

# La modélisation mathématique : un outil d'aide à la décision en situation d'incertitude

Synthèse réalisée à l'occasion du développement à l'Institut de veille sanitaire de trois projets concernant la modélisation de l'impact des vaccinations contre la varicelle, le cancer du col de l'utérus et les infections à rotavirus

Maladies  
infectieuses

## INTRODUCTION

Les vaccins contre la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche visaient lors de leur introduction dans le calendrier vaccinal, à prévenir plusieurs centaines de décès par an, contre quelques dizaines pour la plupart des vaccins aujourd'hui mis sur le marché dans les pays industrialisés.

Les besoins de santé publique auxquels ils répondent sont donc moins clairs, tandis que leurs coûts augmentent, en raison des investissements en recherche et en développement dont ils ont fait l'objet et des exigences croissantes à leur égard en termes de sécurité. Décider d'intégrer ou non un nouveau vaccin à un programme de vaccination devient donc de plus en plus difficile.

Cette décision résulte d'un processus d'expertise que chaque pays doit engager, dès qu'un nouveau vaccin reçoit une autorisation de mise sur le marché par les autorités compétentes (en France, l'Afssaps pour Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et en Europe, l'EMA pour European Medicines Agency). Il est mené en France sous l'égide du Comité technique des vaccinations (CTV), et implique différents partenaires, dont l'Institut de veille sanitaire (InVS).

L'ensemble des disciplines de la vaccinologie (en particulier l'immunologie, l'épidémiologie, la sociologie et l'économie) y sont convoquées, pour soulever les bénéfices et les coûts de telle ou telle stratégie de vaccination.

Dans ce contexte, la modélisation mathématique se positionne comme un outil précieux d'aide à la décision, auquel le recours est de plus en plus fréquent.

Dans quelles situations utilise-t-on les modèles mathématiques ? En quoi consistent-ils ? Qu'apportent-ils à la décision en matière de stratégie vaccinale ? Quelles en sont les limites ?

Telles sont les questions discutées dans cette synthèse, en prenant pour exemple trois modèles mathématiques développés à l'initiative de l'InVS, dans le contexte de la mise sur le marché de trois types de vaccins contre la varicelle, le cancer du col de l'utérus et les infections à rotavirus.

## UNE APPROCHE PLURIDISCIPLINAIRE

**"Les modèles mathématiques permettent de scénariser et de tester virtuellement l'impact de stratégies d'intervention de santé publique, en particulier la vaccination."**

*Daniel Lévy-Bruhl, Département des maladies infectieuses, InVS*

En 1760, le mathématicien Daniel Bernoulli élaborait déjà des calculs de probabilité, lui permettant de conclure que l'intérêt collectif de l'inoculation de la variole (ou variolisation) était "géométriquement vrai".

Ce n'est toutefois qu'au début du XX<sup>e</sup> siècle, avec le principe d'action de masse, que se constituèrent les fondements des modèles mathématiques tels qu'ils sont utilisés aujourd'hui en épidémiologie. Selon ce principe, la diffusion d'un agent infectieux dans une population donnée dépend de la proportion de personnes infectées et de personnes susceptibles de l'être car non immunisées (par la maladie ou la vaccination). Elle n'est possible qu'au-delà d'une proportion "seuil" de sujets susceptibles, les personnes immunisées constituant un obstacle naturel. C'est la notion de seuil critique qui émergea à la fin des années 1920, complétant le principe d'action de masse.

Un autre paramètre détermine également la propagation des épidémies. Il s'agit de  $R_0$ , correspondant au nombre de cas induit par un sujet contagieux dans une population d'individus totalement susceptibles.  $R_0$  dépend donc des caractéristiques intrinsèques à l'agent infectieux (sa transmissibilité), mais également des caractéristiques de la population dans laquelle il se propage. La répartition par âge, le degré de scolarisation, les comportements individuels sont autant de facteurs influant sur les "taux de contacts" entre personnes contagieuses et personnes susceptibles, et donc sur la valeur du paramètre  $R_0$ . Dans une population où seule une fraction  $S$  de la population est susceptible, le nombre de cas secondaires induits par un cas est réduit d'autant et le paramètre  $R_0$  est alors remplacé par le paramètre  $R$ , égal à  $R_0 \times S$ .

