

# Vaccination contre la varicelle

Emmanuel Grimprel \*

La varicelle, expression clinique de la primo-infection par le virus varicelle-zona (VZV), touche principalement les enfants et est très contagieuse. L'expression clinique de la réactivation virale est le zona, qui concerne plutôt l'adulte âgé avec un risque de 15 à 20 % de subir au moins une réactivation du virus. Le contagage est classiquement de type direct, par les lésions cutanéomuqueuses, mais il est également possible par voie respiratoire pendant les 24 à 48 heures qui précèdent l'éruption. La contagiosité débute ainsi 1 à 2 jours avant le début de la maladie et se poursuit au minimum pendant 7 jours ou jusqu'à la transformation croûteuse de toutes les vésicules. La guérison est en règle spontanée en 10 à 15 jours sur un terrain immunocompétent.<sup>1</sup>

La varicelle est réputée bénigne, mais des complications peuvent toutefois survenir, dont certaines sont parfois sévères, voire létales. En France, chaque année, environ 700 000 cas de varicelle sont recensés avec une incidence estimée de 1 000 pour 100 000 personnes (source Sentiweb). La varicelle touche principalement le sujet de moins de 20 ans (95 %), avec un âge médian de 4 ans.<sup>2,3</sup> Elle serait à l'origine de complications dans 3 à 4 % des cas selon le réseau Sentinelle, mais dans 8 % des cas selon une étude prospective effectuée en milieu ambulatoire.<sup>4</sup> Les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information indiquent qu'environ 3 500 patients, dont 75 % d'enfants de moins de 15 ans, seraient hospitalisés chaque année dans un contexte de varicelle. Les hospitalisations pédiatriques concernent avant tout les jeunes nourrissons (28 % ont moins

de 1 an), les enfants de plus de 6 ans ne représentant que 7 % des cas recensés par l'Observatoire national des varicelles hospitalisées.<sup>5</sup> Enfin, la varicelle serait responsable de 15 à 25 décès par an, principalement chez l'adulte.

Les hospitalisations pédiatriques pour varicelle sont dues à une complication dans l'immense majorité des cas (76 %).<sup>5</sup>

Les surinfections prédominent (48,9 % des hospitalisations). Elles sont principalement cutanées : dermohypodermites (ou cellulites, 21 %), abcès (6,6 %), impétigo (5 %), lésions nécrotiques (3,5 %), syndrome de la peau ébouillante (2,4 %) et fasciite nécrosante (0,7 %). Les autres surinfections concernent d'autres organes (12 %) : surinfections pleuropulmonaires présumées bactériennes (3 %), bactériémies (1,9 %), suppurations ostéoarticulaires (1,6 %), choc (0,6 %). Les principaux agents infectieux retrouvés au cours de ces surinfections sont le staphylocoque doré (60 %), et le streptocoque A (35 %). Le streptocoque A est le plus invasif. Les nourrissons de moins de 1 an constituent le groupe d'âge le plus important. Cependant, la maladie est peu compliquée avant 3 mois, probablement du fait des anticorps maternels transmis.

Les complications neurologiques sont les deuxièmes complications par ordre de fréquence (convulsions fébriles et cérébellites, plus rarement encéphalites ou névrite, et exceptionnellement thrombose vasculaire cérébrale). Les convulsions fébriles surviennent principalement entre 1 et 3 ans ; les autres complications neurologiques n'apparaissent de façon significative qu'après l'âge de 3 ans. Les autres complications (24 % de l'ensemble des complications) sont d'ordre respiratoire (poumon varicelleux), hématologiques (purpura thrombopénique idiopathique) et hépatiques (hépatite aiguë). Les complications hématologiques concernent principalement l'enfant au-delà de 3 ans.

## Les vaccins

Les vaccins contre la varicelle dérivent tous d'une même souche virale atténuée, la souche OKA, isolée au Japon et à l'origine du premier vaccin utilisé dans ce pays à partir de 1974. La mise en place d'un programme de vaccination universelle de l'enfant aux États-Unis en 1995 a stimulé la mise au point de deux vaccins monovalents qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) non seulement américain mais également européen, avec comme indication la vaccination des sujets sains de plus de 12 mois. Ces vaccins monovalents (Varilrix, Varivax) sont des vaccins vivants atténués ayant fait l'objet d'importantes études tant d'immunogénicité que de tolérance et d'efficacité pour conduire à l'obtention de leurs AMM. Dans un second temps, des vaccins tétravalents rougeole-oreillons-rubéole-varicelle ont également fait l'objet d'études d'immunogénicité et de tolérance pour obtenir leur AMM européenne.

