

Maladies infectieuses

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

Sommaire

1. Introduction	2
2. Revue de la littérature	3
3. Modèle français	5
3.1. Objectifs	5
3.2. Méthodologie	5
3.3. Résultats	6
3.3.1 Validation du modèle	6
3.3.2 Vaccination des nourrissons	6
3.3.3 Vaccination des nourrissons et des adolescents	6
3.3.4 Vaccination des nourrissons associée à celle des adolescents et à un rattrapage des 2-10 ans	7
3.3.5 Impact sur les infections congénitales et périnatales	7
3.3.6 Impact sur les formes sévères	7
3.3.7 Impact sur le zona	7
3.3.8 Analyse de sensibilité	7
3.4. Discussion	8
Annexe	10
Références bibliographiques	19

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

Rédacteurs

Isabelle Bonmarin, Patricia Santa-Olalla, Pascale Bernillon, Daniel Levy-Bruhl
Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire

1. Introduction

La varicelle est une maladie infantile fréquente et très contagieuse. Elle traduit la primo-infection par le virus varicelle-zona. Dans plus de 90 % des cas, elle survient chez l'enfant avant 10 ans. Elle se transmet par contact direct, par voie aérienne essentiellement à partir des sécrétions respiratoires des cas de varicelle ou du liquide vésiculaire des cas de varicelle et de zona. Bénigne le plus souvent chez l'enfant bien portant, elle peut être très sévère chez l'adulte non immunisé, l'immunodéprimé et le nouveau-né. Le zona correspond à une réactivation du virus de la varicelle latent dans les ganglions nerveux périphériques.

La vaccination contre la varicelle existe depuis les années 70. Elle a été introduite dans le calendrier vaccinal du nourrisson dans plusieurs pays, notamment aux États-Unis depuis 1995. Depuis 2003, deux nouveaux vaccins vivants atténués ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché en France. Dans son avis du 19 mars 2004, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France s'était prononcé en défaveur de la vaccination généralisée des nourrissons mais avait souhaité que cet avis soit réévalué lorsque des vaccins, combinant dans un seul produit la valence varicelle avec les valences rougeole-rubéole-oreillons, seraient disponibles.

La disponibilité prochaine de tels vaccins a conduit l'InVS à étudier l'impact de la vaccination des jeunes enfants sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona à travers un modèle mathématique. Cette vaccination devrait entraîner, si la couverture vaccinale est suffisamment élevée, à une diminution très importante de l'incidence

de la maladie. Cependant, des effets indirects défavorables, liés à l'immunité de groupe et susceptibles d'altérer de manière importante la balance bénéfices/risques, sont également attendus. Il s'agit d'une part, d'un déplacement de l'âge de la maladie vers des tranches d'âge où elle est plus sévère, d'autre part, d'une augmentation transitoire de l'incidence du zona. Ces deux phénomènes sont la conséquence de la réduction de la circulation du virus varicelle-zona induite par la vaccination. Dans le premier cas, les sujets non vaccinés ou ayant perdu leur protection vaccinale et réceptifs à l'infection vont grandir dans un environnement dans lequel le risque de rencontrer un cas de varicelle susceptible de les contaminer est faible. Cependant, si la couverture vaccinale n'est pas suffisamment élevée pour permettre l'élimination de la maladie, cette faible circulation virale persistante aura comme conséquence que ce contact contaminant finira par se faire, mais le plus souvent à un âge tardif. Or, la fréquence des complications et la létalité de la varicelle augmentent avec l'âge (si on exclut les varicelles de la première année de vie). L'incidence de la varicelle pourrait donc augmenter chez l'adulte, occasionnant de plus des formes en moyenne plus sévères. Le second phénomène est lié à l'hypothèse, étayée par plusieurs études, que les contacts avec des cas de varicelle auraient un effet protecteur contre le zona. Le mécanisme en serait la réponse immunitaire anamnétique induite par de tels contacts qui préviendrait la réactivation endogène du virus. La réduction très importante de la circulation virale par la vaccination réduirait la probabilité de survenue de cette réactivation, favorisant la survenue du zona chez les sujets ayant des antécédents de varicelle.

2. Revue de la littérature

Plusieurs équipes ont modélisé l'impact d'une vaccination contre la varicelle sur l'épidémiologie de la maladie.

Hormis le modèle stochastique de Ferguson [1], les trois autres modèles sont de type déterministique, structurés sur l'âge. Ils analysent tous l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona à l'exception du modèle d'Halloran [2] qui n'étudie pas l'effet de la vaccination sur le zona.

Les principales particularités des modèles sont les suivantes :

- Garnett et Grenfell, en 1992, [3] prennent en compte la réactivation du virus varicelleux quiescent, naturel ou vaccinal, à l'origine du zona et l'inhibition de cette réactivation par des contacts répétés avec un virus varicelleux. Ils n'ont étudié que la vaccination des enfants de 1 an. Ce modèle ne prend pas en compte les échecs vaccinaux secondaires,
- Halloran *et al.* en 1994 [4] considèrent que parmi les vaccinés, certains, en dehors des échecs vaccinaux primaires, ne seraient que partiellement protégés, leur susceptibilité, leur contagiosité et leur risque de complications restant moindre que ceux observés chez les non vaccinés. La stratégie vaccinale étudiée était les enfants à 1 an avec ou sans rattrapage à 12 ans,
- Ferguson [5] étudie l'effet du zona sur l'épidémiologie de la varicelle, une partie des cas de varicelle étant issue d'un contact avec un zona,
- Brisson *et al.* [6-12] reprennent les hypothèses ci-dessus et considèrent en plus que, parmi les sujets vaccinés, une partie deviendra totalement protégée suite à des contacts avec des cas de varicelle sans pour autant faire la maladie. L'autre partie pourra perdre au cours du temps sa protection et éventuellement faire la maladie. Les stratégies vaccinales étudiées associent la vaccination de routine des nourrissons, celle des enfants de 12 ans et des stratégies de rattrapage. En plus du nombre de cas, Brisson *et al.* ont étudié l'impact sur l'hospitalisation.

Ces modèles montrent qu'une vaccination des jeunes enfants avec une couverture élevée entraînerait une baisse du nombre de cas, suivie après environ 5 ans d'une première hausse relative de l'incidence correspondant à la fin de la période "lune de miel". Après plusieurs années d'oscillations de ce type, l'équilibre serait atteint. La mise en œuvre d'un rattrapage vaccinal initial des cohortes plus âgées serait

susceptible de réduire le nombre et l'intensité de ces pics. À l'équilibre, le nombre final de cas serait d'autant plus inférieur à celui observé en période pré-vaccinale que la couverture vaccinale serait élevée. Dans le même temps, un déplacement de l'âge se ferait d'autant plus prononcé que la couverture vaccinale est élevée et que la protection conférée par le vaccin est bonne. Les travaux les plus récents de Brisson permettent de conclure qu'à l'équilibre, le nombre total de cas et de cas sévères devraient être inférieurs à ceux observés avant la vaccination, quel que soit le niveau de couverture vaccinale atteint. Mais une couverture vaccinale d'au moins 80 % serait nécessaire pour éviter une augmentation de l'incidence des formes sévères chez l'adulte.

Le modèle de Garnett montre que la baisse globale du nombre de cas de varicelle une fois l'équilibre atteint peut s'accompagner d'une augmentation du nombre de cas de zona si les sujets vaccinés développent le zona ou si la baisse de circulation du virus s'accompagne d'une baisse de rappel de l'immunité des porteurs du virus. De même, en partant de cette dernière hypothèse et en considérant que les sujets vaccinés ne font pas de zona, le modèle de Brisson montre une augmentation transitoire du nombre de cas de zona, pendant 15 à 40 ans, d'autant plus prononcée que le programme vaccinal est efficace et que la période de protection contre le zona après un contact avec le virus est longue. Dans le scénario le plus pessimiste envisagé, cette augmentation pourrait être au pic de 30%. Ces mêmes travaux de Brisson permettent de conclure que le nombre global de journées d'hospitalisation liées à la varicelle ou au zona, prenant en compte les effets opposés de la vaccination (réduction très importante de l'incidence de la varicelle chez l'enfant, augmentation chez l'adulte de l'incidence de la varicelle et du zona), pourrait être supérieur pendant plusieurs décennies à son niveau pré-vaccinal. Une fois que les cohortes de sujets adultes infectées par le virus varicelle auront été remplacées par des cohortes de sujets vaccinés dans l'enfance, l'incidence du zona diminuera au-dessous de son niveau pré-vaccinal.

Les stratégies vaccinales ciblées sur les populations susceptibles d'adultes et d'adolescents n'auraient pas d'impact sur la circulation du virus. Il n'y aurait donc pas de déplacement de l'âge des cas de varicelle, ni d'augmentation transitoire du zona. Associée à la vaccination des nourrissons, elle permettrait de rallonger la "lune de miel" ou de réduire l'ampleur des épidémies survenant après [13].

	Modèle	Mesures	Stratégies vaccinales	Résultats principaux
Garnett, 1992	Déterministique	Incidence de la varicelle et du zona	-12 mois	- Baisse du nombre de cas de varicelle - Augmentation de l'incidence du zona si virus vaccinal peut se réactiver et/ou si baisse des rappels naturels pour renforcer la protection contre le zona
Halloran, 1994	Déterministique non linéaire, structuré par âge	Incidence et hospitalisation de la varicelle	-12 mois -12 mois + 12 ans	- Baisse du nombre de cas de varicelle - Baisse du nombre d'hospitalisations - Déplacement de l'âge
Ferguson, 1996	Stochastique	Incidence et mortalité de la varicelle	- 12 mois	- Baisse du nombre de cas de varicelle - Déplacement de l'âge, sauf si la force d'infection liée au zona est élevée
Brisson, 2002, 2003	Déterministique (Realistic-Age-Structured)	Incidence et jours d'hospitalisations liés à la varicelle et du zona	- 12 mois - 12 mois + rattrapage - 12 ans	- Baisse du nombre de cas et des journées d'hospitalisation pour varicelle - Augmentation de l'incidence du zona à court et moyen terme avec baisse à long terme

3. Modèle français

3.1 OBJECTIFS

Dans le contexte épidémiologique français, les objectifs de ce travail étaient de modéliser l'impact d'une vaccination des nourrissons selon différents niveaux de couverture vaccinale et en combinaison avec différentes options vaccinales additionnelles (campagne initiale de rattrapage des enfants de 2 à 10 ans, mise en œuvre simultanée d'une vaccination des pré-adolescents ou des adolescents). Les indicateurs d'impact retenus ont été le nombre de cas, d'hospitalisations et de décès par varicelle, le nombre de varicelles congénitales et néonatales et le nombre de cas de zona. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour prendre en compte l'incertitude importante existant sur certains paramètres.

