



 <p>UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE L'ESSENCE À PARIS</p>		 <p>Sentinelles</p>	 <p>Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale</p>
	 <p>INSTITUT PASTEUR</p>		

PROTOCOLE D'ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Vaccination Coqueluche en Médecine du Travail des hôpitaux de court séjour de Paris

Responsable de l'étude

Fabián Alvarez
réseau Sentinelles
Inserm – UPMC UMR-S 707
27 rue Chaligny
75571 Paris cedex 12

Chargé d'étude

Mathieu Rivière
réseau Sentinelles
Inserm – UPMC UMR-S 707
27 rue Chaligny
75571 Paris cedex 12

Comité Scientifique

Dr Nicole Guiso, CNR de la Coqueluche et autres Bordetelloses, URA-CNRS
3012, Institut Pasteur

Dr Damien Bouhour, PH, Hôpital Bourg-en-Bresse

Dr Jacques Gaillat, Hôpital Annecy

Dr Olivier Romain, pédiatre à ACTIV, et Hôpital Antoine-Béclère

Promoteur

réseau Sentinelles, UPMC - Inserm UMR-S 707

Partenaires

Groupe Avancée Vaccinale

Centre National de Référence de la Coqueluche et autres Bordetelloses,
URA-CNRS 3012, Institut Pasteur

CONFIDENTIEL

Code de l'étude (CoqMedTravail2007-05)

Le protocole ne doit pas être transmis à des personnes non concernées par cette étude épidémiologique, ni utilisé dans un autre but, sans l'accord écrit préalable du réseau Sentinelles (Inserm unité UMR-S 707)

1. INTRODUCTION

La coqueluche est une maladie respiratoire causée par l'agent pathogène *Bordetella pertussis* et *bordetella parapertussis*. Sa transmission s'effectue par voie aérienne au contact d'un sujet malade via la toux (Floret 2006). Une étude a montré que la transmission de la maladie pouvait se faire en 10 minutes lors d'un contact face à face et en un plus d'une heure dans une pièce avec une personne atteinte par la maladie (Bassinat 2004). Vingt-cinq ans après l'introduction de la vaccination généralisée, on a observé en France une résurgence de la coqueluche. En France, en 2004 le réseau RENACOO a estimé le taux d'incidence national à 266/100 000 habitants pour les nourrissons de moins de 3 mois (Bonmarin 2006). Cette résurgence s'accompagne d'un changement de la source de transmission. Dans les pays où la couverture vaccinale est forte, la source d'infection des nourrissons sont les adultes et les adolescents, dont l'immunité a diminué en raison de l'absence de rappel ou d'immunisation naturelle. Pour ces pays, 70% des sources d'infections de nourrissons non immunisés ont plus de 18 ans (Schellekens 2005). Cependant dans les pays où la couverture vaccinale est faible les enfants restent la source d'infection pour les nourrissons.

Depuis ces dernières années de plus en plus d'épidémies de coqueluche sont rencontrées dans les hôpitaux. En cas d'épidémie en milieu hospitalier, tout le personnel hospitalier et tous les patients ayant été en contact avec un cas confirmé sont soumis à un test diagnostique (culture, PCR, test de sérologie). En cas d'épidémie les moyens de prévenir la dissémination ont un impact économique important. Tout d'abord il y a les coûts directs liés à l'épidémie, c'est-à-dire les traitements antibiotiques, les tests pour détecter la maladie, et les heures de travail. A cela s'ajoute les coûts indirects qui sont les jours de repos pour le personnel médical et les jours de repos pour les parents dont les enfants sont hospitalisés (Calugar 2006; O'Brien 2005; Pichichero 1997; Ward 2005).

