

De l'utilisation de la modélisation : l'exemple de la varicelle

Le recours, pour guider les décisions vaccinales, à la modélisation mathématique de la dynamique de diffusion des maladies infectieuses dans la population ne date pas d'aujourd'hui. En 1760, Daniel Bernoulli avait apporté des arguments en faveur des campagnes de variolisation par la construction d'un modèle de diffusion de la maladie qui prédisait que la variolisation réduirait la mortalité dans la population. Aujourd'hui, la plupart des décisions d'introduction de nouveaux vaccins intègre une modélisation mathématique et, de plus en plus souvent, une évaluation médico-économique « greffée » sur le modèle mathématique.

La modélisation repose sur une simplification, à ses parties essentielles, de la réalité biologique, épidémiologique et sociale du phénomène complexe que représente généralement le phénomène de transmission d'un agent infectieux au niveau d'une population. Elle cherche à reproduire théoriquement ce phénomène et, en altérant certains de ses paramètres essentiels, d'évaluer *a priori* l'impact des stratégies de prévention ou de contrôle. Elle permet d'intégrer le fait que la mise en œuvre de ces mesures de contrôle va modifier la dynamique globale de la transmission. En situation de ressources limitées, elle permet également d'apporter des éléments rationnels de décision basés sur la comparaison de l'impact et de l'efficacité de stratégies alternatives, en y intégrant une dimension économique. Elle permet enfin de prendre en compte l'incertitude qui peut exister sur certains paramètres importants, que ce soit au niveau de l'histoire naturelle de la maladie, des données épidémiologiques ou de l'impact des mesures de contrôle. Les principales limites des modèles tiennent le plus souvent à la difficulté de reproduire, dans leur complexité, les interactions sociales qui, dans la réalité, déterminent la transmission des agents infectieux.

Une anticipation des effets attendus

La modélisation est particulièrement nécessaire dans le cadre de l'évaluation *a priori* de l'impact d'une nouvelle vaccination, prenant en compte ses effets directs et indirects. En effet, la vaccination, mesure de prévention primaire proposée à un nombre important de sujets, va avoir, au-delà de son effet direct de protection du sujet vacciné, des effets populationnels indirects. Ces effets, qui constituent ce que l'on appelle l'immunité de groupe, sont liés, pour les maladies à transmission strictement interhumaine, à la réduction des sources de contamination pour les sujets non vaccinés, induite par la diminution du nombre de cas chez les vaccinés. Le principal effet bénéfique qui en résulte est une diminution de l'incidence supérieure à celle attendue sur la base de

la couverture vaccinale, permettant ainsi d'éliminer une maladie sans atteindre 100 % de couverture. Cependant, cette réduction de la circulation de l'agent pathogène peut avoir des effets préjudiciables. En effet, la probabilité que les sujets non vaccinés ou non protégés par la vaccination rencontrent un cas susceptible de les contaminer devient très faible et ils resteront donc plus longtemps réceptifs à la maladie. Si le niveau résiduel de circulation de l'agent infectieux est suffisant pour qu'ils finissent par être un jour au contact d'un cas, l'âge moyen auquel ils feront la maladie sera plus élevé qu'à l'ère pré-vaccinale. Pour une maladie dont la gravité augmente avec l'âge de survenue, les cas seront donc plus souvent sévères. C'est le cas par exemple pour la varicelle. Dans la mesure où la sévérité de la maladie augmente avec l'âge de survenue, le déplacement de l'âge de la maladie vers l'âge adulte, lié à une couverture vaccinale insuffisante, pourrait conduire à une augmentation du nombre de cas sévères de l'adulte, ainsi qu'à une augmentation des contaminations des femmes durant la grossesse ou de leur nouveau-né à la naissance. Pour anticiper un tel risque, et tenter le cas échéant de le quantifier, une modélisation mathématique de l'impact de l'introduction de la vaccination contre la varicelle dans le calendrier vaccinal du nourrisson a été effectuée par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Ce même modèle avait également comme objectif d'explorer un second effet indirect négatif de la vaccination des nourrissons consistant en une augmentation, pendant plusieurs décennies, de l'incidence du zona. Ce phénomène serait lié à l'hypothèse, étayée par plusieurs études, d'un effet protecteur des contacts avec des cas de varicelle vis-à-vis d'une réactivation, sous forme de zona, du virus varicelle latent dans les ganglions nerveux périphériques. Le mécanisme en serait la réponse immunitaire anamnésique 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.

