2. Résultats

À travers 10 000 simulations, nous avons obtenu une courbe d'acceptabilité illustrant la probabilité que chaque stratégie soit coût-efficace pour une gamme de valeurs de la propension à payer allant de 0 à 120 000€/ année de vie (Figure 1, Annexe 2). Le nuage de points obtenu à travers 10 000 simulations pour une propension à payer de 90 000 € est présenté dans la Figure 2, Annexe 2. Chaque point représente, pour une simulation, le résultat d'efficacité et son coût associé pour une stratégie. À travers 10 000 simulations, pour une propension à payer de 90 000 € par année de vie, la stratégie basée sur les Tétanos Quick

Sticks était la stratégie préférée pour 99,98% des simulations en termes de coût et de coût-efficacité. En termes d'efficacité (exprimée en espérance de vie) les tests sont plus efficaces que l'interrogatoire dans plus de 99,99% des cas.

Nous avons fait le choix dans cette étude, de considérer que l'efficacité entre les stratégies « Tests » et « Interrogatoire » était comparable, car inférieure à un cas de tétanos par an, pour les deux stratégies sur l'ensemble de la population d'étude. De ce fait, nous avons appréhendé la suite de notre étude comme une étude de minimisation des coûts, en nous concentrant sur le la différence de coût entre les interventions comme principale mesure de résultat. Il est vrai que le rapport d'incidence entre les deux résultats en nombre de cas est de 20 et que l'analyse de sensibilité probabiliste révèle que la stratégie sur les tests est plus efficace dans plus de 99,99% des cas. Cependant, pour les deux stratégies, moins d'un cas de tétanos est observé sur une cohorte de plus de 1 658 000 patients. Nous pensons donc que cette hypothèse soit raisonnable d'un point de vue clinique et d'aide à la décision ; d'autant plus au vue de la très grande différence de coût annuel entre les stratégies. Cette différence d'efficacité très faible entre les stratégies (0,39 cas par an) s'observe notamment car l'incidence du tétanos en France est très faible, grâce à un programme de vaccination obligatoire. Dans un contexte comme celui des pays en développement, où la population est moins bien protégée, l'efficacité supérieure des tests pourrait entrainer une grande différence d'efficacité en nombre de cas de tétanos. Dans cette situation le recours à une étude de minimisation des coûts occulterait probablement l'apport que peuvent représenter les tests et ne devrait pas être préféré à une étude coût-efficacité.

1.3. Tableau des paramètres

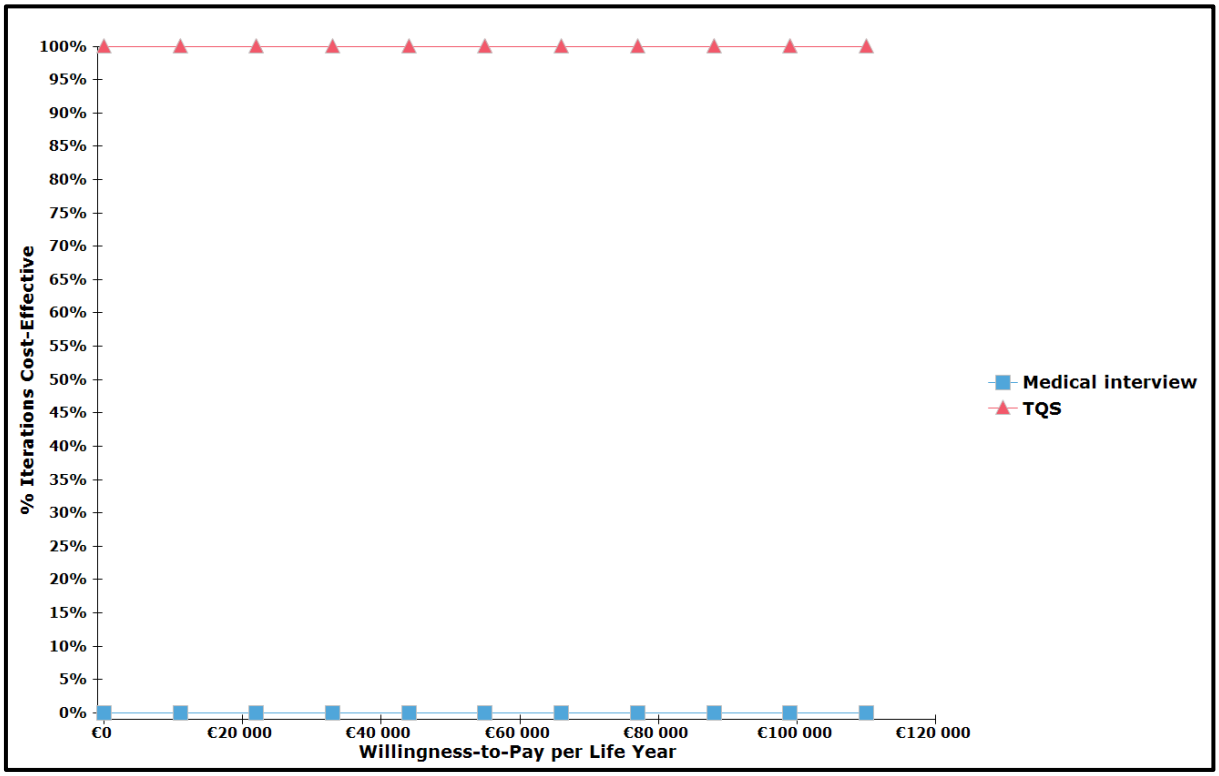
Tableau 1 : Tableau des paramètres utilisés dans l'hypothèse centrale et leur distribution associée utilisée dans l'analyse de sensibilité probabiliste

