

La vaccination contre la varicelle

Varicella vaccination

J. Senterre

Professeur Honoraire de Pédiatrie, Université de Liège

RESUME

La varicelle est une maladie très contagieuse. Elle est due au virus varicella-zoster (VZV) qui appartient à la grande famille des virus herpès. Ce virus peut se réactiver sous forme d'un zona. La varicelle, le plus souvent bénigne chez l'enfant, peut se compliquer de surinfections cutanées, d'une encéphalite ou d'une pneumonie, surtout chez l'adulte. Cette revue analyse l'intérêt d'une vaccination à grande échelle contre la varicelle. Les vaccins, tous préparés à partir de la souche Oka atténuée, sont bien tolérés et confèrent une protection voisine de 70 % contre les formes légères (< 50 lésions) et de plus 95 % contre les formes modérées à sévères de varicelle. La réduction de la morbidité et de la mortalité ainsi qu'un coût/bénéfice favorable ont justifié l'introduction d'une vaccination universelle aux Etats-Unis en 1995 et, plus récemment, en Australie et au Canada. L'Europe est réticente. D'une part, en cas de couverture vaccinale insuffisante, il y a un risque de déplacement de l'affection chez les adultes non-vaccinés chez lesquels elle est plus sévère. D'autre part, si la couverture est élevée, l'absence d'exposition au virus sauvage supprime les rappels naturels et il y a un risque d'une diminution de la durée de protection des vaccinés et d'une augmentation de l'incidence du zona chez les personnes âgées. Par ailleurs, des études épidémiologiques récentes suggèrent que pour éviter les échecs de vaccination, deux doses de vaccin seraient souhaitables chez les jeunes enfants. La mise au point d'un vaccin tétravalent combinant une protection contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle est en cours de développement et permettrait d'obtenir rapidement une couverture adéquate.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 223-6

ABSTRACT

Varicella is a highly contagious disease due to varicella-zoster virus (VZV) belonging to the herpesvirus family. Following infection, the virus remains latent in neural ganglia, and upon subsequent reactivation VZV may cause zoster. While mostly a mild disorder in childhood, varicella tends to be more severe in adults. Healthy individuals may develop complications such as bacterial superinfections, pneumonia or encephalitis. Varicella may be fatal, especially in neonates and in immunocompromised persons. Control of varicella can be achieved only by widespread vaccination. The purpose of this review is to summarize the impact and the concerns of an universal varicella vaccination. The vaccines are based on the attenuated Oka-strain. The positive results of extensive safety, efficacy and cost-effectiveness analyses have warranted the introduction of these vaccines in the USA in 1995 and, more recently, in Australia and in Canada. However, European countries have some concerns. At low levels of coverage, there is a possible shift of the disease in older children and adults. At high levels of coverage, without natural exposure to the wild virus, the duration of the protection against varicella in vaccinated children could wane and zoster in elderly could increase. Recent reports suggest that a booster dose or a two doses regimen would be better for adequate immunisation in childhood. Vaccines combining measles, mumps, rubella and varicella are currently under studies and would warrant a high coverage.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 223-6

Key words : varicella vaccination

EPIDEMIOLOGIE

Le virus de la varicelle fait partie de la famille des virus herpès, qui se caractérisent par leur latence dans l'organisme. La varicelle est très contagieuse, jusqu'à

90 % de contagement parmi les sujets susceptibles en contact avec le malade. La transmission se fait principalement par les gouttelettes naso-pharyngées. La période d'incubation dure une quinzaine de jours au cours de laquelle se produit une première virémie vers le

7^{ème} jour à partir des ganglions pharyngés. Le virus gagne alors le foie et la rate où il se multiplie abondamment. Une seconde virémie se manifeste par des lésions maculo-vésiculeuses cutanées et muqueuses caractéristiques. Les vésicules (en moyenne 250-500 lésions) apparaissent d'abord sur la tête et s'étendent au tronc pendant 2 à 5 jours par poussées successives, annoncées par de la fièvre. La varicelle est une maladie quasi inévitable, environ 50 % des enfants contractent l'infection avant l'âge de 5 ans et 95 % avant l'âge de 15 ans^{1,2}.