C'est la valeur du paramètre  $R$  que les mesures de contrôle des maladies infectieuses visent à diminuer afin de ralentir, voire d'interrompre la transmission de l'agent infectieux.

Si les mesures de quarantaine visent empiriquement à réduire  $R_0$  en limitant les contacts entre les personnes contagieuses et les personnes susceptibles, la vaccination agit sur  $R$ , en réduisant la fraction  $S$  dans la population.

Si les mesures de contrôle permettent à  $R$  de devenir inférieur à 1, chaque cas génère en moyenne moins d'un nouveau cas et le nombre de cas diminue constamment jusqu'à l'extinction de la maladie. Ainsi, en vaccinant une proportion critique de la population, il devient possible de contrôler la circulation d'un agent infectieux, ou même de l'interrompre. C'est le concept d'immunité de groupe (ou "herd immunity"), dont s'inspirèrent les stratégies d'élimination d'une maladie par la vaccination, et qui a permis l'éradication de la variole.

Aujourd'hui, le contrôle des maladies infectieuses repose sur des stratégies de plus en plus élaborées pouvant combiner plusieurs moyens de prévention et ciblant, parfois de manière très spécifique, des sous-groupes de la population en fonction de l'âge ou du risque d'exposition à la maladie (par exemple lié à une activité professionnelle ou à un comportement).

D'où le recours aux modèles mathématiques qui permettent de simuler la transmission d'une maladie dans une population, selon une approche pluridisciplinaire, intégrant l'ensemble des facteurs influençant les valeurs de  $R_0$  et de  $S$ , dans une population donnée. On peut ainsi évaluer, virtuellement, l'intérêt de différentes stratégies de prévention, afin d'orienter le plus précisément possible la réponse à un problème de santé publique.

#### COMMENT CONSTRUIT-ON UN MODÈLE MATHÉMATIQUE ?

La première phase de la construction d'un modèle mathématique consiste à reproduire, sous forme d'équations, la transmission de la maladie dans une population donnée à partir des caractéristiques de la maladie (durée d'incubation, période de contagiosité, modes de transmission...), et des caractéristiques sociodémographiques de la population, déterminant pour chaque tranche d'âge les taux de contact entre personnes infectées et personnes susceptibles.

La seconde phase consiste à calibrer le modèle. On y intègre des données correspondant à la situation actuelle telle qu'objectivée par la surveillance épidémiologique, de manière à valider les résultats qu'il génère.

Si ces résultats coïncident avec ceux des données de surveillance, on peut alors utiliser le modèle pour faire des prédictions. On peut par exemple évaluer l'impact de différentes stratégies d'intervention. Dans le cas de la vaccination, il est nécessaire d'intégrer des paramètres liés au vaccin (efficacité, durée de protection...), ainsi qu'au programme de vaccination (populations ciblées, couvertures vaccinales...). Outre l'impact sanitaire (nombre de cas évités), les modèles sont aussi utilisés pour estimer l'impact économique des interventions en comparant le coût de la prise en charge de la maladie (avant et après intervention) à celui de la mise en œuvre de l'intervention.

Les modèles permettent enfin d'optimiser l'utilisation des données existantes : ils fournissent une représentation virtuelle mettant en évidence des zones pour lesquelles les données sont manquantes. Une fois recueillies, ces données seront intégrées au modèle, de manière à optimiser sa capacité prédictive.

## L'INVS, ENTRE MODÉLISATEURS ET PROFESSIONNELS DE SANTÉ PUBLIQUE

Trois modélisations ont récemment été développées à l'initiative de l'InVS, afin d'étayer la décision en matière de stratégie vaccinale pour trois types de vaccins (contre la varicelle, contre le cancer du col de l'utérus et contre les infections à rotavirus).

Grâce à son réseau de partenaires incluant des instituts de recherche et des agences gouvernementales françaises et internationales, l'InVS a pu utiliser les expertises déjà détenues à l'extérieur pour la réalisation de ces travaux.