3.2 MÉTHODOLOGIE

Le modèle utilisé est celui développé par Brisson *et al.* Il s'agit d'un modèle dynamique compartimental de type déterministe.

Les valeurs des paramètres décrivant l'histoire de la maladie et reflétant l'efficacité du vaccin sont celles utilisés par Brisson *et al.* (tableau 1). Un schéma résumant la structure du modèle figure en annexe (figure 1). L'immunité acquise après une varicelle est considérée permanente vis-à-vis de la varicelle mais temporaire vis-à-vis du zona. L'immunité antizona est relancée par un contact avec un cas de varicelle. L'immunité acquise après un zona est considérée définitive. Les sujets vaccinés peuvent ne pas répondre à la vaccination, être protégés temporairement par la vaccination (immunisés par la vaccination mais susceptibles de perdre cette protection au fil du temps) ou être partiellement protégés (bénéficiant de probabilités réduites d'être infectés et, en cas d'infection, de faire une forme sévère et de transmettre cette infection). Les sujets protégés temporairement deviennent immuns en cas de contact avec un cas de varicelle.

Les forces d'infection (probabilité pour un sujet réceptif d'être infecté par unité de temps en fonction de l'âge) sont fonction du nombre de sujets contagieux par groupe d'âge et du taux de contacts effectifs entre les différents groupes d'âge. Les forces d'infection prévacinales pour la varicelle ont été estimées à partir des données du réseau Sentinelles de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale UMR-S 707, de 1991 à 2004, selon la méthodologie proposée par Farrington [14]. Les données issues de ce réseau constitué uniquement de médecins généralistes ont été au préalable corrigées pour prendre en compte les consultations auprès des pédiatres à partir de données de la société IMS-Health pour la période 1999-2003. Cette société gère un panel de médecins généralistes et de spécialistes qui notifient les motifs de consultation et les prescriptions en fonction de l'âge des patients. Elles ont également été corrigées pour prendre en compte les cas de varicelle ne donnant pas lieu à une consultation auprès d'un médecin. Il a été estimé que 10 % des cas de moins de 14 ans, 5 % de ceux âgés entre 15 et 24 ans, 1 % de ceux âgés de 25 à 44 ans et 0,5 % de ceux âgés de 45 ans et plus ne donnaient pas lieu à une consultation. Les estimations des forces d'infection obtenues ont été comparées aux résultats d'une étude de séroprévalence des

anticorps antivarielle menée en France en population générale à partir d'un échantillon de sujets âgés de moins de 30 ans [15]. Des données complémentaires à celles publiées et fournies par la Health Protection Agency de Grande-Bretagne ont été utilisées pour estimer le taux de réactivation du zona par âge [16].

Les matrices de contact reflétant les probabilités de contacts contaminants entre les cas à la phase infectieuse et les sujets réceptifs (ou susceptibles), en fonction de l'âge de ces deux catégories de sujets, ont été établies à partir des estimations de la force d'infection par âge avant la vaccination, d'une part, d'un choix a priori de la structure de cette matrice, d'autre part. Ce choix a été fait à partir des données de la littérature concernant les matrices utilisées dans les différents travaux de modélisation de la varicelle et a pris en compte les spécificités socioculturelles françaises dont on pouvait penser qu'elles influent sur la structure de ces matrices (âge de mise en collectivité des enfants, nature des structures d'accueil collectif des enfants en fonction de l'âge, incluant les différents types d'établissements scolaires...). Les matrices retenues étaient composées de sept groupes d'âge : 0-1 an, 2-3 ans, 4-10 ans, 11-15 ans, 16-23 ans, 24-45 ans et plus de 45 ans. Une représentation graphique des deux matrices retenues est donnée en annexe (figure 2). La matrice de référence a été choisie pour refléter l'importance des contacts dans les collectivités d'enfants, entre enfants scolarisés dans le même type d'établissements (école maternelle, école primaire, collège...) et donc appartenant au même groupe d'âge. Dans l'analyse de sensibilité, une structure différence a été utilisée, basée sur l'hypothèse de taux de contacts très proches chez les enfants de moins de 15 ans, quel que soit l'âge des cas et des sujets contacts.

Le nombre de cas de varicelle survenant pendant une grossesse a été estimé à partir des résultats fournis par le modèle pour les cas survenant chez l'adulte et des taux de fécondité des femmes par année d'âge entre 15 et 49 ans, rapportés à la période de 39 semaines de grossesse. Le nombre d'infections congénitales a été calculé à partir du risque estimé dans la littérature à 0,4 % pour une infection survenant durant les 12 premières semaines de grossesse et entre 1,2 % et 2,6 % pour une infection survenant entre 13 et 20 semaines de grossesse [17,18]. Le nombre d'infections néonatales aboutissant à des formes graves a été estimé à partir des données de la littérature montrant un risque compris entre 17 % et 30 % si l'infection de la mère survient entre moins de 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement [17].

Les données de population proviennent des projections Omphale/Insee pour 2005. La population est considérée comme stable dans le temps (nombre de naissance et de décès identiques) et le nombre de naissance similaire chaque année. La population a été stratifiée en 85 cohortes d'une année d'âge, chaque cohorte gagnant une année supplémentaire à la fin de chaque année de suivi jusqu'à la fin de leur 84^e année où les derniers survivants meurent.

Les stratégies vaccinales étudiées sont les suivantes :

- vaccination des nourrissons dans la seconde année de vie ;
- vaccination des nourrissons associée à une vaccination des adolescents susceptibles à 11 ans ou 18 ans. Cette dernière vaccination est proposée aux adolescents considérés comme non

immuns, sur la base de l'histoire clinique, éventuellement après validation par un test sérologique ;

- vaccination des nourrissons et des adolescents associée à un rattrapage initial des enfants âgés de 2 à 10 ans la première année, selon une stratégie similaire à celle des adolescents.

Les couvertures vaccinales des nourrissons ont été de 30 %, 60 %, 80 % et 90 % des nourrissons susceptibles. Les couvertures vaccinales à 11 ans ou 18 ans ont été de 50 % et 80 %, et celle du rattrapage des 2-10 ans de 30 % ou 50 % des enfants susceptibles à ces âges.

Dans le scénario de base, en référence aux travaux de modélisation menés à partir des données des essais cliniques ne comprenant qu'une dose de vaccin, l'efficacité vaccinale immédiate a été considérée à 94,3 % et la perte de protection à 3,1 % par an. Il a également été considéré que 3 % des sujets vaccinés n'étaient pas immunisés mais bénéficiaient d'une protection partielle réduisant leur susceptibilité à l'infection. Sur la base des estimations de Brisson *et al.*, la durée de protection contre le zona conférée par un contact avec un cas de varicelle a été estimée à 20 ans [19] (tableau 1).

Une estimation du nombre attendu de décès et d'hospitalisations liés à la varicelle a été effectuée en appliquant la létalité et le taux d'hospitalisation estimés en France [20] au nombre moyen annuel de cas de varicelle par année d'âge produit par le modèle sur les 100 premières années suivant la vaccination. Il a été considéré que les cas de varicelle survenant après vaccination ne conduisent ni à un décès, ni à une hospitalisation. Par manque de données fiables, l'étude sur les décès et les hospitalisations liés au zona n'a pas été faite.

Des analyses de sensibilité ont été faites pour mesurer l'impact sur le modèle d'un changement de matrice et de variations des paramètres vaccinaux. Les valeurs utilisées se rapprochent des valeurs connues ou estimées d'un schéma vaccinal à deux doses.

Pour chacune des stratégies, les résultats sont exprimés en nombre de cas de varicelle et de zona par groupe d'âge au moment de l'équilibre du modèle (50 ans après le début de la vaccination) et en nombre total de cas de varicelle et de zona par an du début de la vaccination jusqu'à la période d'équilibre.

3.3 RÉSULTATS

3.3.1 Validation du modèle

Les proportions cumulées de sujets séropositifs avec l'âge obtenues à partir des données du réseau Sentinelles et ayant servi à l'estimation des forces d'infection, d'une part, des données de l'enquête de séroprévalence, d'autre part, ont été comparées. Elle montre la bonne concordance entre ces deux sources, justifiant *a posteriori* les facteurs de correction apportés aux données de surveillance épidémiologique (figure 3).

Les nombre de cas de varicelle et de zona avant la vaccination issus du modèle sont compatibles avec les données françaises disponibles, sachant que les varicelles vues par les pédiatres et les zonas vus par les dermatologues ne sont pas pris en compte dans les données du réseau Sentinelles (tableau 2). L'estimation fournie par le modèle d'un nombre annuel moyen de 725 000 cas est proche de l'incidence

attendue pour une maladie quasiment obligatoire en l'absence de vaccination et pour un effectif de 800 000 naissances annuelles. Les distributions par âge sont comparables entre les deux sources et la légère différence observée (95 % des cas avant 10 ans dans le modèle *versus* 90 % pour le réseau Sentinelles) pourrait refléter l'absence de pédiatres dans le réseau Sentinelles qui a tendance à sous-estimer la part des cas pédiatriques dans cette source.

L'incidence du zona prédite paraît un peu supérieure à celle estimée par le réseau Sentinelles mais ces dernières données ont été obtenues la première année d'introduction de cette surveillance, ce qui peut avoir conduit à une sous-déclaration initiale. La proportion de cas de zona vus chez les 25-44 ans paraît plus importante dans le modèle que dans les estimations du réseau Sentinelles, au détriment des plus de 75 ans.