Le modèle utilisé pour la France s'est inspiré d'un travail anglo-canadien [17]. Il a montré que la vaccination des nourrissons entraînerait une baisse de l'incidence de la varicelle, tous âges confondus, d'autant plus importante que la couverture vaccinale augmente. Cette baisse s'accompagnerait cependant 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 serait

Daniel Lévy-Bruhl
Médecin,
responsable de
l'Unité des maladies
à prévention
vaccinale
Isabelle Bonmarin
Médecin,
coordinatrice de
programme
**Jean-Claude
Desenclos**
Médecin, directeur
scientifique
*Institut de veille
sanitaire*

*Les références entre
crochets renvoient à la
Bibliographie générale p. 48.*



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 % [8].

La vaccination des nourrissons s'accompagnerait à long terme d'une baisse du nombre de cas de zona. Cette baisse serait précédée d'une augmentation transitoire de l'incidence du zona, d'autant plus prononcée que la couverture et l'efficacité vaccinales seraient élevées.

Au vu de l'expérience de la vaccination contre la rougeole, pour laquelle la couverture vaccinale a stagné autour de 85 % pendant toutes les années 1990, il ne paraissait pas raisonnable d'espérer une couverture vaccinale suffisamment élevée pour dépasser 90 % et

ainsi échapper à ce risque d'augmentation de l'incidence de la varicelle chez l'adulte.

Les résultats de cette modélisation ont largement contribué à la recommandation du HCSP, en juillet 2007, en défaveur de la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois, dans une perspective de santé publique. Dans une perspective de protection individuelle, le HCSP a recommandé la vaccination contre la varicelle des adolescents et des femmes en âge de procréer n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse, avec ou sans contrôle sérologique préalable³. ❁

3. http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf

Recherche publique et privée autour des vaccins en France

Odile Launay
Infectiologue, maître de conférences à l'université Paris Descartes, coordinatrice du Centre d'investigation clinique de vaccinologie Cochin Pasteur, hôpital Cochin, Paris

Outre la mise au point de nouveaux vaccins préventifs des maladies infectieuses (en particulier VIH, VHC, paludisme, tuberculose, infections potentiellement émergentes), le champ de la recherche vaccinale s'est élargi au cours des dix dernières années à la vaccination thérapeutique dans de nombreux domaines : infections chroniques, cancer, dysfonctionnements immunitaires et maladie d'Alzheimer.

La France a historiquement joué un rôle important dans le domaine de la recherche vaccinale. On peut souligner la découverte du principe de la vaccination par Louis Pasteur et son application à la vaccination antirabique, mais aussi la participation majeure de Charles Mérieux qui, avec Jonas Salk, va faire émerger le concept de vaccinologie, terme qui fera son apparition pour la première fois dans *Science* en 1977. En 2010, le développement de la recherche en vaccinologie en France représente un enjeu important pour les années futures, comme le souligne un rapport du Sénat sur la politique vaccinale de la France *Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger* qui conclut que « la réussite de sa politique vaccinale et la poursuite de sa vocation dans ce domaine constituent en effet pour la France un objectif sanitaire, scientifique et économique ». Renforcer la recherche clinique dans le domaine de la vaccinologie et améliorer la formation des médecins sont les deux axes prioritaires des recommandations de ce rapport.

L'objectif de cet article est de faire un état des lieux de la recherche publique et privée autour du vaccin en France et de proposer quelques pistes de réflexions sur les perspectives pour les années à venir. Nous limiterons volontairement notre propos à la recherche

ayant trait au développement clinique des vaccins à visée préventive, sans aborder les autres aspects de la recherche autour des vaccins (recherche fondamentale, épidémiologie, modélisation médico-économique et communication, en particulier). La recherche autour des vaccins « thérapeutiques », dont le développement se rapproche d'un médicament « classique », ne sera pas non plus évoquée.

Spécificités de la recherche vaccinale

Contrairement aux médicaments dits « classiques » administrés à des personnes malades ou présentant des facteurs de risque, le vaccin est un médicament de prévention primaire administré à des individus « sains » afin de diminuer le risque de survenue d'une maladie infectieuse. Les publics cibles sont généralement des populations très larges définies selon des critères démographiques (par exemple : les nourrissons, les jeunes filles de 14 ans, les personnes de plus de 65 ans...). Ces deux spécificités du vaccin – son administration au sujet sain et son utilisation à large échelle – nécessitent que la tolérance du vaccin soit évaluée de la façon la plus soignée possible et sur un nombre suffisant de sujets pour éliminer les risques d'effets indésirables fréquents. Par ailleurs, le bénéfice collectif d'un vaccin est généralement supérieur à la somme du bénéfice pour chacune des personnes vaccinées, fonction de la couverture vaccinale d'une part et de l'agent infectieux d'autre part. Cette notion de protection collective conférée par le vaccin aux personnes non vaccinées sera anticipée au cours du développement vaccinal, mais ne pourra être mesurée que par des études après la mise en place de la vaccination.