### Prédire l'impact de la vaccination du nourrisson contre la varicelle en France

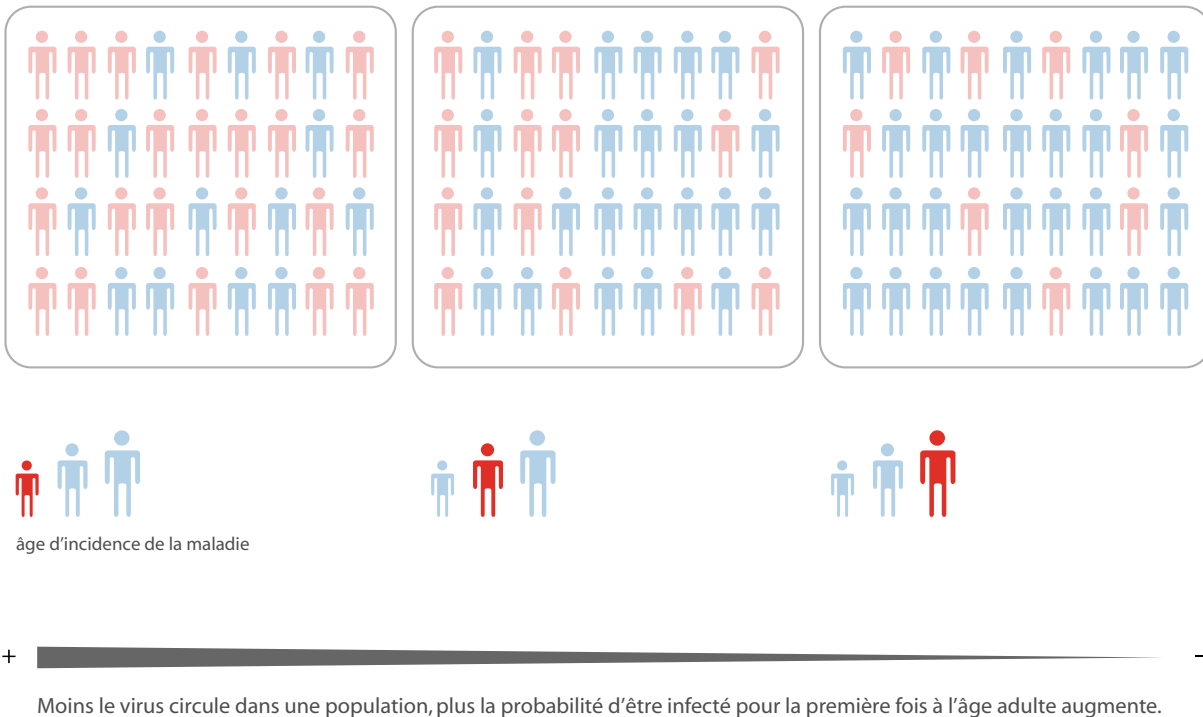
La prochaine mise sur le marché d'une nouvelle combinaison vaccinale associant le vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons (RRO) avec le vaccin varicelle rend envisageable la vaccination du nourrisson contre la varicelle. La modélisation a permis d'évaluer l'impact d'une telle vaccination sur la circulation du virus de la varicelle dans la population.

**"Les bénéfices de la vaccination contre la varicelle doivent être soupesés au regard du risque d'augmentation du nombre de cas chez l'adulte."**

*Isabelle Bonmarin, Département des maladies infectieuses, InVS*

La vaccination généralisée de l'enfant contre certaines maladies infantiles peut générer un déplacement de l'âge des cas de la maladie vers l'âge adulte, alors que le risque de complications graves et de décès à cet âge est plus élevé que chez l'enfant.

Ce phénomène, observé en France avec la vaccination contre la rougeole, résulte d'une couverture vaccinale insuffisante qui réduit la circulation du virus, sans pour autant l'éliminer. Le virus devenant de plus en plus rare, la probabilité de le rencontrer dans l'enfance devient faible et les sujets non vaccinés finissent par le rencontrer, mais à un âge plus avancé. Pour limiter ce déplacement, une couverture vaccinale du nourrisson suffisamment élevée doit être atteinte.



Le travail de modélisation effectué pour appréhender ce problème a été permis grâce à une collaboration entre l'InVS et son homologue britannique, la Health Protection Agency (HPA). Un modèle mathématique, déjà utilisé pour l'élaboration de stratégies vaccinales contre la varicelle au Canada, en Australie et en Grande-Bretagne, a été modifié de manière à tenir compte des spécificités de la situation française.