3.3.2 Vaccination des nourrissons

Dans le scénario de base, le nombre de cas diminue dès l'année suivant la mise en place de la vaccination, puis oscille pendant plusieurs années avant d'atteindre un équilibre avec un nombre total de cas en dessous de celui observé sans vaccination (figure 4). Le nombre annuel de cas de varicelle au moment de l'équilibre diminue d'autant plus que la couverture vaccinale augmente (figure 5). Quel que soit le niveau de couverture, le nombre total de cas tous âges confondus reste à tout moment, y compris lors des pics post "lune de miel", inférieur à celui observé avant vaccination. L'ampleur et la durée des oscillations (figure 4) augmentent proportionnellement à la couverture vaccinale quand celle-ci passe de 30 % à 80 %. Le déplacement d'âge s'observe quelle que soit la couverture et est d'autant plus marqué que celle-ci augmente (figure 6). L'impact de la vaccination est différent selon le groupe d'âge. Pour les 0-4 ans, plus la couverture augmente, plus le nombre de cas diminue. Pour les 5-10 ans, le nombre de cas diminue pour des couvertures vaccinales supérieures à 60 %. Pour les 11-24 ans, l'incidence varie très peu avec la couverture. Dans cette tranche d'âge, la diminution d'incidence chez les sujets vaccinés est compensée par l'augmentation d'incidence chez les sujets non vaccinés ayant grandi sans rencontrer un cas de varicelle. Chez les adultes de 25 ans et plus, le modèle prédit une augmentation du nombre de cas d'autant plus importante que la couverture est élevée, jusqu'à 80 % de couverture au moins. Pour une couverture vaccinale de 90 %, le nombre de cas diminue par rapport à celui attendu pour une couverture de 80 % mais reste supérieur à celui observé avant la vaccination (figure 6). La figure 4 montre que la majorité de ces cas sont des échecs secondaires de la vaccination.

3.3.3 Vaccination des nourrissons et des adolescents

Si à la vaccination des nourrissons, on associe une vaccination des adolescents de 11 ou 18 ans, l'impact sur le nombre total de cas est minime. Par contre, cette stratégie permet de réduire l'impact du déplacement de l'âge en diminuant le nombre de cas au-delà de 11 ou 18 ans (figure 7). La baisse du nombre de cas au-delà de ces âges est d'autant plus importante que la couverture de la vaccination des adolescents susceptibles est élevée. Pour autant, particulièrement au-delà de 24 ans, le nombre de cas reste supérieur à celui observé sans vaccination, la majorité des cas étant liée aux échecs vaccinaux secondaires.

3.3.4 Vaccination des nourrissons associée à celle des adolescents et à un rattrapage des 2-10 ans

Quand un rattrapage des 2-10 ans pendant 1 an est associé à la vaccination des nourrissons et des adolescents, le nombre total de cas à l'équilibre reste peu modifié, l'atteinte de ce dernier nécessitant au moins une quinzaine d'année. Par contre, l'épidémiologie de la maladie change durant les premières années (figure 8). Les réductions d'incidence initiales sont plus rapides et plus marquées. Pour une couverture des nourrissons de 30 %, une vaccination de 30 % des susceptibles âgés de 2 à 10 ans durant la première année de disponibilité du vaccin et un rattrapage de 50 % des adolescents réceptifs de 11 ans feraient chuter dès la première année le nombre de cas de varicelle. Par contre, des épidémies de grande ampleur seraient à attendre les 10 années suivantes, avant que l'équilibre s'installe. Pour une couverture des nourrissons à 80 %, l'addition d'une vaccination des adolescents change peu de chose sur la dynamique des épidémies. Par contre, le rattrapage la première année des enfants susceptibles entre 2 et 10 ans permet de réduire l'ampleur des épidémies et de rallonger la période interépidémique, et ce d'autant plus que la couverture du rattrapage est élevée.

3.3.5 Impact sur les infections congénitales et périnatales

Le modèle estime à 266 le nombre annuel de cas de varicelle pendant la grossesse avant vaccination (tableau 3). Selon la stratégie et la couverture vaccinales, ce nombre pourrait varier de 216 à 648 cas par an avec une moyenne à 435 et une médiane à 480. La stratégie générant le plus de cas est la vaccination isolée de 80 % des nourrissons susceptibles, celle en générant le moins est la vaccination de 30 % des nourrissons et une vaccination de 50 % des jeunes de 18 ans. Le nombre d'infections congénitales dues à la varicelle et le nombre d'infections néonatales varient tous les deux de 1 à 2 par an sans vaccination selon les hypothèses faites pour estimer le taux d'infection. Selon la stratégie vaccinale appliquée, le nombre d'infections congénitales varierait de 1 à 4 et le nombre d'infections néonatales de 1 à 5 par an.

3.3.6 Impact sur les formes sévères

À l'équilibre, le nombre annuel d'hospitalisations pour varicelle est toujours moindre quand une vaccination est entreprise que pendant l'ère prévaccinale. Le nombre de décès est identique ou augmente très légèrement pour des couvertures vaccinales des nourrissons à 60 % ou 80 % avec respectivement à l'équilibre 24 et 25 décès annuels contre 24 avant vaccination (tableau 4).

3.3.7 Impact sur le zona

Dans le scénario de base avec une couverture vaccinale à 90 %, le nombre annuel de cas de zona augmente dans les années suivant le début de la vaccination et atteint 15 ans après, un plateau qui est de l'ordre de 10 % supérieur au nombre de cas annuel de zona sans vaccination. Puis, le nombre annuel de cas diminue progressivement chaque année pour atteindre un équilibre : le nombre de cas représente

alors environ 5 % de celui observé sans vaccination. Quand les couvertures baissent, l'ampleur de l'augmentation initiale diminue et le nombre de cas de zona observés lors de l'équilibre est plus élevé (figure 9).

3.3.8 Analyse de sensibilité

Varicelle

Le modèle est sensible à la variation des paramètres vaccinaux, que ce soit l'efficacité vaccinale immédiate, le taux de perte d'immunité dans le temps ou la susceptibilité et la contagiosité des vaccinés par rapport aux non vaccinés.

Il est important de garder à l'esprit que les analyses présentées ci-dessus ont utilisé comme valeurs des paramètres pour décrire l'efficacité du vaccin, les estimations dérivées des essais vaccinaux ayant reposé sur un schéma vaccinal à 1 dose. Il est très vraisemblable que l'efficacité procurée par un schéma comportant 2 doses pour chaque enfant sera plus élevée. Dans le scénario considéré comme optimum, les estimations d'efficacité retenues devraient être plus proches de celle conférée par un tel schéma. Dans ce scénario et pour une couverture vaccinale des nourrissons de 90 %, l'équilibre serait obtenu en moins de 5 ans avec la survenue d'une seule épidémie après la chute initiale de cas engendrée par le début de la vaccination. Tous les résultats liés aux échecs vaccinaux secondaires sont affectés et la varicelle pourrait être éliminée avec une couverture vaccinale des nourrissons à 90 %. Avec une couverture à 80 % des nourrissons, le nombre de cas de varicelle baisse également. Il est inférieur jusqu'à 25 ans et comparable ensuite à celui attendu sans vaccination (figure 10). Le nombre de décès baisse dans les mêmes proportions.

Le modèle est également très sensible à la distribution choisie des taux de contacts par groupe d'âge (figure 11). Le tableau 5 montre que la matrice G conduit à des estimations du nombre annuel de cas de varicelle et de la distribution en fonction de l'âge des cas avant vaccination assez proches de celles de la matrice de référence. L'utilisation de cette matrice conduit à une incidence à l'équilibre légèrement inférieure mais avec une proportion de cas supérieure survenant chez les adultes. Pour une couverture vaccinale des nourrissons de 60 %, le nombre de cas attendus (et de décès) dans toutes les tranches d'âge au-delà de 15 ans serait supérieur à celui observé avant vaccination et à celui attendu pour ce même niveau de couverture avec la matrice utilisée dans l'analyse de base (figure 12). Cependant, en utilisant la matrice G, le modèle prédit que, pour une couverture des nourrissons à 90 %, la varicelle serait éliminée.

Zona

Les résultats de l'épidémiologie du zona sont moins sensibles à la variation des paramètres vaccinaux ou aux changements de matrice que les résultats concernant la varicelle. L'augmentation dans les années suivant le début de la vaccination et la baisse qui suit cette augmentation sont cependant moins prononcées quand l'efficacité de la stratégie vaccinale est moins bonne.

L'augmentation transitoire des cas de zona suivant l'introduction de la vaccination est d'autant moins prononcée que la durée de protection induite par la varicelle contre le zona est courte.

3.4 DISCUSSION

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. Elle s'accompagnerait également d'un déplacement de l'âge des cas par rapport à l'ère pré-vaccinale, avec un nombre de cas supérieur à celui observé sans vaccination chez l'adulte quel que soit le niveau de couverture vaccinale (entre 30 % et 90 %). Ce déplacement pourrait s'observer dès 11 ans pour des couvertures vaccinales de 60 % ou plus. Ce déplacement serait particulièrement marqué au-delà de 24 ans, proportionnel à la couverture vaccinale quand celle-ci passe de 30 % à 80 % et baisserait ensuite tout en étant encore prononcé pour une couverture à 90 %. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature. Par contre, dans notre modèle, pour une couverture vaccinale de 90 %, le nombre de cas de varicelle chez l'adulte est supérieur à celui observé avant vaccination, alors que, pour ce même niveau de couverture, Brisson *et al.* concluaient à un nombre de cas chez les adultes comparable à celui observé pendant l'ère pré-vaccinale. Une des explications tient dans la matrice de contact utilisée dans notre modèle qui reflète notamment la scolarisation plus précoce et plus élevée des enfants français par rapport aux enfants canadiens. En effet, au Canada, la maternelle n'est proposée qu'à 5 ans le plus souvent. Le taux de scolarisation est de 95 % à 5 ans et d'environ 40 % à 4 ans (www.cmec.ca/international/educationcanada.fr.pdf). En France, 21 % des enfants de 2 ans sont déjà scolarisés et 100 % dès 3 ans (www.insee.fr/fr/ffc/chifcle_fiche.asp?ref_id=07102&tab_id=362). Avant l'introduction de la vaccination, la force d'infection plus élevée chez les jeunes enfants en France entraîne une incidence chez l'adulte inférieure à celle observée au Canada (20,2/100 000 *versus* 51,9/100 000 chez l'adulte de 25 ans et plus). Une couverture vaccinale élevée chez l'enfant déplace la maladie vers l'âge adulte, où les différences de forces d'infections entre les deux pays sont faibles. En comparaison avec l'épidémiologie pré-vaccinale, des incidences voisines entre les deux pays chez l'adulte pourront donc correspondre à une stabilité du nombre de cas au Canada et à un excès de cas en France.