Parameter	Base case value	Distribution	Source of distribution
Annual number of patients ≥18 years coming to French EDs	12,757,000	Uniform [12,223 390 - 13,242,876]	(Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, 2012)
Cohort size (wounded patients ≥18 years coming to the French EDs)	1,658,000	Uniform [1,589,041 - 1,721,574]	Calculus based on (Société Francophone de Médecine d'Urgence, 2005 ; Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, 2012)
Number of tetanus cases in France in 2000-2011			
<70 years	3	Uniform [0 - 7]	(Antona, 2002 ; Antona, 2006 ; Antona, 2008 ; Antona, 2012)
≥70 years	14	Uniform [8 - 23]	(Antona, 2002 ; Antona, 2006 ; Antona, 2008 ; Antona, 2012)
Exhaustiveness of mandatory reporting of tetanus cases	64.5%	Beta (α=49 ; β=27)	(Antona, 2002 ; Antona, 2006 ; Antona, 2008 ; Antona, 2012)
Pr ED consultation for a wound | tetanus case	36.5%	Beta (α=61 ; β=167)	(Centers for Disease Control and Prevention, 2011)
Pr tetanus-prone wound | tetanus case	67.7%	Beta (α=132 ; β=63)	(Centers for Disease Control and Prevention, 2011)
Pr acute wound | tetanus case	65.9%	Beta (α=114 ; β=59)	(Antona, 2002 ; Antona, 2006 ; Antona, 2008 ; Antona, 2012)
Pr wound | ED consultation	13.0%	Uniform [10% - 15%]	(Société Francophone de Médecine d'Urgence, 2005 ; Colombet et al, 2005)
Pr tetanus-prone wound | wound	31.0%	Beta (α=305 ; β=680)	(Colombet et al, 2005)
Pr patients ≥65 years in the cohort	16.6%	Beta (α=130 ; β=654)	(Stubbe et al, 2007)
Pr men in the cohort	70.3%	Beta (α=692 ; β=293)	(Colombet et al, 2005)
Life expectancy			
18 to 64 years	40.9	Uniform [38.9 - 44.9]	(Institut National de la Statistique et des Études économiques, 2011)
≥65 years	9.1	Uniform [8.4 - 10.4]	(Institut National de la Statistique et des Études économiques, 2011)
Pr vaccination card	11.9%	Beta (α=118 ; β=873)	(Colombet et al, 2005)
Medical interview sensitivity	62.0%	Beta (α=575 ; β=349)	(Colombet et al, 2005)
Medical interview specificity	79.0%	Beta (α=42 ; β=11)	(Colombet et al, 2005)
TQS sensitivity	69.0%	Beta (α=644 ; β=288)	(Colombet et al, 2005)
TQS specificity	98.0%	Beta (α=52 ; β=1)	(Colombet et al, 2005)
Seroprevalence (≥0.1 IU/mL)			
18 to 64 years	94.6%	Beta (α=932 ; β=53)	(Colombet et al, 2005)
≥65 years	76.6%	Beta (α=320 ; β=98)	(Gergely et al, 2008)
Pr of being up-to-date with booster shots			
18 and 64 years (last booster less than 20 years ago)	71.2%	Normal [mean=71,2% - STD=5,8%]	(Guthmann et al, 2007)
≥65 years (last booster less than 10 years ago)	44.0%	Normal [mean 44% - STD= 2%]	(Guthmann et al, 2007)
Pr of patient reporting having a complete primary vaccination	69.9%	Beta (α=685 β=295)	(Colombet et al, 2005)
Pr death | tetanus case			
<70 years	10.0%	Beta (α=3 ; β=27)	(Antona, 2012 ; Antona, 2008 ; Antona, 2006 ; Antona, 2002)
≥70 years	27.2%	Beta (α=46 ; β=123)	(Antona, 2012 ; Antona, 2008 ; Antona, 2006 ; Antona, 2002)
Pr sequelae | surviving tetanus case	31.6%	Beta (α=37 ; β=80)	(Antona, 2012 ; Antona, 2008 ; Antona, 2006 ; Antona, 2002)
c TQS (€ 2012)	€ 4.7	Uniform [3.75 - 4.7]	(Lesimple et al, 2005 ; Thiebaux et al, 2003)
c tetanus vaccine (Revaxis®: 0.5 mL syringe) (€ 2012)	€ 10.0	Uniform [9 - 11]	Assumption based on (Vidal, 2012)
c TIG (Gammatetanos®: 250 IU/2mL syringe) (€ 2012)	€ 34.90	Triangular (min=4.14; max=50; likeliest=34.9)	(Vidal, 2012) for human and equine TIG
c hospitalization tetanus case (€ 2012)	€ 209,000	Uniform [18,000 - 23,000]	Assumption based on (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation, 2010)
c sequelae of a tetanus case (€ 2012)	€ 5,663	Uniform [5,000 - 6,000]	Assumption based on (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation, 2010)

Pr: probability; c: cost; \| : among (in case of a conditional probabilities); ED: Emergency Department; TQS: Tétanos Quick Stick; TIG: Tetanus immunoglobulins; STD: Standard deviation

1.4. Figures

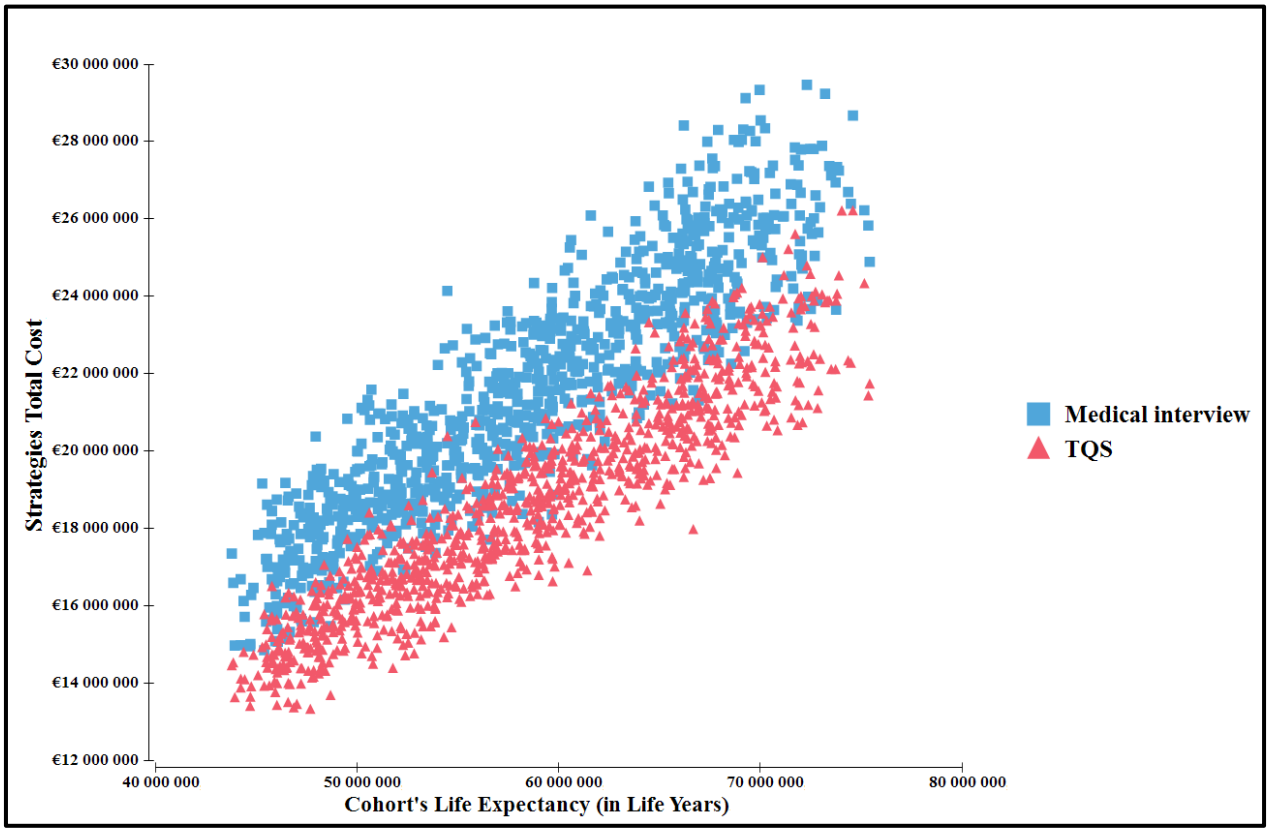
Figure 1 : Analyse de sensibilité probabiliste : courbe d'acceptabilité



Obtenu à partir de 10 000 simulations de Monte Carlo. On peut voir en abscisse la variation de la propension à payer (« willingness-to-pay ») et en ordonnée le pourcentage des simulations pour lesquelles les stratégies sont coût-efficaces, pour une propension à payer de 90 000€/ année de vie.

TQS : Tétanos Quick Sticks ; Medical Interview : Interrogatoire sur les antécédents vaccinaux.

Figure 2 : Analyse de sensibilité probabiliste : nuage de points du coût-efficacité des stratégies



Obtenu à partir de 10 000 simulations de Monte Carlo.

TQS : Tétanos Quick Sticks ; Medical Interview : Interrogatoire sur les antécédents vaccinau

Références

Adler SP, Finney JW, Manganello AM et al. (2004). Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. J Pediatr 145(4): 485-491.

Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation Référentiel des données de coûts 2010. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation ATIH.

Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. (2010). Référentiel des données de coûts 2010. Retrieved July 2, 2011. http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0009200003FF.

Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. (2014, 2014/05/19/16:58:12). Référentiel de coûts MCO 2011. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). http://www.atih.sante.fr/referentiel-de-couts-mco-2011.

Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation : ATIH. (2014, 2014/04/08/22:29:57). Référentiel de coûts MCO 2010. http://www.atih.sante.fr/referentiel-de-couts-mco-2010.

Agency Health Protection. (2014, 2014/02/28/09:34:45). Rabies risks in terrestrial animals, by country. http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1259152458758.

Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S (1999). Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. Scand J Infect Dis 31(5): 443-457.

Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T et al. (1982). Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection. Analysis of maternal sera. Acta Paediatr Scand 71(1): 109-113.

Alanen A, Kahala K, Vahlberg T et al. (2005). Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. BJOG 112(1): 50-56.

Ameli.fr. (2013). French Health Insurance website. http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php.

Antona D (2002). Le tetanos en France entre 2000 et 2001. Bull epidemiol Hebd InVS 38: 197-199.

Antona D (2006). Le tétanos en France en 2002-2004. Bull epidemiol Hebd InVS 7: 53-55.

Antona D (2008). Le tétanos en France 2005 et 2007. Bull epidemiol Hebd InVS 30-31: 273-275.

Antona D (2012). Le tétanos en france en 2008-2011 Bull epidemiol Hebd InVS 26: 53-55.

Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D et al. (2007). Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. Bull epidemiol Hebd InVS 6: 45-49.

Arav-Boger R, Pass RF (2002). Diagnosis and management of cytomegalovirus infection in the newborn. Pediatr Ann 31(11): 719-725.

Ardelean-Jaby D, Kaddari-Himeur F, Nkana-Tameze K et al. (2002). Evaluation of blood test TQS (Tetanus Quick Stick) used in emergency units. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 17: 330-335.

Azam AZ, Vial Y, Fawer CL et al. (2001). Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. Obstet Gynecol 97(3): 443-448.

Azevedo RS, Amaku M (2011). Modelling immunization strategies with cytomegalovirus vaccine candidates. Epidemiol Infect 139(12): 1818-1826.

Bahmanyar M, Fayaz A, Nour-Salehi S et al. (1976). Successful protection of humans exposed to rabies infection. Postexposure treatment with the new human diploid cell rabies vaccine and antirabies serum. JAMA 236(24): 2751-2754.

Baltazard M, Ghodssi M (1954). Prevention of human rabies. Bull World Health Organ 10(5): 797-803.

Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ (2010). Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. Clin Infect Dis 50(11): 1439-1447.

Benachi A, Picone O, Dumez Y (2003). Infection à CMV : quand proposer une interruption médicale de grossesse ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité 31(6): 521-524.

Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF et al. (2013). Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. Fetal Diagn Ther 33(4): 203-214.

Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F et al. (2008). The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. BJOG 115(7): 823-829.

Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M et al. (2008). Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol 32(7): 900-905.

Bergeron C, Largeron N, McAllister R et al. (2008). Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. Int J Technol Assess Health Care 24(1): 10-19.

Beutels P, Van Doorslaer E, Van Damme P et al. (2003). Methodological issues and new developments in the economic evaluation of vaccines. Expert Rev Vaccines 2(5): 649-660.

Bhide A, Papageorghiou AT (2008). Managing primary CMV infection in pregnancy. BJOG 115(7): 805-807.

Bittles AH, Petterson BA, Sullivan SG et al. (2002). The influence of intellectual disability on life expectancy. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 57(7): M470-472.

Blancou J, Baltazar RS, Molli I et al. (1991). Effective postexposure treatment of rabies-infected sheep with rabies immune globulin and vaccine. Vaccine 9(6): 432-437.

Bodeus M, Hubinont C, Bernard P et al. (1999). Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. Prenat Diagn 19(4): 314-317.

Bodeus M, Hubinont C, Goubau P (1999). Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. Obstet Gynecol 93(5 Pt 1): 658-660.

Bojke L, Claxton K, Sculpher M et al. (2009). Characterizing structural uncertainty in decision analytic models: a review and application of methods. Value Health 12(5): 739-749.

Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ et al. (1999). Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. Pediatrics 104(1 Pt 1): 55-60.

Boppana SB, Pass RF, Britt WJ et al. (1992). Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J 11(2): 93-99.

Borrow R, Balmer P, Roper M. (2007). The immunological basis for immunisation series. Module 3: Tetanus Update 2006. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals Retrieved 21 March 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595551_eng.pdf.

Bourhy H, Dacheux L, Strady C et al. (2005). Rabies in Europe in 2005. Euro Surveill. 10(11): 213-216.

Bramley T, Peeples P, Walt JG et al. (2008). Impact of vision loss on costs and outcomes in medicare beneficiaries with glaucoma. Arch Ophthalmol 126(6): 849-856.

Briggs AH, O'Brien BJ (2001). The death of cost-minimization analysis? Health Econ 10(2): 179-184.

Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA et al. (2012). Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. Value Health 15(6): 835-842.

Brisson M, Edmunds WJ (2003). Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. Med Decis Making 23(1): 76-82.

Brisson M, Edmunds WJ (2003). Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. Arch Dis Child 88(10): 862-869.

Cannon MJ, Pellett PE (2005). Risk of congenital cytomegalovirus infection. Clin Infect Dis 40(11): 1701-1702; author reply 1702-1703.

Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB (2010). Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. Rev Med Virol 20(4): 202-213.

Carrara J, N'Diaye DS, Azria E et al. ((Submitted)). Management of cytomegalovirus seroconversion during pregnancy in France.

Carroll AE, Downs SM (2009). Improving decision analyses: parent preferences (utility values) for pediatric health outcomes. J Pediatr 155(1): 21-25, 25 e21-25.

Cavenaile JC, Gérard P, Duchateau J (2012). Évaluation d'un test rapide immuno-chromatographique comme aide à la prophylaxie antitétanique dans un service d'urgences. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 27(4): 185-190.

Centers for Disease Control and Prevention. Part IV: Benefit-Cost Analysis. http://www.cdc.gov/dhdsp/programs/nhdsp_program/economic_evaluation/module_iv/podcast_iv.pdf.

Centers for Disease Control and Prevention (1999). Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1990-1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 48(12): 243-248.

Centers for Disease Control and Prevention (2004). Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 53(3): 57-59.

Centers for Disease Control and Prevention (2011). Tetanus surveillance --- United States, 2001-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 60(12): 365-369.

Centers for Disease Control and Prevention. (2013). Cytomegalovirus (CMV) and Pregnancy. Preventing Infections. http://www.cdc.gov/pregnancy/cmv/.

Chen J, O'Brien MA, Yang HK et al. (2014). Cost-effectiveness of pneumococcal vaccines for adults in the United States. Adv Ther 31(4): 392-409.

Chulasugandha P, Khawplod P, Havanond P et al. (2006). Cost comparison of rabies pre-exposure vaccination with post-exposure treatment in Thai children. Vaccine 24(9): 1478-1482.

CinicalTrials.gov. (2013). A Randomized Trial to Prevent Congenital Cytomegalovirus (CMV). Identifier: NCT01376778. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01376778.

Cleaveland S, Fèvre EM, Kaare M et al. (2002). Estimating human rabies mortality in the United Republic of Tanzania from dog bite injuries. Bull World Health Organ 80(4): 304-310.

