



MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS

GROUPE DE TRAVAIL
du COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS

RECOMMANDATIONS VACCINALES
CONCERNANT LA VARICELLE

RE-EVALUATION DES RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA
VACCINATION CONTRE LA VARICELLE¹ AVEC L'ARRIVEE DE
VACCINS QUADRIVALENTS ROUGEOLE-RUBEOLE-
OREILLONS-VARICELLE

Composition :

Pr Daniel FLORET Président

Pr François DENIS

Pr Jean BEYTOUT

Dr Isabelle BONMARIN

Dr Daniel LEVY-BRUHL

Dr Patricia SANTA OLALLA

Dr Isabelle MORER

Dr Catherine WEIL OLIVIER

Dr Dominique ESCOUROLLE

Rapport

Validé par le Haut Conseil de la Santé Publique

Commission spécialisée Sécurité Sanitaire (Séance du 05 juillet 2007)

¹ Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, relatif à la vaccination contre la varicelle (Séance du 19 mars 2004)

CONTEXTE

Le vaccin contre la varicelle existe depuis les années 70 et est recommandé en immunisation générale notamment au Japon depuis 1985 et aux États-Unis depuis 1995. Deux vaccins monovalents ont obtenus une AMM européenne en 2003 (Varivax® et Varilix®).

La vaccination contre la varicelle est actuellement recommandée en France (avis du CSHPF du 19 mars 2004) :

- 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 antécédents 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) et dont la sérologie est négative :
 - professionnels de santé ;
 - 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 ; 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, sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est 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.

Dans les suites de ces recommandations, le CTV a souhaité que soit développée l'étude de la problématique des varicelles néonatales et congénitales : En effet, l'intérêt de la vaccination des jeunes femmes en âge de procréer devait être réévalué à l'aide de données complémentaires, les données disponibles en 2004 sur les varicelles néonatales n'étaient pas en faveur d'une telle vaccination.

Par ailleurs, le CTV a souhaité poursuivre la réflexion sur un éventuel élargissement des recommandations vaccinales (vaccination systématique des nourrissons, rattrapage des adolescents...) avec la commercialisation prévue de vaccin quadrivalent (rougeole- oreillons-rubéole- varicelle). Le vaccin monovalent n'ayant pas été recommandé en routine, notamment dans la mesure où une couverture vaccinale insuffisante aurait pour conséquence de déplacer l'âge de la varicelle de l'enfance vers l'âge adulte et d'entraîner des formes plus sévères, voire d'accroître les cas de zona.

GROUPE DE TRAVAIL

Lettre de Mission (annexe x)

« Dans son avis relatif à la vaccination contre la varicelle du 19 mars 2004, le CSHPF a souhaité "que soit développée l'étude de la problématique des varicelles néonatales et congénitales". La varicelle étant responsable d'infections congénitales et néonatales, l'intérêt de la vaccination des jeunes femmes en âge de procréer doit en effet être évalué.

Afin de réfléchir aux outils nécessaires à cette évaluation, il est nécessaire de réunir à nouveau le groupe qui avait travaillé à l'élaboration de recommandations sur la vaccination contre la varicelle et dont vous faisiez partie.

Le rassemblement des experts de la vaccination contre la varicelle sera également l'occasion d'aborder la question du vaccin combiné ROR-varicelle dont la commercialisation est prévue en début d'année prochaine. Il s'agira de recenser les données nécessaires pour évaluer l'intérêt de ce nouveau vaccin et définir la population cible.

Pour cette question particulière, Mr Floret, président du groupe du CSHPF qui travaille au plan d'élimination de la rougeole, se joindra à cette prochaine réunion. »

Composition du groupe de travail

				Discipline	
Pr	FLORET	Daniel	Hôpital Edouard Herriot, 69 Lyon	Réa pédiatrique, CSHPF	Président
Pr	DENIS	François	Hôpital Dupuytren, 87 Limoges	Bactériologie-Virologie, CTV	
Pr	BEYTOUT	Jean	Hôtel-Dieu, 63 Clermont-Ferrand	Infectiologie, CTV	
Dr	BONMARIN	Isabelle	InVS, 94 Saint-Maurice	InVS	
Dr	LEVY-BRUHL	Daniel	InVS, 94 Saint-Maurice	InVS	
Dr	SANTA OLALLA	Patricia	InVS, 94 Saint-Maurice		
Dr	MORER	Isabelle	AFSSAPS, 93 Saint-Denis	Afssaps	
Dr	OLIVIER	Catherine	CHU L. Mourier, 92 Colombes	Pédiatrie, CTV	
Dr	ESCOUROLLE	Dominique	Direction générale de la Santé	Administration	

Déroulement des travaux

Le groupe de travail s'est réuni les 12 mai et 21 décembre 2005, 09 mars - 28 juin et 25 septembre 2006 et les 19 février et 27 avril 2007.

SOMMAIRE

1	LA VARICELLE DE L'ENFANT	5
1.1	Histoire naturelle de l'infection à VZV	5
1.1	Epidémiologie de la varicelle	6
1.2	Clinique	7
1.2.1	La varicelle normale de l'enfant immunocompétent	7
1.2.1.1	La varicelle habituelle	7
1.2.1.2	Complications de la varicelle de l'enfant sain	8
1.2.1.3	Facteurs de risque de varicelle grave ou compliquée chez l'enfant sain	11
1.2.2	La varicelle de l'immunodéprimé	14
1.2.3	Varicelles congénitales et varicelles du nouveau-né	14
1.2.3.1	Varicelle congénitale	14
1.2.3.2	La varicelle du nouveau-né	15
1.3	Traitement et prévention	15
1.3.1	Traitement de la varicelle	16
1.3.1.1	Traitement de la varicelle non compliquée de l'enfant sain	16
1.3.1.2	Varicelles graves et compliquées du sujet immunocompétent	17
1.3.1.3	Traitement de la varicelle de l'enfant immunodéprimé	17
1.3.2	Prophylaxie de la varicelle	18
1.3.2.1	L'isolement	18
1.3.2.2	Les immunoglobulines spécifiques	18
1.3.2.3	Les antiviraux	19
1.3.2.4	La vaccination	19
1.4	En conclusion	19
2	LA VARICELLE CHEZ L'ADULTE ET LA FEMME ENCEINTE	20
2.1	Varicelles de l'adulte	20
2.1.1	Fréquence des varicelles chez les adultes	20
2.1.2	Pathologies et gravité	20
2.1.3	Complications	20
2.1.4	Hospitalisations et mortalité	22
2.2	Varicelle au cours de la grossesse	23
2.2.1	Morbidité pour la femme enceinte	23
2.2.2	Exposition d'une femme enceinte à la varicelle	23
2.3	Vaccination des immunodéprimés	23
3	LA VACCINATION CONTRE LA VARICELLE	24
3.1	Les Vaccins contre la varicelle	24
3.2	Immunogénicité	24
3.3	Efficacité clinique	25
3.3.1	Les essais cliniques	25
3.3.2	Efficacité en post exposition	25
3.3.3	Influence sur l'épidémiologie de la maladie	26
3.3.4	Efficacité dans les collectivités d'enfants	26
3.4	Tolérance	26
3.4.1	La tolérance globale	26
3.4.1.1	Les éruptions « varicelliformes »	27
3.4.1.2	La transmission du virus vaccinal à l'entourage	27

3.4.1.3	Vaccin et grossesse	27
3.5	Les limites	28
3.6	Les questions autour de la vaccination	29
3.6.1	La durée de protection et le schéma vaccinal	29
3.6.2	Le déplacement de l'âge de la maladie	30
3.6.3	Le zona	30
3.6.3.1	La souche vaccinale peut-elle causer le zona ?	30
3.6.3.2	La vaccination généralisée entraînerait-elle une hausse de l'incidence du zona ?	30
3.7	Au total	31
4	MODELISATIONS	34
5	RECOMMANDATIONS DE VACCINATION CONTRE LA VARICELLE	35
6	ANNEXES	41
6.1	Vaccin quadrivalent Proquad®	42
6.2	Modélisations	47
	REFERENCES	71

1 LA VARICELLE DE L'ENFANT

Maladie éruptive commune et quasiment ubiquitaire de l'enfance, la varicelle est une affection considérée comme habituellement bénigne. Elle est cependant à l'origine d'une morbidité importante et de coûts de santé du fait de sa fréquence et de ses complications, même si la majorité d'entre elles se limitent à des surinfections cutanées bénignes. Les complications les plus sérieuses concernent les adultes et les sujets immunodéprimés, problème en grande partie résolu depuis la mise à disposition d'antiviraux actifs. Quoiqu'il en soit, cette maladie est à l'origine de décès, la plupart d'entre eux survenant chez des sujets antérieurement sains, situation anachronique dans une société qui comprend mal que l'on puisse encore mourir d'une telle maladie.

Surtout, l'intérêt pour cette affection a été relancé par la mise en place aux Etats-Unis d'une politique de vaccination universelle des enfants, dont le succès amène les experts et les autorités de santé à s'interroger sur la faisabilité et l'opportunité d'éliminer cette maladie.

1.1 HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION A VZV (1)

Le virus varicelle zona (VZV) est un virus à ADN bi caténaire pourvu d'une enveloppe nécessaire à sa virulence. Son réservoir est strictement humain.

Le virus est transporté par les gouttelettes à partir des sécrétions respiratoires ou du contenu des vésicules des sujets infectés. Sa pénétration dans l'organisme se fait au niveau de la muqueuse de l'appareil respiratoire. Le virus migre alors au niveau des ganglions para pharyngés où il va se répliquer. Suit alors une première virémie permettant le transport du virus dans le foie et les cellules du tissu réticulo-endothélial. Une seconde virémie survient pendant les 4 à 5 derniers jours de la phase d'incubation ou les 24 premières heures de la maladie. Durant cette phase, le virus est transporté par les cellules mononuclées et peut se déposer dans les cellules épithéliales de la peau et des muqueuses. Le VZV présente par ailleurs un tropisme pour d'autres tissus et peut, notamment lorsque l'infection est mal contrôlée par le système immunitaire de l'hôte, affecter d'autres tissus, particulièrement le poumon, le système nerveux, le foie, la moelle osseuse, les surrénales.

Des données expérimentales récentes suggèrent cependant que l'étape de réplication dans les organes lymphoïdes pourrait ne pas être un fait essentiel. Les virus VZV pourraient être amenés directement dans les cellules épithéliales de la peau par les lymphocytes T CD4⁺ infectés par le virus (2).

La réaction immunitaire de l'hôte va permettre de mettre fin à la réplication virale. L'infection par le VZV entraîne une production d'anticorps IgG, IgM et IgA qui deviennent détectables dans le sérum environ 3 jours après le début de l'éruption. Les anticorps ont un effet neutralisant sur le virus, soit directement, soit en présence de complément et permettent également la lyse des cellules infectées. L'action de ces anticorps sur la phase initiale de réplication du virus peut être démontrée par l'effet préventif des immunoglobulines exogènes lorsqu'elles sont administrées dans les 72 heures suivant le contage (3). Elles n'ont par contre pas d'efficacité lorsqu'ils sont administrés après déclaration de la maladie. De même, les anticorps transmis de la mère à l'enfant protègent le nourrisson durant les 6 premiers mois de la vie.

L'immunité cellulaire joue également un rôle très important dans le contrôle de l'infection à VZV. Une immunité cellulaire intacte est indispensable pour contrôler la virémie et limiter la réplication virale dans les différents sites. La prolifération des cellules T en réponse à l'antigène VZV s'accompagne d'une production de cytokines de type TH1, notamment d'interleukine 2 et d'interféron gamma qui potentialisent l'expansion clonale de cellules T spécifiques.

Parallèlement à l'arrêt de la réplication virale, le VZV migre dans les cellules ganglionnaires nerveuses du trijumeau et des racines de la moelle dorsale où ils vont demeurer quiescents. Les lymphocytes T mémoire induits par la maladie initiale jouent un rôle essentiel dans le maintien de cette latence. Les sujets qui ont présenté la varicelle gardent par ailleurs une réponse cutanée d'hypersensibilité retardée à l'antigène VZV. Chez le sujet sain, la varicelle, infection ou maladie, procure une immunité solide, de très longue durée (probablement à vie).

La ré-exposition au virus lors de contacts ultérieurs semble jouer un rôle fondamental dans le maintien de l'immunité contre le VZV et la prévention du zona.

Il est démontré que le contact d'un sujet immun avec le virus VZV est suivi d'une prolifération des cellules T spécifiques et d'une élévation des IgG (4). Cette ré-infection est généralement asymptomatique. La possibilité de second épisode est discutée, bien que quelques cas de varicelle aient été rapportés après contact chez des sujets immuns (5). Ces cas n'ont pas fait l'objet de documentation virologique et il est difficile de différencier une ré-infection d'une réactivation endogène, notamment chez l'immunodéprimé.

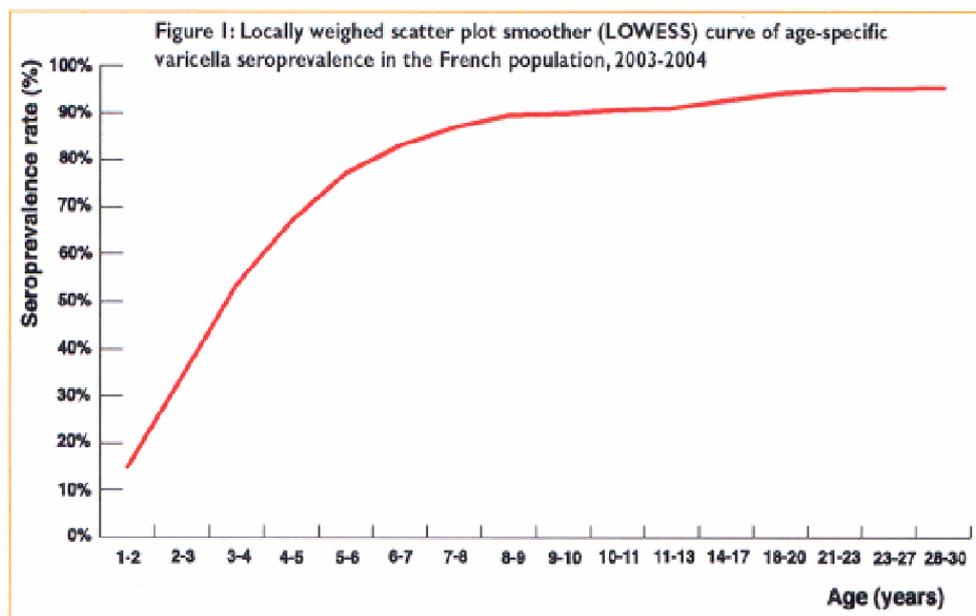
Comme pour le zona, il pourrait exister pour la varicelle des réactivations endogènes du virus en état de latence, ce qui représenterait un second mécanisme d'entretien de l'immunité cellulaire vis-à-vis du VZV.

1.1 EPIDEMIOLOGIE DE LA VARICELLE

La varicelle est une affection hautement contagieuse : le taux d'attaque chez un sujet réceptif est de 86,6% après un contact intra familial (6), de 10 à 35% après contact moins intime au sein d'une collectivité (7).

Elle évolue par épidémies saisonnières qui surviennent en France à la fin de l'hiver et au printemps. La varicelle est essentiellement une maladie infantile, 50% des enfants contractant l'infection avant l'âge de 5 ans et 90% avant l'âge de 12 ans (8). Par contre, les personnes venant des pays tropicaux ont moins de chance d'avoir contracté la maladie durant leur enfance et sont plus réceptives à l'âge adulte (9), ce qui s'explique apparemment par une exposition moindre au virus dans leur cadre de vie.

En France, une étude récente de séroprévalence en pratique ambulatoire (10) a montré qu'entre 1 et 8 ans, le taux de séropositivité passe de 15% à 89%. La courbe de séroprévalence en fonction de l'âge (fig I) s'infléchit par la suite, pour atteindre un taux de 95% à l'âge de 30 ans.



En France, la varicelle est surveillée en médecine ambulatoire par un réseau sentinelle qui recueille et analyse les données depuis 1990. L'incidence extrapolée disponible de 1993 à 2003 varie entre 553 000 et 751 000 cas par an (11) ce qui représente chaque année de 75% à plus de 90% d'une cohorte de naissances. Le sexe ratio (M/F) est de 1,1. Les cas observés se situent avant l'âge de 5 ans (59%) et surtout avant l'âge de 10 ans (89%).

Des complications sont présentes dans 4% des cas, chiffre probablement sous estimé du fait des modalités de recueil (12). Il s'agit avant tout de surinfections cutanées (26%) suivies de surinfections respiratoires (23%) et de complications ORL (24%). Le taux de complication est de 3% dans le groupe 0-14 ans et de 6% chez les 15 ans et plus.

Les données portant sur les varicelles hospitalisées sont recueillies par le PMSI. Entre 1997 et 2002, en moyenne 3500 hospitalisations ont été rapportées à la varicelle chaque année, dont 75% chez des sujets de moins de 16 ans (11). Le taux d'hospitalisation annuelle est de 5,8 / 100 000 habitants, tous âges confondus. Le nombre n'a pas augmenté depuis 1997. Paradoxalement, seules 33% des varicelles hospitalisées sont compliquées, ce qui représente certainement un artifice de codage car ce chiffre est démenti par d'autres enquêtes, qu'elles soient monocentriques (13) ou multicentriques (14) où plus de 80% des varicelles hospitalisées sont compliquées.