La vaccination aux États-Unis est passée de 27 % en 1997 à 88 % en 2005 et s'est accompagnée d'une chute importante du nombre de cas (71 % à 84 %) et d'hospitalisation (88 %) pour varicelle [21]. La baisse du nombre de cas est comparable à celle obtenue dans notre modèle (70 % et 91 % de baisse des cas pour des couvertures vaccinales de 80 % et 90 % respectivement). La chute aux USA ne s'est pas accompagnée des oscillations d'incidence prédites par le modèle, d'une part, parce que la couverture vaccinale a augmenté progressivement, passant de 27 % en 1997 à 88 % en 2005 et, d'autre part, parce que la construction mathématique du modèle fait l'hypothèse d'une distribution homogène des cas et des susceptibles et de la similitude des forces d'infection sur l'ensemble du pays. Dans la réalité, la superposition au niveau national de courbes épidémiologiques locales non synchrones atténue ou retarde les phénomènes cycliques prédits par les modèles.

L'association de la vaccination des adolescents à celle des nourrissons réduit partiellement l'impact du déplacement de l'âge. Quelle que soit la couverture vaccinale des nourrissons, les enfants de 11 ans sont majoritairement protégés contre la varicelle, soit par la maladie, soit par le vaccin. Par ailleurs, au-delà de 24 ans, selon la couverture vaccinale des nourrissons, 20 % à 80 % des cas sont liés à des échecs vaccinaux secondaires.

L'ajout d'un rattrapage des enfants entre 2 et 10 ans n'influe pas sur le nombre total attendu de cas au moment où l'équilibre est atteint mais change la dynamique de la maladie avant que l'équilibre s'installe. Il allonge la "lune de miel" et réduit l'ampleur des épidémies quand la couverture vaccinale des nourrissons est élevée. *A contrario*, il augmente l'ampleur des épidémies et retarde l'atteinte de l'équilibre quand la couverture vaccinale des nourrissons est faible.

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 ou à une vaccination des adolescents. Les nombres d'infections congénitales et néonatales augmentent en conséquence mais restent très faibles. Le déplacement de l'âge n'entraîne pas d'augmentation au moment de l'équilibre du nombre global de décès 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 du nombre de cas chez l'enfant. Les effets du déplacement de l'âge sont plus marqués pour des couvertures des nourrissons à 80 %.

Le modèle est très sensible au choix des matrices. La matrice alternative testée dans l'analyse de sensibilité s'accompagne d'une aggravation de la situation pour des couvertures modérées avec une majoration des cas chez l'adulte. Pour une couverture à 90 %, la maladie serait éliminée.

Le modèle est également très sensible à la perte de protection vaccinale. L'augmentation de l'incidence de la varicelle liée à des échecs vaccinaux secondaires a fait passer les États-Unis d'un schéma vaccinal comportant une dose de vaccin à un schéma en comportant deux. Il est vraisemblable que les résultats du scénario optimum pris en compte dans l'analyse de sensibilité se rapprochent plus de ce que sera l'efficacité du vaccin selon le schéma à 2 doses. Cependant, le recul est encore insuffisant pour estimer le taux de perte de protection vaccinale au fil du temps après deux doses de vaccin.

La vaccination des nourrissons s'accompagne à long terme d'une baisse du nombre de cas de zona. Cette baisse est précédée par une augmentation transitoire d'autant plus prononcée que la couverture vaccinale et l'efficacité de la stratégie sont élevées. L'augmentation de zona après la vaccination est moindre dans notre modèle que celle estimée par Brisson *et al.* Une explication possible tient au choix des matrices des contacts, même si le zona est globalement moins sensible que la varicelle à ces paramètres. Aux États-Unis, plusieurs études montrent des résultats contradictoires sur l'évolution de l'incidence du zona depuis l'introduction de la vaccination, qui ne permettent pas de conclure sur l'impact de la vaccination [22].

L'effet bénéfique de la vaccination sur la baisse de l'incidence des cas de varicelle est à contrebalancer avec le déplacement de l'âge des cas de varicelle et l'augmentation transitoire des cas de zona. Les conséquences en terme de santé publique du déplacement de l'âge sont difficiles à évaluer car très dépendantes du choix des matrices et du taux de perte de protection vaccinale choisis dans le modèle. Les données disponibles à ce jour ne permettent pas de réduire l'incertitude concernant ces paramètres mais le modèle pourra être adapté au fur et à mesure de la disponibilité de nouvelles données. 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 et ne

prend pas en compte, par exemple, l'angoisse qu'une infection peut générer pendant cette période. Une meilleure anticipation du niveau de couverture vaccinale qui pourrait être atteint en cas d'intégration de la vaccination dans le calendrier vaccinal serait également utile pour préciser les risques liés aux deux effets indirects identifiés (déplacement de l'âge des cas et augmentation de l'incidence du zona) dont l'intensité est liée au niveau de couverture vaccinale atteint.

Toutes ces données permettront de mieux évaluer la balance bénéfices/risques d'une vaccination en routine des nourrissons.

Nous tenons à remercier pour le partage du modèle et le soutien apporté dans l'analyse des données John Edmunds *et* Alessia Melegaro, Health Protection Agency, Grande-Bretagne, et pour les données épidémiologiques le réseau Sentinelles de l'Inserm U707, Paris.

TABLEAU 1		PRINCIPAUX PARAMÈTRES DU MODÈLE	
Démographie			
Population		60 642 000 (projection Omphale pour 2005)	
Nombre annuel de naissances		800 000	
Taux de décès par âge			
	0-49 ans	0	
	50-79 ans	Augmentation constante du taux de décès par tranche de 5 ans	
	80-84 ans	Augmentation constante du taux de décès par année d'âge et disparition de la cohorte à 85 ans	
Paramètres biologiques			
Force d'infection pour la varicelle par an			
	0-1 ans	0,17241	
	2-3 ans	0,35328	
	4-10 ans	0,23569	
	11-15 ans	0,07219	
	16-23 ans	0,02794	
	24-44 ans	0,01813	
	45 ans et +	0,01775	
Taux de réactivation pour le zona par an		<i>(données anglaises)</i>	
	0-1 ans	3,1317	
	2-4 ans	0,0021	
	5-11 ans	0,0167	
	12-18 ans	0,0108	
	19-24 ans	0,0058	
	25-44 ans	0,0081	
	45-64 ans	0,0100	
	65-74 ans	0,0201	
	75-84 ans	0,0230	
Force d'infection pour la varicelle due au zona		0.1 * prévalence du zona	
Varicelle			
Période de latence		14 jours	
Période de contagiosité		7 jours	
Durée de la protection contre le zona après une varicelle		20 ans	
Proportion de contact varicelleux pour réactiver l'immunité contre le zona		100 %	
Vaccin		Scénario optimum	Base
Taux annuel de perte de protection vaccinale		2,1 %	3,1 %
% de sujets temporairement protégés par le vaccin		97,0 %	93,4 %
% d'échec vaccinal primaire		1 %	4 %
Ratio d'acquisition de la varicelle des sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés		50 %	73 %
% de sujets temporairement protégés par le vaccin devenant immuns suite à un contact avec la varicelle		100 %	91 %
Ratio de contagiosité de la varicelle des sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés		20 %	50 %

TABLEAU 2		NOMBRE DE CAS DE VARICELLE ET DE ZONA ET DISTRIBUTION PAR ÂGE – COMPARAISON DES DONNÉES ISSUES DU MODÈLE ET DE CELLES DU RÉSEAU SENTINELLES EN 2005			
Varicelle			Zona		
Âge	Modèle	Réseau Sentinelles 2005	Âge	Modèle	Réseau Sentinelles 2005
0	8 %	6 %	0-24	13 %	13 %
1-4	61 %	62 %	25-34	11 %	7 %
5-9	26 %	22 %	35-44	14 %	7 %
10-14	3 %	3 %	45-54	17 %	16 %
15-19	1 %	2 %	55-64	13 %	15 %
20-59	2 %	4 %	65-74	18 %	20 %
60 et +	0 %	1 %	75 et +	14 %	23 %
Total	724 555	644 905	Total	266 744	230 046

TABLEAU 3		CAS DE VARICELLE PENDANT LA GROSSESSE ET NOMBRE D'INFECTIONS CONGÉNITALES ET NÉONATALES, SANS VACCINATION ET SELON DIFFÉRENTES STRATÉGIES VACCINALES				
		Cas pdt grossesse	Infection congénitale		Infection néonatale	
			Valeur basse	Valeur haute	Valeur haute	Valeur basse
Sans vaccination		266	1	2	1	2
Avec vaccination						
Nourrissons	Adolescents	Rattrapage des 2-10 ans				
30 %			305	1	2	1
30 %	11 ans à 50 %		230	1	1	1
30 %	11 ans à 50 %	30 %	282	1	2	1
30 %	18 ans à 50 %		216	1	1	1
60 %			479	2	3	2
80 %			648	2	4	3
80 %	11 ans à 50 %		540	2	3	2
80 %	11 ans à 50 %	30 %	539	2	3	2
80 %	18 ans à 50 %		534	2	3	2
80 %	18 ans à 50 %	50 %	536	2	3	2
90 %			396	1	3	2

TABLEAU 4		NOMBRE DE DÉCÈS ET D'HOSPITALISATION SELON DIFFÉRENTES COUVERTURES VACCINALES DES NOURRISSONS ET LE DÉLAI DE MISE EN ŒUVRE DE LA STRATÉGIE				
Décès		Après le début de la vaccination				
Couverture	0 an	25 ans	50 ans	75 ans	100 ans	
30 %	24	19	21	23	22	
60 %	24	13	18	25	25	
80 %	24	9	13	24	24	
90 %	24	3	6	10	9	
Hospitalisation		Après le début de la vaccination				
Couverture	0 an	25 ans	50 ans	75 ans	100 ans	
30 %	4 102	3 059	3 116	3 129	3 127	
60 %	4 102	1 879	2 139	2 288	2 210	
80 %	4 102	1 074	1 152	1 376	1 366	
90 %	4 102	283	437	445	398	