Pour prévenir ces épidémies, l'option qui s'avère être la plus avantageuse du point de vue économique et médical est la vaccination. De nombreuses études comparant le coût d'une épidémie dans un hôpital et le coût de la vaccination du personnel médical ont montré que les bénéfices dus à la vaccination étaient considérables. Dans une étude dans un établissement avec un personnel médical composé de 1000 employés, il a été estimé un coût sur 10 ans de \$ 388 039 dû aux infections par *Bordetella pertussis*, alors qu'avec un programme de vaccination, ce coût diminuerait à \$ 212 959. Par ailleurs une épidémie dans un hôpital aux Etats Unis avec 17 cas symptomatiques et 307 contacts a coûté \$ 81 382 (Calugar 2006, détails en Annexes), et une autre épidémie dans le Monroe country avec 107 cas a coûté \$ 381 052 (Pichichero 1997). Finalement, une étude prédictive sur 10 ans (2001-2010) aux Etats Unis a montré que le fait de vacciner tous les jeunes entre 10-19 ans avec un rappel pourrait prévenir 0.4-1.8 millions de cas de coqueluche, soit un bénéfice de \$ 0.3-1.6 milliards (Hay 2005).

En 2006 des nouvelles recommandations vaccinales françaises concernant la coqueluche sont parues. Elles stipulent la vaccination de tout le personnel de santé étant en contact avec des nourrissons âgés de moins de 6 mois, (service de pédiatrie, de maternité et de néonatalogie). Cette vaccination est recommandée à l'occasion d'un rappel dTP en utilisant un vaccin à quatre valences (dTCaPolio). Selon les recommandations du CSHPF, le délai par rapport à la vaccination dTP précédente d'un adulte peut être réduit de 10 à 2 ans (InVS

2006). Dans d'autres pays les recommandations sont différentes, par exemple en Autriche, on recommande une vaccination de tous les adultes tous les 10 ans (Heininger 2006).

Lors d'un acte de vaccination non obligatoire, ce qui est le cas de la coqueluche, l'employeur prend en charge le coût des vaccinations dès lors qu'elles ont un lien direct avec l'exposition professionnelle. Avant l'acte de vaccination non obligatoire, le médecin doit informer le salarié sur tous les risques possibles et les effets secondaires de la vaccination, après quoi l'employé a le choix d'accepter ou non la vaccination. De plus avant la vaccination le médecin doit vérifier si il n'y a pas de contre indications dans le cadre de l'employé à vacciner (Saux 1998).

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les objectifs proposés sont:

- évaluer l'application par le médecin du travail des recommandations vaccinales de l'adulte contre la coqueluche
- Identifier les raisons pour lesquelles le médecin du travail effectue ou non l'acte de vaccination

3. PLAN EXPÉRIMENTAL

3.1. Population (cf. Append VI)

- Tous les hôpitaux de court et de moyen séjour de Paris
- Les cliniques ayant un service de maternité

3.2. Type d'enquête

Étude transversale recueillant les données à travers d'un questionnaire rempli par interview avec le responsable du service de Médecine du Travail de l'établissement.

3.3. Recrutement des centres

Le responsable du service de Médecine du Travail de chaque établissement sera contacté par téléphone afin de demander un rendez-vous pour l'entretien. En cas d'impossibilité de rendez-vous, l'envoi du questionnaire par voie électronique leur sera proposé.

3.4. Recueil des données

Le recueil sera fait par le chargé d'étude qui complétera lui-même le questionnaire pendant l'entretien avec le responsable du service de Médecine du

Travail. Les données des questionnaires seront saisies grâce au logiciel EPIDATA version 3.0 de traduction française par un opérateur de saisie.

3.5. Analyse des résultats

L'analyse des données sera réalisée à l'aide du logiciel R (www.r-project.org).

L'ensemble des variables du questionnaire de l'étude sera analysé. Les données manquantes seront signalées.

Les variables qualitatives seront comparées selon le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher si ce premier ne s'applique pas. Les variables quantitatives seront comparées par le test de Wilcoxon. Un risque de première espèce de 5% sera choisi pour la réalisation de ces tests statistiques.