De 1979 à 2000, le CépiDC a enregistré 428 décès où apparaissait la varicelle, soit un nombre de 12 à 31 par an. Le sexe ratio M/F est de 1,2. La majorité des décès (61%) concerne des sujets de 15 ans ou plus. Seuls 34% des décédés ont moins de 10 ans ce qui représente de l'ordre de 4 à 10 décès annuels dans cette tranche d'âge.

1.2 CLINIQUE

1.2.1 La varicelle normale de l'enfant immunocompétent (1, 7)

1.2.1.1 La varicelle habituelle

Le virus se transmet essentiellement par voie respiratoire par l'intermédiaire des gouttelettes et des sécrétions. Ce mode de transmission est certainement majoritaire, le risque de transmission étant maximal avant la phase éruptive de la maladie (15). Une transmission aéroportée à distance est possible (16). La transmission se fait également à partir du liquide contenu dans les vésicules mais il n'a jamais été possible de l'isoler dans les croûtes (17). Le virus pourrait également se transmettre indirectement par l'intermédiaire des objets.

L'incubation est en moyenne de 14 jours, avec des extrêmes entre 10 et 21 jours.

Les prodromes comportant de la fièvre, des céphalées, des douleurs abdominales précèdent de 24 à 48 heures le début de l'éruption.

L'exanthème débute habituellement dans le cuir chevelu, sur la face ou le tronc. Les lésions cutanées sont constituées de macules érythémateuses qui se transforment en quelques heures en vésicules à contenu clair entourées d'un érythème à contour irrégulier. Elles s'accompagnent d'un prurit intense et d'une fièvre modérée dépassant rarement 38°5. En 24 à 48 heures, le contenu des vésicules devient dense, elles s'ombiliquent en leur centre et les croûtes commencent à se former. Les lésions cutanées apparaissent par vagues successives qui atteignent le tronc puis les extrémités. De ce fait, il est habituel de constater la présence, chez le même malade de vésicules d'âge différent. L'atteinte des muqueuses oropharyngée, conjonctivale et génitale est habituelle.

La phase évolutive de la maladie, pendant laquelle de nouvelles lésions apparaissent s'étale habituellement sur 1 à 7 jours. L'apparition de nouvelles lésions au delà du 7° jour est rare (6). Le

nombre de vésicules est habituellement inférieur à 300 mais très variable avec des extrêmes allant d'une dizaine à près de 2000 (6). Les formes inapparentes représentent environ 5% mais il existe des formes très limitées qui ne sont reconnues que dans un contexte épidémique.

La contagiosité de la varicelle est forte, débutant avant la phase éruptive et se poursuivant jusqu'à la dessiccation des vésicules.

La maladie se termine par la chute des croûtes qui laisse une dépigmentation transitoire de la peau et parfois des cicatrices, en particulier sur le front.

1.2.1.2 Complications de la varicelle de l'enfant sain

La définition des varicelles compliquées n'est pas la même selon les différentes études, notamment selon qu'elles ont été réalisées en ville ou en ambulatoire.

Globalement, le taux de complication est difficile à apprécier : sur une série rapportée en 1935 de 2534 cas de varicelle vus à l'hôpital, des complications avaient été observées dans 5,2% des cas (18). Dans une étude plus récente faite à partir d'interviews téléphoniques des familles, le taux de complication, toujours aux Etats Unis a été estimé à 3,7% des cas (19). Le taux d'hospitalisation a été estimé à environ 0,2% (20). Globalement, les taux de complication rapportés sont compris entre 2 et 4% (21, 22). L'enquête épidémiologique menée aux Etats Unis entre 1990 et 1994 a montré que les 4 millions de cas de varicelle observés annuellement avaient été à l'origine de 11000 hospitalisations (23).

En France, une récente étude (12) chez des sujets pris en charge par des médecins libéraux a montré un taux de complication de 7,8% ; 7,7% chez les enfants de moins de 13 ans, 9,9% chez les adolescents et les adultes. Cette étude qui comportait 2 questionnaires médecin (à l'inclusion et suivi) et un questionnaire patient a certainement été exhaustive. Le taux élevé, comparé à une étude similaire réalisée en Allemagne (24) qui montre un taux de complication de 5,4% (enfants) et 5,8% (adolescents, adultes), traduit l'incidence particulièrement élevée des surinfections bactériennes en France.

a) Les complications infectieuses bactériennes

Elles concernent 1 à 4% des varicelles. Comme en 1935 (18), ces complications restent les plus fréquentes (19,20,25-26). Elles représentent près de 50% des complications chez les enfants hospitalisés (14-27) et sont l'apanage des enfants < 5 ans (27). L'âge médian de survenue est de 2 ans. Les germes en cause sont le plus souvent *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, dans des proportions variables selon les études, avec un net regain récent du streptocoque β hémolytique du groupe A. Dans les études françaises, *Staphylococcus aureus* est nettement prévalent chez les enfants hospitalisés (14). Par contre, dans les formes graves chez des patients admis en réanimation, *Streptococcus pyogenes* représente 44% des germes isolés contre 28% pour *Staphylococcus aureus* (27).

Les surinfections cutanées représentent l'essentiel : impétigo, lésions bulleuses difficiles à différencier des lésions propres de la varicelle.

Les infections des tissus mous comprennent les dermo-épidermites, les lymphangites et les abcès sous-cutanés. La varicelle gangrèneuse (28) (*varicella gangrenosa*) se manifeste quelques jours après l'éruption de varicelle par la survenue d'un halo violacé autour d'une ou plusieurs vésicules, dans un contexte fébrile persistant. Habituellement liée à une surinfection staphylococcique ou streptococcique, cette complication est probablement favorisée par l'utilisation du talc. Elle évolue vers la nécrose cutanée avec une évolution prolongée et la possibilité de cicatrices inesthétiques.

Surtout, l'attention est attirée depuis quelques années sur l'incidence grandissante des fasciites nécrosantes qui comportent un risque vital (20,25,29,30,31,32,33). Habituellement due à *Streptococcus pyogenes* cette affection débute au niveau d'une vésicule du tronc ou d'une

extrémité: la peau qui entoure la lésion devient érythémateuse, chaude et douloureuse. Rapidement, la zone cutanée devient de couleur sombre tandis que l'œdème s'étend. Des troubles circulatoires liés à la compression des vaisseaux et au choc menacent la vitalité des extrémités nécessitant des interventions mutilantes. Un état septique est habituellement associé. La complication majeure est représentée par le syndrome de choc toxique streptococcique, la fasciite nécrosante représentant l'étiologie dominante de ce syndrome chez l'enfant (30,32,33,34).

Les bactéries impliquées dans les surinfections bactériennes de la varicelle sont d'ailleurs, et pour des raisons inconnues, souvent productrices de toxines responsables d'une pathologie spécifique. Outre le syndrome de choc toxique streptococcique déjà cité, la varicelle représente chez l'enfant une des étiologies essentielles du syndrome de choc toxique staphylococcique lié à la TSST-1 (35). Des formes particulièrement sévères de syndrome de la peau ébouillantée (liée à l'exfoliatine du staphylocoque) avec choc par hyperperméabilité capillaire ont par ailleurs été observées dans les suites de la varicelle, cette maladie cutanée particulière représentant une cause non négligeable d'admission en réanimation pour complication grave de la varicelle (27).

Les septicémies, en particulier à streptocoque, peuvent compliquer une surinfection des tissus mous ou apparaître de manière isolée (34,36,37,38). Le tableau clinique peut être celui d'un choc septique avec hypotension et syndrome de coagulation intra vasculaire disséminée. La septicémie peut se compliquer de localisations secondaires en particulier ostéo-articulaires (38) et pulmonaires.

b) Les complications neurologiques

Elles viennent en second rang, représentant classiquement 20% des causes d'hospitalisation (29,39) et comportent :

- Les cérébellites: il s'agit de la complication neurologique la plus fréquente (1/4000 cas) qui se traduit par une ataxie, des céphalées, des nausées, des vomissements, une raideur méningée et un nystagmus. L'évolution est bénigne vers la résolution spontanée en quelques jours à quelques semaines (1, 7,39). Sa pathogénie est inconnue.
- La méningo-encéphalite est beaucoup plus rare : 1,7 à 4/ 10 000 aux USA et présente une tout autre gravité puisqu'elle représente une cause significative de mortalité, notamment chez les jeunes nourrissons (40), bien qu'elle soit plus fréquente chez l'adulte (41). Elle se manifeste habituellement 2 à 6 jours après le début de l'éruption par des troubles de conscience, des convulsions et un syndrome méningé (7). Le LCR est habituellement modifié avec une pléiocytose à prédominance lymphocytaire et une élévation modérée de la protéinorachie. Dans certains cas, le tableau se limite à une atteinte méningée sans manifestation cérébrale associée. Habituellement, l'évolution est rapidement favorable en 2 à 3 jours, mais la mortalité serait cependant de 5 à 18% (7). Les séquelles décrites consistent en une comitialité et divers déficits neurologiques, mais il n'existe pas de données précises sur leur fréquence (40). La pathogénie de l'encéphalite de la varicelle n'est pas claire : d'une part, il existe une synthèse intrathécale d'anticorps et des particules virales ont été mises en évidence dans le LCR au microscope électronique, ce qui suggère une répllication active du virus dans le système nerveux (1). A l'inverse, l'aspect histologique est celui des encéphalites de mécanisme immuno-allergique avec des infiltrats péri vasculaires de cellules mononuclées, une démyélinisation, éventuellement une dégénérescence neuronale et des hémorragies focales (41,42). Un isolement du VZV du cerveau et la présence de cellules contenant des particules virales n'a été démontrée que de manière exceptionnelle et exclusivement chez des immunodéprimés (1).
- Le syndrome de Reye (3 à 4/100 000 cas aux USA) a représenté aux Etats-Unis dans les années 70-80 une cause essentielle de mortalité dans la varicelle (29). Il s'agit d'une encéphalopathie aiguë, à caractère non inflammatoire, accompagnée d'une atteinte hépatique consistant en une élévation modérée des transaminases et/ou de l'ammoniémie, et anatomiquement par une dégénérescence graisseuse des viscères, notamment une stéatose hépatique. L'affection se manifeste par des vomissements et une altération progressive de la conscience. L'œdème

cérébral est la cause habituelle du décès et des séquelles. La varicelle est, avec la grippe, la maladie infectieuse la plus impliquée dans le déclenchement du syndrome de Reye. Depuis les années 1980, la consommation d'aspirine associée à l'infection virale (43) est apparue comme un facteur essentiel au déclenchement de ce syndrome. Il est devenu beaucoup plus rare depuis que des consignes restrictives ont été données quant à l'utilisation de ce médicament (44). Dans le cadre de la varicelle, qui représente désormais une précaution d'emploi classique à l'utilisation de l'aspirine, cette chute d'incidence a été particulièrement nette (25, 41) et cette complication n'est plus citée dans les publications les plus récentes (19,22). Notons qu'en France, comme dans la plupart des pays européens, le syndrome de Reye a toujours été une maladie rare et que, de ce fait, ses relations avec la varicelle et la consommation d'aspirine sont difficiles à établir.

- Les autres complications neurologiques sont rares: myélite transverse (45), syndrome de Guillain- Barré (46), névrite optique (47).

c) Les pneumopathies

Elles représentent une complication fréquente et grave de la varicelle de l'adulte. Elles sont par contre rares chez l'enfant sans facteur de risque particulier, sauf chez le nourrisson de moins de 6 mois où elles représentent la cause prédominante de mortalité (39). En fait, il convient de distinguer les surinfections bactériennes, sous forme de pneumopathie ou de pleuro-pneumopathie, le plus souvent à pneumocoque, streptocoque hémolytique ou staphylocoque, largement majoritaires, surtout chez les sujets antérieurement sains (27) et les pneumopathies interstitielles, directement liées au virus de la varicelle et survenant le plus souvent chez des immunodéprimés. Ces pneumopathies sont volontiers hypoxémiantes, peuvent entraîner un véritable syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et peuvent nécessiter le recours à des thérapeutiques réanimatoires agressives (48) avec une lourde mortalité (27).

d) Les hépatites

L'élévation modérée des transaminases est fréquente au cours de la varicelle mais habituellement asymptomatique chez l'enfant immunocompétent (29). En cas de vomissement associé, l'éventualité d'un syndrome de Reye doit être préférentiellement considérée.

e) Les thrombopénies

La varicelle peut se compliquer de thrombopénie aiguë précoce, liée à une atteinte directe des mégacaryocytes par le VZV (1). Cette thrombopénie est habituellement résolutive en quelques jours mais s'accompagne d'un risque hémorragique notable. Beaucoup plus rarement, peut apparaître avec un délai de 1 à 2 semaines voire davantage, une thrombopénie post infectieuse, de mécanisme immunologique avec présence d'anticorps antiplaquettes, également habituellement régressive (49).

f) Les thromboses vasculaires

Elles sont rares mais peuvent être à l'origine de complications menaçantes sur le plan vital ou invalidantes : le purpura fulminans réalise une gangrène localisée, touchant en général les extrémités, dans un tableau biologique de coagulation vasculaire disséminée (50). Cette complication sévère se manifeste au cours de la phase de convalescence de la varicelle et semble liée à un déficit acquis et transitoire en protéine S avec présence d'auto anticorps circulants (51,52).

Des thromboses artérielles ont été observées dans d'autres territoires : artère centrale de la rétine (53), thromboses artérielles cérébrales responsables d'hémiplégie survenant habituellement avec un délai de plusieurs semaines par rapport à la varicelle et d'évolution généralement régressive (54). En fait, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) liés à la varicelle sont probablement largement méconnus en raison de leur survenue retardée par rapport à l'éruption : une étude prospective de cohorte (55) a montré que parmi 70 enfants âgés de 6 mois à 10 ans ayant présenté un AVC, 31% avaient présenté la varicelle dans l'année précédente (contre 9% dans une population contrôle sans AVC).

g) Les complications rénales

Elles sont rares : on a rapporté des néphrites de la varicelle avec un tableau de glomérulonéphrite aiguë environ trois semaines après l'éruption, quelques cas de syndrome néphrotique (56) et de syndrome hémolytique et urémique.

h) Les arthrites (57)

Elles sont rares et peuvent être directement liées au virus, retrouvé dans l'articulation. Des arthrites réactives ont également été observées. Enfin, une arthrite suppurée streptococcique ou staphylococcique peut compliquer la surinfection des lésions cutanées. Les arthrites non bactériennes guérissent habituellement en 3 à 5 jours.

i) Complications oculaires

Outre la localisation fréquente sur la cornée et les paupières qui représente la seconde cause d'hospitalisation pour Yawn (19), des complications rares ont également été rapportées : Uvéites, kératites (58).

j) Complications exceptionnelles

Les myocardites (59) sont très rares mais à l'origine d'une mortalité significative (28). Ont également été rapportées des péricardites (60), des pancréatites, des orchites (61).

1.2.1.3 Facteurs de risque de varicelle grave ou compliquée chez l'enfant sain

Aux Etats-Unis, la mortalité par varicelle représentait une centaine de cas par an dans les années qui ont précédé la mise en place de la vaccination (23), soit 1,4 décès pour 100 000 cas survenant chez des enfants normaux de 1 à 14 ans (40). Il est important de noter que la grande majorité des décès survient chez des sujets non immunodéprimés (dans l'étude citée, 28,6% seulement des décès concernent des immunodéprimés, adultes compris). Enfin, plus l'enfant est jeune, moins le décès par varicelle est lié à l'immunodépression (0% avant 1 an, 25,6% entre 1 et 14 ans, 42,9% entre 15 et 19 ans et 50,8% pour les sujets d'âge ≥ 20 ans).

Ces données sont retrouvées en France : dans l'enquête réalisée en réanimation (27), 76,5% des enfants étaient antérieurement sains (contre 16,5% porteurs d'une pathologie sous-jacente et seulement 7% d'immunodéprimés). Parmi les enfants décédés, 50% étaient antérieurement sains.

a) L'âge

Il représente un facteur important qui conditionne à la fois le risque global et le type de complications.

- Globalement chez l'enfant, les moins de 5 ans (62) présentent un risque plus élevé de complications et de décès. Ainsi, une étude du CDC portant sur les années 1972-1977 montre que les enfants de moins de 5 ans représentent 16,4% des varicelles, 25,2% des décès et 25,1% des encéphalites (63). Dans l'enquête réalisée en réanimation (27), 82% des enfants ont moins de 5 ans.

- C'est surtout, le nourrisson de moins de 1 an qui est à haut risque de formes graves avec un taux de mortalité 4 fois plus élevé que l'enfant de 1 à 14 ans, même en retranchant les décès en rapport avec une varicelle néonatale ou congénitale (40).

- Le risque augmente ensuite à l'adolescence : une étude réalisée en 1992 a montré que les adolescents présentaient des varicelles plus sévères que les enfants, avec davantage de lésions cutanées et des signes généraux plus importants (64).

- C'est en fait chez l'adulte de plus de 20 ans que le risque de complications et de décès est maximal (62).

L'âge module le type de complications observées et les causes de décès : avant 6 mois, les pneumopathies représentent la cause principale de décès alors qu'entre 6 mois et 1 an, les encéphalites prédominent (40). Avant 5 ans, les complications les plus fréquentes sont les infections cutanées bactériennes et les pneumopathies. Les complications neurologiques sont prédominantes chez le grand enfant et l'adolescent, alors que chez l'adulte ce sont les pneumopathies (26).