Les "matrices de contact" ont notamment été adaptées, afin de prendre en compte une intégration des enfants à la vie collective (crèche, école, etc.) plus précoce qu'en Grande-Bretagne. Des prédictions ont par ailleurs été réalisées testant des taux de couverture vaccinale inférieurs à ceux testés pour les autres pays. Une enquête d'intention pratiquée auprès des médecins généralistes et pédiatres français suggère en effet que, même si la vaccination contre la varicelle était recommandée pour le nourrisson et le vaccin remboursé, la couverture vaccinale n'excéderait pas 70%. L'impact de la vaccination du nourrisson contre la varicelle a donc été évalué pour des couvertures vaccinales comprises entre 30% et 90%, sur la base de ces prévisions.

**"Pour la réalisation de ces modèles, l'InVS a servi d'interface entre le métier de modélisateur et les métiers de santé publique."**

*Daniel Lévy-Bruhl, Département des maladies infectieuses, InVS*

### Quel rôle pour la vaccination dans la prévention du cancer du col de l'utérus ?

Avec la mise sur le marché d'un nouveau vaccin contre le cancer du col de l'utérus (15<sup>e</sup> cause de cancer chez la femme en France), il était important de déterminer la place à accorder à la vaccination par rapport au dépistage de la maladie.

Ce dépistage, s'il est organisé de manière à suivre l'ensemble de la population féminine durant la période d'activité sexuelle, est reconnu comme une stratégie particulièrement coûteuse, recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Centre international de recherche contre le cancer (Circ) et l'Union européenne (UE). Actuellement, 7 des 27 pays de l'UE ont mis en place au niveau national un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. En France, ce sont essentiellement les femmes suivies par un gynécologue qui en bénéficient.

En ciblant les papillomavirus (HPV, Human Papilloma Virus) de types 16 et 18, impliqués dans environ 70 % des cas de cancer du col de l'utérus, le nouveau vaccin pourrait contribuer à cette prévention sans toutefois se substituer au dépistage.

Pour évaluer cette contribution, un groupe de travail du CTV chargé d'émettre des recommandations auprès du ministère chargé de la santé a été constitué. C'est dans ce cadre que les données relatives à la maladie (épidémiologie, aspects cliniques, surveillance), à son dépistage (sensibilité des tests, couverture atteinte, coûts) et à la vaccination (efficacité, coûts) ont été rassemblées, discutées et utilisées pour le développement d'un modèle mathématique.

#### MODÉLISATION DE LA VACCINATION CONTRE LE HPV : UTILISATION DES DONNÉES CLINIQUES

Le modèle utilisé pour évaluer l'impact de la vaccination contre le HPV reprend la structure d'un modèle préexistant. Trois phases de la maladie sont considérées : l'infection par le virus HPV, l'apparition des lésions précancéreuses et le développement du cancer, dont on peut ainsi déduire un nombre de cas de cancers et de décès en l'absence de prévention.

Quatre stratégies ont ensuite été évaluées :

- le dépistage individuel seul (situation actuelle de référence) ;
- le dépistage individuel associé à la vaccination des filles à partir de l'âge de 14 ans ;
- l'organisation du dépistage au niveau national ;
- l'organisation du dépistage associé à la vaccination.

### La vaccination contre les rotavirus est-elle coût-efficace ?

Malgré leur bénéfice attendu pour la prévention des diarrhées aiguës chez l'enfant, les nouveaux vaccins contre les rotavirus ont un coût très supérieur à celui des autres vaccinations infantiles (de l'ordre de 30 € pour les deux doses de vaccin ROR contre 100 à 150 € pour les deux ou trois doses de vaccin contre les rotavirus).

Quel serait le rapport entre le coût et le bénéfice de la vaccination du nourrisson contre les rotavirus en France ? Pour répondre à cette question, une collaboration a été initiée entre le Centre hospitalier de Tourcoing, le Laboratoire de recherches économiques et sociales (CNRS URA 362), le Centre hospitalier régional universitaire de Tours et l'InVS.

Le modèle utilisé a consisté à suivre virtuellement une cohorte de 750 000 enfants (moyenne du nombre annuel de naissances en France entre 1997 et 2001) durant les trois premières années de vie, de manière à évaluer l'impact sanitaire de la vaccination, mais aussi son impact économique.