COMPLICATIONS

La varicelle est généralement perçue comme une affection bénigne. Cependant les complications ne sont pas rares. La varicelle multiplierait par 50 le risque d'une infection invasive par le streptocoque du groupe A (septicémie ou fasciite nécrosante). La surinfection des lésions cutanées par des staphylocoques provoque un impétigo bulleux. L'encéphalite postvaricelleuse (1/4.000 cas) apparaît endéans les 15 jours, le plus souvent sous forme d'une ataxie cérébelleuse. Une pneumonie virale peut s'observer dans un tiers des cas chez le nouveau-né et l'adulte, mais est inhabituelle chez l'enfant. Le syndrome de Reye, favorisé par l'utilisation d'aspirine, est une complication exceptionnelle survenant chez les sujets de moins de 18 ans. Chez les sujets par ailleurs en bonne santé, la varicelle est responsable d'une hospitalisation dans 0,3 % des cas et d'un à deux décès par 100.000 cas. Les sujets immunodéficients ou immunodéprimés par une chimiothérapie, une radiothérapie ou une corticothérapie présentent un risque accru de varicelle particulièrement grave^{1,2}.

ZONA

Le zona n'est pas à proprement parler une complication de la varicelle. Il s'agit d'une réactivation du virus latent dans les ganglions nerveux sensoriels, principalement lors d'une diminution transitoire de l'immunité cellulaire due par exemple au vieillissement, à une infection virale ou un traitement immunosuppresseur. Le risque est de l'ordre de 15 à 20 % sur une vie. Les enfants qui ont contracté le virus varicelleux *in utero* ou dans la première année de vie sont susceptibles de développer un zona précoce^{1,2}.

VARICELLE CONGÉNITALE ET NEONATALE

Le syndrome de varicelle congénitale se caractérise par des lésions cutanées cicatricielles et/ou une hypoplasie d'un membre, un faible poids de naissance et des anomalies du système nerveux. Le risque est faible 0,4 % à 0,8 % pendant le premier trimestre et 1,5 % à 2 % entre la 13^{ème} et la 20^{ème} semaine de la gestation. Dans la deuxième moitié de la grossesse, la transmission placentaire se manifestera uniquement par la survenue d'un zona chez 1 % à 2 % des nourrissons. Une varicelle maternelle apparue entre 5 jours avant et 2 jours après la naissance entraîne une varicelle néonatale sévère endéans les 9 à 15 jours chez 17 %

à 30 % des nouveau-nés en raison de l'absence d'anticorps maternels protecteurs. Un isolement et un traitement prophylactique du nouveau-né s'impose¹.

VACCINS VARILRIX® ET PROVARIVAX®

Deux vaccins sont disponibles dans notre pays. Le Varilrix® est commercialisé par GlaxoSmithKline depuis 1987 ; le Provarivax® sera mis sur le marché par Aventis en 2004. Les deux vaccins sont produits à partir de la souche vivante atténuée Oka développée en 1974 au Japon. Ils diffèrent légèrement par le nombre de repiquages successifs, la charge antigénique minimale et la durée de conservation. Actuellement les deux vaccins lyophilisés ne nécessitent plus d'être congelés ; ils se conservent au réfrigérateur pendant 18 mois (Provarivax®) ou 24 mois (Varilrix®). Les deux vaccins donnent des résultats analogues au point de vue sécurité, tolérance, immunogénicité et efficacité clinique².

ADMINISTRATION

Après reconstitution au moyen du diluant approprié, le vaccin est administré par voie sous-cutanée, de préférence dans la région deltoïde. Il n'est pas nécessaire de répéter la vaccination si celle-ci a été réalisée par inadvertance par voie intramusculaire. Le vaccin peut être administré en même temps, mais dans un site différent, que les vaccins couramment utilisés : rougeole-rubéole-oreillons (RRO), les vaccins hexavalents (DTPa-IPV-HBV-Hib), le vaccin conjugué heptavalent contre le pneumocoque, le vaccin contre la grippe².