Concernant les complications infectieuses, on retrouve le rôle favorisant de l'âge < 5ans (44), notamment pour les infections bactériennes des tissus mous (37). Dans l'enquête française de réanimation, tous les enfants présentant une surinfection bactérienne ont moins de 5 ans (27). Les fasciites nécrosantes surviennent chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans (30) et globalement, comparé aux autres tranches d'âge, le risque d'hospitalisation pour surinfection de l'enfant de moins de 5 ans est multiplié par 8,4 (22).

b) La contamination intra familiale

Ross (6) a le premier montré qu'en cas de contagé intra familial, les cas secondaires étaient en moyenne plus sévères que les cas primaires, en matière de nombre de lésions cutanées et d'intensité des symptômes (prurit, dysphagie, insomnie). Cette notion est confirmée dans 2 études ultérieures (65,66) qui retrouvent dans les cas secondaires, une augmentation de 50% des lésions cutanées et une durée plus importante de ces lésions sans apporter de précision sur le niveau de la fièvre ni la fréquence des complications.

Cette notion de cas secondaire est également retrouvée comme facteur de risque des complications bactériennes en général (67) et des infections invasives à streptocoque en particulier (37).

c) La Pathologie sous-jacente

La présence de lésions cutanées chroniques, en particulier d'eczéma, est, dans certains articles généraux (1, 7, 39) ou recommandations (68), considérée comme un facteur de risque de varicelle sévère, du moins quant à l'importance des lésions cutanées. En réalité, la littérature est remarquablement pauvre sur ce thème, à part quelques observations ponctuelles (69). Aucune des grandes études sur les formes graves et compliquées de la varicelle ne signale les lésions cutanées préexistantes et notamment l'eczéma comme un facteur associé ou favorisant (18-19, 26, 29, 40). Seule Jackson (25) signale parmi les complications nécessitant une hospitalisation, 2 cas d'impétigo sur eczéma. Par contre, dans l'étude cas- témoin sur les facteurs de risque de présenter une infection invasive à streptocoque hémolytique (20), l'eczéma n'est noté chez aucun des 25 cas contre 3/59 des contrôles (OR=0, IC 95% = 0,00-6,10).

Quoiqu'il en soit, la préexistence de lésions cutanées est certainement à l'origine d'une présentation ou d'une évolution atypique de la varicelle. Ces particularités ont surtout été décrites avec les brûlures solaires (69,70,71) : l'éruption peut apparaître d'abord au niveau de la peau lésée avant de s'étendre au reste du corps, sans adopter sa progression centripète classique. Surtout, les lésions restent particulièrement intenses sur la peau lésée, et peuvent être à l'origine de cicatrices. Plusieurs explications ont été proposées à ce phénomène: les virus pourraient se concentrer dans les zones où existe une augmentation de la perméabilité capillaire ou du débit circulatoire liées à l'inflammation et à l'augmentation de la chaleur locale (69,71).

En définitive, il semble bien que l'existence de lésions cutanées préexistantes soit à l'origine de particularités sémiologiques, éventuellement sources de difficultés diagnostiques et d'une exacerbation locale des lésions de varicelle plutôt que de véritables formes graves ou compliquées.

L'asthme est également impliqué dans les pathologies sous-jacentes susceptibles de favoriser la survenue d'une varicelle sévère ou compliquée, essentiellement du fait de l'utilisation des corticoïdes, ce qui sera envisagé dans le paragraphe suivant. Signalons cependant que dans l'étude de Peterson (20), l'asthme apparaît comme un facteur de risque significatif de présenter une infection invasive à streptocoque (OR= 6,2, IC 95% = 1,2-41,0) alors qu'il n'y a pas d'association avec la consommation de corticoïdes.

d) Les médicaments

Si on fait abstraction de l'albuterol, également significativement associé (OR=11,6, IC 95%=1-581) à la survenue d'infections invasives à streptocoque dans l'étude de Peterson (20), l'essentiel concerne la corticothérapie et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

- La possibilité de survenue de formes graves de varicelle sous corticothérapie orale est connue de longue date (72). En dehors de la corticothérapie orale au long cours source d'immunodépression, le problème posé est de savoir dans quelle mesure une simple cure orale brève de corticothérapie, voire une corticothérapie inhalée peut favoriser ce type de complication. Les situations cliniques considérées concernent essentiellement l'asthme.

Il existe indiscutablement des observations ponctuelles de formes graves ou mortelles de varicelle chez des enfants asthmatiques ayant reçu une cure orale courte et unique de corticothérapie, à forte dose, pendant la phase d'incubation de la varicelle (73-74). Une étude cas-témoin (75), non exempte de reproches méthodologiques (76) conclue que le risque de présenter une varicelle grave ou mortelle est multiplié par 178 (OR=178, IC 95%=59-541) chez les enfants non immunodéprimés ayant utilisé des corticoïdes par voie générale dans les 30 jours précédant le début de l'éruption de varicelle. Ces données sont contredites par des publications plus anciennes qui montrent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de décès par varicelle chez les enfants asthmatiques recevant de la corticothérapie orale (77-78) et par une autre étude cas-témoin plus récente (79). Cette dernière, qui ne montre pas d'augmentation du risque lié à la corticothérapie orale (OR= 1,6, IC 95%=0,2-16,9), est cependant discutable dans la mesure où les témoins sont des enfants hospitalisés et où parmi les 167 cas et les 134 témoins, seuls 3 enfants ont reçu de la corticothérapie.

Plus troublantes sont les observations rapportées de varicelle grave chez des enfants ou nourrissons traités par corticoïdes inhalés pour sinusite chronique (80) ou asthme (81). Cette complication est surprenante dans la mesure où les corticoïdes inhalés sont sensés ne pas avoir d'effet systémique. En fait, l'utilisation des stéroïdes inhalés pourrait déprimer l'immunité locale naso-pharyngée pendant la phase de réplication dans le tissu lymphatique respiratoire, entraînant une augmentation de la charge virale et une sévérité accrue de la maladie (81). Cependant, dans une publication plus récente (82), treize enfants asthmatiques traités par budesonide inhalé ont présenté une varicelle banale sans aucune complication.

- Les AINS

Depuis quelques années, l'attention est attirée sur le rôle favorisant possible de l'utilisation des AINS sur la survenue de fasciites nécrosantes et d'infections invasives à streptocoque hémolytique au cours de la varicelle (37,83-84). Les AINS pourraient intervenir de 2 manières : par une inhibition de l'activité de phagocytose des polynucléaires et d'autre part en retardant le diagnostic du fait de leur effet anti-inflammatoire. Il est en réalité très difficile d'établir une relation statistique entre l'utilisation d'un produit de consommation courante et un événement rare. L'étude, rétrospective de Zerr (83), a constaté une association significative entre ibuprofène et fasciites nécrosantes lors de la varicelle sans pouvoir affirmer de lien de causalité. Une étude plus récente prospective réalisée aux Etats-Unis (85) suggère que l'ibuprofène pourrait en fait avoir été utilisé dans les varicelles très fébriles ou douloureuses, ceci pouvant représenter les premières manifestations d'une fasciite nécrosante. Dans l'enquête effectuée en réanimation (27), 26% des enfants admis pour une complication de la varicelle, 36% des enfants présentant une surinfection bactérienne (contre 15% des enfants présentant une complication non bactérienne) et 57% des enfants présentant une surinfection à *Streptococcus pyogenes* avaient reçu des AINS. Le risque de présenter une infection à streptocoque était significativement plus élevé chez les enfants exposés aux AINS ($p= 0,036$).

Malgré les controverses, les autorités de santé ont émis une recommandation de ne pas utiliser les AINS à titre antithermique au cours de la varicelle (86).

1.2.2 La varicelle de l'immunodéprimé

Les sujets immunodéprimés les plus à risque élevé de présenter une varicelle grave sont ceux qui présentent une atteinte de l'immunité cellulaire. Ceci concerne les déficits immunitaires congénitaux et surtout les déficits immunitaires acquis liés à une pathologie maligne et à sa thérapeutique (immunodépresseurs, chimiothérapie, corticothérapie) ainsi que les transplantés d'organe et surtout de moelle osseuse. Des études de cohorte ont identifié les patients atteints de leucémie, de lymphomes et de cancer comme des sujets à risque de formes compliquées ou généralisées, observées dans 2,7 à 26,2% des cas, avec une mortalité de 1,5 à 9% des cas (87-88). Toutes les formes graves d'infections à VZV sont aussi observées après greffe de moelle ou d'organe (89-90).

Chez l'enfant infecté par le VIH, une étude rétrospective (91) a montré que les complications les plus fréquentes étaient la récurrence sous forme de zonas (61%) ou de varicelle (32%) et la persistance. Le nombre de récurrences est corrélé au bas nombre de CD4. Dans une autre étude de cohorte au cours de laquelle 38 varicelles ont été observées (92), la durée de l'épisode est > 10 jours dans 57% des cas, des complications sont survenues dans 40% des cas et 2 enfants sont décédés de complication respiratoire.

La varicelle de l'immunodéprimé (1,93) se caractérise d'abord par son caractère atypique : Les lésions cutanées, rapidement étendues à tout le corps n'ont pas l'aspect habituel des vésicules. Il s'agit d'éléments hémorragiques, pseudo purpuriques puis nécrotiques. L'évolution se complique rapidement d'une atteinte multiviscérale : pneumopathie, hépatite fulminante, syndrome hémorragique lié à l'atteinte hépatique, la thrombopénie, une CIVD, pancytopénie par atteinte médullaire, encéphalopathie. Il existe un risque élevé de surinfection bactérienne. Avant les antiviraux, le risque de décès était élevé.

1.2.3 Varicelles congénitales et varicelles du nouveau-né

1.2.3.1 Varicelle congénitale

Il n'existe pas de données précises sur l'incidence des varicelles au cours de la grossesse en France (11). Les données américaines rapportent 0,5 à 0,7 grossesses pour 1000 compliquées par une infection à VZV (94), ce qui représenterait en France, 350 à 500 cas de varicelle gravidique par an. A 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 (11).

Enders (95), avant 1994, a effectué une surveillance prospective chez 1373 femmes qui avaient contracté une varicelle et 366 qui avaient fait un zona. Le risque fœtal avant 20 semaines a été estimé à environ 2,5% (0,4% [0,05 à 1,5] entre 0 et 12 semaines et 2% [0,8 à 4,1] entre 13 et 20 semaines). Au-delà, le risque est celui d'un zona précoce. Aucune malformation fœtale n'a été associée à un zona maternel et on peut estimer que le risque de varicelle congénitale consécutif à un zona de la femme enceinte est faible sinon nul.

Patuszack (94) a présenté une étude cas-témoin prospective portant sur 106 cas et les résultats ont été comparés aux données de la littérature réunies dans une méta-analyse : le risque d'embryopathie est évalué à 2% si l'infection survient dans les 20 premières semaines.

Plus récemment, une étude britannique a montré que la période à risque pouvait être étendue jusqu'à 28 semaines d'aménorrhée pouvant conduire à une mort fœtale.

En France, le nombre de cas de varicelle congénitale a été estimé supérieur à 1,5 mais inférieur à 3.5 par an: le risque d'embryopathie est estimé à 0,42% avant la 13ème semaine et de 1,2 à 2,6 entre la 14ème et la 20ème semaine (11, 96, 97, 98).

Décrit par Laforêt et Lynch en 1947 (99) le syndrome de varicelle congénitale est une fœtopathie sévère comportant (100) :

- une atteinte cutanée pratiquement constante et constituée de lésions vésiculo- bulleuses de zones cicatricielles hypo ou hyper pigmentées ou de lésions rétractiles. Elles sont le plus souvent unilatérales et siègent le long d'un trajet nerveux. Au niveau des membres, elles s'associent volontiers à des anomalies musculo- squelettiques.
- une atteinte du squelette (68% des cas) : hypoplasie d'un membre, des doigts ou des orteils, pieds bots, contractures articulaires.
- des lésions oculaires (68% des cas) : chorioretinite, cataracte congénitale, atrophie optique, opacités cornéennes, microphthalmie.
- une atteinte neurologique (77% des cas) portant aussi bien sur le système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie, atrophie corticale et cérébelleuse, atteinte bulbaire), le système nerveux autonome responsable d'anomalies de la motricité digestive, de paralysie diaphragmatique ou des cordes vocales, syndrome de Horner, enfin d'atteintes des nerfs périphériques avec paralysies des membres.
- un retard de croissance est observé dans 39% des cas.

Le pronostic est généralement sévère, bien que difficilement prévisible (101).

1.2.3.2 La varicelle du nouveau-né

Il convient de distinguer :

a) La varicelle périnatale

Elle concerne les cas de 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 (40- 41). Le fœtus est contaminé par voie hématogène lors de la 1^o ou 2^o virémie. Les anticorps produits par la mère n'étant transmis au fœtus que 5 à 6 jours après le début de l'éruption, si l'accouchement survient avant ce délai, le fœtus contaminé ne bénéficiera d'aucune protection par les anticorps maternels. Ainsi, le risque est maximal si l'éruption maternelle survient entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement (97). Cette varicelle néonatale à transmission périnatale se caractérise par une éruption intense et généralisée avec des lésions ulcéronécrotiques de la peau et des muqueuses, une atteinte pulmonaire ou viscérale et un risque de mortalité entre 0 et 30% (97).

b) La varicelle du nouveau- né après 10 jours de vie.

Dans la plupart des cas, le nouveau-né sera protégé par les anticorps maternels et présentera une forme minime de varicelle. Cependant, des formes sévères ont été décrites (102) ce qui justifie une surveillance rapprochée et fait discuter la mise en route d'un traitement prophylactique.

1.3 TRAITEMENT ET PREVENTION

De nombreux points concernant la prise en charge de la varicelle font l'objet de discussions voire de controverses que la Conférence de Consensus de 1998 (103) n'a pas toutes résolues. En outre, certaines situations ont évolué depuis, notamment concernant la vaccination et les immunoglobulines spécifiques.

1.3.1 Traitement de la varicelle

La varicelle de l'enfant est dans la plupart des cas une maladie bénigne dont le traitement, simple, repose essentiellement sur les soins locaux et la prévention des surinfections (104).

1.3.1.1 Traitement de la varicelle non compliquée de l'enfant sain

- ◆ Hygiène locale et traitement symptomatique : Une ou 2 douches quotidiennes avec un savon ou un pain dermatologique sont indispensables pour nettoyer la peau, enlever les débris fibrino-nécrotiques et les matières organiques. Les bains doivent être évités pour limiter la macération cutanée.
- ◆ Les antiseptiques détruisent les germes présents sur la peau et représentent le facteur essentiel de prévention des surinfections. A base de divers antibactériens, le meilleur étant probablement la chlorhexidine, ils peuvent être administrés une fois par jour sous forme de savon, suffisamment dilués et bien rincés à l'eau pour éviter les sensibilisations cutanées. Ils peuvent également être administrés sous forme de lotion ou de crème.
- ◆ Les crèmes cicatrisantes vont permettre d'éviter la formation de croûtes. Par contre, les produits sous forme de poudre, en particulier le talc, doivent être évités car ils favorisent l'accumulation sur la peau de débris souvent surinfectés.
- ◆ Le traitement du prurit repose sur l'emploi des antihistaminiques H1, en préférant ceux qui ont une action sédatrice (hydroxizine, dexchlorphéniramine). Le port de gants et les ongles coupés courts éviteront les lésions de grattage.
- ◆ La fièvre est généralement modérée lors de la varicelle et maximale avant l'éruption. Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, il devra utiliser le paracétamol, l'aspirine étant une précaution d'emploi en raison des risques de syndrome de Reye et les AINS du fait de leur rôle potentiellement favorisant des surinfections bactériennes. Le point important est qu'une fièvre élevée, sa persistance ou réapparition en dehors d'une poussée éruptive doit faire envisager la possibilité d'une surinfection bactérienne.
- ◆ Place des antiviraux

Indications de l'aciclovir IV dans le cadre de la varicelle chez les sujets immunocompétents (Extraits) :

- varicelle chez la femme enceinte, dont l'éruption survient dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement,
- varicelle du nouveau-né,
- nouveau-né avant toute éruption, lorsque la mère a débuté une varicelle dans les 5 jours précédant et les deux jours suivant l'accouchement,
- formes graves de varicelle de l'enfant de moins de un an,
- varicelle compliquée, en particulier de pneumopathie varicelleuse.

Des essais cliniques ont été conduits pour évaluer l'efficacité de l'aciclovir (ACV) par voie orale dans le traitement de la varicelle simple de l'enfant (65-66) et de l'adolescent (64). L'administration orale d'ACV réduit effectivement la durée de la fièvre et le nombre d'éléments à condition que le diagnostic soit fait avant la 24^e heure et le traitement débuté immédiatement. Par contre, aucune preuve n'est apportée d'un effet préventif des complications ni sur la dissémination de la maladie. L'ACV par voie orale en France n'a d'ailleurs pas d'autorisation (AMM) dans le traitement de la varicelle.

1.3.1.2 Varicelles graves et compliquées du sujet immunocompétent

Il convient de différencier les manifestations directement en relation avec le virus qui doivent a priori bénéficier d'un traitement antiviral et celles liées à un autre mécanisme pour lesquelles le traitement sera symptomatique ou dirigé contre l'agent responsable de la complication (notamment les surinfections bactériennes), sans aucune place pour les antiviraux.

