

---

# Vaccination contre la varicelle

La varicelle est la manifestation clinique de l'infection primaire par le virus varicelle-zona (VZV). Après la guérison, ce virus ubiquitaire demeure sous forme latente dans l'organisme et sa réactivation est la cause du zona. Un vaccin vivant antivarielle a été développé au Japon dans les années soixante-dix (Takahashi et coll., 1974 ; Takahashi, 1996). Il était disponible en Europe depuis 1984 (André, 1985), mais son usage était restreint au milieu hospitalier. Une nouvelle formulation de ce vaccin vient d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché dans quelques pays de la Communauté européenne. Cette donnée nouvelle incite à s'interroger s'il convient de l'introduire dans le calendrier vaccinal comme c'est le cas depuis 1995 aux Etats-Unis et, si oui, assorti de quelles recommandations.

## Pathologies induites par le virus varicelle-zona (VZV)

L'infection primaire est responsable de la varicelle, maladie très contagieuse, bénigne chez les enfants en bonne santé mais qui peut être sévère chez les nouveau-nés, les sujets immunocompromis et les adultes pour qui le taux de mortalité est 25 fois plus élevé que chez l'enfant de moins de 13 ans. Les fumeurs en particulier présentent un risque élevé de développer une pneumonie lors d'une infection par le VZV. La grossesse n'est pas une circonstance aggravante mais l'infection de la mère peut entraîner la mort du fœtus. L'incidence de la varicelle reste très élevée chez les enfants. La majorité des cas (85 %) surviennent avant l'âge de 10 ans. Plus de 90 % des adultes sont immunisés naturellement, cependant pour des causes encore inexplicables on assiste actuellement à un déplacement vers l'âge adulte, entraînant une incidence élevée d'hospitalisations et une mortalité accrue (Fairley et Miller, 1996).

Les différentes formes de zona sont provoquées par une réactivation du virus souvent longtemps après la guérison de la varicelle. Il est hautement vraisemblable que toutes les infections primaires par le VZV sont suivies d'une infection latente des cellules des ganglions rachidiens. Les mécanismes présidant à cette installation sont mal connus. La réactivation du virus latent intervient chez environ 20 % des sujets, l'incidence augmente avec l'âge pour atteindre 1,4 % par an chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Cette réactivation provoque l'apparition de vésicules sur le trajet du nerf concerné accompagnée de douleurs prurigineuses et de névrites extrêmement pénalisantes. De plus, les complications possibles sont les mêmes que lors de l'infection primaire. Le zona est susceptible de se déclarer chez les individus en état

d'immunodépression et chez l'ensemble de la population, plus particulièrement à partir de 50 ans. La baisse des défenses immunitaires à médiation cellulaire joue certainement un rôle dans les processus de réactivation mais n'est pas un facteur suffisant. Ainsi, ni les causes de l'établissement de la latence ni celles de la réactivation ne sont encore élucidées (Arvin et Gershon, 1996).

## Prévention vaccinale des infections à VZV

Le vaccin utilisé en France est un vaccin vivant atténué, préparé sur cellules diploïdes humaines à partir de la souche Oka, utilisée au Japon depuis 1974. Chaque dose titre au minimum 2 000 unités formant plaque (UFP). Le vaccin VARILRIX® (SmithKline Beecham) thermosensible introduit en 1984 devait être conservé à -20 °C. Depuis, des vaccins similaires ont été mis au point par Pasteur Mérieux (Mérieux varicella vaccine) et Merck (VARIVAX®). Une nouvelle formulation thermostable de VARILRIX® a été mise au point, qui peut être conservée entre 2 et 8 °C pendant 2 ans.

Le vaccin basé sur la souche Oka est efficace et bien toléré. Un taux de séroconversion de 98,6 % a été observé chez des enfants en bonne santé âgés de 9 à 36 mois, après une dose de ce vaccin (Plotkin, 1994 ; Meurice et coll., 1996). Tenant compte des essais cliniques d'immunogénicité qui indiquent que seulement 50 % des adultes atteignent un taux d'anticorps satisfaisant après une seule injection, le schéma préconisé dans les consignes de l'AMM est de deux injections à trois mois d'intervalle. Les titres d'anticorps considérés protecteurs se maintiennent au moins dix ans (Johnson et coll., 1997). Au Japon et en Corée ce vaccin est utilisé depuis plus de 10 ans. Une varicelle apparaît chez 1,0 % à 4,4 % des vaccinés par an, ce qui est à comparer avec les 85 % de cas rapportés chez des enfants non vaccinés âgés de moins de 10 ans (ACIP, 1996 ; Asano, 1996). De plus, même lorsqu'il y a infection, les signes cliniques restent très faibles montrant qu'une protection partielle a été induite (Watson et coll., 1993). Sur 123 enfants leucémiques vaccinés et exposés à une contamination familiale, seulement 17 (14 %) ont développé une varicelle, toujours bénigne dans ce cas (Larussa et coll., 1996). Aux Etats-Unis, plus de cinq millions de doses de vaccin produit par Merck ont été utilisées ces dernières années.