EFFETS INDESIRABLES

Les deux vaccins sont bien tolérés. Des réactions locales et un peu de fièvre apparaissent chez 10 % à 20 % des vaccinés. Une éruption varicelliforme souvent limitée à quelques lésions apparaît endéans 5 à 26 jours chez environ 5 % des enfants âgés de moins de 13 ans et chez 10 % des adolescents ou des adultes après la première dose (1 % après la seconde dose). Ces lésions sont susceptibles de transmettre le virus vaccinal à l'entourage¹⁻³.

IMMUNOGENICITE ET SEROPROTECTION

L'administration d'une seule dose de vaccin donne un taux de séroconversion de 98 % chez les enfants âgés de 12 mois à 12 ans. Au-delà de 12 ans, deux doses de vaccins administrées à intervalle de 4 à 8 semaines donnent des taux de séroconversion de 75 % après la première dose et de 99 % six semaines après l'administration de la seconde dose. Le titre des anticorps est nettement moins élevé après vaccination qu'après une infection naturelle et la séroconversion n'est pas toujours synonyme de séroprotection. La charge antigénique (quantité de virus vivants atténués exprimée en pfu : *plaque-forming unit*) peut s'abaisser de 90 % entre la date de fabrication et la date de péremption ; elle influence le titre moyen d'anticorps (GMT : *geometric mean titer*) et conditionne l'efficacité

de la vaccination. Plusieurs études prises comme références surestiment peut-être l'efficacité clinique car elles ont utilisé des lots de vaccins qui contiennent des charges antigéniques 10 voire 20 fois supérieures à la charge minimale des vaccins commercialisés^{4,5}.

EFFICACITE CLINIQUE

La protection chez les enfants vaccinés varie entre 44 % et 86 % contre les formes légères de varicelle (< 50 lésions) et entre 90 % et 100 % contre les formes modérées à sévères. Outre le titre des anticorps, l'immunité cellulaire joue également un rôle important dans la protection à long terme. En cas d'épidémie, la varicelle qui se déclare chez un sujet vacciné, est le plus souvent accompagnée de très peu de signes généraux et se limite souvent à quelques lésions parfois uniquement papuleuses¹⁻⁴.

DUREE DE L'IMMUNITE

Sur base des observations réalisées au Japon et aux Etats-Unis, il est généralement admis que l'immunité conférée par la vaccination dure au moins 10 à 20 ans¹⁻⁷. Toutefois, ces études ont été menées alors que le taux de couverture vaccinale était loin d'avoir éliminé toute circulation du virus sauvage qui continuait à jouer un rôle de rappel. A l'heure actuelle, il est encore difficile d'évaluer l'efficacité de la protection à long terme. Au cours d'une épidémie dans le New Hampshire, Galil et coll. ont constaté une augmentation des échecs de la vaccination chez les enfants vaccinés depuis plus de 3 ans⁸.

ZONA VACCINAL

Bien que les données épidémiologiques soient encore restreintes, l'incidence du zona est nettement moindre chez les sujets sains et chez les enfants leucémiques vaccinés que chez ceux qui ont fait la varicelle¹⁻³.

CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS

Il y a lieu de postposer la vaccination, comme pour le vaccin RRO, lors de l'administration d'immunoglobulines ou de produits sanguins. Il faut interrompre un traitement par salicylates pendant les 6 semaines qui suivent la vaccination. Les contre-indications à la vaccination sont : une réaction anaphylactique lors d'une dose antérieure, une hypersensibilité à l'un des composants, une affection fébrile (> 38,5°C) et la grossesse. Dans le cas où le vacciné présente une ou plusieurs lésions varicelliformes, il faut éviter les contacts avec des personnes réceptives à haut risque pendant toute la durée de l'éruption^{1,2}.