## Immunogénicité

L'immunogénicité des vaccins se mesure par la méthode immuno-enzymatique Elisa pour laquelle une corrélation a pu être établie entre un niveau minimum d'anticorps et une efficacité à moyen terme. Les taux de séroconversion sont élevés après une dose unique de chacun des vaccins, supérieurs à 95 % chez l'enfant.<sup>6</sup> Chez l'adolescent et l'adulte, les taux de séroconversion sont légèrement inférieurs ou comparables à ceux observés chez l'enfant selon les études, mais ils s'élèvent à plus de 99 % lors d'un schéma à deux doses,<sup>6</sup> suggérant l'existence d'un effet rappel. Les vaccins tétravalents combinés, rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, sont moins immunogènes pour la valence varicelle que les vaccins monovalents, un taux d'anticorps corrélé à une protection à long terme n'étant obtenu que dans 85 à 86 % des cas.<sup>7,8</sup> Une seconde dose administrée 90 jours plus tard permet cependant d'augmenter le taux d'anticorps de façon ►►►

\* Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie ; service de pédiatrie générale, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, université Pierre-et-Marie-Curie Paris VI, 75012 Paris. emmanuel.grimprel@trs.aphp.fr

►►► importante (99,4 à 100 %), confirmant l'existence de l'effet rappel et l'importance d'un schéma à deux doses pour une protection optimale. Après un tel schéma à deux doses avec le vaccin tétravalent, 96 % des sujets ayant obtenu une séroconversion après la première dose gardent un taux protecteur au bout d'un an contre l'ensemble des valences vaccinales.

## Tolérance

La tolérance des vaccins contre la varicelle est satisfaisante. Des effets systémiques (fièvre) et locaux (œdème, rougeur, douleur) ne sont observés respectivement que dans 11 à 15 % des cas, et 11 à 22 % des cas chez l'enfant. S'agissant d'un vaccin vivant atténué, des varicelles « vaccinales » peuvent survenir entre J5 et J26. Il s'agit d'éruptions vésiculeuses identiques à celles de la varicelle, qui sont le plus souvent localisées autour du point d'injection avec parfois quelques éléments disséminés sur le corps mais très réduits en nombre (en moyenne 5 éléments).<sup>9</sup> Ces éruptions surviennent dans 3 à 4 % des cas après la 1<sup>re</sup> dose et dans 1 % des cas après la 2<sup>e</sup>. La transmission du virus vaccinal à l'entourage des sujets vaccinés est théoriquement possible, mais elle n'est réellement observée que chez des sujets ayant eu une varicelle vaccinale, et ce dans seulement 15 % des cas.<sup>10</sup> Toutefois, les cas de varicelle survenant dans l'entourage d'un sujet vacciné ne sont que rarement liés à la souche vaccinale. Lorsqu'une analyse moléculaire est effectuée sur les souches isolées, on retrouve dans la très grande majorité des cas un virus sauvage.<sup>11</sup>

La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée pendant la grossesse, comme pour tout vaccin vivant atténué. Depuis l'utilisation des vaccins contre la varicelle, la tenue d'un registre des administrations accidentelles du vaccin pendant les deux premiers trimestres de grossesse a permis de colliger, à partir d'un total de 58 cas, deux avortements spontanés (au premier trimestre) et aucun cas de varicelle congénitale. Par ailleurs, aucun cas de varicelle congénitale postvaccinale n'a été signalé à ce jour. Le vaccin est contre-indiqué chez le sujet immunodéprimé (déficit de l'immunité cellulaire ou humorale primaire ou acquise, y compris l'hypogammaglobulinémie) et chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience

humaine, dont le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 25 %, ou symptomatiques, ou au stade sida (*v. dictionnaire Vidal*).

## Efficacité vaccinale

L'efficacité vaccinale a été mesurée initialement au cours d'essais randomisés. Globalement, la protection obtenue avec les vaccins monovalents est supérieure à 85 % après une dose contre la varicelle dans toutes ses formes, et elle s'élève à 100 % pour les formes sévères. En cas d'exposition intrafamiliale, un cas secondaire est observé chez 9 à 16 % des sujets vaccinés contre 86 % dans la population non vaccinée. Dans cette situation de contact intrafamilial, l'efficacité vaccinale est estimée entre 81 et 88 %.<sup>12</sup>