Différents paramètres ont été évalués, en particulier les Qaly (Quality adjusted years life) gagnés, mesurant les décès évités

ainsi que le retentissement de la maladie sur la qualité de vie des enfants atteints et de leurs parents (angoisse, arrêts de travail, temps consacré aux consultations médicales...).

## DE LA MODÉLISATION À LA DÉCISION

**"Le recours à la modélisation est de plus en plus fréquent pour aider à la décision en santé publique. Il implique une collaboration étroite entre épidémiologistes chargés de la veille et chercheurs en biomathématiques."**

*Jean-Claude Desenclos, Directeur scientifique, InVS*

### Recueillir de nouvelles données pour réduire l'incertitude

La simulation de l'impact de la vaccination contre la varicelle en France a participé à la décision du CTV de ne pas introduire cette nouvelle vaccination dans le calendrier vaccinal du nourrisson de 2007, mais de la recommander aux adolescents et aux femmes en âge de procréer, sans antécédent de varicelle.

Avec les couvertures vaccinales attendues en France (inférieures à 90 %), la vaccination induirait un déplacement de l'âge des cas et donc une augmentation du nombre de cas chez l'adulte (et en particulier chez la femme enceinte), dont l'ampleur est difficile à prévoir. En particulier, les résultats du modèle sont sensibles à deux facteurs, pour lesquels les données sont encore incertaines : le choix des matrices de contact et la durée de l'immunité conférée par le vaccin. Il est également nécessaire de recueillir des données plus précises sur la couverture vaccinale attendue, le modèle générant des résultats variables en fonction des valeurs de ce paramètre.

Par ailleurs, des résultats préliminaires obtenus aux États-Unis suggèrent qu'un schéma de vaccination comportant deux doses dans la seconde année de vie (recommandé aux États-Unis depuis 2007) atténuerait ou préviendrait l'augmentation du nombre de cas chez l'adulte.

Les nouvelles données, issues de la surveillance épidémiologique des pays qui vaccinent largement ou portant sur l'efficacité et la durée de la protection conférée par ce nouveau schéma vaccinal, seront intégrées au modèle, afin de ré-évaluer régulièrement l'intérêt d'une recommandation de la vaccination du nourrisson contre la varicelle.

### La vaccination combinée au dépistage organisé du cancer du col de l'utérus

Dans le cas de la politique de prévention du cancer du col de l'utérus, la modélisation a permis de déterminer le rôle prioritaire du dépistage organisé pour la prévention du cancer du col de l'utérus en France, ainsi que l'impact bénéfique que pourrait avoir la vaccination des adolescentes avant l'âge du début de la vie sexuelle. Il montre aussi que la vaccination des femmes n'ayant pas encore initié leur vie sexuelle augmenterait l'impact de la vaccination, sans modifier l'analyse économique.

Prenant en compte ces résultats, le CTV a recommandé, à partir de 2007, la vaccination en France de toutes les filles à l'âge de 14 ans, ainsi qu'un rattrapage pour certaines jeunes filles et jeunes femmes jusqu'à l'âge de 23 ans. Parallèlement, le CTV recommande l'organisation et la promotion du dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

La mise en place d'une surveillance épidémiologique permettra par ailleurs de suivre l'impact de cette nouvelle politique sur l'incidence des infections à papillomavirus, leur épidémiologie (circulation des génotypes d'HPV) et les comportements vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles. Des données supplémentaires sur la tolérance, l'efficacité et la durée de la protection conférée par le vaccin seront également recueillies.

La stratégie vaccinale pourra ainsi être ajustée afin d'en optimiser les bénéfices. En particulier, l'intérêt de la vaccination des jeunes hommes sera prochainement évalué.

### **Les enjeux économiques de la vaccination contre les rotavirus**

La vaccination contre les rotavirus n'a en revanche pas été estimée coût-efficace en France.

Selon le modèle, les rotavirus seraient responsables de 182 000 épisodes de diarrhées aiguës, de 18 000 hospitalisations et de 13 décès chaque année en France, dont respectivement 89 000, 10 500 et 8 pourraient être prévenus par la vaccination, pour un coût de 138 690 €/Qaly. Cette valeur est bien supérieure aux valeurs seuils en dessous desquelles une stratégie de santé publique est généralement considérée comme coût-efficace (50 000 \$/Qaly aux US, 30 000 €/Qaly aux Pays-Bas, 20 000-30 000 £/Qaly au Royaume-Uni). Pour que cette vaccination soit coût-efficace, il faudrait que le coût du vaccin soit réduit de manière importante.

Les résultats concordent avec ceux des études menées aux États-Unis et au Royaume Uni. Cependant, d'autres pays ont conclu que la vaccination pouvait être considérée coût-efficace. Des approches méthodologiques diverses (en particulier la prise en compte du point de vue des coûts pour le système de santé ou la société dans l'analyse économique) ainsi que les variations sur l'estimation de l'incidence et de l'impact des infections à rotavirus (contribution des rotavirus dans les diarrhées aiguës, coûts pour les systèmes de santé, contribution des infections nosocomiales) expliquent ces différences. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si ces résultats sont le reflet de réelles différences entre les pays ou de biais méthodologiques. Elles viseront aussi à évaluer avec plus de précision les coûts indirects (tels que l'absentéisme professionnel) liés aux infections à rotavirus, afin d'obtenir une vision plus juste de la situation.

### **CONCLUSION**

En générant une vision simplifiée de la réalité, les modèles mathématiques permettent de clarifier les enjeux posés par des problèmes de santé publique de plus en plus complexes. Ils agissent, selon Nigel J. Gay, biomathématicien au HPA (Health Public Agency, Londres), comme une "lentille de mise au point" permettant de réduire les zones de flou dans la vision d'une situation épidémiologique initialement complexe. Leurs prédictions, par définition incertaines, doivent être réévaluées au fur et à mesure que les situations évoluent et que les connaissances s'affinent. Mais les arguments qu'ils fournissent aiguillent le processus de décision et d'expertise, tout en pointant les lacunes en matière de données. Ils sont des outils de précision permettant d'ajuster les stratégies de santé publique, afin d'en optimiser l'efficacité.

## Les modèles mathématiques auxquels l'InVS a collaboré

Bonmarin I, Santa-Olalla P, Lévy-Bruhl D. Modélisation de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona. Rapport InVS. Octobre 2008. [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

Dervaux B, Lenne X, Lévy-Bruhl D, Kudjawu Y. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal. Rapport Cresge/InVS. Mars 2007. [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

Melliez H, Lévy-Bruhl D, Boëlle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine*. 2008;26(5):706-15.

Melliez H, Lévy-Bruhl D, Boëlle Y, Yazdanpanah Y. Rapport sur l'efficacité et coût-efficacité de la vaccination contre le rotavirus en France. Rapport InVS. Janvier 2007. [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

## Pour en savoir plus

Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases in humans: Dynamics and control*. Ed. Oxford United Press. 1992.

Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *J Med Virol*. 2003;70 Suppl 1:S9-14.

Brisson M, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. *Vaccine* 2002;20(7-8):1113-25.

Calendrier vaccinal 2008. Avis du Haut conseil de la santé publique. *Bull Épidémiol Hebd*. 2008;16-7.

Comité technique des vaccinations et Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. Direction générale de la santé. 9 mars 2007.

Gay NJ. Modeling measles, mumps, and rubella: implications for the design of vaccination programs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19(8):570-3.

Gidding HF, Brisson M, Macintyre CR, Burgess MA. Modelling the impact of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus in Australia. *Aust NZJ Public Health*. 2005;29(6):544-51.

Grmek MD, Moulin AM, editors. *Les premières étapes de la vaccination. Mythe et histoire. L'aventure de la vaccination*. Ed. La Flèche: Fayard. 1996;p.41-56.

Lévy-Bruhl D, de La Roque F, Weil-Olivier C *et al*. Enquête sur les perceptions des pédiatres et des généralistes français vis-à-vis de la vaccination contre la varicelle des nourrissons. *Médecine et enfance*. 2007;(2);101-6.

Lévy-Bruhl D. La politique vaccinale. *Traité de santé publique, sous la direction de François Bourdillon, Gilles Brücker, Didier Tabuteau*. Ed. Médecine Sciences Flammarion, 2<sup>e</sup> édition. 2007;p.222-33.

Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol*. 2000;151(12):1158-71.

### Citation suggérée:

La modélisation mathématique: un outil d'aide à la décision en situation d'incertitude. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, novembre 2008, 6 p. Disponible sur: [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)