Il existe actuellement des recherches visant la mise au point de vaccins sous-unités (Haumont et coll., 1997). L'application de ces travaux demande la satisfaction de deux préalables : il faut d'abord être assuré que la réponse de type humoral représente l'essentiel de la protection contre les signes cliniques de l'infection primaire (varicelle) ; il faut ensuite vérifier que le maintien du virus à l'état latent dans les ganglions infectés, c'est-à-dire la prévention de sa réactivation et du risque de zona, peut être assuré même en l'absence d'un

niveau élevé de réponses à médiation cellulaire (Ellis et White, 1996 ; Takahashi, 1996). S'il était possible de faire exprimer les antigènes d'histocompatibilité appropriés par les cellules infectées par le virus latent, l'utilisation d'un vaccin anti-VZV sensibilisant des lymphocytes T cytotoxiques pourrait permettre d'éliminer ces cellules infectées, et supprimer tout risque de réactivation virale (Hayward et coll., 1996).

## Indications actuelles de la vaccination contre la varicelle

Les indications en France se sont jusqu'à présent limitées aux enfants à risque, porteurs d'une hémopathie maligne ou d'une tumeur solide, et au secteur hospitalier. En cas de chimiothérapie continue, il est recommandé d'observer une fenêtre thérapeutique d'une semaine avant et après chaque injection de vaccin (DGS/CTV, 1995). Afin de réaliser une prévention indirecte, un élargissement des indications vaccinales à la fratrie et aux parents des enfants immunodéprimés, ainsi qu'aux personnels soignants qui les prennent en charge peut être utilement proposé.

## Arguments pour ou contre une recommandation vaccinale élargie

Le vaccin antivarielle est bien toléré et son efficacité pour la prévention des conséquences de l'infection primaire est bien documentée (Plotkin, 1994 ; Meurice et coll., 1996).

La couverture vaccinale est actuellement extrêmement faible en France du fait des indications actuelles. La vaccination systématique des enfants sains pourrait être recommandée, surtout en association avec le vaccin triple contre la rougeole, la rubéole et les oreillons. Elle éviterait un certain nombre de complications relativement bénignes (surinfections cutanées, pulmonaires ou de la sphère ORL) et de rares complications sévères (syndrome de Reye – qui peut être évité par le bannissement de l'utilisation d'aspirine –, encéphalites). Cette stratégie est aussi justifiée par des arguments économiques, le rapport bénéfice-coût de la vaccination étant particulièrement favorisé par les dépenses indirectes évitées, correspondant aux journées de travail perdues par les parents (Yawn et coll., 1996 ; Beutels et coll., 1996).

Néanmoins, son inscription dans les recommandations vaccinales est freinée par le risque qu'une maladie bénigne de l'enfance se déplace vers des tranches d'âge plus élevées où les complications sont à craindre (Halloran, 1996 ; Spingard et Benjamin, 1998). Pour éviter ce phénomène de déplacement des cas vers l'âge adulte, il faudrait théoriquement être sûr de réaliser rapidement une couverture vaccinale supérieure à 90 %. Néanmoins, un tel déplacement

de l'âge au moment de l'infection n'est pas observé aux Etats-Unis malgré une couverture vaccinale de 39 % (données non publiées).

Un argument supplémentaire en faveur de la vaccination universelle serait que l'impact de la vaccination par un vaccin vivant sur l'incidence du zona soit démontré (Garnett et Grenfell, 1992 ; Halloran, 1996). Dans une étude nord-américaine effectuée en 1991 chez des enfants atteints de leucémie (Hardy et coll., 1991), les taux d'incidence du zona chez les vaccinés et chez les non-vaccinés étaient respectivement de 0,80 et 2,46 pour 100 personnes-année. Il semble, d'après les essais cliniques rapportés que le risque de dissémination de la souche vivante chez des sujets immunodéprimés soit minime dans le cas de ce vaccin (Gershon et coll., 1996 ; Larussa et coll., 1996). En revanche, on ne dispose d'aucune donnée concernant l'incidence du zona chez le sujet sain vacciné et le recul est également insuffisant pour apprécier l'influence d'une vaccination chez des sujets ayant déjà fait une infection primaire.