La recherche des facteurs de risque de la non application des recommandations vaccinales sera réalisée dans un premier temps par une analyse univariée. Une régression logistique sera ensuite été réalisée : les variables associées à la variable d'intérêt seront sélectionnées selon une procédure pas à pas descendant.

4. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES

4.1. Cadre réglementaire de l'étude

L'étude sera conduite conformément à la Loi informatique et libertés du 6 Janvier 1978 modifiée par la loi du 1er Juillet 1994 et complétée par un décret d'application le 9 Mai 1995.

4.2. Obligations légales

Cette étude est réalisée par le réseau Sentinelles qui a obtenu l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (avis n°471393, septembre 1996).

4.3. Protection des données personnelles

Aucune donnée nominative, directement ou indirectement nominative, ne sera transmise à quiconque. Seules des données anonymes et résumées seront communiquées dans le cadre de l'analyse statistique.

4.4. Délégation des tâches par l'investigateur

L'investigateur s'assurera d'une mise à jour régulière du personnel auquel il a délégué une tâche dans la conduite de l'étude. Il s'assurera que toutes les personnes participant à l'étude auront un accès à l'ensemble des informations nécessaires concernant les amendements et le protocole.

4.5. Arrêt prématuré de l'étude

L'Inserm ou l'investigateur pourront interrompre l'étude à tout moment. Cette interruption devra avoir lieu si possible après concertation mutuelle. Si l'étude était prématurément interrompue, tout le matériel ayant trait à l'étude (cahiers d'observation remplis, partiellement remplis ou vierges) devra être retourné au réseau Sentinelles (Inserm unité 707), comme si l'étude avait été menée à terme.

5. MONITORAGE ET CONTRÔLE DES DONNEES

Le monitoring sera effectué par l'unité 707 de l'Inserm selon la procédure en vigueur et signée par le moniteur de la recherche clinique. Les procédures de monitoring et d'audit élaborées par l'unité 707 de l'Inserm seront suivies.

6. UTILISATION DES RESULTATS DE L'ETUDE

Toutes les informations relatives au fonctionnement du réseau Sentinelles, ou les données scientifiques fournies par l'Inserm et non encore publiées, sont confidentielles et demeurent la propriété de l'Inserm. L'investigateur s'engage à n'utiliser ces informations que pour la conduite de l'étude et pour aucun autre motif sauf accord préalable écrit du responsable du réseau Sentinelles. Les questionnaires remplis dans le cadre de l'étude sont la propriété à part entière de l'Inserm.

Les résultats de l'étude, pourront faire l'objet de publications dans des journaux scientifiques ou de présentations lors de réunions scientifiques. Pour toute publication rédigée par le réseau Sentinelles, le réseau Sentinelles se réserve le droit de sélectionner les personnes qui seront désignées comme auteurs et en tant que tels rédigeront le document. Le rapport final (et éventuellement la base de données anonymisée) sera mis en ligne, après que le travail ait été publié dans des revues médicales et/ou scientifiques, sur le site du réseau à l'adresse suivante www.sentiweb.org et son accès sera libre de tous droits.

