

Baxter, Roger, et al. "Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study." *Pediatrics* 131.5 (2013): e1389-e1396.

## Eléments de Réponse aux questions

### Langue

Définissez le terme 'person-time' Pourquoi est-il adapté à ce genre d'études ?

*'Person-time' est exprimé en 'person-years' dans cette étude et est calculé en multipliant le nombre d'années par le nombre de participants. Il est utilisé pour exprimer l'incidence d'une maladie. A la différence du taux d'incidence cumulatif qui se base sur l'ensemble de la population étudiée, le taux d'incidence 'personne-temps' permet de prendre en compte les individus qui quittent une étude (et même ceux qui la rejoignent dans le cadre d'un recrutement ouvert)*

Que signifient 'breakthrough varicella', 'chicken pox', 'herpes zoster' et 'shingles' ?

*Breakthrough varicella est une varicelle qui apparaît plus de 42 jours après le vaccin, et dont les symptômes sont atténués par rapport à la varicelle chez un individu non-vacciné.*

*Chicken pox est l'appellation courante de la varicelle en anglais.*

*Zona, est connu en anglais aussi sous le nom de 'shingles'. Ce terme vient du latin médiéval 'cingulus' qui est la traduction du grec 'zoster' et veut dire gaine ou ceinture, décrivant la zone où les lésions apparaissent. 'herpes' provient du grec et veut dire avancer lentement.*

Définissez 'counter-intuitive', 'waning' et 'herd-immunity'(p1394).

*'Counter-intuitive' signifie qu'on s'attendrait à l'effet inverse*

*'Waning' veut dire décroissant, ici c'est l'efficacité du vaccin qui semble ne pas diminuer*

*'Herd-immunity' (grégaire en français) est l'immunité qui provient d'une situation où la plupart de la population est immunisé et ceci freine la propagation d'une maladie.*

Que signifie 'retention' (p1393) dans le contexte de l'étude ?

*Il s'agit du nombre de participants qui restent dans l'étude. C.-à-d. ceux qui ne sont pas perdus de vue.*

### Introduction

Expliquez : 'This study was conducted as a post-licensure commitment to health authorities'

*En contrepartie de l'autorisation de mise sur le marché, les fabricants du vaccin se sont engagés à faire une étude.*

Repérez les deux types d'études réalisées pour calculer l'efficacité du vaccin à deux doses et expliquez la différence entre les deux approches

*'Randomized prospective study & case-control study'. La première est une étude prospective randomisée, où un traitement est étudié et ses effets sont observés. Le niveau de preuve est plus élevé que le deuxième type mentionné ; l'étude cas-témoin qui est rétrospective et qui compare des individus atteints avec des individus sains pour tenter d'identifier les facteurs d'exposition.*

## Methods

Pourquoi les cas de varicelle qui sont apparus dans les 6 semaines suivant le vaccin n'ont pas été pris en compte ?

*Avant 6 semaines on considère que le cas est dû à une infection antérieure au vaccin et ne peut pas être défini comme 'breakthrough'. Une éruption cutanée peut également être due à une réaction au vaccin.*

Commentez la façon de mesurer la sévérité utilisée dans l'étude.

*Les définitions utilisées pour mesurer la sévérité varient d'une étude à l'autre selon un article de 2008 (Seward, Jane F., Mona Marin, and Marietta Vázquez. "Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review." *Journal of Infectious Diseases* 197.Supplement 2 (2008): S82-S89.) Ils disent " In most outbreak investigations, severity of disease was defined in terms of the number of skin lesions and the incidence of complications or hospitalization (mild, <50 lesions; moderate, 50–500 lesions; severe, >500 lesions or a serious complication or hospitalization)"*

*Cette étude n'a pourtant pas suivi la majorité et utilise leur propre échelle où sévère commence à 300 lésions. Outre la difficulté pour les parents de compter les lésions, peut-on considérer que 10 lésions est peu et que 49 l'est tout autant ? Et 55 lésions seraient plus sévères que 49 ?*

Caractériser les biais de cette étude

### **Biais de sélection**

*Les participants venaient tous du même état. On apprend que les personnes défavorisées sont sous-représentées dans l'échantillon. Cela aurait pu influencer sur les résultats pour diverses raisons. La population des plus pauvres a moins recours à des modes de garde en collectivité, ils sont souvent moins éduqués et moins à même d'identifier la varicelle ou le zona, et certaines ethnies moins touchées par VZV sont peut-être surreprésentées dans cette catégorie.*

### **Biais de communication/participation**

*Les interviews par téléphone présentent des inconvénients, même lorsqu'un numéro gratuit est fourni comme ici. La littérature affirme que les réponses ont tendance à être moins nuancées et plus 'socialement acceptables' que par sondage écrit. Les auteurs notent aussi qu'il y avait des personnes injoignables (absence, déménagement, changement de numéro) ou qui ne maîtrisaient pas suffisamment la langue. Ces personnes quittent l'étude et cela peut également modifier les résultats.*

*Le fait que ce soit les parents qui diagnostiquent la varicelle, ainsi que le degré de sévérité de celle-ci est très probablement source d'erreurs.*

### **Biais de traitement des données**

*Les calculs avec ajustements à partir des données historiques peuvent induire quelques erreurs, comme indiqué dans la discussion.*

L'étude ne mentionne pas des critères d'exclusion. Pourquoi à votre avis ?

*L'étude ne porte que sur la cohorte des personnes ayant été vaccinées. L'exclusion, d'enfants immunodéficients par exemple, se fait en amont.*

Pourquoi les chercheurs n'ont pas demandé une confirmation de diagnostic de varicelle auprès d'un médecin?

*Selon la littérature des diagnostics faits par les parents pour la varicelle chez de jeunes enfants sont fiables. (La discussion précise que ce n'est pas le cas chez les ados :- limite de l'étude)*

Commentez la méthodologie pour le diagnostic du zona

*Il fallait un diagnostic fait par un médecin. En effet, selon le CDC les erreurs dans les diagnostics de HZ autorapportés sont fréquentes. En revanche aucun prélèvement n'a été fait pour constater si le zona provenait du vaccin ou d'un virus de type naturel, ce qui aurait pu enrichir les résultats de l'étude.*

## Results

Quel est l'intérêt de s'intéresser aux différences entre ethnies ?

*Des études précédentes ont été faites qui ont relevé des différences dans les taux d'incidence de la varicelle. Toutefois, les auteurs ne développent pas cet aspect de leurs résultats dans la discussion.*

Si on refaisait la même étude maintenant est-ce qu'on s'attendrait à des résultats similaires ?

*Pas forcément. Les enfants en 1995 ont pu recevoir une protection renforcée dû à la présence de souches virales 'wild-type' pendant des épidémies qui sont moins fréquentes maintenant que plus de personnes sont vaccinées. Les chiffres de l'étude sont peut-être trop hauts.*

Quel est le principal effet bénéfique du vaccin en dehors de la diminution de l'incidence ?

*La sévérité est également diminuée*

## Discussion

Est-ce que les limites pourraient compromettre la pertinence de cette étude ?

*Les auteurs donnent la liste sans tenter d'expliquer ou justifier. Certes les limites sont assez nombreux, et pourrait nous amener à nuancer les conclusions, mais ne semblent pas mettre en cause les observations principales.*

Pensez-vous que suite à cette étude la balance bénéfice-risque est en faveur de la vaccination ? Selon vous devrait-elle devenir systématique en France ? Quelles études pourrions-nous faire pour répondre à cette question ?

*Il y a clairement plus de bénéfices que de risques, mais cela ne doit pas nous conduire systématiquement à vouloir adopter le vaccin pour les jeunes enfants en France, parce que la maladie est bénigne pour les enfants et plus dangereux pour les adultes. Il faut un taux de couverture de 90% de la population pour éviter le déplacement de l'âge de la varicelle vers l'âge adulte. Sachant cela il faudrait que le vaccin soit obligatoire, et une des principales études à faire porterait sur le coût d'une telle mesure par rapport aux bénéfices sur le plan économique et de la santé publique.*

Y aurait-il un intérêt à rapprocher les deux doses du vaccin ?

*"The main advantage of administering both doses during the second year of life is the increased vaccine coverage and the reduced risk of breakthrough disease [Bonanni et al. 2009]. This is more apparent if one postulates that breakthrough disease is rather due to primary vaccine failure (= no take) than secondary vaccine failure (= waning of immunity). [...] A relatively high rate of primary vaccine failure amongst recipients of one-dose varicella vaccine and limited convincing evidence of secondary vaccine failure was concluded. This supports the administration of a second dose of varicella vaccine with a short interval aiming to reduce the number of subjects remaining susceptible to varicella. [...]*

*Conversely, when the period between the two doses increases to 2–6 years, breakthrough cases of varicella can be expected, especially during the first years post-universal vaccination implementation. This could not only result in outbreaks in daycare centers and schools but also in transmission to*

*susceptible adolescents and adults. Furthermore, once breakthrough disease occurs the subject might lose the advantage of low HZ risk later in life”*

*Papaloukas, Orestis, Georgia Giannouli, and Vassiliki Papaevangelou. "Successes and challenges in varicella vaccine." Therapeutic advances in vaccines 2.2 (2014): 39-55.*

### Commentez l'indépendance de l'étude

*On apprend que l'étude a été commandée par un laboratoire, mais l'article nous affirme également qu'il s'agit d'une contrepartie à la mise sur le marché. C'est une source éventuelle de présentation fautive ou tendancieuse des résultats.*

### Quel pourrait être le risque à long terme de vacciner la population systématiquement à l'enfance ?

*Si le vaccin ne protège pas une personne à vie il pourrait simplement retarder l'apparition de la maladie à un âge où elle peut être plus dangereuse alors qu'on sait que la varicelle est généralement bénigne pour les jeunes enfants.*

### Pensez-vous que les résultats soient généralisables ?

*Les auteurs ne se prononcent pas sur cette question, ni dans la discussion, ni dans la conclusion qui se borne à reprendre les observations principales sans ouverture. Ils mentionnent toutefois qu'une partie de la population est sous-représentée, et la population étudiée provient d'un seul état des Etats Unis. Il faudrait donc d'autres études plus inclusives, multicentriques et éventuellement internationales pour pouvoir comparer les résultats avec ceux de cet article.*