◆ Les surinfections bactériennes

Rappelons qu'elles sont essentiellement liées à *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*. La plupart des surinfections cutanées sont bénignes et relèvent d'une antibiothérapie orale. L'association amoxicilline / acide clavulanique représente une bonne option. Un traitement local utilisant la mupirocine (Mupiderm®) ou la fucidine pourrait avoir un intérêt mais n'a pas été évalué. Les formes graves (dermo- hypodermes) nécessitent habituellement une hospitalisation pour antibiothérapie intra veineuse (où le même produit peut être recommandé) et éventuellement un geste chirurgical. Les fasciites nécrosantes (105) doivent être hospitalisées, éventuellement en réanimation. La chirurgie est un volet essentiel du traitement, permettant l'excision, souvent itérative du tissu nécrosé et grâce à la fasciotomie de traiter un syndrome des loges. L'antibiothérapie vise le streptocoque, éventuellement associé au staphylocoque. L'association amoxicilline/ acide clavulanique (ou l'amoxicilline seule après résultats bactériologiques) représente là encore une bonne option. La clindamycine est volontiers proposée en association du fait de son effet inhibiteur sur la synthèse protéique, susceptible de bloquer la production de toxines. Le syndrome de choc toxique streptococcique éventuellement associé relève d'un traitement agressif par remplissage et inotropes. L'adjonction d'immunoglobulines pourrait avoir un intérêt dans le but de contrecarrer l'effet superantigénique des toxines du streptocoque.

◆ Parmi les autres complications, les pneumopathies interstitielles sont directement liées au VZV et doivent être traitées par ACV par voie intraveineuse (10mg/kg/ 8 heures pendant 8 à 10 jours). Il n'existe pas de recommandation précise concernant les encéphalites dont le mécanisme n'est pas clair (encéphalite primitive ou post infectieuse). Dans le doute, il semble difficile de ne pas faire bénéficier le malade d'un traitement antiviral. Les autres complications (notamment les cérébellites) ne sont pas liées directement au virus et ne justifient pas de traitement par ACV.

◆ Les formes graves sont possibles chez le sujet immunocompétent. C'est en particulier le cas des nourrissons < 1 an, surtout s'ils ne sont pas protégés par les anticorps d'une mère sans antécédent de varicelle. Elles se caractérisent par des lésions cutanées profuses accompagnées de signes généraux importants et/ou prolongés. Les varicelles du nourrisson < 1 an comportent en outre un risque élevé de mortalité et de complications sous forme de pneumopathie et d'encéphalite (66). Ces formes sévères doivent être hospitalisées et traitées par ACV par voie intraveineuse. Cette recommandation s'applique aux formes sévères du nourrisson (103). Il convient cependant d'insister sur le fait que la plupart de ces nourrissons présenteront une varicelle banale (parce que protégés par les anticorps maternels) et que l'hospitalisation systématique pour traitement par ACV sur le simple critère d'âge apparaît abusif.

◆ L'adolescent, bien qu'à risque plus élevé de complications ne relève pas d'un traitement antiviral systématique, notamment par voie orale (103).

1.3.1.3 Traitement de la varicelle de l'enfant immunodéprimé

Le traitement de référence est l'ACV par voie intraveineuse à la posologie de 10mg/ kg/ 8 heures ou plutôt de 500mg/ m²/ 8 heures pendant 7 à 10 jours. Ce traitement doit être institué le plus rapidement possible, dès les premières manifestations de varicelle (68). Il n'existe pas de données sur l'opportunité ni la durée d'un relais oral.

1.3.2 Prophylaxie de la varicelle

Deux questions essentielles se posent à propos de la prophylaxie de la varicelle :

- ◆ Quel est le meilleur moyen de prévenir la maladie chez un sujet à risque soumis à un contage ? Cette question a été quelque peu éludée par la Conférence de Consensus (103) en l'absence de données probantes sur la chimioprophylaxie et de disponibilité des immunoglobulines spécifiques à cette époque.
- ◆ Quelle est la place de la vaccination contre la varicelle. La Conférence de Consensus avait statué par la négative. Depuis, les données de l'expérience américaine ont relancé le débat, même si les recommandations françaises actuelles diffèrent peu des recommandations de la Conférence de Consensus de 1998.

1.3.2.1 L'isolement

La varicelle est une maladie hautement contagieuse dont le contrôle en milieu hospitalier nécessite des mesures de protection très strictes (68). Un enfant hospitalisé pour varicelle doit être soumis, outre les précautions standard à un isolement strict, respiratoire et contact pendant un minimum de 5 jours après le début de l'éruption et tant que persistent des vésicules (68). Idéalement, l'isolement devrait se faire en chambre à pression négative. Le personnel soignant s'occupant du malade doit revêtir gants et blouse individuelle. Les sujets réceptifs soumis à un contact relèvent des mêmes mesures entre 8 et 21 jours suivant le début de l'éruption du sujet index.

En collectivité, la varicelle est un motif traditionnel d'exclusion. Cependant, la portée de cette mesure est limitée, la transmission s'effectuant majoritairement dans les 1 à 2 jours précédant l'éruption (16). De ce fait, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France ne recommande pas l'exclusion des collectivités des enfants atteints de varicelle, tout en rappelant que la fréquentation d'une collectivité à la phase aiguë d'une maladie infectieuse n'est pas souhaitable (106).

1.3.2.2 Les immunoglobulines spécifiques

Les immunoglobulines standard sont inefficaces pour la prévention de la varicelle en post contact (6) et l'utilisation des immunoglobulines standard par voie intraveineuse n'a fait l'objet d'aucune validation. Par contre, les ZIG obtenues à partir du plasma de patients convalescents de zona ont un effet protecteur vis-à-vis de la varicelle de l'enfant sain lorsqu'elles sont administrées dans les 72 heures suivant le contage (107). Chez le sujet immunodéprimé, l'effet se limite à une diminution de l'incidence des formes graves (108). Les VZIG, préparées à partir de donneurs sains porteurs de titres élevés d'anticorps anti VZV ont également une efficacité sur la prévention des formes graves chez l'immunodéprimé (3) ainsi que chez le nouveau né (109).

Interrompue depuis 1994 pour des raisons de sécurité virale, la délivrance des immunoglobulines spécifiques anti- VZV est à nouveau possible par l'intermédiaire d'une ATU nominative. Le produit (Varitect®) est recommandé à la dose de 0,2 à 1ml/kg (5 à 25 UI/ kg) par voie intraveineuse dans les 96 heures suivant un contact chez les enfants et adultes immunodéprimés, les nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle dans les 5 jours qui ont précédé ou dans les 2 jours suivant la naissance, les prématurés (hors contage maternel) qui doivent rester à l'hôpital pour un certain laps de temps et les prématurés < 28 semaines ou de poids de naissance < 1000g indépendamment du fait que la mère présente ou non des antécédents de varicelle. A noter que l'Académie Américaine de Pédiatrie (68) recommande également l'administration d'immunoglobulines chez les femmes enceintes.

1.3.2.3 Les antiviraux

Trois études ouvertes à effectif limité (25, 14 et 17 patients) ont comparé l'administration d'ACV par voie orale (qui n'a pas d'AMM dans cette indication) en prophylaxie post contact à l'absence de traitement chez des enfants normaux (110, 111, 112). Ces études sont en faveur d'une certaine efficacité en matière d'incidence et de sévérité de la maladie. Ceci est notamment observé (112) dans le protocole court (5 jours), ciblant la seconde virémie et à posologie réduite (40mg/kg/j). Cependant, les enfants présentent presque constamment une varicelle soit minime soit inapparente, attestée par l'élévation des anticorps, ce qui pourrait constituer un facteur de risque de zona ultérieur. Il n'existe pas d'étude chez les enfants leucémiques et cancéreux. En définitive, l'utilisation de l'ACV en prophylaxie n'est recommandée ni par l'Académie Américaine de Pédiatrie (68) ni par la Conférence de Consensus française (103) sauf chez le nouveau né lorsque la mère a débuté une varicelle dans les 5 J précédant et les 2 J suivant l'accouchement comme indiqué dans l'AMM. Toutefois, cette recommandation (qui n'existe dans aucun autre pays) doit être revisitée dès lors que les immunoglobulines spécifiques (seul traitement prophylactique validé) sont à nouveau disponibles.

1.3.2.4 La vaccination

Elle fera l'objet d'un développement séparé. La France a, à ce jour adopté des recommandations très restrictives vis-à-vis de cette vaccination (113).

1.4 EN CONCLUSION

La varicelle est une maladie infectieuse ubiquitaire d'évolution habituellement bénigne chez l'enfant. Si les complications sont nombreuses et parfois sévères, notamment chez les jeunes enfants, les plus graves d'entre elles affectent plus souvent les adultes qui représentent la majorité des décès.

2 LA VARICELLE CHEZ L'ADULTE ET LA FEMME ENCEINTE

Tous les ans, environ 700 000 cas de varicelle surviennent en France (11, 114). La survenue d'une varicelle chez un adulte est un événement rare mais le risque de complications graves est beaucoup plus élevé que chez l'enfant. Ces complications amènent à une hospitalisation plus fréquente que chez le sujet jeune.

Le risque de complications amène à proposer un traitement antiviral systématique dont l'utilisation est susceptible de modifier considérablement le pronostic de cette infection à cet âge.

La varicelle est particulièrement redoutée dans 2 circonstances:

- chez le sujet immunodéprimé en particulier en cas de déficit de l'immunité cellulaire (comme dans le Sida),
- chez la femme enceinte.

2.1 VARICELLES DE L'ADULTE

2.1.1 Fréquence des varicelles chez les adultes

Ces cas de varicelle correspondent en règle à une primo-infection, mais on ne peut exclure la possibilité d'une seconde infection chez des adultes dont l'immunité liée au premier contact a pu s'estomper (4, 115).

En France, le nombre annuel des cas de varicelle est de 550 000 à 750 000. La varicelle est rare chez l'adulte : d'après les données du réseau Sentinelles, 8,3% (60 000 cas) en moyenne sont survenus chez des sujets de plus de 15 ans entre 1991 et 98: on pouvait estimer que 10,8% [6,4 à 14,9%] étaient encore non immuns à cet âge (11, 114, 116, 117, 118). D'après l'étude de Khoshnood effectuée sur un échantillon représentatif de la population française (10), le nombre de personnes immunisées à l'âge de 20 ans serait de 90 % environ pour atteindre 95% à l'âge de 30 ans. Un rapport récent (Saadatian-Elahi M et coll) a montré que 98,8% des femmes enceintes du département du Rhône avaient déjà fait la varicelle.

Dans plusieurs pays industrialisés il est signalé que l'âge moyen de survenue de la varicelle tendrait à s'élever et que la proportion des adultes (>18 ans) soumis à cette primo-infection à VZV irait croissant (119). Une telle tendance ne semble pas être observée en France (11, 114, 118).

2.1.2 Pathologies et gravité

Chez l'adulte, la fièvre est plus fréquente, plus élevée, plus durable que chez l'enfant (117, 120, 121). L'éruption est plus massive : le nombre d'éléments est plus élevé. Le délai de cicatrisation des lésions cutanées est plus long. Le retentissement général est plus important que chez l'enfant : asthénie, malaise, myalgies, parfois très marquées, anorexie et même déshydratation. Les complications sont plus fréquentes et la létalité plus élevée que chez l'enfant.

2.1.3 Complications

Elles sont fréquentes :

- Les infections cutanées sont globalement moins fréquentes que chez l'enfant. Elles surviennent surtout chez les patients atteints de dermatoses préexistantes (eczéma). Les patients dont l'immunité de type cellulaire est altérée sont à risque de varicelle disséminée de pronostic particulièrement sévère.

- Les complications neurologiques (survenant 3 à 5 jours après l'apparition de l'éruption cutanée) sont 7 fois plus fréquentes que chez l'enfant :

- les cérébellites, moins fréquentes que chez l'enfant mais dont l'ataxie régresse plus lentement que chez l'enfant,
- les méningites (à réaction cellulaire lymphocytaire), les encéphalites sont plus fréquentes, révélées parfois par des convulsions, un coma ou des troubles cognitifs,
- les myélites, les polyradiculonévrites peuvent laisser des séquelles non négligeables.

- Mais ce sont surtout les complications respiratoires qui font le pronostic de la varicelle survenant chez l'adulte (122, 123) :

- une toux ou une dyspnée parfois importante (à l'effort, au repos ou même parfois asphyxique) s'installe rapidement : elle correspond habituellement à une pneumopathie interstitielle ou à des infiltrats alvéolaires diffus (observés chez plus de 15% des patients adultes d'après les séries hospitalières),
- les pneumopathies de surinfection à pneumocoque, *Haemophilus*, staphylocoques, restent relativement rares et dépendent essentiellement du terrain, de l'existence d'une broncho-pneumopathie préexistante ou d'un tabagisme.

Dans la série de 21 observations de Troya Garcia (122), 5 patients étaient hypoxiques alors que 7 patients n'avaient pas de signes cliniques. Ils ont tous été traités par aciclovir ou foscarnet : chez 6 d'entre eux, il a fallu recourir à des corticoïdes. Le tabac est un facteur de risque ; la précocité d'un traitement par aciclovir est un facteur de bon pronostic.

Dans la série hospitalière de 14 patients de Frangides (123), 7 étaient hypoxiques ; la durée de séjour a été de 16 jours (+/- 10 jours), 5 ont du être admis en réanimation, 2 ont été intubés, 1 est décédé en rapport avec une défaillance multi viscérale. L'examen clinique n'était contributif que chez 6 patients avec des râles diffus. Des lésions réticulaires ou nodulaires de différentes tailles non systématisées des 2 poumons étaient constamment retrouvées aux examens radiologiques et au scanner.

- D'autres complications respiratoires peuvent survenir : bronchites, laryngites, pleurésies.

Ces complications respiratoires ont représenté la raison principale des hospitalisations dans le service de pathologie infectieuse de Tourcoing entre 1986 et 2006 (59,4%) et justifie la mise sous traitement par aciclovir. On retrouve la notion que l'existence d'un tabagisme constitue un facteur de risque (124).

- La fréquence relative des thrombocytopénies induites par le VZV et les complications hémorragiques est plus élevée chez l'adulte que chez l'enfant (avec un risque accru si la varicelle survient chez un sujet immunodéprimé et/ou atteint des troubles de la coagulation.
- Les autres complications sont rares: notamment les hépatites et les myocardiopéricardites qui sont souvent associées aux atteintes multiviscérales pouvant conduire au décès.

Les pathologies induites et les complications sont donc assez différentes en fonction de l'âge (tableau I).

Tableau I : Distribution des complications selon l'âge au Québec (d'après Rivest 1998)

Complications	Enfant (<18 ans)	Adultes (>18 ans)
Infections cutanées	50,1%	14,8%
Pneumopathies	13,9%	43,5%
Thrombocytopénie	4,8%	22,2%

2.1.4 Hospitalisations et mortalité

Au Québec, avant l'instauration de la vaccination généralisée, avec seulement 2% environ des cas de varicelle, le taux d'hospitalisation des adultes était 15 fois plus élevé que celui des enfants. Les motifs identifiés étaient les suivants : pneumopathies dans 19,4%, thrombocytopénie (8%), bactériémies (4,2%), hépatite (4%), alors que les infections cutanées et les complications neurologiques étaient exceptionnelles. La létalité chez l'adulte est particulièrement élevée : 40 à 80% des décès attribuables à la varicelle surviennent chez l'adulte.

Aux USA, à l'ère pré-vaccinale, le nombre de cas de varicelle était de 4 millions par an et donnait lieu chaque année à 4 000 à 9 000 hospitalisations et environ 100 décès (120, 125).

En France, le nombre des hospitalisations est d'environ 3 500 par an et conduit à une vingtaine de décès. 8,3% des varicelles surviennent chez des sujets de plus de 15 ans avec 26% des hospitalisations (soit 4 à 50 fois plus que chez les enfants avant l'âge de 15 ans) et 69% des décès (114, 116). Un rebond est observé vers l'âge de 30 ans (où le nombre de personnes réceptives est estimé à 82/100 000) ; c'est l'âge à partir duquel augmente également de manière importante la fréquence des hospitalisations.

En France, d'après les données du PMSI, 32% des hospitalisations avec un diagnostic de méningite ou d'encéphalite sont des adultes ainsi que 78% des hospitalisations pour pneumopathie varicelleuse (114).

Une pathologie sous-jacente ou une immunodépression contribuent à l'hospitalisation et majorent la fréquence des décès (121). En France, elle contribuerait à la létalité de 30% des adultes. Différentes pathologies sous-jacentes sont en cause : les cancers et surtout les leucémies, les troubles de la crase sanguine (de manière semblable à ce que l'on observe chez l'enfant), le SIDA -avant 2000- avec près de 10% de mortalité, alors que la grossesse, si elle justifie une hospitalisation fréquente, ne provoque pas de décès (114, 116, 126).

L'indication d'un traitement par antiviraux (aciclovir, foscarnet...) par voie veineuse, constituant un motif d'hospitalisation des immunodéprimés et même des adultes non immunodéprimés (considérés par eux-mêmes comme sujets à risque), est devenue officielle depuis le début des années 90, contribuant à augmenter la proportion des hospitalisations ; l'efficacité du traitement par l'aciclovir oral – à condition qu'il soit appliqué très tôt- permet une prise en charge ambulatoire qui améliore le rapport coût/ efficacité (127).

Les sujets récemment immigrés d'Afrique sub-saharienne, d'Afrique du Nord, des Caraïbes ou d'Asie du Sud-Est, peuvent n'avoir jamais fait de varicelle au cours de leur enfance. Confrontés à la population des pays d'adoption, ils sont exposés à faire une varicelle tardive avec un risque de complications et de décès accrus. Ces caractéristiques ont été observées en Europe comme en Amérique du Nord (121, 126).

2.2 VARICELLE AU COURS DE LA GROSSESSE

Une étude récente effectuée dans le Rhône (Saadatian-Elahi et al) a montré que la séroprévalence chez les femmes enceintes était de 98,8%. La probabilité de survenue d'une varicelle au cours de la grossesse est estimée à 50 à 70/100 000 (97, 128). En France, ceci correspondrait à 350 à 550 varicelles per gravidique par an (d'après Seringe document de travail InVS 03/09/2004).