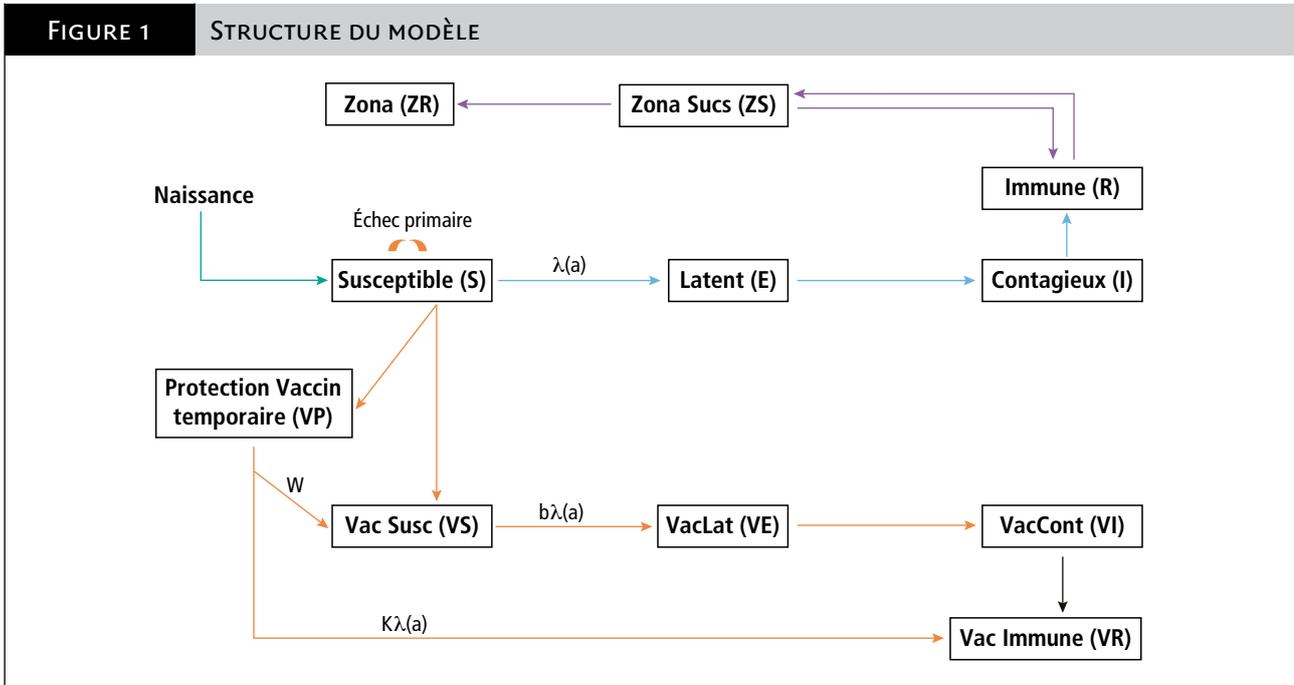
TABLEAU 5

DISTRIBUTION DES ÂGES DES CAS DE VARICELLE OU ZONA SELON LA MATRICE AVANT LA VACCINATION COMPARÉE AUX DONNÉES DU RÉSEAU SENTINELLES DE 2005

	Sentinelles 2005	Référence	Matrice G
0 an	6 %	8 %	8 %
1-4 ans	62 %	61 %	52 %
5-9 ans	22 %	26 %	28 %
10-14 ans	3 %	3 %	8 %
15-19 ans	2 %	1 %	1 %
20-59 ans	4 %	2 %	2 %
60 ans et +	1 %	0 %	0 %
Total	644 905	724 555	730 526

FIGURE 1

STRUCTURE DU MODÈLE



Le modèle est composé de 84 cohortes d'âge. Pour chaque année d'âge, les équations sont les suivantes :

$$\begin{aligned}
 dS(a, t)/dt &= B(a) - [\lambda(a, t) + c(a)(1-P) + \mu(a)] S(a, t), \\
 dE(a, t)/dt &= \lambda(a, t) S(a, t) - (\sigma + \mu(a)) E(a, t), \\
 dI(a, t)/dt &= \sigma E(a, t) - (\alpha + \mu(a)) I(a, t), \\
 dVP(a, t)/dt &= c(a) T S(a, t) - (WK \lambda(a, t) + \mu(a)) VP(a, t), \\
 dVS(a, t)/dt &= c(a) [1-T-P] S(a, t) + WVP(a, t) - (b \lambda(a, t) + \mu(a)) VS(a, t), \\
 dVE(a, t)/dt &= b \lambda(a, t) VS(a, t) - (\sigma + \mu(a)) VE(a, t), \\
 dVI(a, t)/dt &= \sigma VE(a, t) - (\alpha + \mu(a)) VI(a, t), \\
 dVR(a, t)/dt &= K \lambda(a, t) VP(a, t) + \alpha VI(a, t) - \mu(a) VR(a, t), \\
 dR(a, t)/dt &= \alpha I(a, t) + z \lambda(a, t) ZS(a, t) - (\delta + \mu(a)) R(a, t), \\
 dZS(a, t)/dt &= \delta R(a, t) - (\rho(a) + z \lambda(a, t) + \mu(a)) ZS(a, t), \\
 dZI(a, t)/dt &= \rho(a) ZS(a, t) - (\alpha z + \mu(a)) ZI(a, t), \\
 dZR(a, t)/dt &= \alpha z ZI(a, t) - \mu(a) ZR(a, t).
 \end{aligned}$$

Le nombre d'individus à l'âge au temps t sont définis selon leur statut par les variables suivantes : susceptibles $S(a, t)$, latents $E(a, t)$, contagieux $I(a, t)$, immuns à vie contre la varicelle $R(a, t)$, temporairement protégés par la vaccination $VP(a, t)$, non protégés par la vaccination et de susceptibilité diminuée $VS(a, t)$, infectés après la vaccination mais non contagieux $VE(a, t)$, contagieux après la vaccination $VI(a, t)$ et immuns après la vaccination $VR(a, t)$.

Les autres paramètres sont : $B(a)$, nombre de naissance par an ; $\mu(a)$, taux de mortalité ; $c(a)$, couverture vaccinale ; $\chi(a, t)$, force d'infection de la varicelle par âge ; χ et χ taux de passage des latents aux contagieux et des contagieux aux protégés.

Parmi les vaccinés, le passage d'un compartiment à l'autre sont : $c(a) T$, la proportion de ceux devenant temporairement protégés par la vaccination ; $c(a) P$, la proportion d'échec primaire parmi les vaccinés ; W , perte de protection vaccinale ; $b \chi(a, t)$, taux d'infection parmi les vaccinés susceptibles ; $k \chi(a, t)$, taux de réactivation de la protection contre la varicelle.

Pour le zona, les différents compartiments sont : immunité à vie contre la varicelle et protection temporaire contre les zona $R(a, t)$, susceptible au zona $ZS(a, t)$, épisode de réactivation du virus $ZI(a, t)$ et protection permanente contre le zona $ZR(a, t)$. Les taux de passage d'un compartiment à l'autre sont : χ taux de perte d'immunité contre le zona ; $z \chi(a, t)$, taux de réactivation contre le zona et $\chi(a)$, le taux de réactivation du virus chez les personnes susceptible au zona.

