

Modélisation de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona

En France, la vaccination contre la varicelle avec un vaccin monovalent est recommandée de manière restrictive à des groupes de sujets à risque ou leur entourage. Ainsi, depuis 2004, la vaccination est recommandée aux sujets non protégés dans certaines situations : chez l'adulte en post-exposition, chez certains professionnels (professionnels de santé, professionnels en contact avec la petite enfance) ou pour des raisons médicales (personnes en contact étroit avec des personnes immunodéprimées, enfants candidats à une greffe d'organe solide). Plus récemment, en 2007, la recommandation de vaccination a été élargie aux adolescents de 12-18 ans, et aux femmes en âge de procréer n'ayant pas d'antécédent de varicelle.

La disponibilité prochaine, en France, d'un vaccin combiné quadrivalent contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle a relancé le débat sur la vaccination généralisée contre la varicelle du nourrisson, débat déjà initié en France en 2004 lors de la mise sur le marché du vaccin monovalent. La question à la clé est de prévoir si la réduction de l'incidence de la maladie que permettrait une telle vaccination s'accompagnerait d'un déplacement de l'âge des cas. Une telle situation a été décrite, aux États-Unis et au Canada notamment, par plusieurs modèles mathématiques pour des couvertures vaccinales inférieures à 90 %. Ces mêmes modèles prévoyaient également une augmentation transitoire du nombre de zona dans les années qui suivent la mise en place de la vaccination généralisée des nourrissons. Ce déplacement de l'âge des cas se traduirait par une augmentation du nombre de formes sévères chez les adultes et des cas de varicelle chez la femme enceinte.

En France, on estime le nombre de cas de varicelle à environ 700 000 par an, conduisant à près de 3 500 hospitalisations et 15-25 décès, la majorité des décès survenant après l'âge de 15 ans. La varicelle est une maladie virale très contagieuse, due à un herpès virus (Varicelle-Zoster Virus ou VZV) qui persiste après l'infection à l'intérieur des ganglions nerveux pour potentiellement se réactiver après quelques années, provoquant un zona. La varicelle, bien que le plus souvent bénigne, peut provoquer des complications dont la fréquence de survenue augmente avec l'âge.

Les sujets à risque de forme grave sont également le nouveau-né et le sujet immunodéprimé et il existe aussi un risque de foetopathie et de varicelle néonatale quand une femme enceinte est infectée.

MODÉLISER L'IMPACT DE LA VACCINATION GÉNÉRALISÉE : UN OUTIL D'AIDE À LA DÉCISION

Compte-tenu de la situation épidémiologique concernant la varicelle et le zona en France, quel serait l'impact d'une généralisation de la vaccination contre la varicelle aux nourrissons ? La réponse à cette question est nécessaire à la décision d'introduction du vaccin dans le calendrier. Pour y répondre, l'InVS a travaillé avec son homologue britannique, le HPA (Health Protection Agency), sur un modèle mathématique permettant d'estimer l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de ces deux pathologies. Ce modèle, développé par le HPA, a repris les données démographiques et épidémiologiques françaises. Des hypothèses concernant la force d'infection du virus lui-même et les contacts au sein de la population ont été faites et validées par la reproduction par le modèle de l'épidémiologie de la varicelle et du zona observée aujourd'hui dans notre pays. Par la suite, le modèle a testé plusieurs stratégies (vaccination des nourrissons associée ou non à celle des adolescents) et différentes couvertures vaccinales en prenant en compte des hypothèses concernant les capacités du vaccin à réduire l'infection et la contagiosité.

UNE BAISSÉ DE L'INCIDENCE QUI S'ACCOMPAGNE D'UN DÉPLACEMENT DES CAS VERS L'ÂGE ADULTE...

Le modèle montre qu'une vaccination des nourrissons entraînerait une baisse de l'incidence de la varicelle d'autant plus importante que la couverture vaccinale augmente. Cette baisse survient après une oscillation de l'incidence pendant plusieurs années après l'introduction du vaccin. Elle s'accompagnerait également d'un déplacement de l'âge des cas, avec une augmentation du nombre de cas chez l'adulte par rapport à la période sans vaccination généralisée des nourrissons. Ce déplacement serait particulièrement marqué au-delà de 24 ans : le nombre de ces cas, augmentant proportionnellement à la couverture vaccinale entre 30 % et 80 %, baisserait ensuite tout en se maintenant à un niveau supérieur à celui observé avant vaccination, y compris pour une couverture à 90 %. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature internationale, hormis le nombre de cas attendu au-delà de 24 ans avec une couverture à 90 %. Ce dernier résultat n'est pas retrouvé en Grande-Bretagne où, avec le même modèle, le nombre de cas chez les adultes est

comparable à celui observé avant la vaccination généralisée des nourrissons. Cette différence tient vraisemblablement au choix des matrices de contact et aux estimations des forces d'infection du virus.

... ET D'UN IMPACT SUR LES CAS DE ZONA

D'après le modèle, la vaccination des nourrissons s'accompagne à long terme d'une baisse du nombre de cas de zona. Cette baisse est précédée d'une augmentation transitoire d'autant plus prononcée que la couverture vaccinale et l'efficacité de la stratégie sont élevées. Cette tendance est retrouvée dans la littérature, même si l'augmentation de zona dans notre modèle est moindre que celle estimée en Grande-Bretagne.