2.2.1 Morbidité pour la femme enceinte

La morbidité directe de la varicelle pour la femme enceinte est discutée : elle ne serait pas augmentée pour Enders (95); elle serait majorée pour Gershon (129), avec notamment un risque accru de complications respiratoires. La proportion de femmes enceintes hospitalisées pour surveillance et/ou traitement d'une varicelle est, naturellement, relativement élevée ; mais les données du PMSI et du Cépi-DC ne retrouvent pas de surmortalité associée à la varicelle chez la femme enceinte. La mortalité des femmes âgées de 15 à 44 ans n'est pas supérieure à celle des hommes de la même tranche d'âge.

Une varicelle congénitale peut survenir lorsqu'une femme enceinte fait une éruption dans les 20 premières semaines de la grossesse. Le risque global de varicelle congénitale est alors estimé à 1%.

2.2.2 Exposition d'une femme enceinte à la varicelle

L'angoisse d'une femme enceinte sans antécédents connus de varicelle, qui a été en contact avec un sujet varicelleux, est une situation de plus en plus fréquente : après avoir vérifié que sa sérologie était négative (dans environ 1/3 des cas) et qu'elle se trouve dans une période de sa grossesse où le risque malformatif existe, il est justifié de lui prescrire au plus vite des immunoglobulines anti-VZV (VZIG) ; les meilleures chances se situent dans les 3 jours suivant le contact présumé contaminant.

2.3 VACCINATION DES IMMUNODEPRIMÉS

Dans une étude rétrospective, Broyer et coll ont évalué la prévalence de la varicelle et du zona chez 704 enfants et adolescents transplantés rénaux ainsi que l'efficacité de l'immunisation par Varilrix® qui a concerné 212 enfants depuis 1980 : sur 186 sujets vaccinés et suivis plus de 1 an plus de 110 (62%) présentaient encore des anticorps 1 an après la vaccination; plus de 80 en avaient aussi après 10 ans.

Après transplantation, l'incidence de la varicelle était significativement plus faible chez les sujets vaccinés que chez les non vaccinés ou ont fait une forme moins sévère (aucun décès contre 3 dans le groupe non vacciné et sans antécédent de varicelle).

Soixante seize ont fait un zona, autant dans le groupe sans antécédent de varicelle et non vacciné que dans le groupe de ceux qui avaient des antécédents de varicelle alors que la proportion des jeunes vaccinés (sans antécédents de varicelle) était beaucoup plus faible (15/212 soit 7%).

Les sujets non vaccinés ont un risque de développer une varicelle sévère ou un zona. Ce risque est réduit de manière importante par la vaccination et s'ils font une infection à VZV, elle est habituellement moins sévère.

3 LA VACCINATION CONTRE LA VARICELLE

Deux vaccins contre la varicelle ont depuis peu obtenu une AMM en Europe puis en France chez les enfants sans facteurs de risque (en particulier immuno-dépression): Varivax[®] (laboratoire Sanofi Pasteur MSD) et Varilrix[®] (laboratoire GSK). En outre, un vaccin quadrivalent rougeole- rubéole- oreillons- varicelle, Proquad[®] (laboratoire Sanofi Pasteur MSD) est commercialisé aux Etats-Unis dans sa forme congelée et vient d'obtenir une AMM européenne dans sa forme réfrigérée.

3.1 LES VACCINS CONTRE LA VARICELLE

Il s'agit de vaccins vivants fabriqués à partir d'une souche atténuée, la souche Oka préparée au Japon où le vaccin est utilisé depuis 1974.

- ◆ Varivax[®] a connu au cours de son développement 7 versions différentes. Il convient notamment de noter que le vaccin utilisé dans l'expérience américaine devait être conservé au congélateur. La version ayant obtenu l'AMM en Europe peut être conservée pendant 18 mois entre +2 et +8°C.
- ◆ Le vaccin Varilrix[®] n'a connu qu'une version.

Il existe peu de différences entre ces 2 produits : nombre de passages sur culture cellulaire, le vaccin Varilrix[®] est un peu plus fortement chargé en antigènes (au moins 1995 unités formatrices de plaque contre au moins 1350 pour le vaccin Varivax[®]). La durée de conservation au réfrigérateur est de 24 mois pour le premier contre 18 mois pour le second. Les délais d'utilisation après reconstitution sont respectivement de 90 et 30 minutes. Les deux vaccins doivent être administrés par voie sous-cutanée, de préférence dans la région deltoïdienne. Ils peuvent être administrés de manière concomitante avec n'importe quel autre vaccin, notamment le vaccin rougeole- rubéole- oreillon, à condition d'utiliser des points d'injection différents.

L'AMM française a repris le schéma vaccinal recommandé aux USA qui consiste en l'administration de 1 dose de 0,5ml chez le nourrisson à partir de 1 an et chez l'enfant jusqu'à 12 ans. A partir de 13 ans, 2 doses sont recommandées, espacées de 4 à 8 semaines.

- ◆ Le vaccin quadrivalent Proquad[®] comporte une charge antigénique nettement plus élevée (de l'ordre de 4,50 log₁₀ PFU) pour la valence varicelle. La charge antigénique pour la valence oreillons a également été sensiblement augmentée (par rapport au RRO) pour obtenir une immunogénicité satisfaisante. Ce vaccin en Europe est indiqué à partir de 12 mois avec un schéma à 2 doses ou 1 dose de Proquad[®] suivie d'une dose de vaccin varicelle monovalent avec un intervalle d'au moins un mois et de façon préférentielle dans les 3 mois suivant la première dose. Le vaccin peut également être utilisé comme 2^o dose chez les enfants qui ont déjà reçu une dose de vaccin trivalent RRO.

3.2 IMMUNOGENICITE

- L'immunogénicité de Varivax[®] a été établie par la mesure du taux d'anticorps par une technique particulière de gpElisa : un taux d'anticorps ≥ 5 Unités 6 mois après vaccination (130) est corrélé avec une efficacité de 95,5% à 7 ans. Une seule dose administrée à des nourrissons et des enfants de 12 mois à 12 ans permet d'obtenir après 4 à 6 semaines, une séroconversion dans 98,3% des cas (131).

Chez les enfants ayant eu une séroconversion, 99,1% restaient séropositifs après 1 an, 99,4 après 2ans, 98,9 après 3 ans, 99,3 après 4 ans, 99,2% après 5 ans et 100% après 6 ans. L'élévation

paradoxe du pourcentage de séropositifs avec le temps est probablement liée à des contacts avec le virus sauvage dans une situation où le virus continue à circuler (132).

L'effet de ce vaccin sur l'immunité cellulaire a par ailleurs été étudié : une réponse lymphocytaire proliférative spécifique est observée chez plus de 95% des sujets vaccinés, élément important pour obtenir une immunité à long terme (133).

- Varilrix[®] a fait l'objet de moins d'études notamment de terrain (Varivax[®] étant le seul vaccin utilisé aux Etats-Unis) moins étudié : une séroconversion est obtenue après une dose chez plus de 98% des enfants de 12 à 36 mois et 97% des enfants de 5 à 7ans. Les anticorps ont persisté pendant au moins 7 ans chez les enfants vaccinés entre 12 et 15 mois (134,135).

Chez les adultes et les adolescents ≥ 13 ans vaccinés avec Varivax[®], le taux de séroconversion est de 75% à 95% après une première dose mais s'élève à 99% après une seconde dose. Les anticorps persistent chez 97% des sujets vaccinés jusqu'à 5 ans après l'administration de 2 doses (136).

Avec Varilrix[®] chez les adultes, 100% présentent une séroconversion après la seconde dose et 96% restent séropositifs 1 an plus tard (137).

- Avec le vaccin quadrivalent, une réponse comportant un taux d'anticorps varicelle corrélé à une protection à long terme n'a été obtenue que dans 80% des cas environ, ce qui a motivé un refus d'AMM à une dose par les instances européennes. L'administration d'une seconde dose 90 jours plus tard produit un effet booster multipliant par 4 la moyenne géométrique des anticorps contre la varicelle. Par contre, la réponse sur les autres valences est équivalente à celle obtenue par l'administration simultanée du vaccin trivalent RRO et de Varivax[®]. Un an plus tard, 96% des sujets qui avaient séroconverti gardaient des taux protecteurs d'anticorps contre les différentes valences. Enfin, le dossier d'enregistrement de Proquad[®] contient des études démontrant la non infériorité de la forme réfrigérée par rapport à la forme congelée (commercialisée aux US).

3.3 EFFICACITE CLINIQUE

3.3.1 Les essais cliniques

Le suivi pendant 9 ans des enfants immunisés avec une seule dose de Varivax[®] (131, 138) a révélé la survenue d'un taux moyen de 2,5% de varicelles par an contre 14,8% chez des témoins historiques. La majorité des varicelles observées chez les vaccinés comportaient moins de 50 éléments. Après exposition à l'infection au sein du foyer familial : 8,8 à 16% des enfants, selon le lot de vaccin reçu, ont présenté une varicelle le plus souvent bénigne, le taux d'attaque admis après exposition intrafamiliale étant estimé à 86,6% (139). D'après ces études, le taux d'efficacité du vaccin a été de 81,3 à 88,5%. Des résultats similaires ont été observés chez les adolescents et les adultes.

Le vaccin Varilrix[®] produit des résultats comparables : 1 dose de vaccin administrée à des enfants de 10 à 30 mois suivis pendant 2 ans et demi procure une protection de 88% contre la varicelle (la plupart des cas observés étant bénins) et de 100% contre les formes sévères de la maladie (140).

3.3.2 Efficacité en post exposition

Dix enfants dont le risque de développer la maladie était de 86% ont été vaccinés avec Varivax[®] dans les 3 jours suivant l'apparition d'une varicelle chez un autre enfant de la fratrie (141). Seulement 5 ont présenté la varicelle, bénigne dans tous les cas (5 à 83 lésions). Dans un foyer familial, les enfants vaccinés dans les 3 jours après un contact de varicelle ont été protégés dans 95,2% contre toutes les formes de la maladie et 100% contre les formes modérées à sévères (142). Enfin, une étude en double aveugle contre placebo a inclus des enfants soumis à un contact intrafamilial avec une varicelle. L'efficacité est de 100% contre les formes modérées à sévères de la

maladie, de 67% contre les formes bénignes si la vaccination a lieu dans les 5 jours après le contagé. Elle est de 90% si le vaccin a été administré dans les 3 jours (143).

3.3.3 Influence sur l'épidémiologie de la maladie

La vaccination contre la varicelle a été introduite aux Etats-Unis en 1995 après une période de suivi épidémiologique entre 1990 et 1994 qui a servi de référence et a permis d'établir que la varicelle représentait 4 millions de cas annuels (90% chez les jeunes enfants), qu'elle était à l'origine de 11 000 hospitalisations par an (60% chez les jeunes enfants) et en moyenne de 105 décès annuels, 45% concernant les jeunes enfants (144).

Dans la période post vaccinale, une surveillance épidémiologique a été mise en place par les « Centers for Disease Control » (CDC) dans 3 districts américains (Antelope Valley en Californie, Travis County au Texas et Philadelphie Ouest en Pennsylvanie) représentant une population de 1 241 375 personnes (144).

Entre 1997 et 2000, parallèlement à l'augmentation de la couverture vaccinale, l'incidence de la varicelle a été divisée par un facteur de 4 à 5 (tableau II p.32). Au fil des années, la varicelle a perdu son caractère saisonnier. La réduction d'incidence (tableau III p.32) s'échelonne entre 76 et 86%, elle porte sur toutes les tranches d'âge mais bénéficie plus particulièrement à la tranche des 1-4 ans où elle représente, selon les zones 87 à 91%.

Globalement, au niveau des USA, entre la période pré vaccinale et les 4 premières années de la vaccination, le taux d'hospitalisation pour varicelle a baissé (bien que de manière non significative de 0,42 à 0,32 cas pour 100 000), avec une durée moyenne d'hospitalisation passant de 5,4 à 3,96 jours, ce qui témoigne probablement d'une sévérité moindre de la varicelle (145). De 105 décès par an en moyenne dans la période vaccinale, la mortalité par varicelle aux USA est tombée à 5 cas en 2001 et 6 en 2002 (146).

3.3.4 Efficacité dans les collectivités d'enfants

Une étude conduite sur 5 années dans les crèches et garderies de Caroline du Nord chez des enfants vaccinés par Varivax[®] a montré, sur les 19 premiers mois de l'étude, une efficacité globale de 83% et de 100% pour les varicelles comportant plus de 50 lésions (147). Dans les années suivantes, alors que la couverture vaccinale était passée de 10,9 à 66,9%, aucun cas de varicelle n'est survenu, ceci suggérant l'instauration d'une immunité de groupe. D'autres études ont confirmé ces résultats, notamment une large étude cas-témoin dans laquelle l'efficacité a été estimée à 85% contre la varicelle en général et à 97% contre les formes modérées à sévères de la maladie (148).

3.4 TOLERANCE

3.4.1 La tolérance globale

Elle a été étudiée à la fois dans les essais cliniques et le suivi post marketing. Globalement, on peut affirmer que ces vaccins sont bien tolérés.

◆ Concernant Varivax[®] (131), 20% des enfants < 13 ans ont présenté des effets secondaires dans les 2 jours suivant l'injection, effets secondaires dominés par les problèmes locaux : œdème localisé, douleur au point d'injection, hématome, induration et raideur. Quinze pour cent ont présenté de la fièvre. Chez les adolescents et les adultes, des signes locaux sont observés dans 25% des cas après la 1^o dose, 32% après la seconde. Après chacune des doses, 10% des vaccinés ont présenté de la fièvre.

- ◆ Le profil de tolérance de Varilrix[®] est peu différent : chez les enfants < 13 ans, 11% ont présenté des douleurs localisées, 22% de la rougeur et un œdème et 11% de la fièvre. Chez les adolescents et les adultes, des signes locaux sont observés dans 12% des cas après la 1^o dose, 16% après la seconde, la fièvre est observée respectivement dans 29 et 20% des cas.
- ◆ Proquad[®] a une réactogénicité plus forte liée semble-t-il à une potentialisation de la valence rougeole se traduisant par un taux plus élevé (37,2%) de fièvre et d'éruptions morbilliformes (3,2%). Toutefois, cet effet s'atténue nettement à la seconde injection.

3.4.1.1 Les éruptions « varicelliformes »

Elles représentent de véritables varicelles vaccinales qui se manifestent entre 5 et 26 jours après la vaccination. Ces éruptions peuvent apparaître autour du point d'injection ou au contraire être « généralisées », bien grand terme si on considère que le nombre moyen d'éléments est de 5. Après Varivax[®], les éruptions locales sont observées dans 3% des cas chez les enfants, dans respectivement 3% et 1% après les 1^o et 2^o doses chez l'adolescent et l'adulte. Les éruptions dites généralisées surviennent dans 4% des cas chez l'enfant, respectivement 5% et 1% après les 1^o et 2^o dose chez l'adolescent et l'adulte. Après Varilrix[®], 1% des enfants présentent une éruption varicelliforme. Chez les adultes, elles surviennent dans respectivement 0,9 et 1,3% des cas après les 1^o et seconde doses.

3.4.1.2 La transmission du virus vaccinal à l'entourage

Cet effet adverse avait été noté avec les vaccins de première génération lorsqu'ils étaient administrés aux sujets leucémiques en rémission. Des éruptions bénignes étaient observées chez 40 à 50% des sujets encore sous chimiothérapie et 5 à 10% de ceux dont le traitement était terminé. Les vaccinés ayant présenté une éruption varicelliforme avaient contaminé les sujets réceptifs de leur entourage dans 15% des cas (149).

Ce point a également fait l'objet d'une surveillance pour le vaccin Varivax[®] : sur 6 années de surveillance, 114 dossiers de transmission secondaire possible du virus vaccinal Oka/Merck à des personnes contact saines non vaccinées ont été retenus (80 varicelles, 16 zozas, 17 exanthèmes, et une douleur zostérienne). Le virus vaccinal Oka/Merck a été retrouvé dans 3 cas.

La transmission est donc possible à partir d'un sujet vacciné qui présente une varicelle vaccinale. Le risque semble corrélé avec l'intensité de la varicelle vaccinale, ce qui explique la rareté dans les études qui ont concerné des sujets sains, contrairement aux données précédentes où le vaccin était utilisé chez des immunodéprimés.

3.4.1.3 Vaccin et grossesse

L'administration des ces 2 vaccins vivants atténués est naturellement contre indiquée durant la grossesse, ce d'autant plus que VZV peut être responsable de fœtopathies. Les firmes recommandent d'ailleurs aux femmes qui ont été vaccinées d'éviter de démarrer une grossesse pendant 3 mois. Le CDC a mis en place depuis 1995 un registre pour répertorier les administrations « accidentelles » de vaccin durant la grossesse et leurs conséquences (150). En 2002, 58 femmes avaient reçu le vaccin au cours du 1^o et 2^o semestre de la grossesse. Deux de ces grossesses se sont soldées par un avortement spontané au cours du premier trimestre. Aucun cas de varicelle congénitale n'a été noté parmi les 56 autres naissances vivantes. Trois nouveau-nés présentaient des malformations ne rentrant pas dans le cadre de la varicelle, ce nombre n'étant pas différent du chiffre attendu dans la population américaine.

3.5 LES LIMITES

Les deux vaccins monovalents ont obtenu une AMM chez les sujets sains.