IMMUNISATION DES SUJETS IMMUNODEPRIMES RECEPTIFS

Aucun vaccin contre la varicelle ne doit être administré à des personnes qui présentent un déficit de l'immunité cellulaire (lymphocytes T). Cependant, des

groupes restreints d'enfants susceptibles (syndrome néphrotique, leucémie lymphoïde aiguë en rémission, tumeur maligne solide, attente d'une greffe) ont été vaccinés avec une ou deux doses de vaccin avec des succès variables. Par ailleurs, les enfants asymptomatiques infectés par le VIH peuvent être vaccinés si la concentration de lymphocytes T-CD4 est égale ou supérieure à 25 %^{1,2}.

VACCINATION SYSTEMATIQUE

La vaccination dite " universelle " telle qu'elle a été mise en place aux Etats-Unis en 1995 et revue en 1999, consiste à recommander d'administrer systématiquement une dose de vaccin à tous les nourrissons âgés de 12 à 18 mois et aux enfants âgés de 18 mois à 12 ans sans antécédent de varicelle ou zona. L'objectif est d'atteindre une couverture vaccinale de 90 % en 2010. Il est également recommandé de vacciner, avec deux doses à un intervalle de 4 à 8 semaines, les adolescents et les jeunes adultes qui n'ont pas d'antécédent de varicelle. Contrairement aux enfants, 70 % à 95 % des personnes de plus de 17 ans qui croient avoir une anamnèse négative, s'avèrent posséder des anticorps et il y a intérêt à faire une sérologie avant de procéder à la vaccination. Parmi les adultes réceptifs, il est recommandé de vacciner en priorité le corps médical et les paramédicaux ainsi que les personnes en contact étroit avec des sujets immunodéprimés, en prenant soin de les écarter s'ils présentent une éruption varicelliforme après la vaccination. Il est également recommandé de vacciner les adultes susceptibles particulièrement exposés parce qu'en contact fréquent avec les enfants. Les femmes réceptives qui allaitent ou non leur bébé peuvent être vaccinées après l'accouchement, avec un délai de 3 mois si elles ont reçu des immunoglobulines contre le facteur Rhésus^{1,2}.

VACCINATION EN POST-EXPOSITION

Dès l'âge de 12 mois, il est possible de prévenir la varicelle en vaccinant dans les 3 à 5 jours les personnes susceptibles qui ont été en contact étroit avec un varicelleux. L'efficacité est supérieure à 95 % si le vaccin est administré dans les 36 heures ; elle varie entre 70 et 100 % si l'administration a lieu dans les 72 heures qui suivent l'exposition^{1,2}.

IMPACT DE LA VACCINATION AUX ETATS-UNIS

Les Etats-Unis ont entrepris une surveillance active de la varicelle depuis l'introduction de la vaccination universelle en 1995. La couverture vaccinale globale des enfants âgés de 19 à 36 mois s'est élevée progressivement dans le pays, passant de 16 % en 1996 à 76 % en décembre 2001, certaines régions pilotes, comme Antelope Valley en Californie, atteignant une couverture de plus de 90 %. Entre le 1/1/1995 et le 31/12/2001, le nombre de cas de varicelle dans ces populations a chuté de 71 % à 87 % dans tous les groupes d'âge, avec un effet maximal chez les enfants âgés de 1 à 4 ans. Pendant la même période, sur l'ensemble des USA, les hospitalisations ont chuté de

70 % et le nombre de décès attribuables à la varicelle est passé de 100 cas par an avant 1995 à 9 cas en 2002⁹.

COUT-BENEFICE DE LA VACCINATION

Plusieurs pays ont réalisé des études de coût/bénéfice de la vaccination. Les montants globaux sont fort différents selon le coût du vaccin (Varilrix® - 46 € par dose en pharmacie), le coût de son administration, l'organisation des soins médicaux et le calcul de la perte de productivité liée à la prise en charge des enfants malades. Néanmoins, toutes les études aboutissent à des conclusions similaires ; le coût moyen par cas de varicelle se répartit comme suit : frais médicaux ambulatoires (10 à 15 %), soins hospitaliers (10 à 15 %) et coût sociaux (70 à 80 %). Du point de vue des coûts directs, la vaccination n'est pas bénéficiaire mais elle le devient si on ajoute les coûts pour la société¹⁰.