ClinicalTrail.gov. (2014). Recherche "CMV" et "Pregnancy". Search for studies. http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=CMV+pregnancy&Search=Search.

ClinicalTrials.gov. (2014). Search for "CMV" and "Pregnancy". Search for studies. http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=CMV+pregnancy&Search=Search.

Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA et al. (2000). Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. J AAPOS 4(2): 110-116.

Colombet I, Saguez C, Sanson-Le Pors MJ et al. (2005). Diagnosis of tetanus immunization status: multicenter assessment of a rapid biological test. Clin Diagn Lab Immunol 12(9): 1057-1062.

Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC et al. (2007). Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. BMC Infect Dis 7: 71.

Comité technique des vaccinations. (2009). Rapport du groupe de travail sur la vaccination par le vaccin conjugue contre le méningocoque de sérogroupe c Haut Conseil de la Sante Publique, Commission spécifique « maladies transmissibles ». www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20090424_meningC.pdf.

Comité technique des vaccinations. (2010). Rapport du groupe de travail du Comité Technique des Vaccinations sur la vaccination systématique contre les rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois. Haut Conseil de la Santé Publique. www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100528_vacnourota6mois.pdf.

Comité technique des vaccinations. (2012). Vaccination contre la rage. Guide des vaccinations Édition 2012. http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_rage.pdf.

Comité technique des vaccinations. (2013). Rapport du groupe de travail du Comité Technique des Vaccinations sur la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B : la place du vaccin Bexseros®. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386.

Comité technique des vaccinations. (2013). Rapport du groupe de travail du Comité technique des vaccinations sur la vaccination des adultes contre le zona : place du vaccin Zostavax® http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2013_vaccinationZonaRapport_HCSP.pdf.

Comité technique des vaccinations, Direction Générale de la Santé. (2012). Guide des vaccinations 2012. INPES http://www.inpes.sante.fr/nouveautes-editoriales/2012/guide-vaccination-2012.asp.

Conseil National de l'Ordre des Médecins. (2012). Information destinée aux femmes enceintes sur la possibilité de recourir, à leur demande, au dépistage prénatal de la trisomie 21. Bulletin d'information de l'Ordre national des médecins N°25 sept. - Oct. 2012. http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cn_bulletin/MEDECINS25_web.pdf.

Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C et al. (2012). Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in France. J Clin Virol 53(4): 332-337.

Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C et al. (2012). Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among health care providers in France. J Clin Virol 55(2): 158-163.

Crépin G. (2010). Epidemiology of maternal deaths in France, 2001-2006. Bull epidemiol Hebd InVS. http://www.invs.sante.fr/beh/2010/02_03/beh_02_03_2010.pdf.

Dacheux L, Larrous F, Mailles A et al. (2009). European Bat Lyssavirus Transmission among Cats, Europe. Emerging Infectious Diseases 15(2): 280-284.

De Ory F, Ramirez R, Garcia Comas L et al. (2004). Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? Eur J Epidemiol 19(1): 85-89.

Dempsey AF, Pangborn HM, Prosser LA (2012). Cost-effectiveness of routine vaccination of adolescent females against cytomegalovirus. Vaccine 30(27): 4060-4066.

Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. (2012). Site de diffusion des données de la Statistique annuelle des Etablissements de Santé 2008 à 2012. http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/Collecte_2012/dwd_dwsgen3.aspx.

Direction Generale de la Sante - Comité technique des vaccinations (2008). Guide des vaccinations 2008. E. Inpes: 335-340.

Direction Générale de la Santé. (2003). Bulletin Officiel, Circulaire DGS/SD 5 C relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique. http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2003/03-17/a0171286.htm.

Direction Générale de la Santé. (2007). Avis du comité technique des vaccinations et du conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les

papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18. Section des maladies transmissibles. http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/vaccin_hpv_0307.pdf.

Diseases Control Priorities in Developing Countries. (2006). Intervention Cost-Effectiveness:Overview of Main Messages. DCP2 - Chapters. http://www.dcp-3.org/sites/default/files/dcp2/DCP02.pdf.

Dollard SC, Grosse SD, Ross DS (2007). New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 17(5): 355-363.

Donner C, Rypens F, Paquet V et al. (1995). Cordocentesis for rapid karyotype: 421 consecutive cases. Fetal Diagn Ther 10(3): 192-199.

Drummond M, Chevat C, Lothgren M (2007). Do we fully understand the economic value of vaccines? Vaccine 25(32): 5945-5957.

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW et al. (2005). Methods for the economic evaluation of health care programme. , Oxford: Oxford University Press, 2005.

Duchatel F, Oury JF, Mennesson B et al. (1993). Complications of diagnostic ultrasound-guided percutaneous umbilical blood sampling: analysis of a series of 341 cases and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 52(2): 95-104.

Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L et al. (2006). Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. Obstet Gynecol 108(5): 1067-1072.

Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ et al. (2012). Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. Value Health 15(6): 843-850.

Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ (1999). Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. Stat Med 18(23): 3263-3282.

Elkharrat D, Boyer Chammard A, Raskine L et al. (1999). Impact of guidelines to alter antitetanus prophylaxis practices and reduce costs in the emergency department. Am J Ther 6(4): 203-209.

Elkharrat D, Sanson-Le-Pors MJ, Arrouy L et al. (2010). Evaluation of a bedside immunotest to predict individual anti-tetanus seroprotection: a prospective concordance study of 1018 adults in an emergency department. Emerg Med J 27(1): 36-42.

Enders G, Bader U, Lindemann L et al. (2001). Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. Prenat Diagn 21(5): 362-377.

Enders G, Daiminger A, Bader U et al. (2011). Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. J Clin Virol 52(3): 244-246.

Fautrel B, Benhamou M, Breban M et al. (2010). Cost effectiveness of two therapeutic regimens of infliximab in ankylosing spondylitis: economic evaluation within a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 69(2): 424-427.

Feeny D, Townsend M, Furlong W et al. (2002). Health-related quality-of-life assessment of prenatal diagnosis: chorionic villi sampling and amniocentesis. Genet Test 6(1): 39-46.

Feeny DH, Torrance GW (1989). Incorporating utility-based quality-of-life assessment measures in clinical trials. Two examples. Med Care 27(3 Suppl): S190-204.

Feldman B, Yinon Y, Tepperberg Oikawa M et al. (2011). Pregestational, periconceptional, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. Am J Obstet Gynecol 205(4): 342 e341-346.

Fèvre EM, Kaboyo RW, Persson V et al. (2005). The epidemiology of animal bite injuries in Uganda and projections of the burden of rabies. Tropical Medicine & International Health 10(8): 790-798.

Finnegan CJ, Brookes SM, Johnson N et al. (2002). Rabies in North America and Europe. J R Soc Med 95(1): 9-13.

Floret D. (2010). Procédures aboutissant à une recommandation vaccinale : rôle des différentes institutions, de l'AMM aux remboursements. Actualité et dossier en santé publique, Haut Conseil de la santé publique. www.hcsp.fr/docspdf/adsp/adsp-71/ad711313.pdf.

Floret D, Deutsch P (2010). The French Technical Vaccination Committee (CTV). Vaccine 28, Supplement 1(0): A42-A47.

Fonteneau L, Guthmann J-P, Lévy-Bruhl D. (2013). Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) : exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV. Bull epidemiol Hebd InVS, 8-9. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8818.

Fowler KB, Boppana SB (2006). Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. Journal of Clinical Virology 35(2): 226-231.

Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB et al. (1999). Newborn hearing screening: Will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? The Journal of Pediatrics 135(1): 60-64.

Fowler KB, Pass RF (2006). Risk factors for congenital cytomegalovirus infection in the offspring of young women: exposure to young children and recent onset of sexual activity. Pediatrics 118(2): e286-292.

Fowler KB, Stagno S, Pass RF (2003). Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. JAMA 289(8): 1008-1011.

Fowler KB, Stagno S, Pass RF et al. (1992). The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med 326(10): 663-667.

Freeman RB, Jr. (2009). The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. Am J Transplant 9(11): 2453-2458.

Freund R, Le Ray C, Charlier C et al. (2011). Determinants of non-vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza in pregnant women: a prospective cohort study. PLoS One 6(6): e20900.

Gambarotto K, Ranger-Rogez S, Aubard Y et al. (1997). Primary cytomegalovirus infection and pregnant women: epidemiological study on 1100 women at Limoges. Pathol Biol (Paris) 45(6): 453-461.

Gautret P, Ribadeau-Dumas F, Parola P et al. (2011). Risk for Rabies Importation from North Africa. Emerging Infectious Diseases 17(12): 2187-2193.

Gaytant MA, Galama JM, Semmekrot BA et al. (2005). The incidence of congenital cytomegalovirus infections in The Netherlands. J Med Virol 76(1): 71-75.

Gaytant MA, Rours GI, Steegers EA et al. (2003). Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. Eur J Pediatr 162(4): 248-253.

Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA et al. (2002). Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. Obstet Gynecol Surv 57(4): 245-256.

Gergely A, Bechet S, Goujon C et al. (2008). La couverture vaccinale contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie en 2006 dans une population âgée francilienne. Bull epidemiol Hebd InVS(9): 61-64.

Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D et al. (2008). Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. BJOG 115(7): 830-835.

Gold MR, Siegel JE, Russell LB et al. (1996). Cost-effectiveness in health and medicine. edn. New York, Oxford University Press.

Goldie SJ, Kohli M, Grima D et al. (2004). Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. J Natl Cancer Inst 96(8): 604-615.

Gong Z, He F, Chen Z (2012). Risk factors for human rabies in China. Zoonoses Public Health 59(1): 39-43.

Goswami A, Plun-Favreau J, Nicoloyannis N et al. (2005). The real cost of rabies post-exposure treatments. Vaccine 23(23): 2970-2976.

Gouarin S, Palmer P, Cointe D et al. (2001). Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. J Clin Virol 21(1): 47-55.

Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F et al. (1998). Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? Intervirology 41(4-5): 158-162.

Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P et al. (1998). Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: Parity and place of birth as major predictive factors. European Journal of Epidemiology 14(2): 147-152.

Gremliza L (1953). Casuistic to the rabies problem. Zeitschrift für Tropenmedizin und Parasitologie 4(3): 382-389.

Griffiths PD, Campbell-Benzie A, Heath RB (1980). A prospective study of primary cytomegalovirus infection in pregnant women. Br J Obstet Gynaecol 87(4): 308-314.

Griffiths PD, McLean A, Emery VC (2001). Encouraging prospects for immunisation against primary cytomegalovirus infection. Vaccine 19(11-12): 1356-1362.

Griffiths PD, Walter S (2005). Cytomegalovirus. Curr Opin Infect Dis 18(3): 241-245.

Grosse SD (2008). Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the $50,000 per QALY threshold. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 8(2): 165-178.

Grosse SD, Ross DS, Dollard SC (2008). Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. J Clin Virol 41(2): 57-62.

Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C et al. (2008). Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol 198(4): 380 e381-387.

Guidelines International Network. (2010). Template for summarising studies addressing intervention questions. http://www.g-i-n.net/gin.

Gunther A, Burchard G-D, Schoenfeld C (2008). Rabies vaccination and traffic accidents. Travel Med Infect Dis 6(5): 326-327.

Guthmann JP, Fonteneau L, Antona A et al. (2007). La couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite chez l'adulte en France : résultats de l'Enquête santé et protection sociale, 2002. Bull epidemiol Hebd InVS 51-52: 441-445.

Guthmann JP, Fonteneau L, Antona D et al. (2010). Factors associated with tetanus vaccination coverage in adults in France and with knowledge of vaccination status. Med Mal Infect 40(10): 560-567.

Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A et al. (1996). Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. Am J Obstet Gynecol 174(1 Pt 1): 241-245.

Hamers FF, Rumeau-Pichon C (2012). Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. BMC Pediatr 12: 60.

Hampson K, Cleaveland S, Briggs D (2011). Evaluation of Cost-Effective Strategies for Rabies Post-Exposure Vaccination in Low-Income Countries. PLoS Neglected Tropical Diseases 5(3).

Hatamabadi HR, Abdalvand A, Safari S et al. (2011). Tetanus Quick Stick as an applicable and cost-effective test in assessment of immunity status. Am J Emerg Med 29(7): 717-720.

Hattwick MW, Rubin RH, Music S et al. (1974). Postexposure rabies prophylaxis with human rabies immune globulin. JAMA 227(4): 407-410.

Haupt W (1999). Rabies-risk of exposure and current trends in prevention of human cases. Vaccine 17(13-14): 1742-1749.

Haut Conseil de Santé Publique. (2013). Avis relatif aux rappels de vaccination antitétanique dans le cadre de la prise en charge des plaies. file:///C:/Users/PC-Dieynaba/Downloads/hcspa20130524_rappelvaccinationantitetanique%20(1).pdf.

Haut Conseil de Santé Publique (2013) Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013. Bull epidemiol Hebd InVS 14-15.

Haut Conseil de Santé Publique. (2013). Vaccinations contre la rage et prophylaxie post-exposition Recommandations. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=316.

Haute Autorité de Santé. (2004). Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. Retrieved 5 October 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV_rap.pdf

Haute Autorité de Santé. (2009). Mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique en contexte d'urgence : évaluation des tests rapides immunochromatographiques Service Évaluation des actes professionnels et Service Évaluation économique et santé publique. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/mise_en_evidence_de_limmunoprotection_antitetanique_en_contexte_durgence-note_de_cadrage.pdf.

Haute Autorité de Santé. (2011). Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf.

Haute Autorité de Santé. (2014). Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. Dossiers d'information par thèmes (A-Z). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1728538/fr/depistage-neonatal-de-la-drepanocytose-en-france.

Hepkema H, Pouwels KB, van der Ende A et al. (2013). Meningococcal serogroup A, C, W(1)(3)(5) and Y conjugated vaccine: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands. PLoS One 8(5): e65036.

Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ (2010). Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. Rev Med Virol 20(5): 311-326.

Institut de veille sanitaire. (2009). Rage : données épidémiologiques. Maladies à déclaration obligatoire. http://www.invs.sante.fr/surveillance/rage/donnees.htm.

Institut de Veille Sanitaire. (2013, 2013). Tetanus: epidemiological data. 2012. http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos/Donnees-epidemiologiques.

Institut National de la Statistique et des Études économiques. (2011). Estimations de population et statistiques de l'état civil en france métropolotaine. Retrieved December 7, 2012. http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&reg_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3.htm.

Institut National de la Statistique et des Études économiques. (2011). Life expectancy detailed by age in 2008-2010 in Metropolitan France. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02229.

Institut National de la Statistique et des Études économiques. (2012). Immigrés et descendants d'immigrés en France Insee Références - Édition 2012 http://www.insee.fr/fr/publications-et-services/sommaire.asp?codesage=IMMFRA12.