FIGURE 2

MATRICES : TAUX DE CONTACT ENTRE LES DIFFÉRENTES CLASSES D'ÂGE

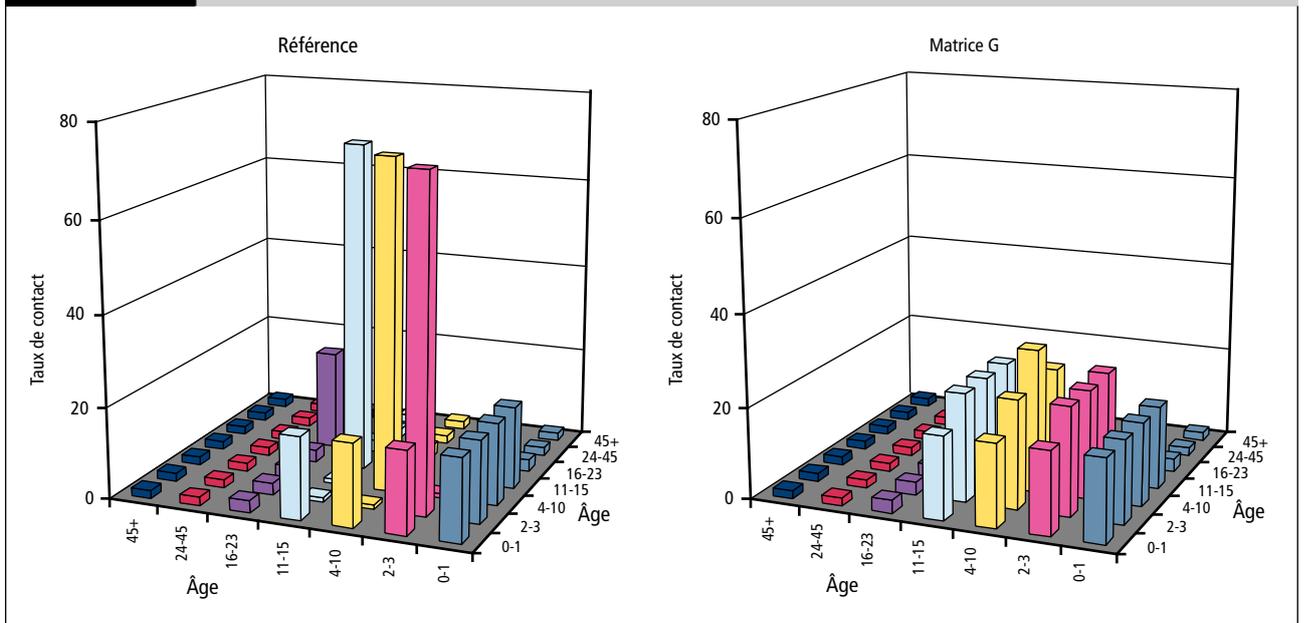


FIGURE 3

PROPORTIONS CUMULÉES DE SUJETS SÉROPOSITIFS POUR LA VARICELLE SELON L'ÂGE ET LA SOURCE, FRANCE

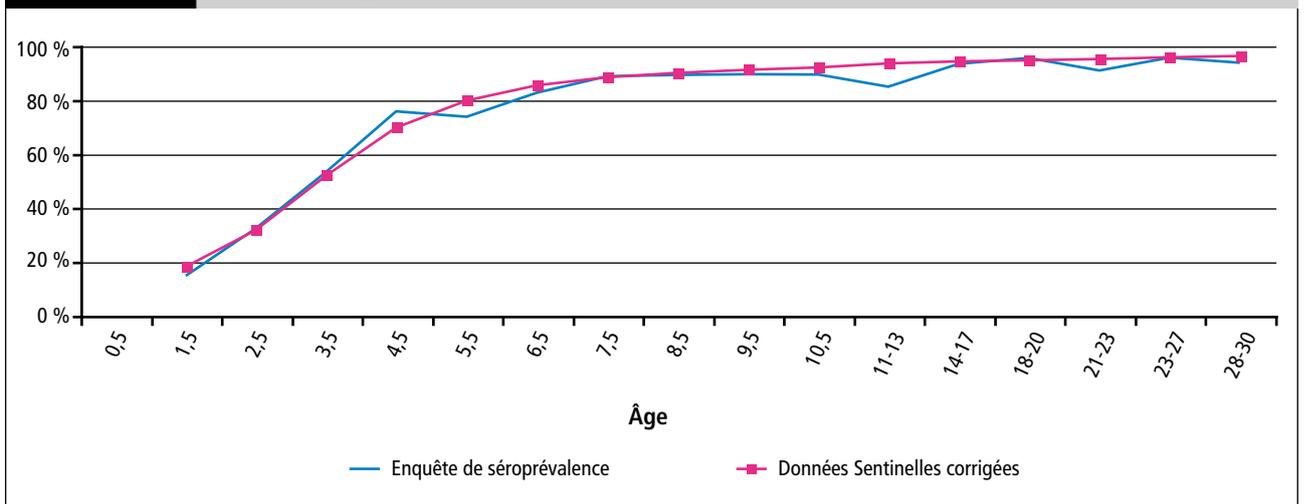


FIGURE 4

NOMBRE ANNUEL DE CAS DE VARICELLE, LIÉS OU NON À UN ÉCHEC VACCINAL SECONDAIRE, SELON LA COUVERTURE VACCINALE DES NOURRISSONS SUSCEPTIBLES DE 5 ANS AVANT À 50 ANS APRÈS LE DÉBUT DE LA VACCINATION, FRANCE

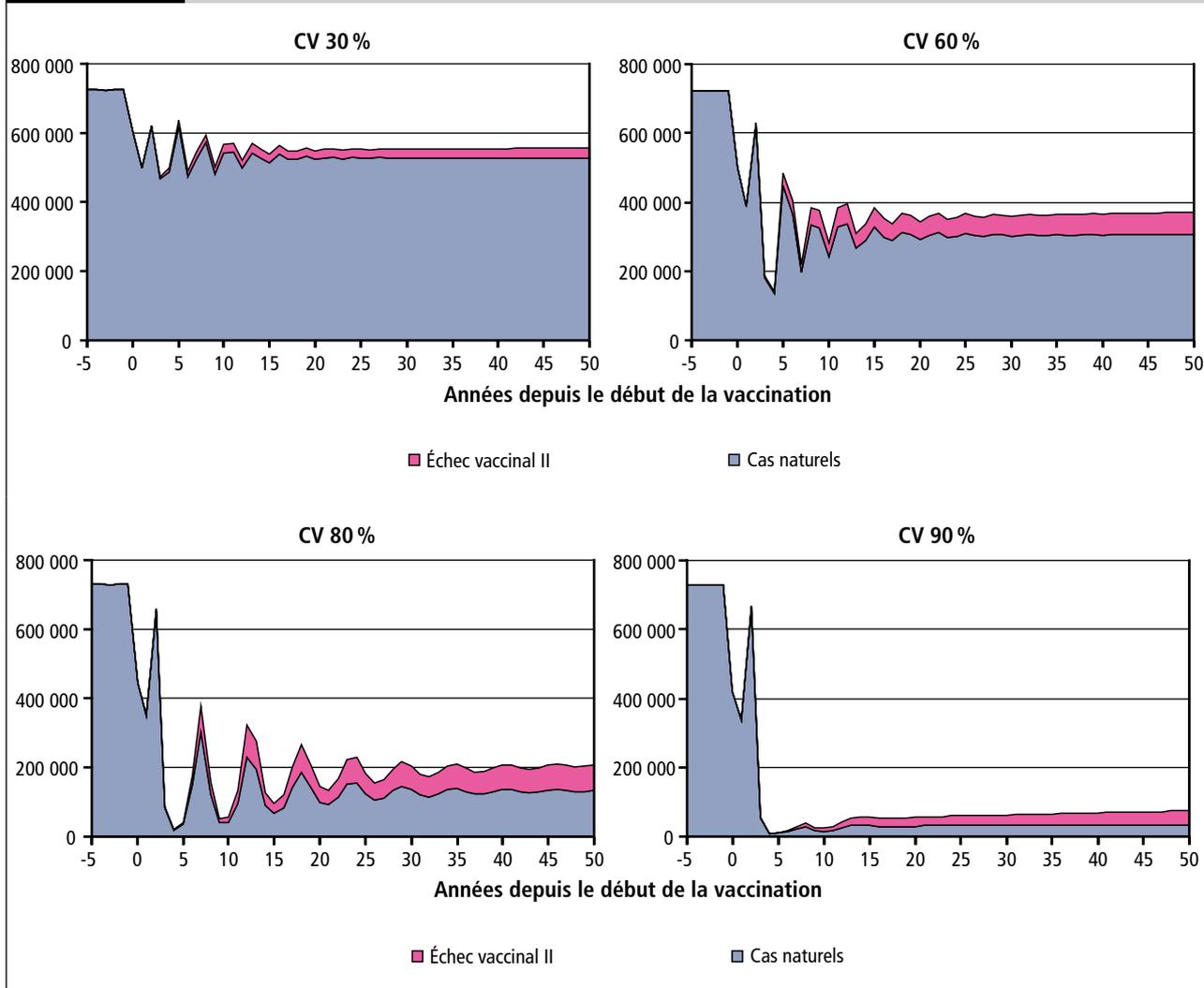


FIGURE 5

NOMBRE ANNUEL DE CAS DE VARICELLE SELON LA COUVERTURE VACCINALE, À L'ÉQUILIBRE, FRANCE

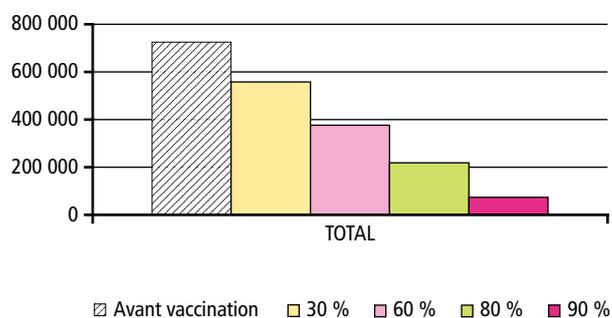


FIGURE 6

NOMBRE ANNUEL DE CAS DE VARICELLE SELON LE GROUPE D'ÂGE ET LA COUVERTURE VACCINALE, AU MOMENT DE L'ÉQUILIBRE, FRANCE

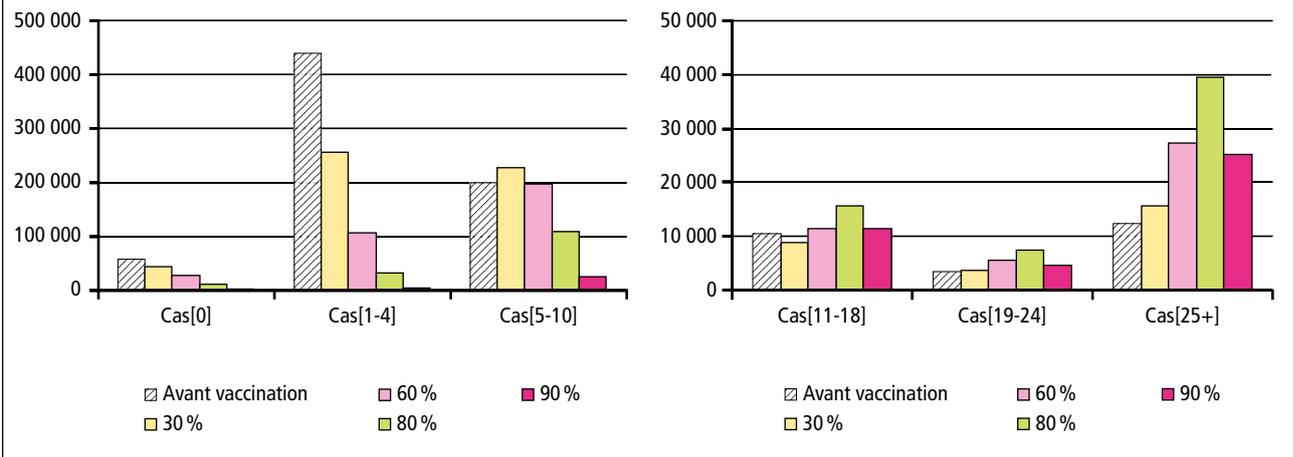


FIGURE 7

NOMBRE ANNUEL DE CAS DE VARICELLE SELON LE GROUPE D'ÂGE, SELON DIFFÉRENTES STRATÉGIES ET COUVERTURE VACCINALE (VACCINATION DES NOURRISSONS SEULE OU ASSOCIÉE À LA VACCINATION DES ADOLESCENTS DE 11 ANS (ADO 11) OU 18 ANS (ADO 18)), AU MOMENT DE L'ÉQUILIBRE, FRANCE