L'efficacité vaccinale a également été évaluée en postexposition au cours de plusieurs études.<sup>13</sup> L'efficacité est dans cette situation estimée entre 67 et 95 % pour l'ensemble des cas de varicelle. Elle est proche de 100 % pour les formes modérées à sévères, et cette efficacité est maximale lorsque le sujet est vacciné dans les 3 jours qui suivent le contact infectant. L'efficacité vaccinale a enfin été évaluée sur le terrain (*effectiveness*) c'est-à-dire sur des populations importantes dans le cadre de la stratégie de vaccination universelle américaine démarrée en 1995. L'incidence de la varicelle a diminué de façon significative en quelques années. Cette diminution est proportionnelle au taux de couverture vaccinale. La couverture vaccinale est montée de 40 % en 1997 à plus de 80 % en 2000. L'incidence est alors passée de 4 à 10/1 000 à moins de 2/1 000, se traduisant par une réduction du nombre de cas proche de 90 %. Une immunité de groupe a également été observée par une diminution du nombre de cas chez l'adolescent et l'adulte. De façon similaire, les taux d'hospitalisation pour varicelle ont également diminué de façon importante, passant de 2,5/100 000 à 1/100 000 en 2002.<sup>14</sup>

L'effet le plus spectaculaire observé est la diminution du nombre de décès, qui est passé d'une moyenne de 100 cas annuels dans les années 1990 à 6 cas en 2002 aux États-Unis.<sup>15</sup> Toutefois, l'efficacité à long terme de la vaccination contre la varicelle avec une seule dose a été mise en cause lors du suivi épidémiologique après 1995. Il est apparu que

l'efficacité vaccinale qui était mesurée à 99 % au bout d'un an chez les sujets vaccinés après 15 mois chutait à 88 % pendant la période de suivi comprise entre 2 et 8 ans après la vaccination. Dans le même temps, des épidémies ont été observées dans des écoles où la couverture vaccinale était pourtant élevée, comprise entre 96 et 100 %.<sup>16</sup> Par ailleurs, les études d'immunogénicité après la seconde dose ont montré une augmentation très importante des anticorps suggérant l'existence d'un effet rappel et la nécessité de deux doses à au moins 4 semaines d'intervalle pour une protection optimale et durable. La dernière observation américaine a montré qu'après une diminution importante du nombre de cas dans les années qui ont suivi la mise en place de la stratégie vaccinale (lune de miel), un déplacement de l'âge de la maladie s'est opéré vers l'adolescent, témoignant d'un vieillissement de la maladie. Si la diminution du nombre de cas chez le très jeune nourrisson est souhaitable compte tenu de la gravité spécifique dans cette tranche d'âge, le vieillissement vers l'adolescent et l'adulte expose à une augmentation du nombre de cas sévères et de complications.

## Recommandations vaccinales en France

La vaccination contre la varicelle a fait l'objet de recommandations par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France en 2004,<sup>17</sup> et ces recommandations ont été révisées par le Haut Conseil de la santé publique en 2007.<sup>18</sup> En France, la vaccination universelle de l'enfant n'est pas recommandée au profit d'une stratégie de vaccination ciblée des sujets dits à risque. Ce choix a été guidé par les données américaines montrant des incertitudes sur la durée de protection avec un schéma vaccinal à une dose, et la crainte du déplacement de l'âge de la maladie du fait d'une couverture vaccinale insuffisante.

En effet, à cette époque, la couverture vaccinale rougeole-oreillons-rubéole stagnait autour de 80 %, il était donc difficile d'envisager d'obtenir rapidement une couverture vaccinale supérieure pour un nouveau vaccin tel que celui contre la varicelle. De plus, une incertitude concernait le risque potentiel de voir augmenter l'incidence du zona dans la population. En effet, l'immunité naturelle post-varicelle est maintenue dans la

population du fait de la circulation du virus et des expositions répétées des sujets au virus qui réalisent des rappels naturels itératifs. La réduction de la circulation du virus naturel aurait comme conséquence la baisse de cette immunité naturelle dans la population et l'apparition plus précoce du risque de réactivation endogène du virus sous la forme d'un zona. Une augmentation de l'incidence du zona a d'ores et déjà été signalée dans quelques pays à haute couverture vaccinale mais de façon transitoire et sans démonstration, actuellement, de sa persistance sur le long terme.<sup>19</sup> Il n'y a pas actuellement de données indiquant une quelconque réduction du risque de zona et de douleurs postzostériennes chez les sujets anciennement vaccinés. Enfin, les études de modélisation analysant les rapports sur le bénéfice de la vaccination montraient en France qu'une vaccination universelle ne pourrait réduire les coûts de l'Assurance maladie et de la société que si la couverture vaccinale dépassait 70 %. Par ailleurs, cette analyse avait pris en compte un schéma à une dose et son résultat serait probablement très différent avec un schéma vaccinal à deux doses tel que celui qui était désormais recommandé aux États-Unis. La première population cible identifiée en 2004 dans les recommandations françaises comportait :<sup>17</sup>