Institut National de la Statistique et des Études économiques. (2013). Espérence de vie à divers âge, France hors Mayotte. http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=0&ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3d.htm.

Institut National de la Statistique et des Études économiques. (2014, 2014/05/09/16:46:49). Recensement de la population française au 1er janvier 2011. Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE). http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/recensement/populations-legales/pages2013/xls/ensemble.xls.

Institut National de la Statistique et des Études économiques. (octobre 2012). Immigrés et descendants d'immigrés en France - Insee Références - Édition 2012 http://www.insee.fr/fr/publications-et-services/sommaire.asp?codesage=IMMFRA12.

Institut National des Etudes Démographiques. (2014). Tout savoir sur la population, Les chiffres, France. http://www.ined.fr/fr/ressources-methodes/dossiers-thematiques/#theme-3.

Institut Pasteur. (2009). Rapport d'activité du Centre National de Référence de la Rage. http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004f-0qu/ra-cnr-rage-2009.pdf.

Institut Pasteur. (2014). Rage. Fiches info. http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/rage.

International Society for Infection Diseases (2011). Rabies vaccine, serious adverse events - India

International Society for Infection Diseases (2012). Rabies - India: vaccine withdrawn.

International Society for Infection Diseases (2014). Rabies vaccine, serious adverse events - India: fatality.

Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM et al. (2007). Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. BJOG 114(9): 1113-1121.

Kadambari S, Williams EJ, Luck S et al. (2011). Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early Hum Dev 87(11): 723-728.

Kenneson A, Cannon MJ (2007). Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 17(4): 253-276.

Khare M, Sharland M, Manyonda I et al. (2004). Use of serial maternal urine cytomegalovirus PCR to detect primary CMV infection in seronegative pregnant women. J Virol Methods 119(1): 31-35.

Kreindel SM, McGuill M, Meltzer M et al. (1998). The cost of rabies postexposure prophylaxis: one state's experience. Public Health Rep 113(3): 247-251.

Kumar ML, Gold E, Jacobs IB et al. (1984). Primary cytomegalovirus infection in adolescent pregnancy. Pediatrics 74(4): 493-500.

Kuzmin IV, Shi M, Orciari LA et al. (2012). Molecular inferences suggest multiple host shifts of rabies viruses from bats to mesocarnivores in Arizona during 2001-2009. PLoS Pathog. 8(6).

Lafeuille H (2005). Recommandations relatives à la vaccination antirabique preventive au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées aux virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France: 1-54.

Langelaan M, de Boer MR, van Nispen RM et al. (2007). Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other chronic conditions. Ophthalmic Epidemiol 14(3): 119-126.

Launay O, Krivine A, Charlier C et al. (2012). Low rate of pandemic A/H1N1 2009 influenza infection and lack of severe complication of vaccination in pregnant women: a prospective cohort study. PLoS One 7(12): e52303.

Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L et al. (2011). Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. Clin Microbiol Infect 17(9): 1285-1293.

Legifrance.gouv.fr. (2007). Arrêté du 18 septembre 2007 relatif au comité technique des vaccinations. Journal Officiel n°224 du 27 septembre 2007 page 15811. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=F5EA1C28232D44E1191A16A2029CD697.tpdjo06v_1?cidTexte=JORFTEXT000000277359&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000000005458.

Legifrance.gouv.fr. (2011). Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique Titre Ier : Politique de Santé Publique. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078.

Legifrance.gouv.fr. (2011). Titre iv : interruption de grossesse pratiquée pour motif médical. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=A8FC9D89895232EC3FBAE14CCCC754CD.tpdjo06v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000024325480&dateTexte=20141004&categorieLien=id#LEGIARTI000024325480.

Legifrance.gouv.fr. (2012). Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de Santé http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026453514&categorieLien=id.

LeGuerrier P, Pilon PA, Deshaies D et al. (1996). Pre-exposure rabies prophylaxis for the international traveller: a decision analysis. Vaccine 14(2): 167-176.

Lepoutre A, Antona D, Fonteneau L et al. (2013) Seroprevalence of vaccine-preventable diseases and five other infectious diseases in France. Results of two national surveys 2008-2010. Bull epidemiol Hebd InVS 41-42.

Lesimple B, Fievet P (2005). Mise en place du Tétanos Quick Stick® au service d'accueil des urgences du centre hospitalier de Douai : suivi, évaluation. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 20(1): 45-48.

Levi S, Hyjazi Y, Schaapst JP et al. (1991). Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: the Belgian Multicentric Study. Ultrasound Obstet Gynecol 1(2): 102-110.

Levy P. (2008). L'analyse d'impact budgétaire et l'évaluation économique : des approches substituables ou complémentaires? Lettre du Collège des Economistes de la Santé. Collège des Economistes de la Santé. 19ème année. http://basepub.dauphine.fr/handle/123456789/1543.

Liesnard C, Donner C, Brancart F et al. (2000). Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. Obstet Gynecol 95(6 Pt 1): 881-888.

Lubeck PR, Doerr HW, Rabenau HF (2010). Epidemiology of human cytomegalovirus (HCMV) in an urban region of Germany: what has changed? Med Microbiol Immunol 199(1): 53-60.

Mahamat A, Meynard J-B, Djossou F et al. (2012). Risk of rabies transmission and adverse effects of postexposure prophylaxis in health care workers exposed to a fatal case of human rabies. American Journal of Infection Control 40(5): 456-458.

Mailles A, Stahl J-P, Steering C et al. (2009). Infectious encephalitis in france in 2007: a national prospective study. Clin. Infect. Dis. 49(12): 1838-1847.

Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D et al. (2008). Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 57(RR-3): 1-28.

Mattner F, Bitz F, Goedecke M et al. (2007). Adverse Effects of Rabies Pre- and Postexposure Prophylaxis in 290 Health-Care-Workers Exposed to a Rabies Infected Organ Donor or Transplant Recipients. Infection 35(4): 219-224.

Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L et al. (2007). Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. Value Health 10(5): 336-347.

Mazza V, Pati M, Bertucci E et al. (2007). Age-specific risk of fetal loss post second trimester amniocentesis: analysis of 5043 cases. Prenat Diagn 27(2): 180-183.

McCabe C, Claxton K, Culyer AJ (2008). The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. Pharmacoeconomics 26(9): 733-744.

Messenger SL, Smith JS, Rupprecht CE (2002). Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. Clinical Infectious Diseases 35(6): 738-747.

Meyer KF (1954). Can man be protected against rabies? Bull World Health Organ 10(5): 845-866.

Meynard J-B, Flamand C, Dupuy C et al. (2012). First human rabies case in French Guiana, 2008: epidemiological investigation and control. PLoS Neglected Tropical Diseases 6(2).

Michot JM, Gubavu C, Fourn E et al. (2014). Very prolonged liposomal amphotericin B use leading to a lysosomal storage disease. Int. J. Antimicrob. Agents.

Munro SC, Hall B, Whybin LR et al. (2005). Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. J Clin Microbiol 43(9): 4713-4718.

N'Diaye DS, Yazdanpanah Y, Krivine A et al. (2014). Predictive factors of cytomegalovirus seropositivity among pregnant women in Paris, France. PLoS One 9(2): e89857.

Naessens A, Casteels A, Decatte L et al. (2005). A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 146(2): 194-197.

Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC (2014). Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the $50,000-per-QALY threshold. N Engl J Med 371(9): 796-797.

Newall AT, Creighton P, Philp DJ et al. (2011). The potential cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccines in Australia. Vaccine 29(45): 8077-8085.