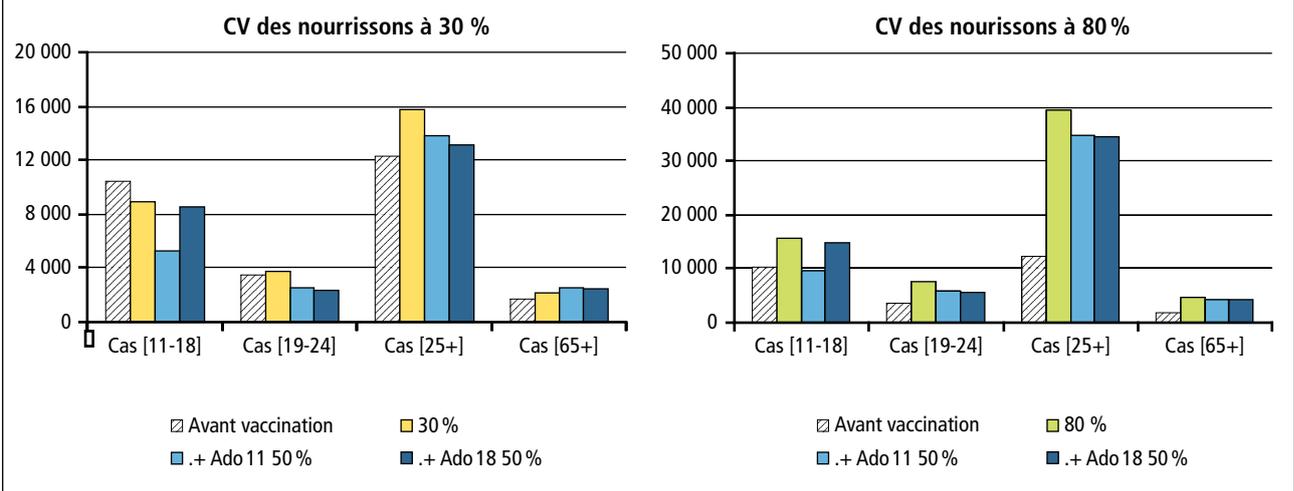


FIGURE 8

NOMBRE ANNUEL DE CAS DE VARICELLE DE 5 ANS AVANT À 50 ANS APRÈS LE DÉBUT DE LA VACCINATION, SELON DIFFÉRENTES STRATÉGIES ET COUVERTURES VACCINALES (VACCINATION DES NOURRISSONS SEULE OU ASSOCIÉE À UN RATTRAPAGE (R) ENTRE 2 ET 10 ANS PENDANT 1 AN ET VACCINATION DES ADOLESCENTS DE 11 ANS (ADO 11)), FRANCE

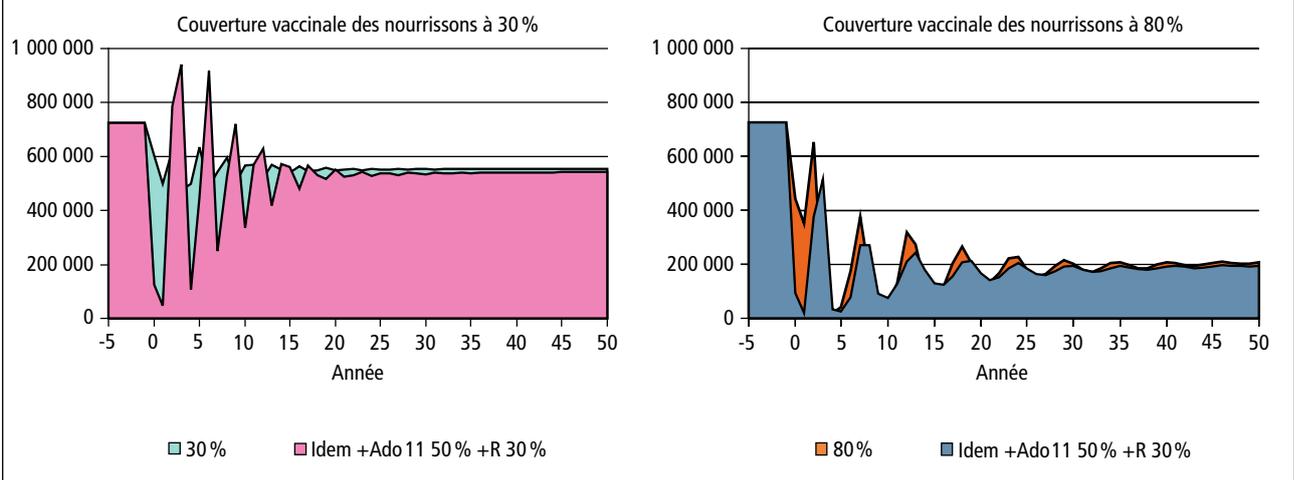


FIGURE 9

NOMBRE ANNUEL DE CAS DE ZONA AVANT ET APRÈS VACCINATION SELON LA COUVERTURE VACCINALE ET POUR UNE CV À 90%, SELON LES PARAMÈTRES VACCINAUX

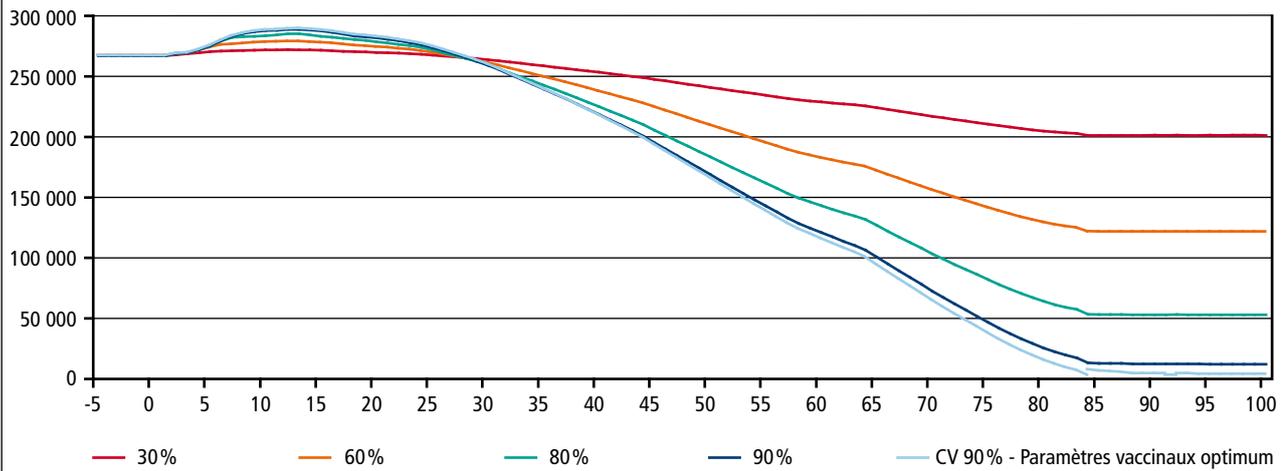


FIGURE 10

ANALYSE DE SENSIBILITÉ ET VARIATION DES PARAMÈTRES VACCINAUX

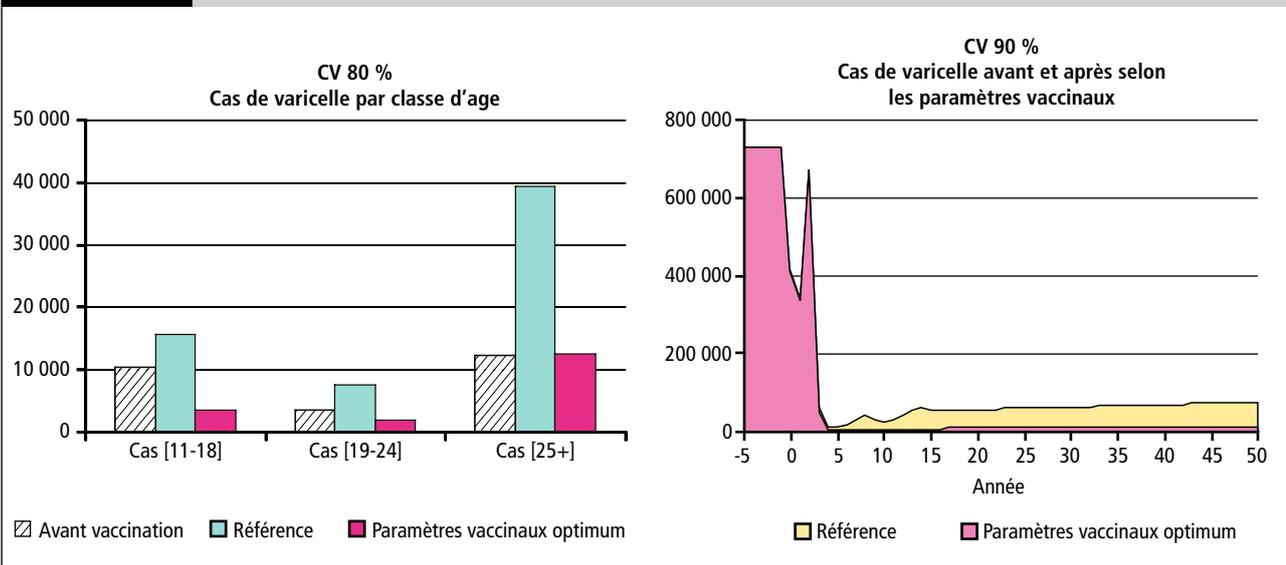


FIGURE 11

ANALYSE DE SENSIBILITÉ ET CHANGEMENT DES MATRICES (CV DES NOURRISSONS À 90%)