- les adultes réceptifs en postexposition (dans un délai de 5 jours), la confirmation de l'absence d'immunité par un examen sérologique n'étant pas requise (le terme réceptif est défini par l'absence de notion de varicelle chez le sujet) ;
- les professionnels de santé réceptifs et confirmés par la sérologie (IgG négatives) ;
- le personnel de la petite enfance réceptif ;
- toute personne sans antécédent de varicelle confirmé par la sérologie en contact avec les immunodéprimés ;
- les enfants réceptifs candidats à une greffe d'organe solide ayant une sérologie négative. Ces recommandations ont été confirmées en 2007 et ont été étendues :<sup>18</sup>
- aux adolescents de 12 à 18 ans sans antécédent de varicelle avec ou sans sérologie préalable ;
- aux femmes en âge de procréer sans antécédent de varicelle, avec ou sans contrôle sérologique et sous réserve d'un test de grossesse négatif et d'une contraception efficace

pendant 3 mois après chaque injection ;

- aux femmes sans antécédent de varicelle dans les suites d'une première grossesse sous réserve d'une contraception efficace.

Les recommandations de 2007 ont précisé par ailleurs qu'un schéma vaccinal à deux doses était indiqué dans toutes les situations où la vaccination était recommandée.

## Conclusion

Aujourd'hui, les conditions ne sont toujours pas réunies pour promouvoir une vaccination généralisée contre la varicelle en France. Si l'élimination de la maladie peut paraître souhaitable au regard des données épidémiologiques actuellement observées dans notre pays (formes sévères, complications et mortalité), dès lors qu'un vaccin bien toléré et efficace est disponible, une stratégie de vaccination universelle à haut niveau de

couverture vaccinale à deux doses n'est pas réaliste dans notre pays. Une telle stratégie mal appliquée avec des taux de couverture insuffisants exposerait à de multiples conséquences comme une efficacité épidémiologique insuffisante, mais surtout à un vieillissement de la maladie au profit de formes plus sévères chez l'adolescent et l'adulte, et éventuellement à une augmentation du zona. De ce fait, la seule stratégie aujourd'hui acceptable dans notre pays reste celle d'une vaccination ciblée sur les sujets identifiés comme étant à risque tout en sachant la difficulté de mise en place de ce type de stratégie. •

---

L'auteur déclare avoir bénéficié d'invitations à des congrès médicaux de la part des firmes produisant des vaccins et avoir participé, sans rémunération, à des réunions scientifiques ou des séminaires de formation médicale continue organisés ou sponsorisés par ces firmes.

---

## RÉFÉRENCES

1. Société de pathologie infectieuse de langue française. 11<sup>e</sup> conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse (Lyon, 25 mars 1998). *Med Mal Infect* 1998;28:692-712.
2. Bonmarin I, Ndiaye B, Seringe E, Levy-Bruhl D. Épidémiologie de la varicelle en France. *BEH* 2005;8:30-2.
3. Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non immune persons, incidence, hospitalisation and mortality rates. *Epidemiol Infect* 2002;129:599-606.
4. Emeri 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;36:92-8.
5. Lécuyer A, Levy C, Gaudelus J, et al. Les pédiatres de l'Observatoire national des varicelles hospitalisées. Surveillance des varicelles de l'enfant hospitalisées en France : 2003-2007. *Arch Pediatr* 2009;16:921-3.
6. Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine. *J Pediatr* 1987;110:154-7.
7. Vesikari T, Baer M, Willems P. Immunogenicity and safety of a second dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children aged 5 to 6 years. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:153-8.
8. Kuter BJ, Brown ML, Hartzel J, et al. Study Group for ProQuad. Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Hum Vaccin* 2006;2:205-14.
9. Lau YL, Vessey SJ, Chan IS, et al. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and Varilix in healthy children. *Vaccine* 2002;20:2942-9.
10. Gershon AA, Steinberg SP. Live attenuated varicella vaccine: protection in healthy adults compared with leukemic children. National Institute of allergy and infectious diseases varicella vaccine collaborative study group. *J Infect Dis* 1990;161:661-6.
11. Galea SA, Sweet A, Beninger P, et al. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis* 2008;197:S165-S9.
12. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* 1991;9:643-7.
13. Brotons M, Campins M, Mendez L, et al. Effectiveness of varicella vaccines as postexposure prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:10-3.
14. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-11.
15. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:450-8.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of varicella among vaccinated children: Michigan, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:389-92.
17. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section des maladies transmissibles). Relatif à la vaccination contre la varicelle. *BEH* 2004;28/29:127-9.
18. Avis de la Commission de la sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique relatif aux recommandations de vaccination contre la varicelle. *BEH* 2007;31/32:286-8.
19. Alain S, Paccalin M, Larnaudie S, Perreux F, Launay O. Impact de la vaccination de routine contre la varicelle sur l'épidémiologie du zona. *Med Mal Infect* 2009;39:698-706.