7. BIBLIOGRAPHIE

- Bassinat, L.; Matrat, M.; Njamkepo, E.; Aberrane, S.; Housset, B. & Guiso, N. (2004), Nosocomial pertussis outbreak among adult patients and healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* **25**, 995-997.
- Calugar, A.; Ortega-Sánchez, I. R.; Tiwari, T.; Oakes, L.; Jahre, J. A. & Murphy, T. V. (2006), Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clin Infect Dis* **42**, 981-988.
- Floret, D ; Bonmarin, I ; Deutsch, P ; Guiso, N ; Morer, I (2006), Rapport du conseil supérieur d'hygiène publique de France - Relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche (séance du 22 septembre).
- Hay, J. W. & Ward, J. I. (2005), Economic considerations for pertussis booster vaccination in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* **24**, S127-S133.
- Heininger, U. & Cherry, J. D. (2006), Pertussis immunisation in adolescents and adults--Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations. *Expert Opin Biol Ther* **6**, 685-697.
- Invs (2006), BEH n°29-30/2006: calendrier vaccinal 2006.
- Bonmarin, I. *et al* (2006). Renacoq surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2004. BEH n°17/2006.
- Lee, G. M.; Lebaron, C.; Murphy, T. V.; Lett, S.; Schauer, S. & Lieu, T. A. (2005). Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics* **115**, 1675-1684.
- O'Brien, J. A. & Caro, J. J. (2005). Hospitalization for pertussis: profiles and case costs by age. *BMC Infect Dis* **5**, 57.
- Pichichero, M. E. & Treanor, J. (1997). Economic impact of pertussis. *Arch Pediatr Adolesc Med* **151**, 35-40.
- Saux, D. M. (1998) Lettre circulaire relative à la pratique des vaccinations en milieu de travail par les médecins du travail Paris, le 26 avril 1998 - Réf. MS/EG n° 0097.
- Schellekens, J.; von König, C. W. & Gardner, P. (2005). Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J* **24**(5 Suppl), S19-S24.
- Ward, A.; Caro, J.; Bassinet, L.; Housset, B.; O'Brien, J. A. & Guiso, N. (2005). Health and economic consequences of an outbreak of pertussis among healthcare workers in a hospital in France. *Infect Control Hosp Epidemiol* **26**, 288-292.

8. ANNEXES

8.1. Calendrier vaccinal 2006 (BEH 29-30/2006)

1. Nouvelles recommandations :

La primo vaccination à 2, 3 et 4 mois et le rappel à 16-18 mois sont pratiqués avec le vaccin acellulaire, le vaccin à germes entiers n'étant plus disponible en France. Compte tenu de la recrudescence de cas de coqueluche observée chez de très jeunes nourrissons contaminés par des adolescents ou de jeunes adultes, un rappel est recommandé, depuis 1998, entre l'âge de 11 et 13 ans et doit être pratiqué avec un vaccin coquelucheux acellulaire, en même temps que le troisième rappel diphtérie, tétanos et poliomyélite.

La vaccination contre la coqueluche est également recommandée pour certains professionnels (Cf. risques professionnels) et dans certaines circonstances (Cf. recommandations particulières).

2. Risques professionnels:

Professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccins coquelucheux, c'est-à-dire personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois. Pour les étudiants des filières médicales ou paramédicales, il est recommandé de pratiquer cette vaccination à l'occasion d'un rappel dTP en utilisant un vaccin à quatre valences (dTCa Polio). En cas de survenue d'un ou plusieurs cas de coqueluche, et en l'absence de vaccin coquelucheux simple, le délai entre la vaccination dTP précédente d'un adulte répondant aux indications du vaccin coquelucheux acellulaire selon les recommandations du CSHPF, peut être réduit de 10 à 2 ans²³.

3. Recommandations particulières

Ciblée vers les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir.

Elle est également recommandée à l'occasion d'une grossesse, pour les membres du foyer (enfant qui n'est pas à jour pour cette vaccination, adulte qui n'a pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années), selon les modalités suivantes :

- père et enfants : durant la grossesse de la mère ;
- mère : le plus tôt possible après l'accouchement.