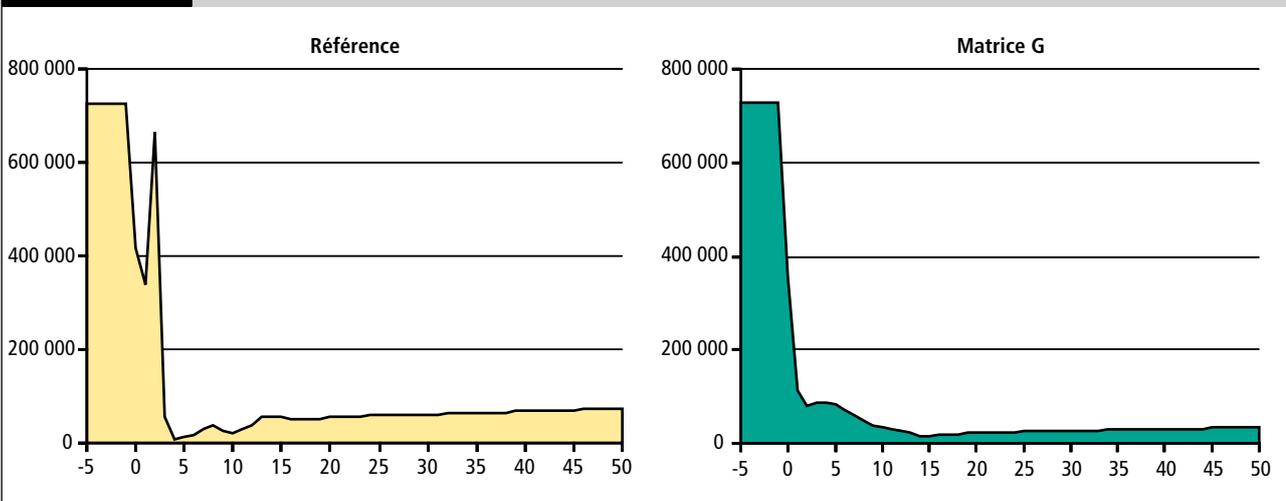
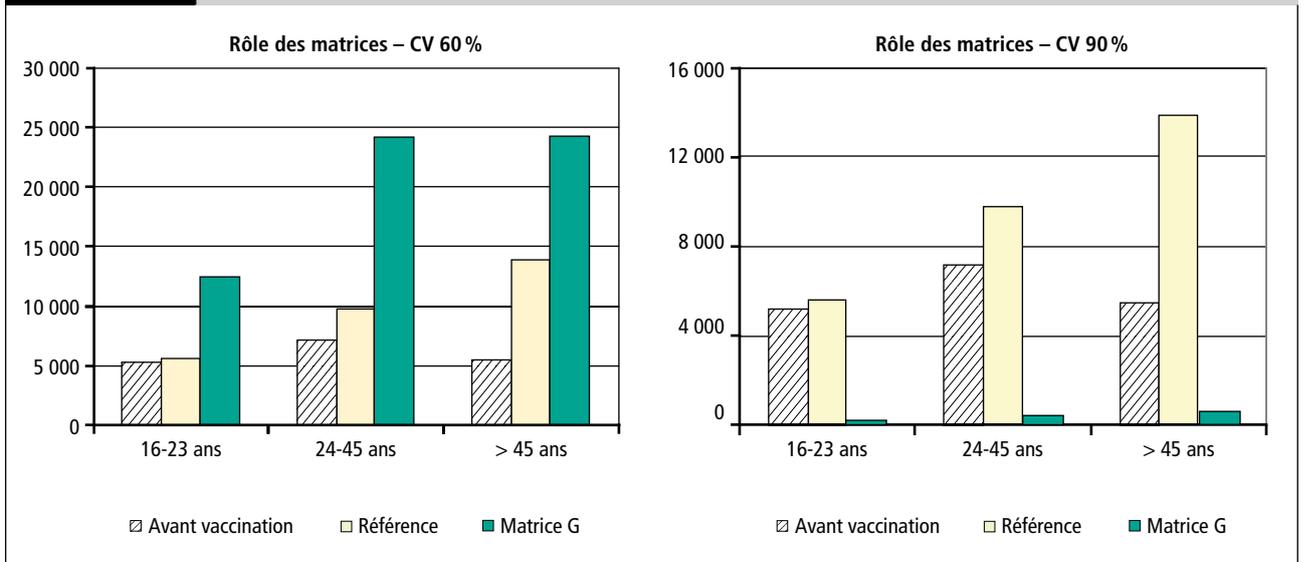


FIGURE 12

DISTRIBUTION DES ÂGES DES CAS DE VARICELLE APRÈS ÉQUILIBRE SELON LES MATRICES UTILISÉES, FRANCE



Références bibliographiques

- [1] Ferguson NM, Anderson RM, Garnett GP. Mass vaccination to control chickenpox: the influence of zoster. 1996 Jul 9 ; 93(14) : 7231-5.
- [2] Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J, Epidemiol* 1994 Jul 15 ; 140(2) : 81-104.
- [3] Garnett GP, Grenfell BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections : the influence of varicella on the prevalence of herpes zoster. *Epidemiol Infect* 1992 Jun ; 108(3) : 513-28.
- [4] Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J, Epidemiol* 1994 Jul 15 ; 140(2) : 81-104.
- [5] Ferguson NM, Anderson RM, Garnett GP. Mass vaccination to control chickenpox: the influence of zoster. 1996 Jul 9 ; 93(14) : 7231-5.
- [6] Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect* 2000 Dec ; 125(3) : 651-69.
- [7] Brisson M, Edmunds WJ. Varicella vaccination in England and Wales : cost-utility analysis. *Arch Dis Child* 2003 Oct ; 88(10) : 862-9.
- [8] Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ. Varicella vaccination : impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV. *J, Med Virol* 2003 : 70(Suppl1) : s31-s37.
- [9] Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J Infect* 2002 May ; 44(4) : 211-9.
- [10] Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Analysis of varicella vaccine breakthrough rates : implications for the effectiveness of immunisation programmes. *Vaccine* 2000 Jun 15 ; 18(25) : 2775-8.
- [11] Ferguson NM, Anderson RM, Garnett GP. Mass vaccination to control chickenpox: the influence of zoster. 1996 Jul 9 ; 93(14) : 7231-5.
- [12] Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox 3. *Vaccine* 2002 Jun 7 ; 20[19-20] : 2500-7.
- [13] Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J, Infect* 2002 May ; 44(4) : 211-9.
- [14] Farrington CP. Modelling forces of infection for measles, mumps and rubella 12. *Stat Med* 1990 Aug ; 9(8) : 953-67.
- [15] Khoshnood B, Debruyne M, Lancon F, Emery C, Fagnani F, Durand I *et al.* Seroprevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Jan ; 25(1) : 41-4.
- [16] Khoshnood B, Debruyne M, Lancon F, Emery C, Fagnani F, Durand I, *et al.* Seroprevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Jan ; 25(1) : 41-4.
- [17] SPILF. Prise en charge des infections à VZV. 11^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse du 25 mars 1998 à Lyon. In *Méd Mal Infect* 1998 ; 28 : 1-8.
- [18] Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1 739 cases. *Lancet* 1994 Jun 18 ; 343(8912) : 1548-51.
- [19] Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox 3. *Vaccine* 2002 Jun 7 ; 20[19-20] : 2500-7.
- [20] Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect* 2007 ; 129(3) : 599-606.
- [21] Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007 Jun 22 ; 56(RR-4) : 1-40.
- [22] Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R, Lopez AS, Seward JF. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review 2. *J, Infect Dis* 2008 Mar 1 ; 197 Suppl 2 : S224-S227.

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

Introduction : la vaccination généralisée du nourrisson avec le prochain vaccin combiné ROR-varicelle, si elle devrait réduire l'incidence de la maladie, pourrait s'accompagner d'un déplacement de l'âge des cas avec une augmentation du nombre de formes sévères et de varicelles congénitales. Pour aider au choix de l'introduction du vaccin dans le calendrier vaccinal, un modèle mathématique dynamique a été développé pour estimer l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la maladie.

Méthodes : un modèle compartimental de type déterministe a été adapté aux données françaises. Les données épidémiologiques sont issues des données de surveillance ou de la littérature. Différentes couvertures et stratégies vaccinales ont été testées. Une analyse de sensibilité a été réalisée pour mesurer l'impact épidémiologique de différentes matrices de taux de contact et de variations des paramètres décrivant l'efficacité du vaccin.

Résultats : le modèle confirme la réduction de l'incidence de la varicelle par la vaccination généralisée des nourrissons mais aussi un déplacement de l'âge des cas avec, pour des couvertures vaccinales inférieures, dans l'analyse de base, à au moins 80 %, une augmentation de la morbidité chez l'adulte et donc la femme enceinte. Pour autant, les nombres totaux de décès et d'hospitalisation liés à la varicelle devraient être inférieurs à ceux observés avant vaccination. Le nombre de cas de zona devrait augmenter pendant une trentaine d'années avant de baisser en dessous des niveaux observés aujourd'hui. Le modèle est très sensible aux choix des matrices de contacts et aux paramètres relatifs au vaccin.

Conclusion : la vaccination généralisée des nourrissons entraînerait une baisse de l'incidence de la varicelle mais aussi une augmentation des cas chez l'adulte dont l'ampleur réel est difficile à établir, de par l'incertitude sur la valeur de certains paramètres-clés du modèle.

Modelling the impact of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus

Background: mass vaccination with the combined MMR-varicella vaccine would certainly decrease the overall incidence of the disease but could lead to a shift in the average age at infection with an increase in incidence of severe cases and congenital varicella. To help decision makers regarding vaccine recommendations, a dynamic mathematical model of varicella virus transmission was used to predict the effect of vaccination on the epidemiology of varicella and zoster.

Methods: a deterministic realistic age-structured model was adapted to the French situation with parameters estimated from literature or surveillance data. Various vaccine coverage and strategies were investigated and a sensitivity analysis of varicella incidence predictions performed to test the impact of changes in the vaccine parameters and age-specific mixing patterns.

Results: the model confirmed the overall incidence and varicella morbidity reduction due to mass vaccination of 12-month-old children but also the shift in age distribution with an increased morbidity among adults, including pregnant women for vaccination coverage up to at least 80%. However, the number of deaths and hospitalisations from varicella should remain below the number observed today. The model is very sensitive to the matrix of contacts used and the parameters describing vaccine effectiveness. Zoster incidence will increase over a number of decades followed by a decline to below pre-vaccination levels.

Conclusion: mass varicella vaccination in France will result in an overall reduction of varicella incidence but will cause an increase in adult cases. Due to the uncertainties in key parameters values, the exact magnitude of this increase is difficult to assess.

Citation suggérée :

Bonmarin I, Santa-Ollala P, Bernillon P, Levy-Bruhl D. Modélisation de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice. Août 2008, 19 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr