

# Estimation de l'impact attendu d'une stratégie de vaccination post-exposition des adultes contre la varicelle en France

Évelyne Boos

► **To cite this version:**

Évelyne Boos. Estimation de l'impact attendu d'une stratégie de vaccination post-exposition des adultes contre la varicelle en France. Médecine humaine et pathologie. 2012. <dumas-01469569>

**HAL Id: dumas-01469569**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01469569>**

Submitted on 16 Feb 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 149

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINEEstimation de l'impact attendu d'une stratégie de vaccination  
post-exposition des adultes contre la varicelle en FrancePrésentée et soutenue publiquement  
le 12 octobre 2012  
Par***Evelyne BOOS***

Née le 11 avril 1971 à Saint-Étienne (42)

Dirigée par M. Le Professeur Thomas Hanslik

Jury :

M. Le Professeur Henri Partouche ..... Président

M. Le Professeur Daniel Floret

M. Le Docteur Thierry Blanchon

Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## Remerciements

C'est pour moi un plaisir et un honneur de remercier sincèrement chacun des membres de mon jury de thèse :

- Monsieur le Professeur Henri PARTOUCHE, qui a consenti à en être le président.
- Monsieur le Professeur Thomas HANSLIK qui a bien voulu accepter d'être mon directeur de thèse : je lui exprime toute ma gratitude pour m'avoir fait confiance après tant d'années d'inactivité professionnelle. Tes connaissances, tes compétences médicales, tes qualités pédagogiques, ainsi que ta gentillesse et ta patience inégalables, demeurent inaltérées.
- Monsieur Thierry BLANCHON qui m'a chaleureusement accueillie dans son équipe du réseau *Sentinelles* qu'il dirige efficacement dans une ambiance agréable : je vous en ai une vive reconnaissance.
- Monsieur le Professeur Daniel FLORET. Tout ce que je sais sur la varicelle, c'est à vous que je le dois : je vous en sais un gré extrême.

Il m'est également agréable de remercier les personnes qui ont contribué à ce travail :

- Monsieur Pierre-Yves BOËLLE sans lequel je n'aurais rien pu réaliser. Ta pédagogie pour m'expliquer la modélisation, ta patience pour me rappeler probabilités et statistiques oubliées depuis trop longtemps, ta clairvoyance dans le choix des paramètres et pour couronner le tout, tes qualités de rédacteur, ont permis à mon travail d'aboutir. Mille mercis.
- Ce travail n'aurait pas été possible sans les données que les médecins généralistes du réseau *Sentinelles* recueillent et transmettent régulièrement depuis de nombreuses années. Je sais ce que je leur dois, ainsi qu'à toute l'équipe du réseau *Sentinelles*.

Je suis heureuse enfin d'associer à cet aboutissement ma famille et mes amis :

- Je remercie mes parents de leur bienveillante compréhension : au regard de la durée de mes études, quatre petits-enfants leur sont apparus comme une excuse valable. Merci pour votre soutien permanent, votre dévouement exceptionnel pour chacun de nous (et tous les autres !) et pour votre amour.
- D'une inaltérable sérénité, mon conjoint fut et demeure un appui quotidien. Merci d'être celui que tu es. Merci d'être toujours là pour moi, pour nous.
- Quant à nos enfants, puissent-ils retenir que les études peuvent exiger un peu de persévérance. Élia, Hugo, Edward, Carla, vous êtes et resterez ma plus grande réussite et ma plus grande fierté. Je vous aime.
- Merci encore à mon frère Emmanuel, qui garde depuis mon enfance toute mon admiration. Je serai là pour toi, autant que tu l'es toujours pour nous.
- Merci enfin à mes amis qui m'ont tous tant aidée.

## Table des matières

|  |    |
|--|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....  | 5  |
| <b>L'INFECTION PAR LE VZV</b> .....  | 7  |
| ÉPIDÉMIOLOGIE .....  | 7  |
| LA VARICELLE .....   | 7  |
| COMPLICATIONS .....  | 8  |
| VARICELLE ET GROSSESSE .....   | 9  |
| <i>Varicelle congénitale</i> .....   | 9  |
| <i>Varicelle néonatale</i> .....   | 10 |
| LE ZONA .....  | 10 |
| <b>LA VACCINATION CONTRE LA VARICELLE</b> .....  | 12 |
| VACCINS .....  | 12 |
| EFFICACITÉ .....   | 13 |
| EFFICACITÉ EN POST-EXPOSITION .....  | 13 |
| RECOMMANDATIONS VACCINALES .....   | 14 |
| <b>LE RÉSEAU SENTINELLES</b> .....   | 17 |
| <b>ARTICLE : ESTIMATION DE L'IMPACT ATTENDU D'UNE STRATÉGIE DE<br/>VACCINATION POST-EXPOSITION DES ADULTES CONTRE LA VARICELLE<br/>EN FRANCE</b> ..... | 21 |
| <b>RÉFÉRENCES</b> .....  | 44 |

## Introduction

La varicelle est une maladie virale aigüe très contagieuse de l'enfance. Elle traduit la primo-infection du virus varicelle-zona (VZV). Si elle constitue presque toujours une affection bénigne chez l'enfant, elle prend un caractère plus grave voire mortel chez l'adulte et le nouveau-né. En effet, en France, la varicelle est responsable d'en moyenne 3 300 hospitalisations annuelles et d'une vingtaine de décès et bien que les sujets de plus de 15 ans représentent moins de 10% des cas de varicelle, ils constituent 26% des hospitalisations et 69% des décès (1,2).

La réactivation (plusieurs années plus tard) du VZV resté quiescent dans les ganglions rachidiens sensitifs est responsable du zona.

Deux vaccins vivants atténués anti-varicelleux sont disponibles en France. Ce sont des vaccins équivalents, efficaces et bien tolérés. Mais la politique vaccinale de la varicelle reste controversée, partagée entre vaccination sélective et généralisée.

La vaccination généralisée, comme effectuée aux États-Unis depuis 1995, qui a fait la preuve de son efficacité, comporte cependant des incertitudes vis-à-vis des risques suivants :

- déplacement de l'âge de la maladie vers des tranches d'âges où elle est plus sévère (en cas de couverture vaccinale insuffisante),
- augmentation de l'incidence du zona (en rapport avec la diminution de l'immunité anti-VZV consécutive à la diminution de circulation du VZV),
- incertitude quant à la durée de l'immunisation induite par le vaccin et au schéma vaccinal à adopter.

En France, le Haut Conseil de la santé publique a donc opté en 2007 pour une vaccination sélective, ciblant les sujets potentiellement plus vulnérables, à savoir les adolescents et les adultes.

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer le nombre de cas de varicelle qui peuvent être évités en France par l'application de la recommandation de vacciner les sujets de 18 ans et plus sans antécédent connu de varicelle dans les trois jours suivant une exposition à un cas de varicelle.

Ce travail a été mené à partir des données épidémiologiques fournies par les médecins généralistes du réseau *Sentinelles*. Leur analyse a été menée au sein de l'équipe de l'unité 707 de l'Inserm, dans laquelle s'insère ce réseau.

Dans ce rapport de thèse, nous présenterons successivement une mise au point sur l'infection par le VZV et sur la vaccination contre la varicelle, une présentation du réseau *Sentinelles*, et le manuscrit de l'article rapportant le travail d'analyse mené en collaboration avec les biostatisticiens du réseau *Sentinelles*.



## L'infection par le VZV

### **Épidémiologie**

En France, les données du réseau *Sentinelles* de l'Inserm permettent d'estimer l'incidence de la varicelle depuis 1990 à 686 000 cas annuels en moyenne, soit 1 160 cas pour 100 000 habitants par an ([www.sentiweb.fr](http://www.sentiweb.fr)). Le sex-ratio (M/F) est voisin de 1. Parmi les cas rapportés, 62% sont âgés de moins de 5 ans et 89% de moins de 10 ans. Seuls 6% des cas surviennent chez des sujets de 18 ans et plus. Ces données sont concordantes avec les études de séroprévalence qui estiment que 54% (IC à 95% : 43-64) des individus âgés de 4 ans sont immuns, cette proportion étant de 89% (IC à 95% :81-94) à 8 ans, de 94% (IC à 95% : 83-99) à 30 ans (3) et serait de plus de 99,6% pour les sujets de 40 ans et plus (4).

La varicelle est une maladie extrêmement contagieuse. Les taux d'attaque secondaire en cas d'exposition au sein d'un foyer sont estimés de 72% à 87% pour les enfants et à 30,7% pour les sujets âgés de plus de 15 ans (5,6). Le taux d'attaque secondaire extra-familial n'a, à notre connaissance, jamais été évalué chez les adultes, il serait 6 fois plus bas que le taux d'attaque secondaire en milieu familial chez l'enfant (7).

### **La varicelle**

Le virus varicelle-zona (VZV) est un virus à ADN de la famille des Herpesviridae, de réservoir strictement humain (5). La transmission se fait principalement par voie respiratoire (8), beaucoup plus rarement par contact direct avec les lésions cutanées, le risque de transmission étant maximal avant l'apparition de l'éruption mais il persiste jusqu'à la formation des croûtes.

L'incubation est d'en moyenne 14 jours (9).

La varicelle se caractérise par une éruption vésiculeuse très prurigineuse qui fait suite et s'accompagne d'une fièvre modérée. Les lésions cutanées débutent habituellement sur le cuir chevelu et la face. Au fur et à mesure que la vésiculation s'étend au tronc et aux extrémités, les premières vésicules se dessèchent. Il faut en général une dizaine de jours pour que toutes les croûtes aient disparu, laissant une dépigmentation transitoire de la peau mais parfois des cicatrices inesthétiques.

## **Complications**

Si la varicelle est habituellement une maladie infantile bénigne, les complications ne sont pas rares et peuvent entraîner des séquelles durables voire le décès du malade.

L'analyse des données du réseau *Sentinelles* (de 1990 à 2011), donnent un taux de complication d'en moyenne 3,1%, ce qui correspond aux données américaines avant l'instauration de la vaccination qui estimaient ce taux compris entre 2 et 4% (10,11).

La varicelle de l'adulte est moins fréquente mais elle s'avère être plus sévère (nombre de lésions plus important, signes généraux plus intenses, guérison plus tardive), plus compliquée et plus létale que chez l'enfant (2,12-15).

En effet, en France, la varicelle est responsable d'en moyenne 3 300 hospitalisations annuelles et d'une vingtaine de décès et bien que les sujets de plus de 15 ans représentent moins de 10% des cas de varicelle, ils constituent 26% des hospitalisations et 69% des décès (1, 2,16-18).

Le type de complication diffère selon l'âge du patient.

Chez l'adulte la complication la plus fréquente et la plus grave est la pneumopathie varicelleuse (17).

Les infections cutanées (principalement causées par le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pyogenes*), sont moins fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant.

Les complications neurologiques telles que les méningites lymphocytaires et les encéphalites sont 7 fois plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant. Les cérébellites sont plus rares mais régressent plus lentement. Les myélites et les polyradiculonévrites peuvent laisser de lourdes séquelles.

Les thrombocytopenies source de complications hémorragiques non négligeables sont, elles aussi, plus fréquentes chez l'adulte.

Les atteintes hépatiques et cardiaques associées aux atteintes multiviscérales sont rares mais peuvent être létales (19).

## **Varicelle et grossesse**

### ***Varicelle congénitale***

Il n'existe pas de données précises sur l'incidence des varicelles au cours de la grossesse en France (20). Selon les études prospectives réalisées aux États-Unis, le risque d'une varicelle gravidique est compris entre 0,5 à 0,7 grossesses pour 1 000 (21), ce qui représenterait en France, 350 à 500 cas de varicelle gravidique par an (22).

À noter que les données françaises ne montrent pas de surmortalité liée à la varicelle des femmes en âge de procréer par rapport aux hommes de la même tranche d'âge (15-44 ans) ce qui dément apparemment la classique notion de risque de décès lié à la varicelle chez la femme enceinte (20).

En France, on estime le nombre de cas de varicelle congénitale supérieur à 1,5 mais inférieur à 3,5 par an (23). Le risque d'embryofœtopathie (décrit par Laforêt et Lynch en 1947 (24) et

qui constitue un tableau sévère de pronostic grave (25) est estimé à 0,42% avant la 13<sup>ème</sup> semaine et de 1,2 à 2,6 entre la 14<sup>ème</sup> et la 20<sup>ème</sup> semaine (20,26-28).

### ***Varicelle néonatale***

Elle succède à une varicelle maternelle survenant dans les 3 semaines précédant l'accouchement. Le risque de transmission au nouveau-né se situe entre 20 et 50% et la varicelle néonatale survient dans les 10 premiers jours de vie. La gravité de l'atteinte fœtale dépend de la date de la varicelle de la mère (29,30). En effet les anticorps maternels ne sont transmis au fœtus que 5 à 6 jours après le début de l'éruption, donc si l'accouchement survient avant ce délai, le fœtus contaminé ne bénéficiera d'aucune protection d'origine maternelle. Ainsi, le risque est maximal si l'éruption maternelle survient entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement et a été associée à une varicelle néonatale grave chez 17% à 30% des nourrissons. Le taux de mortalité chez ces nourrissons infectés se situait entre 20% et 30% (27).

### **Le zona**

Le zona est une complication tardive et fréquente de la varicelle correspondant à la réactivation des VZV restés latents dans les ganglions sensitifs rachidiens. Cette réactivation surviendrait à cause d'une diminution avec l'âge de la réponse immunitaire vis à vis du VZV. Le risque à vie de contracter un zona induit par le VVZ de type sauvage est en effet estimé à 26,5% (31) et l'incidence augmente notablement avec l'âge, la maladie affectant jusqu'à 50% des personnes qui atteignent 85 ans (14,32).

Le zona est une maladie surveillée par le réseau *Sentinelles* depuis 1994. Son taux d'incidence annuel est en moyenne de 382 pour 100 000 habitants. L'âge médian de survenue est 60 ans. 68% des cas intéressent les personnes âgées d'au moins 50 ans. Presque 60% sont des femmes. Ces données sont concordantes avec d'autres études françaises (33,34).

La fréquence des douleurs post-zostériennes qui peuvent être très invalidantes, serait de 8 à 20% à un mois de l'épisode aigu et de 4,5 à 8% après 3 mois (34-36).

Les taux annuels d'hospitalisation et de mortalité liés au zona varient respectivement de  $4,14 \pm 0,32$  à  $14,42 \pm 0,39$  et de  $0,11 \pm 0,03$  à  $0,29 \pm 0,04$  pour 100 000 habitants, selon que le zona soit codé comme diagnostic principal ou associé (31). Ces données sont concordantes avec d'autres études françaises (33,34).

La ré-exposition au virus lors de contacts ultérieurs (boosting exogène) ou de réactivations endogènes semble jouer un rôle fondamental dans le maintien de l'immunité contre le VZV et la prévention du zona. Ce concept de boosting exogène ne fait cependant pas l'unanimité et est encore fréquemment débattu puisqu'aucune étude de surveillance n'a pu le confirmer (37).

## La vaccination contre la varicelle

### Vaccins

Deux vaccins contre la varicelle sont actuellement disponibles en France : Varivax® (Sanofi Pasteur MSD) et Varilrix® (GlaxoSmithKline). Il existe peu de différences entre ces 2 produits :

|  |   |   |
|--|---|---|
| Nom commercial   | Varivax II  | Varilrix  |
| Fabricant  | Sanofi-Pasteur-MSD  | GlaxoSmithKline   |
| Ce sont des vaccins vivants atténués obtenus en 1974 au Japon par Takashi à partir d'une souche OKA. Cette souche a été isolée à partir des vésicules de l'enfant OKA, âgé de 3 ans, et atteint d'une varicelle bénigne. |   |   |
| Souche du virus de la varicelle  | Contient la souche vivante Oka/Merck, qui a été soumise à 31 repiquages successifs en milieu de culture cellulaire.   | Contient la souche vivante Oka/RIT, qui a été soumise à 35 repiquages successifs en milieu de culture cellulaire. |
| Degré d'activité minimal   | Contient au moins 1350 unités formatrices de plages (UFP)   | Contient au moins 1995 UFP  |
| Prix   | 41,24 euros   |   |
| Posologie  | 1 à 2 doses administrées par voie sous-cutanée espacées d'au moins 4 à 6 semaines   |   |
| Contre-indications et précautions d'emploi   | a) réaction anaphylactique à une dose antérieure de l'un ou l'autre vaccin antivarielleux<br>b) antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin (néomycine)<br>c) tuberculose active, non traitée<br>d) infection fébrile active (température de > 38,5 °C)<br>e) grossesse et allaitement<br>f) éviter l'emploi de salicylates pendant au moins 6 semaines après la vaccination<br>g) dans le cas des vaccinés qui présentent une éruption varicelliforme, éviter les contacts avec des personnes réceptives à haut risque pendant la durée de l'éruption.<br>h) dans les 24 mois qui suivent une greffe de moelle osseuse et chez les sujets présentant un déficit immunitaire primitif. |   |
| Tolérance  | Très bonne (38)<br>Les principaux effets indésirables sont : <ul style="list-style-type: none"><li>- réaction locale au site d'injection</li><li>- varicelle mineure liée au virus vaccinal (4% des enfants et 10% des adultes) avec risque minime alors de transmission du virus</li><li>- très rares cas de zona</li></ul>  |   |

## **Efficacité**

L'efficacité vaccinale dépend de l'âge de la personne au moment de la vaccination, du nombre de doses reçues et du temps écoulé depuis la vaccination (39).

Globalement, tous critères confondus, toutes les études pré et post-homologation retrouvent que l'efficacité vaccinale varie entre 80 et 90% et atteint 95% pour protéger contre les formes graves de la maladie (38,40-45).

## **Efficacité en post-exposition**

La base théorique de la prophylaxie post-exposition tient à la capacité des vaccins anti-varicelleux d'induire une réponse immunitaire et une réponse anticorps en 5 à 7 jours (45), alors que l'incubation de la varicelle varie de 10 à 21 jours (14 jours en moyenne). Les études pré-homologation ont montré que le vaccin était efficace à 90% pour prévenir la varicelle chez les personnes immunocompétentes âgées de plus de 12 mois s'il était administré dans les trois jours suivant l'exposition à l'éruption cutanée, et efficace à près de 70% s'il était administré dans un délai de cinq jours. Il est par ailleurs efficace à 100% pour atténuer la gravité de la maladie (47).

De nombreuses études post-homologation ont été effectuées chez les enfants et ont retrouvé une efficacité de la vaccination post-exposition à 100% contre les formes sévères et de 67 à 90% contre les formes bénignes de la maladie (48-50).

Une seule étude a été effectuée conjointement chez enfants et adultes et a montré que le vaccin administré dans les 3 à 5 jours qui suivaient le contact procurait une efficacité de globalement 62,3% (IC à 95% : 47,8-74,9) et de 79,4% (IC à 95% : 66,4%-88,9%) contre les cas de varicelle modérés et sévères, sans différence significative cependant entre âge, sexe et délai depuis l'exposition (3 ou 5 jours) (51).

## Recommandations vaccinales

Malgré une tolérance excellente et une efficacité démontrée par l'expérience américaine (après plus de 15 ans de vaccination généralisée qui vise à éradiquer la maladie, la couverture vaccinale a atteint 90% ce qui a diminué d'autant l'incidence, le nombre d'hospitalisations et le nombre de décès imputables à la varicelle (52), d'importantes questions sur les conséquences de la vaccination contre la varicelle restent posées car des effets indirects défavorables restent théoriquement possibles (53) :

- déplacement de l'âge de la maladie vers les tranches d'âge où elle est plus sévère, comme on l'observe actuellement en France pour la rougeole. En effet, toute stratégie de vaccination généralisée des enfants contre une maladie infantile, déplace la distribution d'âge des cas vers des âges plus élevés où la maladie est plus grave, soit parce que les sujets non-vaccinés rencontrent plus tardivement le virus dont la circulation a diminué (en cas de couverture vaccinale insuffisante inférieure à 90%), soit parce que l'immunité conférée par le vaccin diminue dans le temps.
- augmentation de l'incidence du zona (par diminution des contacts répétés avec des cas de varicelle qui auraient un effet protecteur contre le zona).

La France, où les taux de couverture vaccinale sont peu élevés (l'étude "vaccinologie 2011" montre que ¼ seulement des adolescents sont à jour pour l'ensemble des vaccinations qui figurent au calendrier vaccinal depuis plus de 10 ans) a donc opté depuis 2007 pour une vaccination ciblée des adultes et des adolescents.

Les recommandations françaises sont, pour la vaccination contre la varicelle :

- en post-exposition, dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption, pour les personnes adultes (à partir de l'âge de 18 ans) immunocompétentes sans



antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse), le contrôle de la sérologie étant facultatif ;

- pour les personnes immunocompétentes suivantes, sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) :
  - les adolescents de 12 à 18 ans (un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas) ;
  - les femmes en âge de procréer, notamment celles qui ont un projet de grossesse (un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas). La commission spécialisée Sécurité Sanitaire du Haut Conseil de la santé publique rappelle que toute vaccination contre la varicelle chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et que, selon les données de l'AMM, une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin ;
  - les femmes dans les suites d'une première grossesse, sous couvert d'une contraception efficace ;
  - professionnels de santé (après un contrôle sérologique) :
    - à l'entrée en première année d'études médicales et paramédicales ;
    - en rattrapage pour l'ensemble du personnel de santé, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, gynéco-obstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladies infectieuses) ; les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité d'une éviction de dix jours en cas de rash généralisé ;
    - tout professionnel en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment) ;

- toute personne en contact étroit avec des personnes immunodéprimées (après un contrôle sérologique). Les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter pendant dix jours les contacts avec des personnes immunodéprimées ;
- chez les enfants candidats receveurs d'une greffe d'organe solide dont la sérologie négative, dans les six mois précédant la greffe, avec deux doses à un mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe.

Selon une étude réalisée au sein du réseau *Sentinelles* en 2010, ces recommandations vaccinales sont mal connues et mal acceptées par les médecins généralistes (54).

## Le réseau *Sentinelles* ([www.sentiweb.fr](http://www.sentiweb.fr))

Le réseau *Sentinelles* est un réseau de recherche et de veille en médecine générale en France métropolitaine. Créé en 1984, il est actuellement intégré dans l'Unité Mixte de Recherche en Santé (UMRS) 707 Inserm UPMC.

Ses objectifs principaux sont :

- la constitution de grandes bases de données sur plusieurs indicateurs de santé vus en médecine générale, à des fins de veille sanitaire et de recherche,
- le développement d'outils de détection et de prévision des épidémies,
- la mise en place d'études cliniques et épidémiologiques.

Le réseau *Sentinelles* fonctionne avant tout grâce aux médecins généralistes, qui le constituent. Au 1<sup>er</sup> janvier 2012, 1 313 MGL en activité étaient inscrits au réseau *Sentinelles*, soit 2,2% des MG ayant une activité libérale exclusive ou mixte en France métropolitaine (60 963 au 31 décembre 2010 selon la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés - CNAMTS) (55).

Au niveau national, les MG Sentinelles sont représentatifs de l'ensemble des MGL pour le lieu d'exercice et la distribution par âge de leur patientèle. En revanche, les MG Sentinelles sont plus fréquemment des hommes, sont plus âgés et exercent plus rarement une activité de soins salariée à temps partiel. Ils ont un plus grand volume de consultations que la moyenne des MGL (56).

Parmi les 1 313 MG Sentinelles inscrits au réseau *Sentinelles* au 1<sup>er</sup> janvier 2012, 359 (27%) ont participé en 2011 au moins une fois à l'activité de surveillance continue (0,6% des MGL en France métropolitaine).

Les médecins Sentinelles transmettent via une connexion internet sécurisée, les données anonymes issues de leurs consultations et concernant les indicateurs surveillés.

Ces données sont analysées chaque semaine. Elles permettent d'estimer, pour chaque indicateur surveillé, son taux d'incidence et de suivre son évolution spatio-temporelle, de prévoir, de détecter et d'alerter précocement en cas de survenue d'épidémies nationales ou régionales.

En 2011, le réseau *Sentinelles* a collecté de façon continue des informations sur 10 indicateurs de santé (sept maladies infectieuses et trois indicateurs non-infectieux).

### Modalités de surveillance de la varicelle par le réseau *Sentinelles*

Les MG déclarent les cas de varicelle définie cliniquement selon les critères suivants :

- éruption typique (érythémato-vésiculeuse durant trois à quatre jours, prurigineuse, avec phase de dessiccation) débutant de façon brutale,
- avec fièvre modérée (37,5°C - 38°C).

Chaque cas déclaré fait l'objet d'une description de plusieurs paramètres :

|  |  |
|--|--|
| Date de consultation   |  |
| Date de naissance  |  |
| Sexe   |  |
| Complication   | O. Oui<br>N. Non<br>I. I ?   |
| Type de complication   | 1. Surinfection cutanée<br>2. Bronchite / Bronchiolite<br>3. Atteinte O.R.L.<br>4. Conjonctivite<br>5. Atteinte du Système Nerveux<br>6. Autre<br>I. Inconnu |
| Statut vaccinal  | O. Vacciné<br>N. Non vacciné<br>I. Inconnu   |
| Nombre de doses de vaccin reçues   | 0. ?<br>1. 1 dose<br>2. 2 doses  |
| Date de la vaccination   |  |
| Identification rétrospective du contagage dans les 21 jours qui ont précédé la maladie (paramètre renseigné depuis 2011) | O. Oui<br>N. Non<br>I. ?   |
| - Le contagage identifié était   | F. Famille<br>C. Crèche<br>G. Garderie<br>N. Nourrice<br>E. École<br>M. Cabinet médical ou PMI<br>A. Autre<br>I. Inconnu                                     |
| - Le contagage intrafamilial identifié était   | P. Parents<br>F. Frère ou sœur<br>E. Enfant<br>I. ?  |
| La varicelle a-t-elle été cause d'une hospitalisation  | O. Oui<br>N. Non<br>I. ?   |

En 2011, 1 828 cas de varicelle ont été déclarés, dont 1 779 individuellement décrits.

On peut ainsi estimer le taux d'incidence annuelle nationale en multipliant le nombre moyen de cas par médecin Sentinelles (normalisé en fonction de leur participation et leur répartition géographique) par le nombre total de médecins généralistes en France métropolitaine, et le résultat est ensuite divisé par la population française.

L'incidence annuelle estimée est de 642 034 cas.

Le taux d'incidence annuel estimé est de 1 016 cas / 100 000 habitants.

Le sex-ratio est de 1,03.

L'incidence annuelle pour les sujets âgés de 18 ans et plus est estimée à 22 335 cas.

| Tranche d'âge   | N cas | N contage identifié | % contage identifié | N contage familial identifié | % contage familial identifié |
|-----------------|-------|---------------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| < 1 an          | 135   | 88                  | 65%                 | 61                           | 45%                          |
| 1 an à 4 ans    | 1182  | 753                 | 64%                 | 243                          | 21%                          |
| 5 ans à 9 ans   | 348   | 233                 | 67%                 | 70                           | 20%                          |
| 10 ans à 17 ans | 40    | 21                  | 53%                 | 8                            | 20%                          |
| 18 ans et plus  | 71    | 44                  | 62%                 | 32                           | 45%                          |
| Total           | 1779  | 1141                | 64%                 | 414                          | 23%                          |

Nous avons donc utilisé ces données dans un modèle pour pouvoir estimer la quantité de cas de varicelle évitable par l'application de la recommandation de vacciner les sujets de 18 ans et plus, sans antécédent connu de varicelle, dans les trois jours qui suivent un contage.

*Nous présentons dans la section qui suit le résultat d'une analyse menée à partir des données de surveillance des hospitalisations par le réseau Sentinelles.*

*Ce travail est présenté sous la forme d'un manuscrit d'article qui sera soumis pour publication dans un journal à comité de lecture.*

# Estimation de l'impact attendu d'une stratégie de vaccination post-exposition des adultes contre la varicelle en France

*Evelyne Boos et al.*

## Résumé

- Contexte : Par crainte principalement d'un déplacement de la varicelle vers l'âge adulte où elle est plus sévère, la France a opté pour une vaccination ciblée des adolescents et des adultes. Nous avons évalué le nombre de cas de varicelle pouvant être évités si la recommandation de vacciner dans les trois jours qui suivent une exposition les adultes de 18 ans et plus, sans antécédent connu de varicelle, était appliquée.

- Méthodes : Les données de surveillance du réseau *Sentinelles* de l'Inserm ont été utilisées pour ce travail. Pour chaque déclaration d'un cas de varicelle, les médecins généralistes Sentinelles rapportaient si le sujet avait identifié un contage au cours des 21 jours précédant la maladie, et si oui dans quel environnement (familial ou extra-familial). Ces données ont ensuite été utilisées dans un arbre de décision, avec des hypothèses d'un taux d'acceptation du vaccin de 70% et d'efficacité vaccinale de 75 à 95% selon la forme de varicelle considérée.

- Résultats : En 2011, 1 828 cas de varicelle ont été déclarés par les médecins Sentinelles, dont 71 chez des sujets âgés de 18 ans et plus. Parmi ces derniers, 62% avaient identifié un contage et 45% un contage intrafamilial. Le modèle a montré que si la recommandation de vaccination en post-exposition était appliquée en France, 44 486 sujets seraient vaccinés chaque année, permettant d'éviter 5 285 cas de varicelle, ainsi que 240 hospitalisations et 3 décès. Ces vaccinations permettraient aussi de protéger 2 329 adultes âgés de 18 ans et plus qui n'auraient pas développé la varicelle après ce contage mais qui seraient restés susceptibles en cas de nouvelle exposition.



- Discussion: L'application de la recommandation française permettrait d'éviter une proportion significative des cas de varicelle chez l'adulte âgé de 18 ans et plus sans antécédent connu de varicelle. Une sensibilisation du public et des médecins aux bénéfices de cette vaccination pourrait favoriser l'adhésion à cette recommandation de vaccination post-exposition.

## Introduction

La varicelle, due au virus varicelle zona (VZV), est une maladie très contagieuse et quasiment ubiquitaire de l'enfance. Avant l'âge de 5 ans, 50% des enfants ont déjà été infectés. Cette proportion est de 90% à l'âge de 12 ans (1) et serait de plus de 99,6% pour les sujets de 40 ans et plus (2).

En France, les données du réseau *Sentinelles* de l'Inserm permettent d'estimer l'incidence de la varicelle depuis 1990 à 686 000 cas annuels en moyenne, soit 1 160 cas pour 100 000 habitants par an ([www.sentiweb.fr](http://www.sentiweb.fr)). Le sex-ratio (M/F) est voisin de 1. Parmi les cas rapportés, 62% sont âgés de moins de 5 ans alors que seuls 6% des cas surviennent chez des sujets âgés de 18 ans et plus.

La varicelle est responsable en moyenne de 3 300 hospitalisations par an en France et d'une vingtaine de décès. Alors que les sujets de plus de 15 ans constituent moins de 10% des cas de varicelle, ils constituent 26% des hospitalisations et 69% des décès (3,4).

La varicelle de l'adulte est donc moins fréquente mais elle s'avère être plus sévère (nombre de lésions plus important, signes généraux plus intenses, guérison plus tardive), plus compliquée et plus létale que chez l'enfant (4-8).

Le vaccin contre la varicelle existe depuis 1974. Certains pays recommandent une vaccination généralisée. En France, une vaccination ciblée des adolescents et des adultes est recommandée, la vaccination généralisée n'ayant pas été retenue en raison principalement de la crainte d'un vieillissement des cas et donc d'une augmentation des formes graves, en raison soit d'une couverture vaccinale insuffisante, soit d'une perte d'efficacité vaccinale avec le temps, et d'une augmentation potentielle de l'incidence et/ou de la gravité du zona. Cette vaccination ciblée des adultes et adolescents pourrait en revanche diminuer les taux de varicelle grave sans entraîner les effets indésirables suspectés. Les recommandations françaises sont donc de vacciner les adolescents et les adultes, sans antécédent connu de

varicelle, répondant aux critères suivants : sujets de 12 à 18 ans, femmes en âge de procréer et adultes âgés de 18 ans et plus dans les trois jours qui suivent un contage.

L'utilisation du vaccin en post-exposition est liée au fait qu'il induit une réponse immunitaire dans les 5 à 7 jours qui suivent l'injection, alors que le temps d'incubation de la varicelle est de 10 à 21 jours (9).

Chez les enfants, les études pré-homologation ont montré que le vaccin était globalement efficace à 90% pour prévenir la varicelle chez les personnes immunocompétentes âgées de plus de 12 mois, s'il était administré dans les trois jours suivant l'exposition à l'éruption cutanée. Son efficacité était cependant de 100% pour atténuer la gravité de la maladie (10).

Ce résultat est concordant avec les études post-homologation sur la vaccination des enfants en post-exposition. L'une d'elle a démontré une efficacité de 100% contre les formes sévères et de 67 à 90% selon le délai depuis l'exposition (respectivement cinq et trois jours) contre les formes bénignes de la maladie (11).

Une seule étude a inclus des adultes et des enfants et a montré, qu'en post-exposition, le vaccin administré dans les trois à cinq jours qui suivaient le contage, procurait une efficacité de globalement 62,3% (IC à 95% : 47,8-74,9) et de 79,4% (IC à 95% : 66,4%-88,9%) contre les cas de varicelle modérés et sévères, sans différence significative cependant entre l'âge, le sexe et le délai depuis l'exposition (trois ou cinq jours) (12).

En ce qui concerne l'efficacité vaccinale à long terme, toutes les études pré et post-homologation démontrent que l'efficacité vaccinale varie entre 80 et 90% et atteint 95% à 100% pour protéger contre les formes graves de la maladie (13-19).

L'objectif de ce travail était d'estimer le nombre de cas de varicelle pouvant être évités en France si la recommandation de vaccination dans les trois jours qui suivent un contage, chez les sujets âgés de 18 ans et plus sans antécédent connu de varicelle, était appliquée.

## **Méthodes**

Nous avons utilisé les données 2011 du réseau *Sentinelles* (RS) qui est un réseau de recherche et de veille en médecine générale en France métropolitaine. Il fonctionne avant tout grâce aux médecins généralistes (MG) bénévoles qui le constituent. Au 1<sup>er</sup> janvier 2012, 1 313 MG en activité étaient inscrits au réseau *Sentinelles*, soit 2,2 % des MG français ayant une activité libérale exclusive ou mixte (60 963 au 31 décembre 2010) (20).

Les médecins Sentinelles transmettent, via une connexion internet sécurisée, les données anonymes issues de leurs consultations.

Pour la varicelle, le formulaire renseignait sur l'âge du patient, et si ce patient avait ou non identifié un contage extra ou intrafamilial dans les 21 jours qui avaient précédé la maladie. Cette dernière donnée nous a permis de calculer le nombre de sujets susceptibles de consulter leur MG en vue de bénéficier de la vaccination post-exposition, selon les étapes décrites ci-dessous.

### **Population vivant en France métropolitaine âgée de 18 ans et plus**

Nous avons construit un arbre de décision (Figures 1 et 2) dans lequel nous avons d'abord considéré toutes les personnes âgées de 18 ans et plus vivant en France métropolitaine soit 49 326 663 (données Insee au 1<sup>er</sup> janvier 2011).

### **Nombre de sujets âgés de 18 ans et plus qui n'ont pas d'antécédent connu de varicelle**

Parmi les personnes âgées de 18 ans et plus vivant en France métropolitaine, nous n'avons retenu que les personnes ayant une histoire de varicelle douteuse ou négative. Leur proportion a été estimée par un précédent travail de modélisation à 38%, soit 18 744 132 personnes en France (21).

### **Nombres de sujets âgés de 18 ans et plus sans antécédent connu de varicelle effectivement non immuns et immuns mais ne le sachant pas**

Le travail de modélisation sus cité permettait aussi de disposer d'une estimation de la

proportion de sujets effectivement toujours susceptibles à l'infection par le VZV parmi les personnes ayant une histoire de varicelle douteuse ou négative, évaluée à 22%, soit 4 123 709 personnes en France (21). Les 78% de sujets restants (14 620 423) étaient considérés comme immuns vis-à-vis de l'infection par le VZV mais ne le sachant pas. Ils bénéficieront « inutilement » de la vaccination car le délai entre exposition-consultation-vaccination ne laisse pas le temps de réaliser un contrôle sérologique.

### Nombres de sujets exposés à un cas de varicelle

- Pour estimer la probabilité d'être exposé à un cas de varicelle (que cette exposition ait été identifiée ou non) nous avons appliqué la formule des probabilités totales.

$$\begin{aligned}
 P(\text{varicelle+} \mid \text{expo}) & \\
 &= P(\text{varicelle+} \mid \text{expo familiale}) \times P(\text{expo familiale} \mid \text{expo}) \\
 &+ P(\text{varicelle+} \mid \text{expo autre}) \times P(\text{expo autre} \mid \text{expo})
 \end{aligned}$$

Où :  $P(\text{varicelle+} \mid \text{expo})$  : Probabilité de développer la varicelle quand on est exposé

$P(\text{varicelle+} \mid \text{expo familiale})$  : Probabilité de développer la varicelle quand on est exposé au sein de son foyer

$P(\text{expo familiale} \mid \text{expo})$  : Probabilité d'être exposé au sein de son foyer quand on est exposé à un cas de varicelle

$P(\text{varicelle+} \mid \text{expo autre})$  : Probabilité de développer la varicelle quand on est exposé en dehors de son foyer

$P(\text{expo autre} \mid \text{expo})$  : Probabilité d'être exposé en dehors de son foyer quand on est exposé à un cas de varicelle

- La littérature nous renseigne sur les valeurs :  $P(\text{varicelle+} \mid \text{expo familiale})$  qui correspond au taux d'attaque secondaire au sein d'un foyer et  $P(\text{varicelle+} \mid \text{expo autre})$  qui correspond au taux d'attaque secondaire après un contact moins intime au sein d'une collectivité. Le taux d'attaque secondaire au sein d'un foyer a été estimé à 30,7% pour les sujets âgés de 15 ans et plus sans antécédent connu de varicelle, et à 72% pour les enfants âgés de 1 à 9 ans (22). Le taux d'attaque secondaire en milieu extra-familial serait, chez l'enfant, 6 fois

plus bas que le taux d'attaque secondaire en milieu familial (23). Dans notre étude, nous avons considéré les adultes réellement non immuns vis à vis de la varicelle, et avons donc retenu le taux d'attaque secondaire après un contact intrafamilial  $[P(\text{varicelle+} \mid \text{expo familiale})]$  des enfants, que l'on sait effectivement non immuns, soit 0,72, et 0,12 pour le taux d'attaque secondaire après un contact moins intime au sein d'une collectivité  $[P(\text{varicelle+} \mid \text{expo autre})]$ .

- Les données du réseau *Sentinelles* nous donnent la probabilité d'avoir identifié une exposition dans son foyer alors qu'on a la varicelle :  $P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle+})$ . C'est le rapport du nombre de personnes de 18 ans et plus ayant la varicelle et qui ont identifié un contage familial au nombre de cas de varicelle totaux décrits dans cette même tranche d'âge.
- Nous avons alors appliqué la formule de Bayes, utilisable car tous les cas de varicelle sont exposés :

$$\begin{aligned}
 &P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle+}) \\
 &= P(\text{varicelle+} \mid \text{expo familiale}) \times P(\text{expo familiale} \mid \text{expo}) \\
 &\div [P(\text{varicelle+} \mid \text{expo familiale}) \times P(\text{expo familiale} \mid \text{expo}) \\
 &+ P(\text{varicelle+} \mid \text{expo autre}) \times P(\text{expo autre} \mid \text{expo})] \\
 &= P(\text{varicelle+} \mid \text{expo familiale}) \times P(\text{expo familiale} \mid \text{expo}) \\
 &\div P(\text{varicelle+} \mid \text{expo})
 \end{aligned}$$

Où :  $P(\text{expo familiale} / \text{varicelle+})$  : Probabilité d'avoir été exposé au sein de son foyer sachant qu'on a la varicelle

Nous avons ainsi calculé  $P(\text{expo familiale} \mid \text{expo})$  et donc  $P(\text{varicelle+} \mid \text{expo})$ .

- Le nombre de sujets exposés chez les personnes non immunes qui est égal au rapport du nombre de cas de varicelle âgés de 18 ans et plus en France métropolitaine (données du RS extrapolées à la population générale) à la probabilité de développer la varicelle alors qu'on a été exposé a ainsi pu être calculé.
- Le nombre de sujets exposés chez les personnes immunes, a été calculé en prenant comme

hypothèse que le rapport du nombre d'exposés chez les sujets non immuns au nombre total de sujets non immuns, était égal au rapport du nombre d'exposés chez les sujets immuns au nombre total de sujets immuns.

### **Nombre de sujets exposés qui développeront ou non la varicelle**

Parmi les sujets exposés non immuns, le nombre qui développera la varicelle correspond au nombre annuel de cas de varicelle chez les sujets âgés de 18 ans et plus en France métropolitaine (données du RS extrapolées à la population générale), soit 22 335. Les autres ne développeront pas la varicelle lors de ce contage mais resteront susceptibles et pourront s'infecter lors d'un nouveau contage.

### **Identification du contage intrafamilial**

- Considérant que l'identification rétrospective d'un contact extra-familial était peu fiable, nous avons décidé de ne considérer que les sujets ayant identifié un contage intrafamilial.
- Pour estimer la proportion de sujets ayant identifié un contact intrafamilial parmi les sujets non immuns ayant développé la varicelle, nous avons utilisé les données du RS qui correspondent à  $P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle}^+)$  que nous avons déjà utilisée.
- Pour estimer la proportion de sujets ayant identifié un contact intrafamilial parmi les sujets non immuns qui n'auraient pas, cette fois-ci, développé la varicelle, nous avons utilisé la formule des probabilités conditionnelles.

$$\begin{aligned}
 &P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle-} \& \text{expo} \& \text{immun-}) \\
 &= P(\text{varicelle-} \mid \text{expo familiale} \& \text{immun-}) \\
 &\quad \times P(\text{expo familiale} \mid \text{expo} \& \text{immun-}) \div P(\text{varicelle-} \mid \text{expo} \& \text{immun-})
 \end{aligned}$$

*Où :  $P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle-} \& \text{expo} \& \text{immun-})$  : probabilité d'avoir été exposé au sein de son foyer à un cas de varicelle sachant qu'on n'a pas développé la varicelle, qu'on a été exposé et que l'on est non immun*

$P(\text{varicelle-} \mid \text{expo familiale} \& \text{immun-})$  : probabilité de ne pas développer la varicelle alors que l'on a été exposé au sein de son foyer et que l'on est non immun

$P(\text{expo familiale} \mid \text{expo} \& \text{immun-})$  : probabilité d'avoir été exposé au sein de son foyer, alors qu'on a été exposé et que l'on est non immun

$P(\text{varicelle-} \mid \text{expo} \& \text{immun-})$  : probabilité de ne pas développer la varicelle alors qu'on a été exposé et que l'on est non immun

$P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle+} \& \text{expo} \& \text{immun-})$

=  $P(\text{varicelle+} \mid \text{expo familiale} \& \text{expo} \& \text{immun-})$

×  $P(\text{expo familiale} \mid \text{expo} \& \text{immun-}) \div P(\text{varicelle+} \mid \text{expo} \& \text{immun-})$

Où :  $P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle+} \& \text{expo} \& \text{immun-})$  : probabilité d'avoir été exposé au sein de son foyer à un cas de varicelle sachant qu'on a développé la varicelle, qu'on a été exposé et que l'on est non immun

$P(\text{varicelle+} \mid \text{expo familiale} \& \text{expo} \& \text{immun-})$  : probabilité de développer la varicelle alors qu'on a été exposé au sein de son foyer et que l'on est non immun

$P(\text{varicelle+} \mid \text{expo} \& \text{immun-})$  : probabilité de développer la varicelle alors qu'on a été exposé et que l'on est non immun

C'est ainsi que nous obtenons  $P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle-} \& \text{expo} \& \text{immun-})$ .

- Pour estimer la proportion de sujets ayant identifié un contact intrafamilial parmi les sujets immuns mais ne le sachant pas, nous avons considéré que la probabilité d'être exposé au sein de son foyer sachant qu'on a été exposé était la même pour les sujets immuns et les sujets non immuns, soit :

$P(\text{expo familiale} \mid \text{expo} \& \text{immun-}) = P(\text{expo familiale} \mid (\text{expo} \& \text{immun+}))$

Où :  $P(\text{expo familiale} \mid \text{expo} \& \text{immun-})$  : probabilité d'avoir été exposé au sein de son foyer sachant qu'on a été exposé et que l'on est non immun

$P(\text{expo familiale} \mid \text{expo} \& \text{immun+})$  : probabilité d'avoir été exposé au sein de son foyer sachant qu'on a été exposé et que l'on est immun mais qu'on ne le sait pas



D'après la formule des probabilités totales, on a :

$$\begin{aligned}
 & P(\text{expo familiale} \mid \text{expo\&immun-}) \\
 &= P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle+\&expo\&immun-}) \times P(\text{varicelle+} \mid \text{expo\&immun-}) \\
 &+ P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle-\&expo\&immun-}) \times P(\text{varicelle-} \mid \text{expo\&immun-})
 \end{aligned}$$

Où :  $P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle+\&expo\&immun-})$  : probabilité d'avoir été exposé au sein de son foyer à un cas de varicelle sachant qu'on a développé la varicelle et que l'on est non immun

$P(\text{varicelle+} \mid \text{expo\&immun-})$  : probabilité de développer la varicelle sachant que l'on est non immun

$P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle-\&expo\&immun-})$  : probabilité d'avoir été exposé au sein de son foyer à un cas de varicelle sachant qu'on n'a pas développé la varicelle et que l'on est non immun

$P(\text{varicelle-} \mid \text{expo\&immun-})$  : probabilité de ne pas développer la varicelle alors qu'on a été exposé et que l'on est non immun

$$\begin{aligned}
 & P(\text{expo familiale} \mid \text{expo\&immun+}) \\
 &= P(\text{expo familiale} \mid \text{expo\&immun-}) \\
 &= P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle+\&expo\&immun-}) \\
 &\quad \times P(\text{varicelle+} \mid \text{expo\&immun-}) \\
 &+ P(\text{expo familiale} \mid \text{varicelle-\&expo\&immun-}) \\
 &\quad \times P(\text{varicelle-} \mid \text{expo\&immun-})
 \end{aligned}$$

### Taux d'acceptation du vaccin

Nous avons ensuite exclu les sujets qui refuseraient ou auraient une contre-indication à la vaccination, retenant l'hypothèse que 70% des sujets seraient vaccinés.

### Efficacité vaccinale

- Parmi tous les cas de varicelle, la littérature nous renseigne sur le nombre de sujets qui seront hospitalisés et qui décéderont. En France, sur 22 335 cas annuels de varicelle chez les sujets âgés de 18 ans et plus, 845 seront hospitalisés et 12 décéderont, soit respectivement 3,8% et 0,05% (4).
- Pour estimer la proportion de varicelles évitées immédiatement, nous avons ensuite intégré

l'efficacité vaccinale en post-exposition. Nous avons retenu comme efficacité vaccinale 75% contre toute forme de varicelle et 90% contre les formes graves (10-12,24,25).

- Pour estimer la proportion de sujets que cette vaccination a permis de protéger lors d'expositions ultérieures, nous avons intégré l'efficacité vaccinale à moyen et long terme chez les adultes, en sachant que le risque de développer une varicelle durant la vie est de quasiment 100%. Nous avons retenu comme efficacité vaccinale: 85% contre toute forme de varicelle et 95% contre les formes graves (13-19).

L'ensemble des valeurs des paramètres utilisés pour les calculs de ce modèle est résumé dans le tableau 1.

## Résultats

En 2011, 1 828 cas de varicelle ont été déclarés par les médecins Sentinelles, dont 71 chez des sujets âgés de 18 ans et plus, soit une incidence annuelle estimée à 642 000 cas, parmi lesquels 22 335 sont âgés de 18 ans et plus. Parmi les cas rapportés par les médecins du Réseau *Sentinelles*, 32 sujets (45%) avaient identifié un contage intrafamilial.

Parmi les sujets de 18 ans et plus ayant une histoire douteuse de varicelle, le modèle permettait d'estimer que 116 219 sujets non immuns et 412 049 sujets immuns étaient exposés à un cas de varicelle chaque année en France. Le modèle permettait également d'estimer à 4% la probabilité que les sujets non immuns qui ne développeront pas la varicelle aient identifié un contage familial, et à 12% la probabilité que des sujets immuns aient identifié ce contage.

Chaque année en France, le nombre de sujets âgés de 18 ans et plus ayant une histoire douteuse de varicelle et ayant identifié un contage familial serait de 63 551. Avec une hypothèse d'un taux d'acceptation du vaccin de 70%, 44 486 sujets seraient vaccinés.

Sous l'hypothèse d'une efficacité vaccinale post-exposition de 75%, 5 285 cas de varicelle seraient évités chaque année.

Sous l'hypothèse d'une efficacité à long terme de 85%, 2 329 cas supplémentaires qui seraient survenus lors d'un contage ultérieur auraient été évités.

Sous l'hypothèse d'une efficacité post-exposition de 90% vis-à-vis des formes graves, 240 hospitalisations et 3 décès auraient été évités chaque année.

Sous l'hypothèse d'une efficacité à long terme de 95% vis-à-vis des formes graves, 98 hospitalisations et 1 décès supplémentaires qui seraient survenus lors d'un contage ultérieur auraient été évités.

## Discussion

L'efficacité de la vaccination universelle contre la varicelle a été analysée en «condition réelle» grâce à l'expérience américaine où elle est réalisée depuis 1995. En France, la décision de ne pas recourir à cette vaccination a été réitérée par le Haut Conseil de la Santé Publique en 2007, et les recommandations de recourir à une vaccination de l'adulte non immun adoptées car jugées coût/efficace (21). Dans notre étude, nous avons essayé d'estimer l'impact réel de ces mesures, dans l'application de la recommandation de la vaccination post-exposition chez l'adulte.

Ce travail a montré que la mise en place d'un programme de vaccination dans les trois jours qui suivent un contage pourrait permettre de diminuer de plus de 25% les cas de varicelle chez les sujets âgés de 18 ans et plus sans antécédent connu de varicelle. Les hospitalisations et la mortalité causées par cette pathologie seraient diminuées dans des proportions similaires. Ces données vont dans le même sens que les recommandations de l'agence de santé publique canadienne qui indiquent que la vaccination post-exposition est une stratégie efficace de prévention de la varicelle (30).

Nos résultats vont évidemment dans le sens attendu d'une réduction du nombre de cas. L'estimation de son impact dépend en partie de certains choix liés à l'incertitude ou à l'imprécision des données disponibles.

Nous nous sommes basés sur plusieurs sources afin de compléter l'arbre de décision. Notre étude a utilisé les données du réseau *Sentinelles* pour évaluer le pourcentage de sujets non immuns à 18 ans, l'incidence de la maladie ainsi que le pourcentage de cas d'origine familiale. La représentativité des médecins du réseau *Sentinelles* a été discutée ailleurs en détail ([www.sentiweb.fr](http://www.sentiweb.fr)). Au niveau national, les MG Sentinelles sont représentatifs de l'ensemble des MG pour le lieu d'exercice et la distribution par âge de leur patientèle. En revanche, les MG Sentinelles sont plus fréquemment des hommes, sont plus âgés, exercent plus rarement

une activité de soins salariée à temps partiel et ont un plus grand volume de consultations que la moyenne des MG libéraux (28). On peut penser que ce réseau couvre moins bien les jeunes enfants qui seraient vus par des pédiatres. Cependant, l'incidence de la varicelle calculée à partir des données du réseau *Sentinelles* est très élevée (de l'ordre de 95% chaque année chez les sujets âgés de 10 ans et moins) ce qui montre que le biais de représentativité des médecins est sans doute faible.