**En conclusion**, suite à l'introduction successive de vaccins efficaces dans la prévention contre les maladies de l'enfant, la morbidité et la mortalité dues à la varicelle chez l'enfant prennent des proportions qui justifient de plus en plus la vaccination. Etant donné le risque de déplacement de l'infection vers des tranches d'âge plus élevées en cas de vaccination incomplète, la varicelle ne pourra être éliminée que par l'instauration d'une vaccination universelle. Le rapport bénéfice-coût extrêmement favorable de la vaccination est un argument supplémentaire à sa recommandation. C'est dans ce contexte que les Etats-Unis ont décidé de recommander une vaccination systématique des enfants (ACIP, 1996 ; Gershon, 1998). L'existence d'un vaccin stable à 2-8°C faciliterait encore la mise en place d'une telle recommandation. En Europe, il est possible que la mise à disposition d'une combinaison vaccinale associant le vaccin varicelle aux autres vaccins vivants de l'enfance modifie les données (White et coll., 1997). Un tel vaccin est à un stade avancé de développement.

**Francis André**

*Vice-président SmithKline Beecham Pharmaceutical  
Rixensart, Belgique*

## BIBLIOGRAPHIE

ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices). Prevention of varicella : recommendations of the ACIP. *MMWR – Morb Mort Weekly Rep* 1996, **45** (RR11) : 1-36

ANDRÉ FE. Worldwide experience with the OKA-strain live varicella vaccine. *Postgrad Med J* 1985, **61** (suppl. 4) : 113-120

- ARVIN AM, GERSHON AA. Live attenuated varicella vaccine. *Annu Rev Microbiol* 1996, **50** : 59-100
- ASANO J. Varicella vaccine : the Japanese experience. *J Infect Dis* 1996, **174** : S310-S312
- BEUTELS J, CLARA R, TORMANS G, VAN DOORSLAER E, VAN DAMME P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996, **174** : S335-S341
- DGS (Direction Générale de la Santé)/CTV (Comité Technique des Vaccinations). Guide des vaccinations, édition 1995 : 156-159
- ELLIS RW, WHITE CJ. The varicella vaccine – Preface. *Infect Dis Clin North Am* 1996, **10** : R11-R14
- FAIRLEY CK, MILLER E. Varicella-zoster virus epidemiology : a changing scene. *J Inf Dis* 1996, **174** : S314-S319
- GARNETT GP, GRENFELL BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections : the influence of varicella on the prevalence of herpes zoster. *Epidemiol Infect* 1992, **108** : 513-528
- GERSHON AA, LARUSSA P, STEINBERG S. Clinical trial in immunocompromised individuals. *Infect Dis Clin North Am* 1996, **10** : 583-594
- GERSHON AA. Varicella : to vaccinate or not to vaccinate ? *Arch Dis Child* 1998, **79** : 470-471
- HALLORAN ME. Epidemiologic effects of varicella vaccination. *Infect Dis Clin North Am* 1996, **10** : 631-655
- HARDY I, GERSHON AA, STEINBERG SP, LARUSSA P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1991, **325** : 1545-1550
- HAUMONT M, JURDAN M, KANGRO H, JACQUET A, MASSAER M et coll. Neutralizing antibody responses induced by varicella-zoster virus ge and gb glycoproteins following infection, reactivation or immunization. *J Med Virol* 1997, **53** : 63-68
- HAYWARD AR, BUDA K, JONES M, WHITE CJ, LEVIN MJ. Varicella zoster virus-specific cytotoxicity following secondary immunization with live or killed vaccine. *Viral Immunol* 1996, **9** : 241 -245
- JOHNSON CE, STANCIN T, FATTLAR D, ROME LP, KUMAR ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997, **100** : 761-766
- LARUSSA P, STEINBERG S, GERSHON AA. Varicella vaccine for immunocompromised children : results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996, **174** : S320-S323
- MEURICE F, DEBOUVER JL, VANDEVOORDE D, WOODS S, BOGAERTS H. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996, **174** : S324-S329
- PLOTKIN SA. Vaccines for varicella-zoster virus and cytomegalovirus : recent progress. *Science* 1994, **265** : 1383-1385
- SPINGARN RW, BENJAMIN JA. Universal vaccination against varicella. *N Engl J Med* 1998, **338** : 683

TAKAHASHI M, OTSUKA T, OKUNO Y, ASANO Y, YAZAKI T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974, **2** : 1288-1290

TAKAHASHI M. The varicella vaccine. Vaccine development. *Infect Dis Clin North Am* 1996, **10** : 469-488

WATSON BM, PIERCY SA, PLOTKIN SA, STARR SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993, **91** : 17-22

WHITE CJ, STINSON D, STAEHLE B, CHO IS, MATTHEWS H et coll. Measles, mumps, rubella, and varicella combination vaccine. Safety an immunogenicity alone and in combination with other vaccines given to children. *Clin Infect Dis* 1997, **24** : 925-931

YAWN BP, YAWN RA, LYDICK E. The relative community burden of otitis media and varicella. *Clin Ther* 1996, **18** : 877-886