Newall AT, Reyes JF, Wood JG et al. (2014). Economic evaluations of implemented vaccination programmes: key methodological challenges in retrospective analyses. Vaccine 32(7): 759-765.

Nigro G, Adler SP, La Torre R et al. (2005). Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 353(13): 1350-1362.

Nigro G, Mazzocco M, Anceschi MM et al. (1999). Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection after primary or recurrent maternal infection. Obstet Gynecol 94(6): 909-914.

Nikolic M (1952). The results of rabies vaccination of man after wolf bite. Zeitschrift für Tropenmedizin und Parasitologie 3(3): 283-296.

Noah DL, Drenzek CL, Smith JS et al. (1998). Epidemiology of human rabies in the United States, 1980 to 1996. Ann. Intern. Med. 128(11): 922-930.

Nokes DJ, Anderson RM (1988). The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. Epidemiol Infect 101(1): 1-20.

Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al. (2000). Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 320(7251): 1708-1712.

Observatoire National Interministériel de la Sécurité Routière, (ONISR). (2014, 2014/04/03/09:20:05). Bilan annuel 2010 de la sécurité routière en France. Sécurité routière, Tous responsables. http://www.securite-routiere.gouv.fr/la-securite-routiere/l-observatoire-national-interministeriel-de-la-securite-routiere/bilans-annuels/bilan-annuel-de-la-securite-routiere-en-france.

Oill PA, Fiala M, Schofferman J et al. (1977). Cytomegalovirus mononucleosis in a healthy adult: association with hepatitis, secondary Epstein-Barr Virus antibody response and immunosuppression. Am J Med 62(3): 413-417.

Ornoy A, Diav-Citrin O (2006). Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. Reprod Toxicol 21(4): 399-409.

Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B et al. (2010). Prescription Medicines and the Risk of Road Traffic Crashes: A French Registry-Based Study. PLoS Medicine 7(11).

Parent du Châtelet I, Lévy-Bruhl D. (2007). Enquête sur les infections congénitales à cytomégalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine. Institut de veille sanitaire (InVS). http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cmv_grossesse/.

Parent du Châtelet I, Lévy-Bruhl D (2007). Enquête sur les infections congénitales à cytomégalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine., Institut de veille sanitaire (InVS). .

Pass RF, Zhang C, Evans A et al. (2009). Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. N Engl J Med 360(12): 1191-1199.

Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M et al. (2008). Pretravel consultation: rapid dipstick test as a decision guidance for the application of tetanus booster vaccinations. J Travel Med 15(6): 437-441.

Picard-Meyer E, Servat A, Robardet E et al. (2013). Isolation of Bokeloh bat lyssavirus in Myotis nattereri in France. Arch Virol 158(11): 2333-2340.

Picone O, Simon I, Benachi A et al. (2008). Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. Prenat Diagn 28(8): 753-758.

Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG et al. (2013). A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. Prenat Diagn 33(8): 751-758.

Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG et al. (2009). A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. BJOG 116(6): 818-823.

Porath A, McNutt RA, Smiley LM et al. (1990). Effectiveness and cost benefit of a proposed live cytomegalovirus vaccine in the prevention of congenital disease. Rev Infect Dis 12(1): 31-40.

Ramsay ME, Miller E, Peckham CS (1991). Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Arch Dis Child 66(9): 1068-1069.

Ray GT, Pelton SI, Klugman KP et al. (2009). Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: an update after 7 years of use in the United States. Vaccine 27(47): 6483-6494.

Redelmeier DA, McLellan BA (2013). Modern Medicine Is Neglecting Road Traffic Crashes. PLoS Medicine 10(6).

Redelmeier DA, Yarnell CJ, Thiruchelvam D et al. (2012). Physicians' Warnings for Unfit Drivers and the Risk of Trauma from Road Crashes. New England Journal of Medicine 367(13): 1228-1236.

Remlinger P, Bailly J (1947). [Not Available]. Arch Inst Pasteur Alger 25(3-4): 185-190.

Revello MG, Gerna G (2002). Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev 15(4): 680-715.

Revello MG, Zavattoni M, Furione M et al. (2002). Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. J Infect Dis 186(4): 553-557.

Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, H. B. (2012). Epidemiology of post-exposure prophylaxis against rabies in France. Annual Report 2011. French rabies National Reference Center http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004f-0qu/ra-cnr-rage-2009.pdf.

Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, Bourhy H. (2012). Epidemiology of post-exposure prophylaxis against rabies in France.Annual Report 2011. French rabies National Reference Center

Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, Bourhy H (2012). Eradication de la rage et risque résiduel en France métropolitaine. Médecine et maladies infectieuses. 42(2HS - juin 2012): 24.

Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, Bourhy H (2013). Rabies. médecine/sciences 29(1): 47-55.

Robert-Bobée I. (2006). Projection de population 2005-2050 pour la France métropolitaine. Direction des Statistiques Démographiques et Sociales. http://www.insee.fr/fr/publications-et-services/docs_doc_travail/f0603.pdf.

Robinson DA (1976). Dog bites and rabies: an assessment of risk. BMJ 1(6017): 1066-1067.

Rojas-Rueda D, de Nazelle A, Tainio M et al. (2011). The health risks and benefits of cycling in urban environments compared with car use: health impact assessment study. BMJ 343(aug04 2): d4521-d4521.

Ross SA, Boppana SB (2005). Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. Semin Pediatr Infect Dis 16(1): 44-49.

Ross SA, Fowler KB, Ashrith G et al. (2006). Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. J Pediatr 148(3): 332-336.

Rotivel Y, Goudal M, Simons de Fanti A (2003). Human rabies prophylactics: the French experience. Vaccine 21(7-8): 710-715.

Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ et al. (2010). Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. BMJ 340: c2509.

Rubin RH (2001). Cytomegalovirus in solid organ transplantation. Transpl Infect Dis 3 Suppl 2: 1-5.

Rupprecht CE, Gibbons RV (2004). Clinical practice. Prophylaxis against rabies. N. Engl. J. Med. 351(25): 2626-2635.

Rush B, Shiell A, Hawe P (2004). A census of economic evaluations in health promotion. Health Educ Res 19(6): 707-719.

Sabella O (2009). Side effects and risks of rabies vaccine. Can Fam Physician 55(5): 470;-author reply 470.

Sabin CA, Phillips AN, Lee CA et al. (1995). The effect of CMV infection on progression of human immunodeficiency virus disease is a cohort of haemophilic men followed for up to 13 years from seroconversion. Epidemiol Infect 114(2): 361-372.

Sachs JD (2001). Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. © World Health Organization 2001.

Saigal S, Lunyk O, Larke RP et al. (1982). The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study. Am J Dis Child 136(10): 896-901.

Sari T, Tulek N, Bulut C et al. (2014). Adverse events following rabies post-exposure prophylaxis: A comparative study of two different schedules and two vaccines. Travel Med Infect Dis.

Schleiss MR (2006). Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances. Curr Opin Pediatr 18(1): 48-52.

Serres GD, Skowronski DM, Mimault P et al. (2009). Bats in the Bedroom, Bats in the Belfry: Reanalysis of the Rationale for Rabies Postexposure Prophylaxis. Clinical Infectious Diseases 48(11): 1493-1499.

Servat A, Lutsch C, Delore V et al. (2003). Efficacy of rabies immunoglobulins in an experimental post-exposure prophylaxis rodent model. Vaccine 22(2): 244-249.

Service-Public.fr. (2013). Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite (DTP). Prévention - Vaccinations. http://vosdroits.service-public.fr/particuliers/F704.xhtml.

Shepard DS (1999). Cost-effectiveness in Health and Medicine. By M.R. Gold, J.E Siegel, L.B. Russell, and M.C. Weinstein

Shim E, Hampson K, Cleaveland S et al. (2009). Evaluating the cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis: A case study in Tanzania. Vaccine 27(51): 7167-7172.

Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM et al. (2012). State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. Value Health 15(6): 812-820.

Smith DH, Gravelle H (2001). The practice of discounting in economic evaluations of healthcare interventions. Int J Technol Assess Health Care 17(2): 236-243.

Société Francophone de Médecine d'Urgence (2005) Prise en charge des plaies aux urgences SFMU.

Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A et al. (2005). Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. Prenatal Diagnosis 25(5): 365-369.

Stagno S (1986). Cytomegalovirus infection: a pediatrician's perspective. Curr Probl Pediatr 16(11): 629-667.

Stagno S, Pass RF, Cloud G et al. (1986). Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. JAMA 256(14): 1904-1908.

Standaert B, Parez N, Tehard B et al. (2008). Cost-effectiveness analysis of vaccination against rotavirus with RIX4414 in France. Appl Health Econ Health Policy 6(4): 199-216.

Stubbe M, Mortelmans LJ, Desruelles D et al. (2007). Improving tetanus prophylaxis in the emergency department: a prospective, double-blind cost-effectiveness study. Emerg Med J 24(9): 648-653.

Stubbe M, Swinnen R, Crusiaux A et al. (2007). Seroprotection against tetanus in patients attending an emergency department in Belgium and evaluation of a bedside immunotest. Eur J Emerg Med 14(1): 14-24.

Talan DA, Abrahamian FM, Moran GJ et al. (2004). Tetanus immunity and physician compliance with tetanus prophylaxis practices among emergency department patients presenting with wounds. Ann Emerg Med 43(3): 305-314.

Tenzin, Dhand NK, Gyeltshen T et al. (2011). Dog Bites in Humans and Estimating Human Rabies Mortality in Rabies Endemic Areas of Bhutan. PLoS Neglected Tropical Diseases 5(11).

The European Pet Food Industry (2012). Facts & Figures.

The French National Institute for Health Surveillance. The InVS immunization coverage surveys. http://www.linguee.fr/francais-anglais?query=donn%E9es+d%E9mographiques&source=french.

Thiebaux A, Claudon C, Demange C (2003). Intérêt clinique et économique d'un test rapide de mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique. Journal de Pharmacie Clinique 22(1): 31-35.

Tiv M, Clinard F, Guthmann JP et al. (2010). Couvertures vaccinales antipneumococcique et antitétanique chez les résidents des établissements d'hébergement pour personnes âgées de Bourgogne et Franche-Comté, France, 2009. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 58(Supplement 2): S81-S82.

Tulek N, Senocak H, Yetkin A et al. (2006). Antibody response achieved by different rabies prophylaxis methods. International Journal of Infectious Diseases 10(1): 87-88.

van Baal PH, Feenstra TL, Polder JJ et al. (2011). Economic evaluation and the postponement of health care costs. Health Econ 20(4): 432-445.

Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier A-G et al. (2009). Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy?: Results of a 3-year prospective study in a French hospital. Journal of Clinical Virology 46, Supplement 4(0): S49-S53.

Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG et al. (2009). Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. J Clin Virol 46 Suppl 4: S49-53.

Veeraraghavan N (1954). Phenolized vaccine treatment of people exposed to rabies in Southern India. Bull World Health Organ 10(5): 789-796.

Veritas DN (2011). Interpretation of Rabies Risk Assessment: Final Report for Defra (UK).

Vidal. (2012). La base de données en ligne des prescripteurs liberaux. http://www.vidal.fr/.

Walker DG, Hutubessy R, Beutels P (2010). WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. Vaccine 28(11): 2356-2359.

Walter E, Brennig C, Schöllbauer V (2011). How to save money: congenital CMV infection and the economy. Congenital Cytomegalovirus Infection. G. Halwachs-Baumann, Springer Vienna: 121-144.

Warrell MJ (2012). Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: Preventing rabies before and after exposure. Travel Med Infect Dis 10(1): 1-15.

Weinstein MC (2006). Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. Pharmacoeconomics 24(11): 1043-1053.

Weinstein MC (2008). How much are Americans willing to pay for a quality-adjusted life year? Med Care 46(4): 343-345.

Weinstein MC, Torrance G, McGuire A (2009). QALYs: The Basics. Value in Health 12: S5-S9.

Wells CL, Balish E (1983). Clostridium tetani growth and toxin production in the intestines of germfree rats. Infect Immun 41(2): 826-828.

Wilde H, Chutivongse S, Hemachudha T (1994). Rabies and its prevention. Med. J. Aust. 160(2): 83-87.

Wilde H, Hemachudha T, Jackson AC (2008). Viewpoint: Management of human rabies. Trans R Soc Trop Med Hyg 102(10): 979-982.

Wilde H, Sirikawin S, Sabcharoen A et al. (1996). Failure of Postexposure Treatment of Rabies in Children. Clinical Infectious Diseases 22(2): 228-232.

Wilde H, Tipkong P, Khawplod P (1999). Economic Issues in Postexposure Rabies Treatment. Journal of Travel Medicine 6(4): 238-242.

Woodcock J, Tainio M, Cheshire J et al. (2014). Health effects of the London bicycle sharing system: health impact modelling study. BMJ : British Medical Journal 348.

World Health Organization (2001). Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health. Geneva: WHO.

World Health Organization. (2003). WHO guide to cost-effectiveness analysis. http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf.

World Health Organization. (2004). Disease and injury country estimates. Health statistics and information systems. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/.

World Health Organization (2005). WHO Expert Consultation on rabies. World Health Organ Tech Rep Ser 931: 1-88.

World Health Organization. (2008). WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.14_eng.pdf.

World Health Organization. (2009). Analyse coût-efficacité et vaccination. Advanced Immunization Management https://extranet.who.int/aim_elearning/fr/vaccines/mening/economic/costeffect.pdf.

World Health Organization (2010). Rabies vaccines: WHO position paper. Recommendations. Vaccine 28(44): 7140-7142.

World Health Organization. (2011). Global distribution of risk to humans of contracting rabies, 2011. Rabies. http://www.who.int/rabies/Global_distribution_risk_humans_contracting_rabies_2011.png.

World Health Organization. (2012). International travel and health 2012 Edition. Vaccine-preventable diseases and vaccines http://www.who.int/ith/chapters/en/.

World Health Organization. (2012). Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). Health statistics and information systems. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/.

World Health Organization (2013). WHO expert consultation on rabies: second report. (WHO technical report series. Who.

World Health Organization. (2013). WHO/UNICEF Joint Reporting Process. Immunization, Vaccines and Biologicals. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/reporting/en/.

World Health Organization. (2014). Rabies. Media centre, Fact Sheet N°99. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/.

World Health Organization. (2014). Rabies, Guide for post-exposure prophylaxis. Rabies. http://www.who.int/rabies/human/postexp/en/.

World Health Organization (2014). Vaccine-preventable diseases and vaccines 2013 update. International travel and health 2012.

Yinon Y, Farine D, Yudin MH et al. (2010). Cytomegalovirus infection in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 32(4): 348-354.

Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ et al. (1988). Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. Am J Obstet Gynecol 158(5): 1189-1195.

Zorzela L, Golder S, Liu Y et al. (2014). Quality of reporting in systematic reviews of adverse events: systematic review. BMJ (Clinical research ed.) 348.