Nous avons également estimé la part des cas familiaux à partir d'une enquête rétrospective réalisée par le RS portant sur 71 cas adultes. Celle-ci a montré qu'environ 45% des cas avaient identifié une exposition familiale. La précision de ce pourcentage est faible, avec un IC à 95% de 34 à 56. Une analyse de précision serait donc nécessaire pour l'établir correctement.

Pour estimer l'efficacité vaccinale (10-19,24,25), et le taux d'attaque secondaire (22,23), nous avons pris la moyenne des résultats d'études précédemment réalisées. Les chiffres peuvent être significativement différents d'une étude à l'autre et, selon ceux choisis, les résultats en seraient modifiés. Une analyse de précision permettrait de quantifier cette incertitude.

Notre étude a postulé un taux de couverture vaccinale de 70% qui est classiquement utilisé. Il dépend cependant de la connaissance de la recommandation vaccinale française par le public et les médecins. Selon le taux utilisé, les résultats de notre étude seraient soumis à variation.

Pour ce qui est des éléments de valorisation, la proportion de formes graves de varicelle évitées par la vaccination a peut-être été sous-estimée dans notre étude. En effet, il a été montré que comparativement aux sujets n'ayant pas identifié de cas de varicelle dans leur entourage familial, les sujets dont la varicelle succède à un contage intrafamilial présentent une forme plus sévère en terme du nombre et de durée des lésions cutanées ainsi que d'intensité des signes généraux (18,26,27). Ces travaux n'ont cependant pas permis d'estimer si la fréquence des complications graves chez l'adulte était également accrue après un contage intrafamilial. Mais la vaccination post-exposition qui est efficace à plus de 90% pour atténuer

la maladie, permet peut-être d'éviter plus de formes graves que ce que nous avons calculé.

Dans les cas évités, nous n'avons pris que les cas directs. La population des adultes exposés à un contagion et devant être vaccinés est également composée de femme en âge de procréer. Aussi, la mise en place d'une vaccination post-exposition chez l'adulte pourrait permettre de réduire l'incidence des cas de varicelle gravidique. Or, dans notre étude, la proportion des cas de varicelle congénitale et néonatale potentiellement évités grâce à la vaccination n'a pas été estimée.

Une autre limite de notre étude est de ne pas avoir inclus les sujets déclarant un contagion extra-familial, par crainte du manque de fiabilité lors d'un interrogatoire rétrospectif. Selon les données du réseau *Sentinelles*, ils représentent 17% des cas de varicelle chez les sujets âgés de 18 ans et plus. Ainsi, en excluant ce groupe de sujets, nous avons de fait diminué le nombre de sujets à vacciner mais également le nombre de cas de varicelle, d'hospitalisations et de décès évités, induisant ainsi un potentiel biais dans notre estimation.

## **Conclusion**

L'application de la recommandation vaccinale française qui consiste en la vaccination des adultes âgés de 18 ans et plus sans antécédent connu de varicelle dans les trois jours qui suivent une exposition à un cas de varicelle, devrait permettre d'éviter une proportion significative des cas chez l'adulte. Cependant, à ce jour, elle n'est pour ainsi dire pas appliquée par les praticiens (29). Une sensibilisation du public et des médecins aux bénéfices de cette vaccination pourrait favoriser l'adhésion à cette recommandation de vaccination post-exposition.

## **Remerciements**

Ce travail n'aurait pas été possible sans les données que les médecins généralistes du réseau *Sentinelles* recueillent et transmettent régulièrement depuis de nombreuses années. Nous remercions aussi toute l'équipe du réseau *Sentinelles*.

## Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation. *Mise à jour sur la varicelle*. Canada Communicable Disease Report 2004 ; 30 : 1-26
2. KILGORE PE, KRUSZON-MORAN D, SEWARD JF, A. JUMAAN, *et al.* *Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization*. J. Med. Virol. 2003;70 (Suppl. 1):S111-S118
3. Données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Cépidc)
4. BOËLLE PY, HANSLIK T. *Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates*. Epidemiol. Infect. 2002; 129: 599-606
5. GERSHON AA, TAKAHASHI M, SEWARD J. « Varicella vaccine ». In *Vaccines* Plotkin SA, editor, 4<sup>th</sup> Edition 2004 pp 783-823
6. US Department of Health and Human Services. *Varicella-related deaths among adults- United States*. 1997. MMWR 1997; 46: 409-412
7. BRISSON M, EDMUNDS WJ, LAW B, *et al.* *Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom*. Epidemiol. Infect. 2001; 127:305-314
8. EMERY C, LANÇON F, FAGNANI F, PECHEVIS M, DURAND I, FLORET D. *Prise en charge de la varicelle et de ses complications en médecine ambulatoire en France: l'étude ENVOL*. Med Mal Infect 2006 ; 36 : 92-98
9. FERSON MJ. *Varicella vaccine in post-exposure prophylaxis*. Commun. Dis. Intell. 2001; 25:13-15
10. MARIN M, GURIS D, CHAVES SS, *et al.* *Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm. Rep. 2007; 56(RR-4):1-40
11. ARBETER AM, STARR SE, PLOTKIN SA. *Varicella vaccine studies in healthy children and adults*. Pediatrics 1986 ; 78 (suppl):748-756
12. BROTONS M, CAMPINS M, MÉNDEZ L, JUSTE C, *et al.* *Effectiveness of varicella vaccines as postexposure prophylaxis*. Pediatr. Infect. Dis. J. 2010 Jan; 29(1):10-13



13. WEIBEL RE, KUTER BJ, NEFF BJ, *et al.* *Live Oka/Merck varicella vaccine in healthy children.* JAMA 1985 ; 254 : 2435-2439
14. WEIBEL RE, NEFF BJ, KUTER BJ, *et al.* *Live attenuated varicella virus vaccine: efficacy trial in healthy children.* N. Engl. J. Med. 1984; 310: 1409-1415
15. GERSHON AA, STEINBERG SP, LARUSSA P *et al.*: *Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine.* J. Infect. Dis. 1988; 158:132-137
16. MEURICE F, DE BONVER JL, VANDEVOORDE D, *et al.* *Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children.* J. Infect. Dis. 1996; 174 (suppl 3): S324-329.
17. KUTER BJ, WEIBEL RE, GUESS HA. *Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2 year efficacy study and 7-year follow-up studies.* Vaccine 1991; 9: 643-647
18. ROSS AH. *Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin.* N. Engl. J. Med. 1962; 267: 369-376
19. VARIS T, VESIKARI T. *Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children.* J. Infect. Dis. 1996; 174(suppl): S330-334
20. CNAMTS. *Données de démographie médicale en France. Situation au 31 décembre 2009*
21. HANSLIK T, BOËLLE PY, SCHWARZINGER M, CARRAT F, FREEDBERG KA, VALLERONAJ, FLAHAULT A. *Varicella in French adolescents and adults: individual risk assessment and cost-effectiveness of routine vaccination.* Vaccine. 2003 Sep 8;21(25-26):3614-3622
22. SEWARD J. *Contagiousness of varicella in vaccinated cases. A household Contact study.* JAMA, August 11, 2004; Vol 292, No 6
23. ALFRED S. EVANS, RICHARD A. KASLOW. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control.* Fourth Edition. New York: Plenum Publishing Corporation, 1997, 1083p.
24. WATSON B, SEWARD J, YANG A, WITTE P, LUTZ J, CHAN C, *et al.* *Postexposure effectiveness of varicella vaccine.* Pediatrics 2000; 105(1 Pt 1): 84-88

25. SALZMAN MB, GARCIA C. *Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998; 17(3): 256-257
26. BALFOUR HH, KELLY JM, SUAREZ CS, HEUSSNER RC, ENGLUND JA, CRANE DD, *et al.* *Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children*. *J. Pediatr.* 1990;116:633-639
27. DUNKLE LM, ARVIN AM, WHITLEY RJ, ROTBART HA, FEDER HM, FELDMAN S, *et al.* *A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children*. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:1539-1544
28. CHAUVIN P, VALLERON AJ. *Attitude of French general practitioners to the public health surveillance of communicable diseases*. *Int. J. Epidemiol.* 1995 avr; 24(2):435-440.
29. BLAIZEAU F, LASSERRE A, ROSSIGNOL L, BLANCHON T, KERNÉIS S, HANSLIK T, LEVY-BRUHL D. *Évaluation des pratiques des médecins généralistes concernant la vaccination contre la varicelle chez les adolescents de 12 à 18 ans*. *Med. Mal. Infect.* 2012. (Sous presse)
30. Agence de la santé publique du Canada. *Recommandations relatives à l'administration de deux doses du vaccin contre la varicelle*. Volume 36. DCC-8 septembre 2010

| <b>Paramètre</b>  | <b>Valeur retenue dans l'étude</b> | <b>Référence</b>                              |
|---|------------------------------------|---|
| Population française $\geq 18$ ans  | 49 326 663                         | Données Insee au 1 <sup>er</sup> janvier 2011 |
| Proportion des sujets $\geq 18$ ans qui ont une histoire de varicelle négative ou douteuse              | 38%                                | 21  |
| Proportion de sujets $\geq 18$ ans sans antécédent connu de varicelle et qui sont réellement non immuns | 22%                                |   |
| Taux d'attaque intrafamilial  | 72%                                | 18,22   |
| Taux d'attaque extra-familial   | 12%                                | 18,23   |
| Couverture vaccinale  | 70%                                |   |
| Efficacité vaccinale en post-exposition   |                                    | 10-12, 24, 25                                 |
| Toute forme   | 75%                                |   |
| Formes graves   | 90%                                |   |
| Efficacité vaccinale  |                                    | 13-19   |
| Toute forme   | 85%                                |   |
| Formes graves   | 95%                                |   |
| Proportion de sujets $\geq 18$ ans hospitalisés pour varicelle  | 3,8%                               | (www.sentiweb.fr),4                           |
| Proportion de décès dus à la varicelle chez les sujets $\geq 18$ ans                                    | 0,05%                              |   |

TABLEAU 1. Résumé des données issues de la littérature et utilisées dans notre modèle