COMPENSER LE DÉPLACEMENT DE L'ÂGE DES CAS

Pour compenser le déplacement de l'âge des cas observé suite à la généralisation de la vaccination des nourrissons, deux stratégies vaccinales ont été testées : coupler cette vaccination à une vaccination des adolescents, ou prévoir un rattrapage chez les jeunes enfants. L'association de la vaccination des adolescents à celle des nourrissons réduit partiellement l'impact du déplacement de l'âge. Cependant, le nombre de cas au-delà de 24 ans reste élevé car, selon la couverture vaccinale des nourrissons, 20 % à 80 % des cas sont liés à des échecs vaccinaux secondaires (perte de protection conférée par le vaccin).

L'ajout d'un rattrapage des enfants entre 2 et 10 ans n'influe pas le nombre total de cas attendu au moment où l'incidence se stabilise, mais modifie la dynamique de la maladie avant que cet équilibre ne s'installe. Quand la couverture vaccinale des nourrissons est élevée, ce rattrapage permet d'allonger la période entre deux épidémies, appelée "lune de miel" et réduit l'ampleur des épidémies. *A contrario*, quand la couverture est faible, il augmente l'ampleur des épidémies et retarde le moment où l'équilibre est atteint.

Le déplacement de l'âge entraîne une augmentation des cas de varicelle au cours de la grossesse pour toutes les stratégies, à l'exception de celle qui associe une vaccination de 30 % des nourrissons à un rattrapage de la vaccination des enfants entre 2 et 10 ans, ou à une vaccination des adolescents. Les nombres d'infections congénitales et néonatales augmentent en conséquence tout en restant très faibles. Le déplacement de l'âge n'entraîne pas d'augmentation du nombre global de décès au moment de l'équilibre, si on retient l'hypothèse que les varicelles liées à un échec secondaire sont bénignes. Il ne génère pas davantage d'hospitalisations, l'augmentation des hospitalisations chez l'adulte étant compensée par la diminution des hospitalisations chez l'enfant.

UN MODÈLE TRÈS SENSIBLE AU CHOIX DES MATRICES DE CONTACT ET À LA PERTE DE L'IMMUNITÉ CONFÉRÉE PAR LE VACCIN

Le modèle est très sensible au choix des matrices dont l'objectif est de reproduire les taux de contact entre les différents groupes

d'âge de la population. La matrice de référence avait été choisie pour refléter l'importance des contacts au sein des groupes de même âge. La même analyse a été réalisée avec une autre matrice basée sur l'hypothèse de taux de contacts très proches chez tous les enfants de moins de 15 ans, quel que soit l'âge des cas et des sujets contacts. Le résultat est une aggravation de la situation pour des couvertures vaccinales modérées avec une majoration du nombre des cas chez l'adulte. En revanche, pour une couverture vaccinale à 90 %, la maladie serait éliminée.

Le modèle utilisée est également très sensible à la perte de protection vaccinale. Aux États-Unis, à la suite de l'augmentation depuis le début des années 2000 de l'incidence de la varicelle liée à des échecs vaccinaux secondaires, le schéma vaccinal a été modifié pour introduire une seconde dose de vaccin. Dans le scénario de base, les paramètres utilisés pour décrire l'efficacité du vaccin sont extraits des estimations dérivées d'essais vaccinaux reposant sur un schéma vaccinal à une dose. Il est très vraisemblable que l'efficacité procurée par deux doses de vaccin par enfant sera plus élevée. Les résultats du scénario plus favorable au vaccin, pris en compte dans l'analyse de sensibilité, se rapprochent sans doute plus de ce que sera l'efficacité du vaccin selon le schéma à deux doses. Cependant, le recul reste insuffisant pour estimer le taux de perte de protection vaccinale au fil du temps après deux doses de vaccin.

LA RECOMMANDATION DES AUTORITÉS DE SANTÉ PUBLIQUE

L'effet bénéfique de la vaccination sur la baisse de l'incidence des cas de varicelle est donc à contrebalancer avec le déplacement de l'âge des cas de varicelle et l'augmentation transitoire des cas de zona. Les conséquences en termes de santé publique du déplacement de l'âge sont difficiles à évaluer. Elles sont en effet très dépendantes de la représentation des contacts entre les individus et du taux de perte de protection vaccinale choisi dans le modèle. Les données disponibles à ce jour ne permettent pas de réduire l'incertitude concernant ces paramètres. Par ailleurs, l'évaluation de l'impact de la varicelle chez la femme enceinte est à considérer avec prudence, de par l'insuffisance de données concernant les infections congénitales et néonatales, et le nombre d'interruption de grossesse lié à une infection varicelleuse. Cette évaluation ne prend également pas en compte, par exemple, l'angoisse qu'une infection peut générer pendant cette période.

Ces travaux ont été pris en considération par les autorités de santé publique qui n'ont pas recommandé, dans le calendrier vaccinal 2007, la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de 12 mois. En revanche, les autorités sanitaires ont recommandé la vaccination des adolescents et des femmes en âge de procréer sans antécédent de varicelle.

L'expérience américaine de vaccination nous permettra d'adapter les paramètres vaccinaux dans les modèles mathématiques. Ceux-ci sont toujours en évolution et leur amélioration, tout comme l'utilisation du vaccin dans notre pays, même s'il n'est pas recommandé, nous amènera à reconduire cette étude et à revoir le cas échéant nos conclusions.

Télécharger le rapport entier : Bonmarin I, Santa-Olalla P, Levy-Bruhl D, Bernillon P. Modélisation de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice. Août 2008, 20p. Disponible sur : www.invs.sante.fr