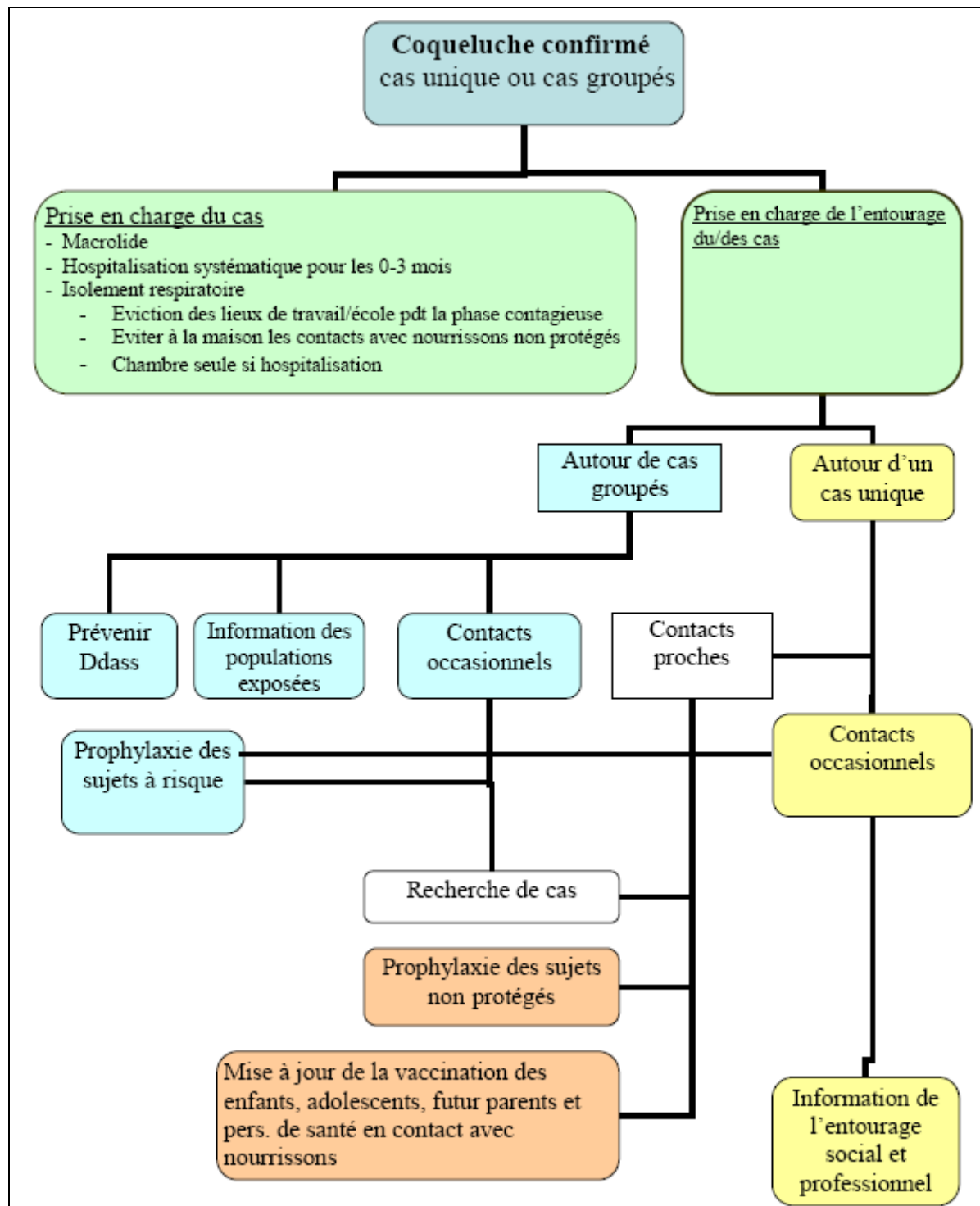
Lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de coqueluche, il est recommandé de vacciner un adulte répondant aux indications du vaccin coquelucheux acellulaire avec un vaccin dTCaPolio, même s'il a reçu un vaccin contre la diphtérie et le tétanos, un vaccin contre le tétanos et la poliomyélite ou un vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite depuis moins de dix ans, et de réduire ainsi, dans ce cas, le délai de 10 ans à seulement 2 ans entre deux rappels.