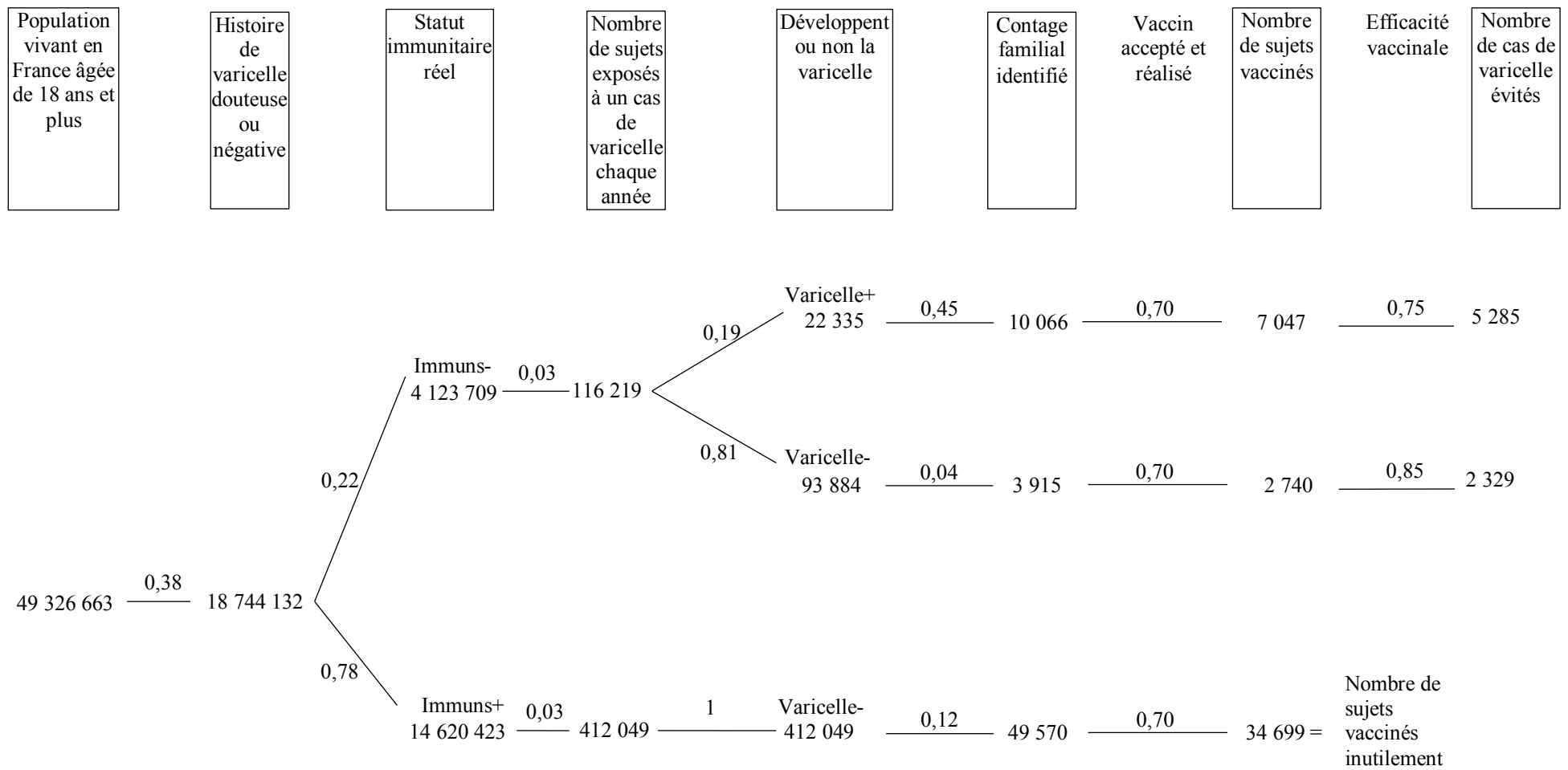


FIGURE 1 : Arbre de décision et résultats pour toute forme de varicelle

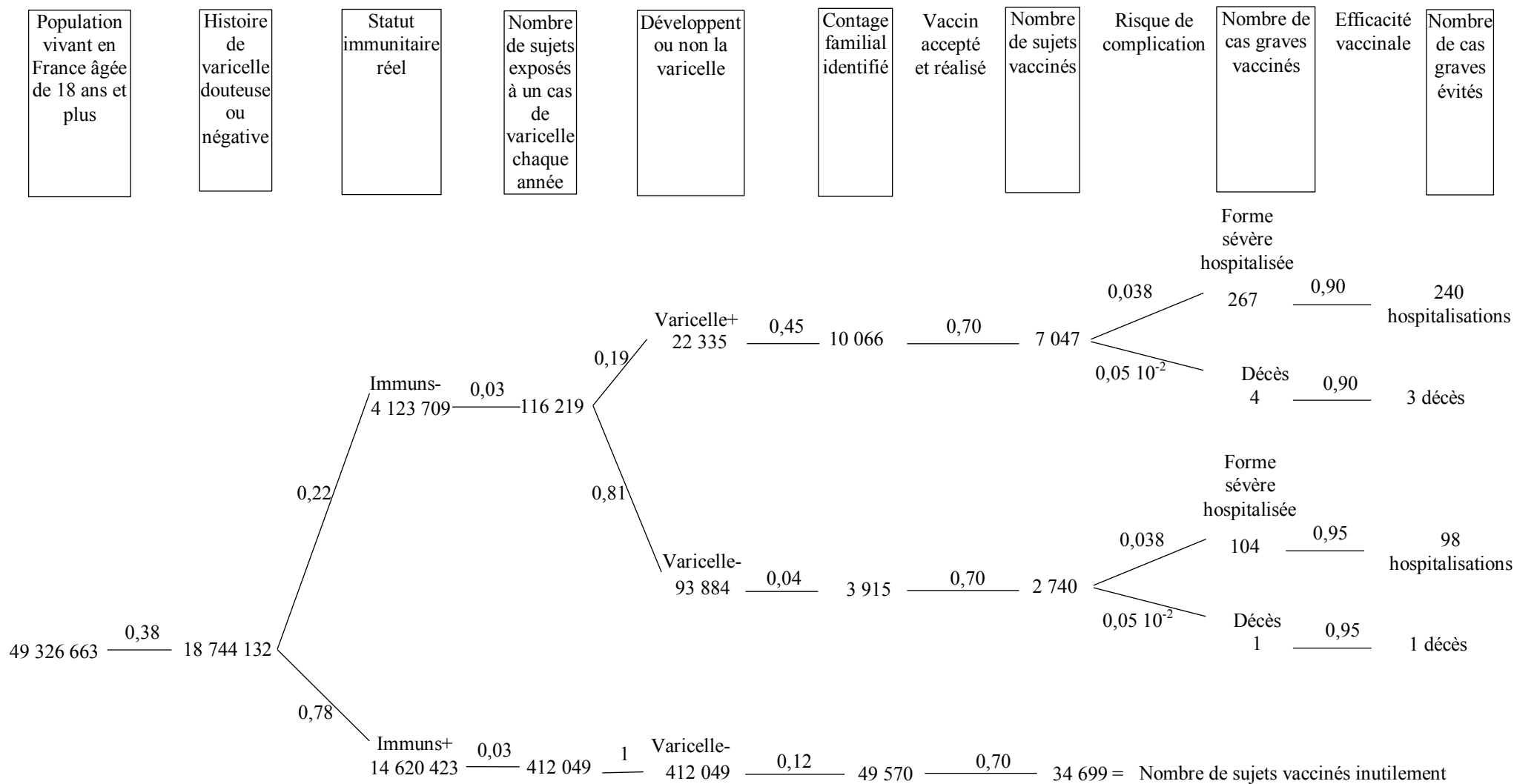


FIGURE 2 : Arbre de décision et résultats pour les cas de varicelle grave

## Références

1. *Données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès Cépidc*
2. BOËLLE PY, HANSLIK T. *Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates.* Epidemiol. Infect. 2002; 129: 599-606
3. KHOSHNOOD B, DEBRUYNE M, LANÇON F, EMERY C, FAGNANI F, DURAND I, *et al.* *Seroprevalence of varicella in the French population.* Pediatr. Infect. Dis. J. 2006; 25 : 41-4
4. KILGORE PE, KRUSZON-MORAN D, SEWARD JF, A. JUMAAN, *et al.* *Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization.* J. Med. Virol. 2003;70 (Suppl. 1):S111-S118
5. ARVIN AM. *Varicella-Zoster virus.* Clin. Microbiol. Rev. 1996; 9: 361-81
6. SEWARD J. *Contagiousness of varicella in vaccinated cases. A household Contact study.* JAMA, August 11, 2004; Vol 292, No 6
7. ALFRED S. EVANS, RICHARD A. KASLOW. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control. Fourth Edition.* New York: Plenum Publishing Corporation, 1997, 1083p.
8. GUSTAFSON TL, LAVELY GB, BRAWNER ER, HUTCHESON RH, WRIGHT PF, SCHAFFNER W. *An outbreak of airborne nosocomial varicella.* Pediatrics 1982; 70: 550-6
9. FLORET D. *Varicelle de l'enfant.* EMC
10. ZIEBOLD C, VON KRIES R, LANG R, WEIGL J, SCHMITT HJ. *Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey.* Pediatrics 2001; 108: 1-6

11. CHOO PW, DONNAHUE JG, MANSON JE, PLATT R. *The epidemiology of varicella and its complications*. J. Infect. Dis. 1995; 172: 706-712
12. GERSHON AA, TAKAHASHI M, SEWARD J. « Varicella vaccine ». In: PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA, editors. *Vaccines* 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004:783–823.
13. US Department of Health and Human Services. *Varicella-related deaths among adults- United States*, 1997.MMWR 1997; 46: 409-412
14. BRISSON M, EDMUNDS WJ, LAW B, *et al.* *Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom*. Epidemiol. Infect. 2001; 127(2):305-314
15. EMERY C, LANÇON F, FAGNANI F, PECHEVIS M, DURAND I, FLORET D. *Prise en charge de la varicelle et de ses complications en médecine ambulatoire en France : l'étude ENVOL*. Med Mal Infect 2006 ; 36 : 92-98
16. FLORET D. *Complications bactériennes de la varicelle*. Réalités pédiatriques Nov. 2001 ; 65:27-30
17. FLORET D. *Formes graves de varicelle*. Réalités pédiatriques 2002 ; 75 : 31-37
18. LEVRAT V, FLORET D et le Groupe francophone d'urgence et de réanimation pédiatrique. *Caractéristiques cliniques des varicelles hospitalisées en réanimation pédiatrique de 1998 à 2001 en France*. BEH 2003 ; 09 : 51-52
19. Haut Conseil de la santé publique, comité technique des vaccinations.  
*Recommandations vaccinales contre la varicelle, ré-évaluation des recommandations relatives à la vaccination contre la varicelle avec l'arrivée de vaccins quadrivalents rougeole-rubéole-oreillons-varicelle. 2007.*  
[http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcsp049r20070816\\_Varicelle.pdf](http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcsp049r20070816_Varicelle.pdf).