POSITIONS DES PAYS EUROPEENS

A l'heure actuelle, en Europe, seule la Finlande s'est prononcée pour une vaccination universelle de tous les enfants sans antécédent de varicelle ou de zona. Les membres d'EuroVar, le groupe de travail européen sur la varicelle, sont d'accord pour conclure que la vaccination est bien tolérée et efficace comme le montre l'évolution des données épidémiologiques aux Etats-Unis, mais ils insistent sur la nécessité d'obtenir rapidement une couverture vaccinale élevée. En outre, il persiste des inconnues quant à la durée de l'immunité en l'absence de rappel naturel et des données récentes suggèrent qu'un **rappel de vaccination** ou une vaccination systématique à deux doses chez les jeunes enfants est souhaitable pour obtenir une efficacité optimale¹¹. Dans les pays européens, où une recommandation devient rapidement synonyme d'une intervention financière de la Santé Publique, la notion de priorité dans l'élaboration du calendrier vaccinal se pose davantage qu'aux Etats-Unis. Il faut éviter des recommandations instaurant une médecine à deux vitesses. C'est particulièrement le cas pour la vaccination contre la varicelle car, comme le souligne l'O.M.S., la vaccination d'une partie seulement de la population risque de déplacer les cas de varicelle chez les adultes non-vaccinés chez lesquels la maladie est généralement plus sévère et les complications plus fréquentes. Des vaccins associant, en une seule injection, le vaccin varicelleux au vaccin rougeole-rubéole-oreillons (RRO) sont en cours de développement. Ils faciliteront la mise en place d'une vaccination de tous les nourrissons, en ayant l'assurance d'une couverture vaccinale élevée. Certains préfèrent attendre la mise à disposition de ce **vaccin quadrivalent** avant de recommander la vaccination contre la varicelle¹².

BIBLIOGRAPHIE

1. American Academy of Pediatrics : Varicella-Zoster infection. In : Pickering LK, ed. Red Book 26th edition. Elk Grove Village, IL ; 2003 : 672-86
2. Comité consultatif national de l'immunisation : Mise à jour sur la varicelle. Relevé des maladies transmissibles au Canada. RMTC 2004 ; 30 (DCC-1) : 1- 263
3. Vazquez M : Varicella zoster virus infections in children after the introduction of live attenuated varicella vaccine. Curr Opin Pediatr 2004 ; 16 : 80-4
4. Li S, Chan ISF, Matthews H et al : Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. Pediatr Infect Dis J 2002 ; 21 : 337-42
5. Kuter B, Matthews H, Shinefield H et al : Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J 2004 ; 23 : 132-7
6. Vazquez M, La Russa PS, Gershon AA et al : Effectiveness of varicella vaccine in clinical practice. N Engl J Med 2001 ; 344 : 955-60
7. Vessey SJR, Chan CY, Kuter B et al : Childhood vaccination against varicella : persistence of antibody, duration of protection, and vaccine efficacy. J Pediatr 2001 ; 139 : 297-304
8. Galil K, Lee B, Strine S et al : Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. N Engl J Med 2002 ; 347 : 1909-15
9. CDC : Decline in annual incidence of varicella- Selected States, 1990-2001. MMWR 2003 ; 52 : 884-5
10. Thiry N, Beutels P, Van Damme P, Van Doorselaer : Economic evaluations of varicella vaccination programmes : a review of the literature. Pharmacoeconomics 2003 ; 7 : 13-38
11. Lee BR, Feaver SL, Miller CA et al : An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure : Policy implications. JID 2004 ; 190 : 477-83
12. Rentier B, Gershon AA : Consensus : Varicella vaccination of healthy children. A challenge for Europe. Pediatr Infect Dis J 2004 ; 23 : 379-89

Correspondance et tirés à part :

J. SENTERRE
Rue des Lilas 13
4053 Chaudfontaine

Travail reçu le 7 mai 2004 ; accepté dans sa version définitive le 2 juillet 2004.