Le dossier d'enregistrement de Varivax[®] mentionne l'utilisation du vaccin chez les enfants atteints de leucémie en rémission (559 enfants au total), chez les enfants atteints de tumeur solide (20 enfants) et chez les enfants atteints d'un syndrome néphrotique (6 enfants).

Ces études montrent que le vaccin est immunogène (73% de séroconversion après 2 doses chez les leucémiques, 89% pour les cancers). Il n'y a pas d'étude d'efficacité. Les enfants atteints de leucémie vaccinés pendant une phase d'interruption thérapeutique ont cependant présenté un taux élevé d'éruption post vaccinale (45%). Actuellement aux US, les enfants leucémiques peuvent être vaccinés dans un cadre compassionnel.

Chez les enfants infectés par le VIH peu ou asymptomatiques, une étude a été réalisée chez 41 enfants et a montré que le vaccin était immunogène et bien toléré. Le vaccin est recommandé par l'ACIP pour les enfants VIH séropositifs de stade N1 ou A1 avec un taux de CD4 \geq 25%.

Bien que la firme productrice n'ait pas revendiqué d'AMM en dehors des sujets normaux, il existe pour Varilrix[®] une certaine expérience d'utilisation chez les sujets immunodéprimés ou atteints de pathologies chroniques. Chez les enfants leucémiques, après 1 dose de vaccin, le taux de séroconversion observé va de 68 à 95% entre 6 et 10 semaines après la vaccination, mais le taux d'anticorps chute après 12 mois et l'efficacité est de 75 à 82% (151). Ce vaccin a également été utilisé chez des enfants porteurs de différents types de tumeur solide (152), soit avant l'induction, soit dans l'intervalle entre 2 cures de chimiothérapie. La séroconversion n'est obtenue que dans 30 à 65% des cas. Les effets secondaires sont limités (fièvre, 10 à 20% d'éruptions). Ce vaccin a également été utilisé chez les greffés rénaux, par une dose 3 à 124 mois après la greffe, sans modification du traitement immunosuppresseur. Le taux de séroconversion est de 65% à 4-8 semaines et 94% 3 à 6 mois après la vaccination, la plupart restant séropositifs 2 ans plus tard. Un enfant sur 17 a présenté une varicelle vaccinale bénigne et 3 une varicelle également bénigne 2 à 4 ans après la vaccination (153).

Concernant les enfants en attente de transplantation d'organe, ciblés par les recommandations françaises, il existe pour Varilrix[®] une expérience de plus de 530 enfants vaccinés par 1 à 2 doses 1 mois à 4 ans avant une greffe rénale (153, 154). D'après ces études, 60 à 95% étaient séropositifs 6 semaines après la vaccination, 85% après 6 mois et 75% après 2 ans. La varicelle est survenue chez 10 à 15% des vaccinés et un zona chez 7% comparés à respectivement 45 et 32% chez les non vaccinés. L'expérience est plus limitée chez les enfants en attente de transplantation hépatique, avec des résultats décevants (155). Les données concernant les transplantés médullaires sont très limitées (156). Enfin chez les enfants atteints de syndrome néphrotique et vaccinés par 1 dose de Varilrix[®] 6 semaines après l'arrêt des corticoïdes, le taux de séroconversion est de 85% à 8 semaines, la séropositivité se maintenant à 2 ans (157).

Ces données fragmentaires n'ont pas permis une AMM dans ces indications d'immuno-dépression.

3.6 LES QUESTIONS AUTOUR DE LA VACCINATION

Bien que les faits accumulés accréditent l'efficacité de ces vaccins et l'intérêt de la vaccination, un certain nombre de questions restent posées. L'évolution récente de l'épidémiologie de la varicelle aux Etats-Unis (158) vient confirmer le bien fondé des réserves exprimées par la plupart des pays européens vis-à-vis de la vaccination universelle des enfants contre la varicelle.

Depuis 2004 en effet, l'incidence de la varicelle a cessé de baisser, voire même remonte dans les zones américaines surveillées par le CDC. Au Texas notamment, en 2003 et 2004, on observe une augmentation du nombre absolu de cas de varicelles dans les tranches d'âge 1- 4 ans, 5- 9 ans et 10- 14 ans. En outre, des épidémies ont été observées dans des écoles dont le taux de couverture vaccinale était de 96 à 100%, avec un schéma vaccinal à une dose.

3.6.1 La durée de protection et le schéma vaccinal

L'expérience américaine est encore trop brève pour qu'on puisse s'en faire une idée précise. Une enquête américaine récente (159) de suivi sur 8 ans montre un taux d'efficacité de 87%, dont 97% la première année et 84% pour la période 2-8 ans. Il est intéressant de noter que l'efficacité est significativement meilleure chez les enfants vaccinés après 15 mois, comparés à ceux vaccinés entre 12 et 15 mois. Ceci montre que l'âge optimal d'administration du vaccin n'est peut être pas 12 mois.

Les Japonais ont commencé à vacciner en 1974. On ne sait pas quel est actuellement le taux de couverture vaccinale mais celui-ci est probablement faible, 1,39 millions de doses ayant été administrées entre 1987 et 1993 (160). Globalement, les auteurs japonais considèrent que le vaccin procure une immunité de longue durée. Les enquêtes portant sur 10 à 12 ans (161) rapportent des taux de l'ordre de 20% de varicelles chez les vaccinés (« breakthrough »). Dans une enquête sur 12 ans cependant, le taux de varicelles du vacciné est de 34,2% (162). Ces varicelles sont habituellement bénignes.

Beaucoup de discussions tournent autour de ces varicelles du vacciné. D'après les études d'efficacité, on peut s'attendre à des taux annuels de varicelle de 3 à 4% chez les vaccinés, probablement un peu plus après contage intra familial (5 à 20%). Ceci ne tient pas compte d'une possible perte progressive d'immunité qu'on ne pourra pas apprécier tant que la circulation du virus va l'entretenir par des rappels naturels. Actuellement, d'une manière globale, les études réalisées sur l'éclosion des cas de varicelle dans les écoles et les crèches a mis en évidence une efficacité de 70 à 90% contre toutes les formes de varicelle et de 93 à 100% contre les formes sévères de la maladie (146, 147, 163, 164). Le fait nouveau est la constatation, dans l'expérience américaine, d'une augmentation très notable à partir de 8 ans après la vaccination, de l'incidence des varicelles chez les sujets vaccinés entre 12 mois et 12 ans (158). Vingt cinq pour cent de ces varicelles identiques à la maladie naturelle. Les autres sont plus bénignes (en matière de nombre d'éléments) mais le risque de complications liées à ces formes n'est pas connu. En outre, une augmentation de l'incidence chez les sujets non vaccinés est également observée. Ceci est désormais interprété, au moins en partie, comme témoignant d'une protection insuffisante conférée par le schéma vaccinal à 1 dose dans cette tranche d'âge (165).

Des études antérieures avaient montré que, contrairement à ce que l'on observe avec les autres vaccins vivants, l'administration d'une seconde dose de vaccin varicelle procure un véritable effet « booster », multipliant par un facteur 10 à 12 la moyenne géométrique du taux d'anticorps. Cet effet est observé de la même manière que la seconde dose soit précoce (3 mois après la première) (166) ou tardive (entre 4 et 6 ans chez des enfants primo vaccinés à 12 mois) (167). En effet, le rappel est également observé sur l'immunité cellulaire (168).

Une étude plus récente (169) montre que, sur une période de 10 ans, le risque de présenter une varicelle malgré la vaccination est 3,3 fois plus élevé (7,3% contre 2,2%) chez les sujets n'ayant reçu qu'une injection, comparé à ceux qui en ont reçu deux.

3.6.2 Le déplacement de l'âge de la maladie

L'expérience de la rougeole a montré qu'une couverture vaccinale insuffisante entraînait un déplacement de l'âge de la maladie. Cette perspective est particulièrement préoccupante lorsque l'on sait que le risque de complication de la varicelle est beaucoup plus élevé chez l'adolescent et l'adulte. Les données initiales de l'expérience américaine étaient rassurantes, montrant qu'avec un taux moyen de couverture vaccinale de 68% l'incidence de la varicelle diminuait dans toutes les tranches d'âge, y compris chez l'adolescent et l'adulte (144) (tableau IV p.32). Les données récentes confirment que les Etats-Unis se trouvaient bien alors dans la phase de « lune de miel » : le déplacement de la maladie est bien observé : dans la région d'Antelope Valley (Californie) le pic d'incidence de la varicelle est passé de 3-6 ans en 1995 à 9-11 ans en 2004 (tableau V p.33).

Cette évolution épidémiologique non souhaitable, est attribuée, au moins en partie, au schéma vaccinal à 1 dose chez le nourrisson et l'enfant < 13 ans, de sorte que l'ACIP en juin 2006 a recommandé une modification de ce schéma vaccinal avec passage de une à deux doses dans la tranche d'âge 12 mois – 12 ans (158), proposition entérinée en avril 2007 (170).

3.6.3 Le zona

En réalité, deux questions distinctes doivent être abordées :

3.6.3.1 La souche vaccinale peut-elle causer le zona ?

Lors du suivi des enfants vaccinés par Varivax[®] (171,172), 12 cas de zona ont été répertoriés, ce qui représente une incidence de 14 cas /100 000 personnes/ année, comparé à un risque de 68/100000 personnes/année après varicelle. Chez l'adolescent et l'adulte, l'incidence observée est de 16 cas/100 000 personnes/ année. Pour Varilrix[®], dans une étude de suivi, un zona a été observé chez 0,7% des sujets vaccinés, ce qui représente une incidence de 7,7 cas / 10 000 enfants-mois (173).

Au total, si le vaccin peut bien être responsable de zona, le risque est de l'ordre de 4 à 5 fois moins élevé qu'après une infection par le virus sauvage. Cependant, une surveillance attentive reste nécessaire : la surveillance et le monitoring sur 4 années du taux d'anticorps des sujets vaccinés avec une réponse faible en anticorps, montrent une élévation avec le temps du taux d'anticorps chez ces sujets avec une incidence de varicelles et de « rappels » beaucoup plus élevée que le nombre attendu de contacts avec le virus sauvage. Ceci témoigne pour ces auteurs d'une auto réactivation de la souche vaccinale qui pourrait au fil du temps s'exprimer par des zonas (174).

3.6.3.2 La vaccination généralisée entraînerait-elle une hausse de l'incidence du zona ?

Il est clairement démontré que les adultes vivant au contact d'enfants et fréquemment soumis à des contacts avec le virus sauvage de la varicelle ont un risque diminué de présenter un zona (175). Ces contacts entraînent des rappels naturels qui entretiennent l'immunité contre le VZV et préviennent la survenue du zona. La vaccination universelle contre la varicelle, en réduisant la circulation du virus pourrait donc supprimer ces rappels et augmenter l'incidence du zona, ce qui est objectivé par un modèle mathématique créé par Brisson et col (176). La surveillance dans la région de Seattle n'avait pas jusqu'à présent détecté d'augmentation d'incidence du zona, dans aucune tranche d'âge. De même, la surveillance exercée par le CDC à Antelope Valley (Californie) n'avait pas permis de déceler un tel phénomène (177). Néanmoins, une étude réalisée dans le Massachusetts (178) montre qu'entre 1999 et 2003 (pour un taux de couverture vaccinale contre la varicelle chez les enfants de 19-35 mois de 23% en 1997, 48% en 1998 et 89% en 2003), l'incidence du zona est passée de 2,77 à 5,27/ 10000, soit une augmentation de 90%, statistiquement significative dans les tranches d'âge 25- 44 ans et pour les plus de 65 ans.

3.7 AU TOTAL

Les vaccins contre la varicelle ont fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité. Le schéma vaccinal à une dose initialement préconisé dans la tranche d'âge 12 mois – 12 ans ne procure cependant pas une protection individuelle suffisante et un schéma en 2 doses doit désormais être proposé pour tous. Après une période de lune de miel, les Etats-Unis font maintenant face à un déplacement de l'âge de la maladie et à une ré-augmentation de l'incidence de la maladie. Il est possible que le passage à un schéma vaccinal à 2 doses solutionne ces problèmes, la réglementation en cours dans la plupart des états (quasi-obligation vaccinale à l'entrée en collectivité) permettant d'espérer l'obtention d'un taux de couverture vaccinal élevé. Les premières données pourraient témoigner de la réalité de l'augmentation de l'incidence du zona en situation de couverture vaccinale élevée.

La réflexion sur l'évolution éventuelle des recommandations vaccinales française doit prendre en compte les perspectives de couverture vaccinale attendues et la modification prévisible de l'attitude des médecins et du public après la mise à disposition d'un vaccin quadrivalent.

	Incidence 1997	Couverture Vaccinale 1997	Incidence 2000	Couverture vaccinale 2000
Californie	10,3 / 1000	40 %	2,5 / 1000	82 %
Texas	4,7 / 1000	23 %	0,6 / 1000	74 %
Philadelphie	4,1 / 1000	43 %	0,9 / 1000	84 %

Tableau II: évolution de l'incidence de la varicelle entre 1997 et 2000 en fonction de la couverture vaccinale dans les 3 zones surveillées par le CDC [d'après Seward (144)]

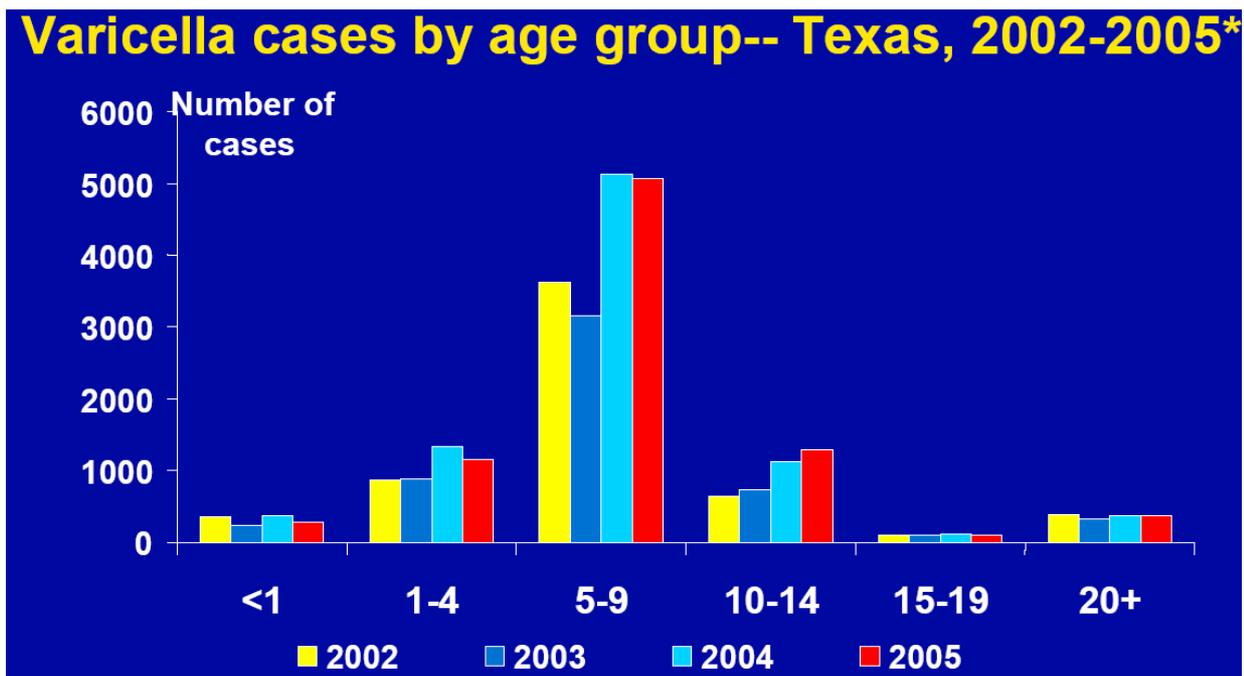
Age (an.)	Antelope Valley	Travis County*	West Philadelphia
< 1	73	87	87
1-4	88	91	87
5-9	71	80	87
10-14	51	78	89
15-19	60	85	78
20+	77	74	54
Total	76	86	86