20. BONMARIN I, NDIAYE E, SERINGE E, LEVY-BRUHL D. *Épidémiologie de la varicelle en France*. BEH 2005; 08: 30-31
21. PASTUZAK A, LEVY M, SCHICK B, ZUBER C, FELDKAMPF M, GLADSTONE M, *et al.* *Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy*. N. Engl. J. Med. 1994; 330: 901-905
22. SERINGE E. *Document de travail* In VS 03/09/2004
23. BONMARIN I. BEH 2005; 8: 30-31
24. LAFORÊT E, LYNCH C. *Multiple congenital defect following maternal varicella*. N. Engl. J. Med. 1947; 13: 534-536
25. ALKALAY A, POMERANCE J, RIMOIN D. *Fetal varicella syndrome*. J. Pediatr. 1987; 111: 320-323
26. FILLET AM, LEBON P. « Virus de la varicelle et du zona ». In DENIS F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*. John Libbey Eurotext. Montrouge 1999: 252-269
27. MIRLESSE V, MAGNY JF, SOLÉ Y, JACQUEMARD F, FORESTIER F, DAFFOS F. *Infections à VZV. Formes de la femme enceinte et du nouveau-né*. Med. Mal. Infect. ; 28S: 782-90
28. MIRLESSE V, LEBON P. « Varicelle et grossesse ». In GRANGEOT-KÉROS L, AUDIBERT F. *Infections virales et toxoplasmose materno-fœtales*. Elsevier Paris 2001. 73-86
29. PREBLUD SR, BREGMAN DJ, VERNON LL. *Deaths from varicella in infants*. Pediatr Infect Dis J. 1985; 4: 503-507



30. PREBLUD SR. *Varicella: complications and costs*. Pediatrics 1986; 78(suppl): 728-735
31. GONZALEZ CHIAPPE S, SARAZIN M, TURBELIN C, LASSERRE A, PELAT C, BONMARIN I, CHOSIDOW O, BLANCHON T, HANSLIK T. *Herpes zoster: burden of disease in France*. Vaccine 2010 ; 8 : 7933-7938
32. HOPE-SIMPSON RE. *The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis*. Proc. R. Soc. Med. 1965; 58:9-20
33. CHIDIAC C, BRUXELLE J, DAURES JP, HOANG-XUAN T, MOREL P, LEPLÈGE A, *et al*. *Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France*. Clin. Infect. Dis. 2001; 33 :62-69
34. CZERNICHOW S, DUPUY A, FLAHAULT A, CHOSIDOW O. *Zona : enquête d'incidence chez les médecins généralistes du réseau Sentinelles*. Ann. Dermatol. Venereol. 2001; 128 :487-501).
35. CHOO PW, GALIL K, DONAHUE JG, WALKER AM, SPIEGELMAN D, PLATT R. *Risk factors for postherpetic neuralgia*. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 1217–1224
36. HELGASON S, PETURSSON G, GUDMUNDSSON S, SIGURDSSON JA. *Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up*. BMJ 2000; 321:794–6
37. KCE reports 151B. 2010
38. WEIBEL RE, KUTER BJ, NEFF BJ, *et al*. *Live Oka/Merck varicella vaccine in healthy children*. JAMA 1985 ; 254 : 2435-2439

39. VAZQUEZ M., LARUSSA PS, GERSHON AA, NICOLAI LM., MUEHLENBEIN CE, STEINBERG SP, *et al.* *Effectiveness over time of varicella vaccine.* JAMA 2004 ;291 :851-855
40. WEIBEL RE, NEFF BJ, KUTER BJ, *et al.* *Live attenuated varicella virus vaccine: efficacy trial in healthy children.* N. Engl. J. Med. 1984; 310: 1409-1415
41. GERSHON AA, STEINBERG SP, LARUSSA P, *et al.* *Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine.* J. Infect. Dis. 1988; 158:132-137
42. MEURICE F, DE BONVER JL, VANDEVOORDE D, *et al.* *Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children.* J. Infect. Dis. 1996; 174(suppl 3) : S324-329.
43. KUTER BJ, WEIBEL RE, GUESS HA. *Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2 year efficacy study and 7-year follow-up studies.* Vaccine 1991; 9: 643-647
44. ROSS AH. *Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin.* N. Engl. J. Med. 1962; 267: 369-376
45. VARIS T, VESIKARI T. *Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children.* J. Infect. Dis. 1996; 174(suppl): S330-334
46. FERSON MJ. *Varicella vaccine in post-exposure prophylaxis.* Commun. Dis. Intell. 2001; 25(1):13-15
47. MARIN M, GURIS D, CHAVES SS, *et al.* *Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR Recomm. Rep. 2007; 56(RR-4):1-40

48. WATSON B, SEWARD J, YANG A, WITTE P, LUTZ J, CHAN C, *et al.* *Postexposure effectiveness of varicella vaccine.* Pediatrics 2000; 105(1 Pt 1): 84-88
49. SALZMAN MB, GARCIA C. *Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1998; 17(3): 256-257
50. ARBETER AM, STARR SE, PLOTKIN SA. *Varicelle vaccine studies in healthy children and adults.* Pediatrics 1986 ; 78 (suppl) :748-756
51. BROTONS M, CAMPINS M, MÉNDEZ L, JUSTE C, *et al.* *Effectiveness of varicella vaccines as postexposure prophylaxis.* Pediatr. Infect. Dis. J. 2010 Jan; 29(1):10-13
52. *Recommandations relatives à l'administration de deux doses du vaccin contre la varicelle.* Agence de la santé publique du Canada. Volume 36. DCC-8 septembre 2010
53. BONMARIN I, SANTA-OLALLA 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 InVS. Nov 2008
54. BLAIZEAU F, LASSERRE A, ROSSIGNOL L, BLANCHON T, KERNÉIS S, HANSLIK T, LEVY-BRUHL D. *Évaluation des pratiques des médecins généralistes concernant la vaccination contre la varicelle chez les adolescents de 12 à 18 ans.* Med. Mal. Infect. 2012. (Sous presse)
55. CNAMTS. *Données de démographie médicale en France. Situation au 31 décembre 2009.* 2009
56. CHAUVIN P, VALLERON AJ. *Attitude of French general practitioners to the public health surveillance of communicable diseases.* Int. J. Epidemiol. 1995 avr; 24(2):435-440.

Contexte : Par crainte principalement d'un déplacement la varicelle vers l'âge adulte où elle est plus sévère, la France a opté pour une vaccination ciblée des adolescents et des adultes. Nous avons évalué le nombre de cas de varicelle pouvant être évités si la recommandation de vacciner dans les trois jours qui suivent une exposition, les adultes de 18 ans et plus, sans antécédent connu de varicelle, était appliquée.

Méthodes : Les données de surveillance du réseau Sentinelles de l'Inserm ont été utilisées pour ce travail. Pour chaque déclaration d'un cas de varicelle, les médecins généralistes rapportaient si le sujet avait identifié un contage au cours des 21 jours précédant la maladie, et si oui dans quel environnement (familial ou extra-familial). Ces données ont ensuite été utilisées dans un arbre de décision, avec des hypothèses de taux d'acceptation de la vaccination de 70% et d'efficacité vaccinale de 75 à 95% selon la forme de varicelle considérée.

Résultats : En 2011, 1 828 cas de varicelle ont été déclarés par les médecins généralistes Sentinelles, dont 71 chez des sujets âgés de 18 ans et plus. Parmi ces derniers, 62% avaient identifié un contage et 45% un contage intrafamilial. Le modèle a montré que si la recommandation de vaccination en post-exposition était appliquée en France, 44 486 sujets seraient vaccinés chaque année, permettant d'éviter 5 285 cas de varicelle, ainsi que 240 hospitalisations et 3 décès. Ces vaccinations permettraient aussi de protéger 2 329 adultes de 18 ans et plus qui n'auraient pas développé la varicelle après ce contage mais qui seraient restés susceptibles en cas de nouvelle exposition.

Discussion : L'application de la recommandation française pourrait permettre d'éviter une proportion significative des cas de varicelle chez l'adulte. Une sensibilisation du public et des médecins aux bénéfices de cette vaccination pourrait favoriser l'adhésion à cette recommandation de vaccination post-exposition.

---

## **Estimation of expected impact resulting from a strategy of vaccination in adults after exposure to the varicella-zoster virus in France**

---

Context: Mainly for fear of shifting the age distribution of varicella cases resulting in an increased morbidity among adults, France opted for a vaccination targeted towards teenagers and adults, including post-exposition immunization. We have evaluated the number of varicella cases that could have been prevented in adults that were 18 years and older reporting no history of varicella, if the recommendation to vaccinate within three days following exposure was applied.

Methods: We have used the data provided by the general practitioners (GPs) *Sentinelles* network. For each reported case of varicella, GPs declared if the subject had identified an exposure within 21 days preceding the illness, and if yes, in what environment it occurred (household or in society). This surveillance data and data from previous studies were used to build a decision tree analytic model. A 70% vaccine coverage hypothesis was used. Efficacy hypothesis varied from 75% to 95%, depending on the severity of varicella.

Results: In 2011, 1,828 cases of varicella were declared by sentinel GPs, among which 71% were in subjects of 18 years and older. 62% of them had identified an exposure and 45% a household exposure. The model showed that if the recommendation of post-exposure vaccination were applied in France, 44,486 subjects would be vaccinated each year, avoiding 5,285 varicella cases, 240 hospitalizations and 3 deaths. Those vaccinations would also immunize 2,329 adults who would not have developed varicella after the present exposure, thus remaining susceptible to a later exposure.

Discussion: Application of the recommendation of post-exposure vaccination in adults with a negative history of varicella would result in a significant proportion of avoided cases of varicella, including potentially serious cases. The French population and GPs have to be informed in order to benefit from this vaccine recommendation.

---

Diplôme de Docteur en Médecine : Médecine Générale

---

MOTS – CLÉS : varicelle, vaccin contre la varicelle, vaccination, arbre de décision, adultes

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R.  
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS DESCARTES  
15 rue de l'École de Médecine  
75270 PARIS CEDEX 06