http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.pdf

8.2. Caractéristiques des vaccins disponibles en pharmacie en France

Vaccin	Composants	Prix	Laboratoire
BOOSTRIXTETRA® (adultes)	Anatoxine diphtérique purifiée ; Anatoxine tétanique purifiée ; Antigènes coquelucheux ; Virus poliomyélitiques inactivés de type 1, 2 et 3	28 €	GlaxoSmithKline
INFANRIX QUINTA® (enfants)	Polyoside Haemophilus influenzae type b conjugué à la protéine tétanique ; Anatoxine tétanique purifiée ; Anatoxine diphtérique purifiée ; Antigènes coquelucheux ; Virus poliomyélitiques inactivés de type 1, 2 et 3	28 €	GlaxoSmithKline
INFANRIX TETRA® (enfants)	Anatoxine tétanique purifiée ; Anatoxine diphtérique purifiée ; Antigènes coquelucheux ; Virus poliomyélitiques inactivés de type 1, 2 et 3	15 €	GlaxoSmithKline
PENTAVAC® (enfants)	Polyoside Haemophilus influenzae type b conjugué à la protéine tétanique ; Anatoxine tétanique purifiée ; Anatoxine diphtérique purifiée ; Antigènes coquelucheux ; Virus poliomyélitiques inactivés de type 1, 2 et 3	28 €	Laboratoire Sanofi Pasteur MSD SNC
REPEVAX® (adultes)	Anatoxine diphtérique purifiée ; Anatoxine tétanique purifiée ; Antigènes coquelucheux ; Virus poliomyélitiques inactivés de type 1, 2 et 3	28 €	Laboratoire Sanofi Pasteur MSD SNC
TETRAVAC-ACCELLULAIRE® (enfants)	Anatoxine diphtérique purifiée ; Anatoxine tétanique purifiée ; Antigènes coquelucheux ; Virus poliomyélitiques inactivés de type 1, 2 et 3	15 €	Laboratoire Sanofi Pasteur MSD SNC

8.3. Résumé des actions à entreprendre en cas de cas groupé ou unique de coqueluche



http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/r_mt_220906_catcoqueluche.pdf

8.4. Exemple d'une épidémie coût détaillé

Epidémie en septembre 2003 dans un hôpital (lits adultes et lits pédiatriques) aux Etats Unis avec 17 cas de personnel médical et 307 contacts (Calugar *et al* 2006).

Coûts directs et indirects (en US \$) pour l'hôpital dans le cas d'une épidémie de coqueluche

Type de coût et d'activité	Moyens utilisés	N° d'unités utilisées	Coût d'une unité	Total
Coûts directs				
Test moléculaire en laboratoire	Tests PCR	82	286\$	21 976\$
Test de culture en laboratoire	Tests de cultures ^a	102	17\$	1735\$
Traitement et prophylaxie	Azithromycine	324	35\$	11 162\$
Activités additionnelles	Heures de travaux	725	11\$-24\$	28 670\$
Informations	Lettres	808	0.6\$-4\$	527\$
Sous total des coûts direct				63 670\$
Coûts indirects				
Jours d'arrêt maladie ^b	Heures d'absence	560	20\$	11 200\$
Total des coûts direct et indirects				74 870\$

a : tests de culture à partir de l'aspiration nasopharyngée

b : un total de 17 personnels de santé ont été mis en arrêt maladie

Coûts directs et indirects (en US \$) pour le personnel de santé dans le cas d'une épidémie de coqueluche

Type de coût et d'activité	N° de personnel de santé ayant rapporté l'activité	Coûts		
		Echelle	Moyenne	Total
Coûts directs				
Visite médicale	4	20\$-405\$	116\$	465\$
Hospitalisation	1		4000\$	4000\$
Médicaments avec prescription	4	10\$-80\$	37\$	146\$
Médicaments sans prescription	5	8\$-30\$	14\$	68\$
Sous total des coûts directs				4679\$
Coûts indirects				
Soins médicaux	16		2 h	620\$ (31 h)
Travail ^a	11		25 h	1100\$ (272 h)
Activités non payés	4		18 h	NA (72 h)
Sous total des coûts indirects				1730\$ (375 \$)
Total des coûts directs et indirects				6409\$

a : Nombre d'heures manquées et non compensées