*Travis County : 1995 à 2000

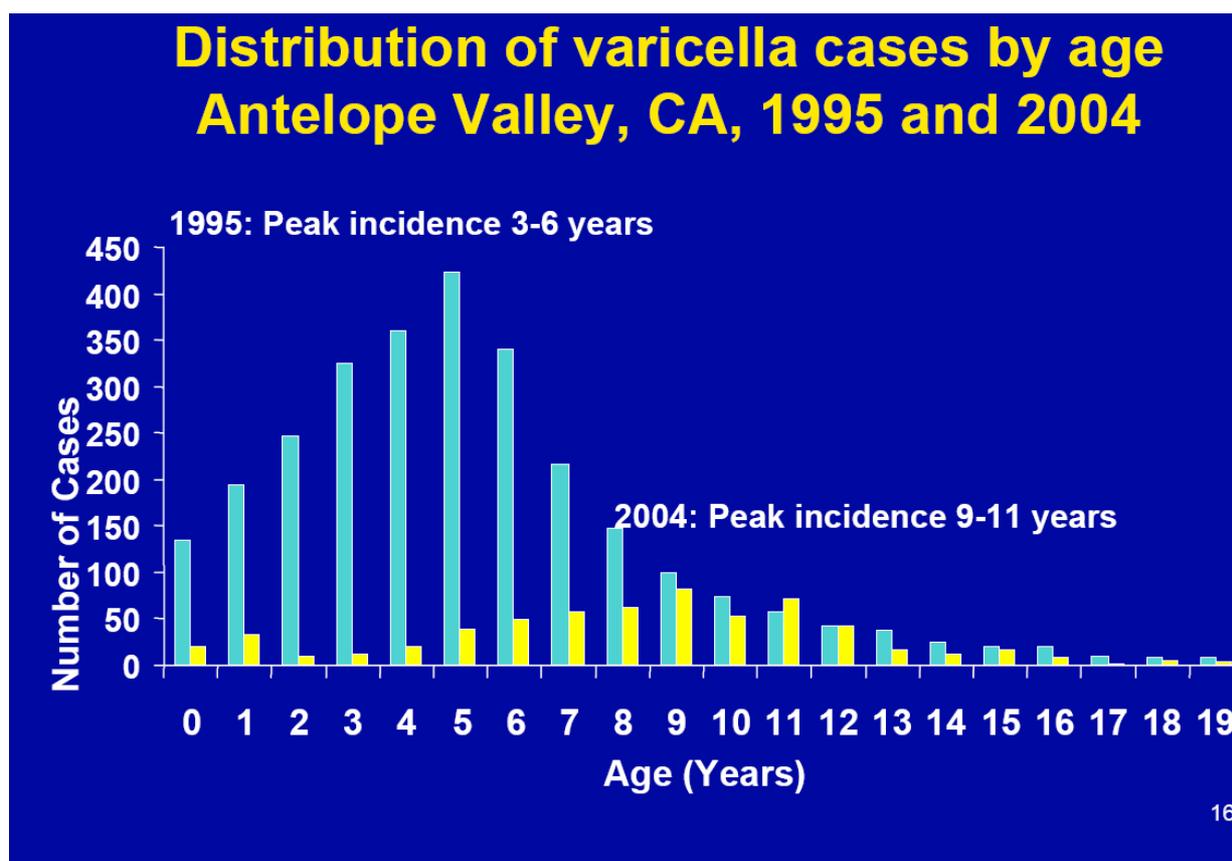
Tableau III: réduction d'incidence (%) de la varicelle selon les tranches d'âge dans les 3 zones surveillées par le CDC [d'après Seward (144)]

	Incidence 1995	Incidence 2000	p
< 1 an	19,7 / 1000	4,8 / 1000	0,001
1 - 4	48,8 / 1000	7,5 / 1000	0,002
5 - 9	54,9 / 1000	20,5 / 1000	0,02
10 -14	10,8 / 1000	3,4 / 1000	0,001
15 -19	3,1 / 1000	0,4 / 1000	0,01
≥ 20	0,8 / 1000	0,2 / 1000	0,007

Tableau n °IV : incidence de la varicelle selon l'âge en Californie après l'introduction de la vaccination [d'après Seward (144)]



(D.Guris ACIP juin 2006)



(D.Guris ACIP juin 2006)

Tableau n °V : Déplacement du pic d'incidence de la varicelle

4 MODELISATIONS

Voir en annexe 6.2, les travaux de l'Institut de veille Sanitaire concernant la modélisation de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona

5 RECOMMANDATIONS DE VACCINATION CONTRE LA VARICELLE

MINISTERE DE LA SANTE, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS

HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE

Commission spécialisée Sécurité Sanitaire

Séance du 5 juillet 2007

AVIS

relatif aux recommandations de vaccination contre la varicelle

En complément de l'avis relatif à la vaccination contre la varicelle émis par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France lors de sa séance du 19 mars 2004 ;

Après avis du Comité technique des vaccinations du 21 juin 2007 relatif aux recommandations de vaccination contre la varicelle,

Considérant d'une part, l'expérience américaine où la vaccination contre la varicelle a été introduite en 1996 et notamment les données de la surveillance épidémiologique mise en place par le CDC dans trois districts américains (Antelope Valley en Californie, Travis County au Texas et Philadelphie Ouest en Pennsylvanie, représentant une population de 1 241 375 personnes¹) :

- entre 1997 et 2004², l'incidence de la maladie a diminué de 90 %, alors que le taux de couverture vaccinale des enfants de 19 à 35 mois est passé de 26 % à 88 % ; cette réduction de l'incidence a porté sur toutes les tranches d'âges et en particulier dans la tranche des 1 - 4 ans. Dans cette même période, les nombres de consultations, d'hospitalisations et de décès ont diminué (respectivement de 59 %, 88 % et 94 %) ;

- à l'inverse, depuis 2004, le suivi dans ces trois districts montre que l'incidence de la varicelle a cessé de diminuer, voire remonte au Texas où l'augmentation du nombre absolu de cas de varicelle touche l'ensemble des tranches d'âge entre 1 et 14 ans ; en outre, des épidémies ont été observées dans des écoles dont le taux de couverture vaccinale était de 96 à 100 % (avec un schéma vaccinal à une dose) ;

- huit ans après la mise en place du programme de vaccination aux Etats-Unis, l'augmentation de l'incidence des varicelles chez les sujets vaccinés âgés de 12 mois à 12 ans est interprétée, au moins en partie, comme témoignant d'une protection insuffisante conférée par le schéma vaccinal à une dose dans cette tranche d'âge³ ;

- en Californie, le pic d'incidence de la varicelle est passé de la tranche d'âge de 3-6 ans en 1995 à celle de 9-11 ans en 2004, témoignant d'un déplacement de l'âge de la maladie ;

- ces constatations ont amené les Etats-Unis à proposer en juin 2006 une modification du schéma vaccinal, avec passage de une à deux doses dans la tranche d'âge 12 mois – 12 ans², proposition entérinée en avril 2007⁴ ;

¹ Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. JAMA 2002; 287: 606-611.

² CDC- Advisory Committee on Immunization Practices. June 29-30 2006. Atlanta, Georgia.
<http://www.cdc.gov/nip/publications/acip-list-sup/acip-sup-varicella.htm>.

³ Chaves S. S., Gargiullo P., Zhang J. X., Civen R., Guris D., Mascola L., Seward J. F. Loss of Vaccine-Induced Immunity to Varicella over Time, N Engl J Med 2007; 356:1121-1129.

⁴ American academy of pediatrics. Prevention of Varicella: Recommendations for Use of Varicella Vaccines in Children, Including a Recommendation for a Routine Two-Dose Varicella Immunization Schedule - 4/09/2007.
(<http://aapredbook.aappublications.org/news/Varicella-040907.pdf>)

- une étude réalisée dans le Massachusetts⁵ montre qu'entre 1999 et 2003, l'incidence du zona est passée de 2,77 à 5,27/10 000, soit une augmentation de 90 %, statistiquement significative dans les tranches d'âge 25-44 ans et chez les plus de 65 ans ; ces premières données vont dans le sens des craintes de voir augmenter l'incidence du zona en situation de couverture vaccinale élevée contre la varicelle, du fait que les adultes vivant au contact d'enfants et fréquemment soumis à des contacts avec le virus sauvage de la varicelle ont un risque diminué de présenter un zona⁶ ;

Considérant d'autre part les données disponibles sur :

➤ les vaccins

- les vaccins monovalents contre la varicelle sont des vaccins vivants atténués contenant la souche OKA : le schéma vaccinal comprend l'administration d'une dose chez le nourrisson à partir de l'âge de un an et chez l'enfant jusqu'à 12 ans et deux doses, espacées de 4 à 8 semaines (Varivax®) ou 6 à 10 semaines (Varilrix®), à partir de l'âge de 13 ans ;

- des vaccins quadrivalents, associant les valences rougeole-rubéole-oreillons-varicelle (souche Oka), ont (ProQuad®) ou sont (Priorix-Tetra®) sur le point d'obtenir une AMM, avec comme indication les enfants à partir de l'âge de 12 mois selon un schéma comprenant deux doses ;

➤ les études d'immunogénicité

- après une dose de ProQuad®, les taux de réponse au vaccin étaient de 97,7 % pour la rougeole, 96,3 % à 98,8 % pour les oreillons et 98,8 % pour la rubéole ; pour la valence varicelle, en considérant un titre d'anticorps post vaccinal ≥ 5 unités/ml gpELISA (titre d'anticorps pour lequel une corrélation élevée avec la protection à long terme a été démontrée), le taux de réponse au vaccin était de 90,9 % (de 80,8 % à 94,5 %) ;

- après une seconde dose de ProQuad® environ 3 mois après la première dose (deux essais cliniques, 1 035 sujets), la réponse au vaccin était de 99,4 % pour la rougeole, 99,9 % pour les oreillons, 98,3 % pour la rubéole et 99,4 % pour la varicelle (≥ 5 unités/ml gpELISA). La moyenne géométrique des titres (MGT) après la seconde dose de ProQuad® a été approximativement multipliée par 2 pour la rougeole, les oreillons et la rubéole, et approximativement par 4 pour la varicelle ;

➤ les études d'efficacité protectrice clinique

- aucune étude formelle visant à évaluer l'efficacité de ProQuad® n'a été réalisée ;

- cependant, l'efficacité du vaccin varicelle vivant (souche Oka) et du vaccin rougeole, oreillons, rubéole a été démontrée dans de nombreuses études ;

- une série d'essais contrôlés en double aveugle avec les vaccins monovalents a précédemment démontré un haut degré d'efficacité protectrice vis-à-vis des valences rougeole, oreillons et rubéole tels qu'ils sont contenus également dans ProQuad®. Dans ces études, la séroconversion induite par la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole était corrélée à la protection naturelle conférée par ces maladies. Les taux d'anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole induits par ProQuad® étant similaires à ceux qui sont observés après vaccination par le vaccin rougeole, oreillons, rubéole, il y a lieu de penser que la protection clinique de ProQuad® devrait être assurée ;

⁵ Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, Seward JF. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioural Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella coverage 1998, 2003. BMC Public Health 2005 ; 5: 68.

⁶ Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. Lancet 2002; 360: 678-82.

- les effets indésirables systémiques (fièvre, $T \geq 38,9^\circ\text{C}$ et éruption morbilliforme) liés au vaccin Proquad® et rapportés au cours des études cliniques, ont une fréquence significativement plus élevée chez les sujets ayant reçu la formulation précédente de ce vaccin - forme congelée - que chez ceux ayant reçu l'association du vaccin triple rougeole, oreillons et rubéole et du vaccin varicelle vivant (souche Oka) monovalent. La fièvre et une éruption morbilliforme apparaissant dans les 5 à 12 jours suivant la vaccination, sont d'évolution favorable rapidement, sans séquelle à long terme ;
- la douleur/sensibilité/endolorissement au site d'injection a été rapportée à une fréquence statistiquement plus basse chez les sujets ayant reçu ProQuad® ;

Considérant par ailleurs, les risques de la varicelle chez la femme enceinte et la problématique des varicelles congénitales et néonatales :

- chez les femmes enceintes, la séroprévalence vis-à-vis de la varicelle, étudiée récemment dans le Rhône, est estimée à 98,8 %⁷ ;
- les données américaines rapportent 0,5 à 0,7 grossesse pour 1 000 compliquée par une infection à VZV⁸, ce qui représenterait en France, 400 à 550 cas de varicelle gravidique par an ;
- les données françaises issues du PMSI et du CépiDC 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) ; ces données sont en défaveur de la notion de risque de décès lié à la varicelle chez la femme enceinte⁹ ;
- le risque de fœtopathie varicelleuse est estimé à 0,42 % si la varicelle maternelle survient avant la 13^e semaine de gestation et varie de 1,2 à 2,6 % entre la 13^e et la 20^e semaine ; au-delà, le risque est celui d'un zona précoce dans la première année de vie¹⁰. D'après ces données, le nombre de varicelles congénitales en France pourrait être de 1,5 à 3,5 cas par an⁹ ;
- les varicelles graves néonatales surviennent dans 20 à 30 % des cas d'infection maternelle survenue moins de cinq jours avant et deux jours après l'accouchement, avec un risque de mortalité entre 0 et 30 % des cas¹¹ ;
- d'après les données du CépiDC, 3 décès par varicelle néonatale sont survenus entre 1979 et 2000, ce qui correspond à 0,14 décès par an, soit en moyenne environ un décès tous les sept ans ;

Considérant en outre, les résultats des modélisations publiées dans la littérature et les nouveaux travaux de modélisation portant sur la vaccination des nourrissons menés par l'Institut de veille sanitaire (InVS) :

- la vaccination des nourrissons induirait une diminution importante de l'incidence globale de la varicelle mais il s'ensuivrait :
 - un déplacement de l'âge de survenue des cas ;
 - une augmentation de la proportion voire, sous certaines hypothèses, du nombre absolu de cas chez l'adulte, tranche d'âge la plus à risque de formes graves ;

⁷ Saadatian-Elahi M, Mekki Y, Del Signore C, Lina B, Derrough T, Caulin E, Thierry J, Vanhems P. Séroprévalence de la varicelle chez les femmes enceintes dans le Rhône, France. BEH, 2005 ; 39 : 294-296.

⁸ Pastuzak A, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone M et col. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. N Engl J Med 1994; 330: 901-5.

⁹ Bonmarin I, Ndiaye E, Seringe E, Levy-Bruhl D. Epidémiologie de la varicelle en France. BEH 2005; 08: 30-31.

¹⁰ Enders G, Miller E, Craddock- Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet 1994; 343: 1548-51.

¹¹ 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 1998 ; 28 Spécial : 782- 90.

- une augmentation, sous certaines hypothèses, du nombre absolu de varicelles chez les femmes enceintes et venant d'accoucher, et par conséquent de l'incidence des varicelles congénitales et néonatales, même si cette incidence resterait faible ;
- durant les premières décennies suivant la mise en œuvre de la vaccination et avant l'atteinte de l'équilibre, des épidémies de varicelle pourraient survenir ;
- pour des couvertures vaccinales qui ne dépasseraient pas 80 à 90 %, à l'équilibre, le nombre de cas graves chez l'adulte serait supérieur à celui observé en l'absence de vaccination. Même pour un taux de couverture vaccinale de 90 %, le nombre de cas graves chez l'adulte serait comparable voire, sous certaines hypothèses, supérieur à celui observé actuellement sans vaccination ;
- cependant, il paraît peu vraisemblable que la vaccination induise, à l'équilibre, une augmentation de l'incidence, tous âges confondus, des formes graves de varicelle ;
- après une hausse attendue du nombre de cas de zona dans la population générale durant les vingt années suivant la mise en place de la vaccination des nourrissons, l'incidence du zona diminuerait pour atteindre, à terme, un nombre d'autant plus faible que la couverture vaccinale est plus élevée ;
- une vaccination des adolescents réceptifs, en association avec la vaccination des nourrissons, réduirait le risque de déplacement de l'âge des cas vers l'adulte mais ne permettrait pas de le supprimer ;
- ces résultats de modélisation sont très sensibles au choix des matrices représentant les taux de contact permettant la transmission du virus en fonction de l'âge, ainsi qu'au taux de perte de protection vaccinale, sans qu'il y ait aujourd'hui de possibilité de réduire l'incertitude entourant ces paramètres ;

Considérant également, dans l'hypothèse d'une vaccination des enfants à partir de l'âge de 12 mois, que :

- les données de l'expérience américaine indiquent que le schéma vaccinal à une dose initialement préconisée chez le nourrisson et l'enfant de moins de 13 ans ne procure pas une protection suffisante et qu'un schéma à deux doses doit désormais être proposé à tout âge ;
- d'après les modèles mathématiques, un taux de couverture d'au moins 80 % apparaît nécessaire pour obtenir un impact épidémiologique favorable dans toutes les tranches d'âge, mesuré par l'incidence des formes sévères ;
- selon les données de la DREES, en 2004, le taux de couverture vaccinale du vaccin rougeole-rubéole-oreillons en France (à 1 dose) à l'âge de 24 mois était de 87 % ;
- à ce jour en France, en cas de recommandation d'une vaccination généralisée contre la varicelle à partir de l'âge de 12 mois, le taux de couverture vaccinale avec un vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle n'atteindrait que très difficilement celui des Etats-Unis (90 %) : l'adhésion des médecins prescripteurs et des familles pour ajouter un vaccin contre une maladie réputée le plus souvent bénigne chez l'enfant, est en effet incertaine. Cette crainte est étayée par une étude d'intention réalisée auprès de 3 158 médecins abonnés à Infovac-France et 531 médecins du réseau Grog, selon laquelle 62 % des omnipraticiens et 76 % des pédiatres recommanderaient le vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle alors qu'ils sont 91 % à déclarer vacciner systématiquement les nourrissons avec le vaccin triple rougeole-rubéole-oreillons¹² ;
- à l'inverse, selon la même étude, en l'absence de recommandation d'une vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à l'âge de 12 mois, 24 % des omnipraticiens et 38 % des pédiatres recommanderaient le vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle¹² ;

¹² D. Lévy-Bruhl, F. de La Rocque, J.-L. Bensoussan, C. Weil-Olivier, Y. Kudjawu, I. Grog, A. Mosnier, I. Bonmarin (1), F. Vié le Sage, D. Floret, R. Cohen. Enquête sur les perceptions des pédiatres et des généralistes français vis-à-vis de la vaccination contre la varicelle des nourrissons. Médecine et enfance ; février 2007 : 101-106.

- de ce fait, que la vaccination chez le nourrisson soit recommandée ou non, le risque est, à terme, d'observer une augmentation du nombre de cas chez les adolescents et les adultes ;

Considérant enfin, dans l'hypothèse d'une vaccination des adolescents et des adultes, que :

- d'après les données du réseau Sentinelles⁹, 8,3 % des cas de varicelle sont survenus chez les sujets âgés de 15 ans ou plus entre 1991 et 1998 et le taux de complications dans cette tranche d'âge est le double de celui observé chez les moins de 15 ans (respectivement 6 % et 3 %). Par ailleurs, sur les 3 500 hospitalisations liées ou associées à la varicelle et recueillies chaque année entre 1997 et 2002 par le PMSI, 25 % concernent des sujets de plus de 16 ans et sur les 428 décès liés à la varicelle et enregistrés par le CépiDC entre 1979 et 2000, 61 % concernent des sujets âgés de 15 ans et plus. Ces données confirment l'augmentation de la sévérité de la varicelle avec l'âge de survenue de la maladie ;

- dans cette population, la notion d'antécédent clinique de varicelle est valide ainsi que cela est confirmé par plusieurs études séro-épidémiologiques dans lesquelles sa valeur prédictive positive varie entre 90 et 99 % selon les auteurs^{13,14}, la valeur prédictive négative étant quant à elle faible (10,3 % chez l'adulte¹⁴, probablement meilleure chez l'adolescent) ;

- l'impact épidémiologique et le coût de la vaccination des adolescents et adultes sans antécédents de varicelle ou dont l'histoire est douteuse sont peu différents, selon que la vaccination est précédée ou non d'une confirmation sérologique du statut immunitaire vis-à-vis de la varicelle.

LE HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE :

➤ **ne recommande pas à ce jour, dans une perspective de santé publique, la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois.**

○ C'est pourquoi il déconseille le remplacement du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons par le quadrivalent rougeole-rubéole-oreillons-varicelle ;

➤ **précise les recommandations de vaccination contre la varicelle, avec un schéma à deux doses :**

○ **en rappelant les recommandations spécifiques préalablement émises dans son avis du 19 mars 2004** (cf. extrait en annexe) ;

○ **en recommandant de plus la vaccination contre la varicelle :**

- des adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas ;

- des femmes en âge de procréer, notamment de celles qui ont un projet de grossesse, et n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ; 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 ;

- des femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse, sous couvert d'une contraception efficace ;

¹³ Saadatian-Elahi M, Mekki Y, Del Signore C, Lina B, Derrough T, Caulin E, Thierry J, Vanhems P. Séroprévalence de la varicelle chez les femmes enceintes dans le Rhône, France. BEH 2006 ; 39 : 294-296.

¹⁴ F. Reignier, L. Romano, N. Thiry, P. Beutels, P. Vandamme, C. Fau, C. Gaspard, V. Mamoux, A. Zanetti, D. Floret. Séroprévalence de l'immunité au virus de la varicelle et du zona chez le personnel de crèche et de halte-garderie à Lyon (France). Médecine et maladies infectieuses ; 2005, vol. 35, n°4, 192-196.

Le Haut Conseil de la santé publique souhaite que soient poursuivies la surveillance étroite de l'épidémiologie de la varicelle et du zona en France, ainsi que les études d'adhésion au vaccin contre la varicelle auprès des professionnels de santé et des familles concernées ;

Le Haut Conseil de la santé publique reconsidérera ses recommandations trois ans après la mise sur le marché d'un vaccin quadrivalent ou devant tout fait nouveau, concernant notamment le taux de couverture vaccinale atteint, l'évolution de l'épidémiologie de la varicelle en France, les enquêtes d'adhésion auprès des médecins et des familles, ainsi que les données américaines qui permettront d'apprécier l'impact épidémiologique de la vaccination du nourrisson selon un schéma vaccinal à deux doses ainsi que d'affiner les estimations concernant la durée de la protection conférée.

Annexe

RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE
Section des maladies transmissibles
(extrait de l'avis du 19 mars 2004)

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France

- ne recommande pas la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois,
- rappelle que s'appliquent les contre-indications précisées dans le libellé de l'AMM des vaccins, et parmi elles, le CSHPF attire l'attention sur la grossesse : toute vaccination contre la varicelle chez une jeune femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse,
- recommande la vaccination post-exposition dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient avec éruption chez les adultes (à partir de l'âge de 18 ans) immunocompétents sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse), le contrôle de la négativité de la sérologie étant facultatif,
- recommande pour les professionnels de santé :
 - la vaccination à l'entrée en première année des études médicales et paramédicales aux étudiants sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative,
 - qu'un rattrapage soit effectué auprès de l'ensemble du personnel de santé sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, à l'embauche ou à défaut déjà en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, gynéco-obstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladies infectieuses), les sujets vaccinés étant informés de la nécessité d'une éviction de 10 jours en cas de rash généralisé,
- recommande la vaccination contre la varicelle pour tout professionnel en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment) sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative,
- recommande la vaccination contre la varicelle pour toute personne sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées. Les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours,
- recommande la vaccination contre la varicelle dans les six mois précédant une greffe d'organe solide chez les enfants candidats receveurs sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, avec deux doses à un mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe [...].

CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE SANS SUPPRESSION NI AJOUT

6 ANNEXES

6.1 VACCIN QUADRIVALENT PROQUAD®

Proquad (Sanofi Pasteur MSD), vaccin quadrivalent rougeole-oreillons-rubéole-varicelle a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour la formulation à conserver au congélateur (-15°C) le 6 avril 2006 et pour la formulation réfrigérée (+2°C et +8°C) le 12 Septembre 2006.

Principe actif :

Virus vivant atténué de la rougeole¹ (souche Edmonston Enders -3.00 log₁₀ DICC₅₀^{*})

Virus vivant atténué des oreillons¹ (souche Jeril Lynn - 4.30 log₁₀ DICC₅₀^{*})

Virus vivant atténué de la rubéole² (souche Wistar RA 27/3 -3.00 log₁₀ DICC₅₀^{*})

Virus vivant atténué de la varicelle³ (souche Oka/Merck- 3.99 log₁₀ PFU^{**})

1 Produit sur cellules d'embryon de poulet

2 Produit sur fibroblastes diploïdes humains pulmonaires (WI-38)

3 Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)

*dose infectant 50% des cultures cellulaires

** unités formant plages

Indication :

Le vaccin est indiqué chez les sujets à partir de 12 mois pour la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle.

Posologie

Les sujets à partir de 12 mois doivent recevoir deux doses de Proquad® ou une seule dose de Proquad® suivie d'une deuxième dose de vaccin varicelle monovalent pour une protection optimale contre la varicelle (voir rubrique 5.1). Un intervalle d'au moins un mois doit être respecté entre la première et la deuxième dose d'un vaccin vivant atténué. Il est préférable que la deuxième dose soit administrée dans les 3 mois suivant la première dose.

Note : les recommandations officielles applicables concernant l'intervalle entre les doses et le besoin d'une ou deux doses de vaccin contenant les valences rougeole, oreillons et rubéole ou la valence varicelle peuvent varier.

Proquad® peut être utilisé comme deuxième dose chez les sujets à partir de 12 mois qui ont préalablement reçu un vaccin rougeole, oreillons, rubéole et un vaccin varicelle.

Voie d'administration : voie sous-cutanée.

Durée de conservation

18 mois.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité a été démontrée pendant 30 minutes entre 20°C et 25°C.

A l'appui de la demande d'AMM pour la formulation congelée,

4 études cliniques d'immunogénicité et de tolérance chez 5833 enfants âgés de 12 à 23 mois, ayant reçu Proquad®

Trois études étaient en double aveugle (partiellement), randomisée, multicentrique:

- étude 009 dont l'objectif principal de cette étude était de montrer qu'une ou 2 doses du vaccin Proquad® administrées à 90 jours d'intervalle induisaient une réponse en anticorps anti-varicelle similaire à celle induite par une dose des vaccins MMRII et Varivax® administrés en 2 sites d'injection séparés
- étude 011 dont l'objectif principal était la sélection d'une dose de la composante varicelle du vaccin Proquad® par rapport à un groupe contrôle recevant les vaccins MMRII et Varivax® en 2 sites d'injection séparés. Trois doses ont été évaluées : 3.48 log₁₀ PFU/0.5 ml dose, 3.97 log₁₀ PFU/0.5 ml dose et 4.25 log₁₀ PFU/0.5 ml administrées à J0 et J90 ; le 4^{ème} groupe recevait les vaccins MMRII et Varivax® à J0
- étude 012: étude de consistance de lots ; les doses de la composante varicelle du vaccin Proquad® variaient selon les lots (4.40, 4.61, et 4.73 log₁₀ PFU/dose); le 4^{ème} groupe recevait les vaccins MMRII et Varivax® en 2 sites d'injection séparés.

Une étude (013) en ouvert, randomisée, multicentrique chez des enfants âgés de 12 à 15 mois d'administration concomitante avec un vaccin combiné diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (Tripedia) + un vaccin combiné Haemophilus b conjugué-hépatite B (Comvax) en des sites d'injection séparés.

Une étude (014) en double aveugle, randomisée, multicentrique chez des enfants âgés de 4 à 6 ans ayant reçu le vaccin varicelle et le vaccin rougeole-oreillons-rubéole au moins un mois avant l'inclusion dans l'étude.

Les taux attendus étaient pour la rougeole : ≥ 270.5 mIU/ml (études 009, 011) et ≥ 120 mIU/ml (études 012, 013, 014), pour les Oreillons : titre en anticorps > seuil de densité optique (études 009, 011), ≥ 10 U/ml (études 012, 013, 014), pour la rubéole ≥ 10 IU/ml après vaccination

Les titres en anticorps anti-varicelle ont été évalués par un test ELISA non commercialisé (gpELISA). Le critère d'évaluation était le pourcentage de sujets ayant un titre ≥ 5 unités GP Elisa après vaccination.

Au plan statistique, le but de ces études était d'étudier la non infériorité d'immunogénicité (taux de réponse / moyenne géométriques des titres) du vaccin Proquad® par rapport aux vaccins MMRII et Varivax® administrés en 2 sites. Les bornes de non infériorité utilisées ont été de 5-10% pour les valences rougeole, rubéole et oreillons et de 10-15% pour la valence varicelle.

À l'appui de la demande d'AMM pour la formulation réfrigérée, le laboratoire a soumis une étude clinique (016) multicentrique, randomisée en double insu, comparant la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de vaccin formulation réfrigérée versus formulation congelée chez 1541 enfants âgés de 12 à 23 mois.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer que le vaccin réfrigéré induit une réponse immune similaire à celle induite par la formulation congelée vis-à-vis de chaque antigène, sur le taux de répondeurs et la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps.

Au plan statistique, l'objectif était de démontrer la non-infériorité de la forme réfrigérée par rapport à la forme congelée :

- sur les taux de répondeurs avec une borne de non infériorité fixée à 5 % pour les valences rougeole, rubéole et oreillons, et à 10 % pour la valence varicelle ;
- sur la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) avec une borne de non-infériorité fixée à 1,5 pour le rapport des MGT.

La définition des répondeurs dépendait de la valence considérée :

- rougeole : sujets avec taux initial d'anticorps < 255 mUI/ml qui atteignent un taux > 255 mUI/ml
- oreillons : sujets avec taux initial d'anticorps < 10 U ELISA qui atteignent un taux ≥ 10 U ELISA

- rubéole : sujets avec un taux initial d'anticorps < 10 U ELISA qui atteignent un taux \geq 10 U ELISA
- varicelle : sujets avec un taux initial d'anticorps < 1,25 U gp ELISA qui atteignent un taux \geq 5 U gp ELISA.

L'étude visait également à démontrer que la forme réfrigérée induit des taux acceptables de réponses en anticorps vis-à-vis de chaque antigène. Pour que les taux de réponse soient considérés comme acceptables, il était nécessaire que la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % soit > 90% pour la rougeole, les oreillons, la rubéole, et > 76% pour la varicelle.

Immunogénicité

Formulation congelée

Réponse en anticorps en fonction de la dose de la composante varicelle (étude 011) :

Après administration d'une dose, seule le dosage 4,25 log₁₀ PFU/dose a induit une réponse en anticorps équivalente à l'administration simultanée de MMR II + Varivax® (88,6% contre 93,2% de sujets ayant un taux d'anticorps \geq 5 gp ELISA). Après administration de 2 doses, les 3 dosages ont induit une réponse en anticorps équivalente à l'administration simultanée de MMR II + Varivax®.

Réponses en anticorps pour chacune des 4 valences

Varicelle : La réponse obtenue avec la formulation 3,97 log₁₀ PFU/dose était significativement inférieure à celle obtenue avec Varivax® (80.8% vs 93.2%). L'administration 90 jours plus tard d'une seconde dose permet d'obtenir des taux d'anticorps comparables à celle de Varivax®. Cette seconde dose produit un effet booster (moyenne géométrique des titres x 4).

Rougeole, rubéole oreillons :

Chez les enfants âgés de 12-23 mois, les différentes études montrent que la composante varicelle n'interfère pas avec la réponse en anticorps rougeole, rubéole et oreillons. Quelle que soit la charge en antigène varicelle, il n'existe pas de différence significative sur la réponse en anticorps des autres composants. L'administration d'une seconde dose a un impact marginal sur la séroconversion et la réponse en anticorps, ce qui prouve que, contrairement à la varicelle, cette seconde dose agit comme un rattrapage et non comme un rappel.

Effet d'une seconde dose à 4- 6 ans (étude 014)

L'administration d'une dose de Proquad® chez des enfants ayant reçu une dose de MMR II et de Varivax® a entraîné une réponse de 98,9% pour varicelle, 99,5% pour oreillons et 100% pour rougeole et rubéole.

Persistance des anticorps (étude 012)

Un an après la vaccination, plus de 96% des sujets qui avaient séroconverti gardaient des taux protecteurs d'anticorps. Les résultats sont comparables à ceux observés chez les enfants vaccinés par MMR II + Varivax®.

Administration concomitante d'autres vaccins

L'étude 013 a montré que la réponse en anticorps était diminuée pour les valences coqueluche et hépatite B.

Formulation réfrigérée

1542 enfants ont été randomisés 1020 dans le bras vaccin réfrigéré, 522 dans le bras vaccin congelé L'analyse en *per protocole* porte sur 1006 enfants dans le bras vaccin réfrigéré et 513 dans le bras vaccin réfrigéré.

La réponse en anticorps est la suivante :

Valence	Vaccin réfrigéré N=1006	Vaccin congelé N=513
Rougeole GMT	99,1% (98,2- 99,6) 2415,7 (2298,2- 2539,1)	98,5 (96,8- 99,4) 2399,3 (2230,3- 2581,1)
Oreillons GMT	97,7% (96,5- 98,6) 118,8 (111,8- 126,3)	98,0% (96,2- 99,1) 116,3 (106,7- 126,8)
Rubéole GMT	99,6% (98,9- 99,6) 97,2 (92,4- 102,3)	99,6% (98,5- 99,6) 93,6 (86,6- 101,1)
Varicelle GMT	90,1% (87,9- 92,0) 12,2 (11,6- 12,9)	88,8% (85,5- 91,7) 11,8 (11,0- 12,8)

La réponse en anticorps entre les 2 formulations est comparable.

Statistical Analysis of Non-Inferiority in Antibody Response Rates and GMTs to Measles, Mumps, Rubella, and VZV, at 6 Weeks Postvaccination for Subjects Initially Seronegative to Measles, Mumps, or Rubella, or With a VZV Antibody Titer <1.25 gpELISA Units/mL at Baseline (Per-Protocol Analysis)

Assay	Parameter	ProQuad (Refrigerator-Stable) (N=1006)		ProQuad (N=513)		Difference (Percentage Points) ^{†,‡} / Fold-Difference ^{†,§} (95% CI)	Similarity Conclusion
		n	Estimated Response [†]	n	Estimated Response [†]		
Measles	% ≥255 mIU/mL GMT	879	99.1% 2412.2	452	98.5% 2409.3	0.6 (-0.5, 2.3) 1.0 (0.9, 1.1)	Similar Similar
Mumps	% ≥10 Ab Units GMT	883	97.7% 118.7	447	98.0% 116.8	-0.3 (-1.8, 1.6) 1.0 (0.9, 1.1)	Similar Similar
Rubella	% ≥10 IU/mL GMT	908	99.6% 97.1	464	99.6% 93.5	-0.0 (-0.8, 1.2) 1.0 (1.0, 1.1)	Similar Similar
Varicella	% ≥5 gpELISA Units/mL GMT	839	90.1% 12.3	430	88.8% 11.8	1.3 (-2.2, 5.1) 1.0 (0.9, 1.1)	Similar Similar

[†] Estimated responses and their difference/fold-difference were based on a statistical analysis model adjusting for study centers.
[‡] [ProQuad™ (Refrigerator-Stable) - ProQuad™].
[§] [ProQuad™ (Refrigerator-Stable)/ ProQuad™].
^{||} The conclusion of non-inferiority (similarity) is based on the lower bound of the 2-sided 95% CI on difference excluding a decrease equal to or more than the prespecified criterion (5.0 percentage points for measles, mumps, and rubella or 10.0 percentage points for VZV) or on fold-difference, excluding a decrease of 1.5 fold or more. This indicates that the difference or fold difference is statistically significantly less than the prespecified clinically relevant decrease of 5.0 or 10.0 percentage points in proportions or 1.5-fold on fold difference at 1-sided α=0.025. The associated p-values for the 8 comparisons are <0.001. (A p-value ≤0.025 implies that the both treatment groups are similar with respect to corresponding parameter.)
N = Number of subjects vaccinated in each treatment group.
n = Number of subjects with measles antibody titers <255 mIU/mL, mumps antibody titers <10 ELISA Ab Units, rubella antibody titers <10 IU/mL, or VZV antibody titers <1.25 gpELISA units/mL at baseline and with postvaccination serology contributing to the per-protocol analysis.
ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay.
gpELISA = Glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay.
CI = Confidence interval; VZV = Varicella-zoster virus.

Tolérance

Formulation congelée

L'évaluation a porté sur 8670 sujets âgés de 12 mois à 6 ans dont 6232 ont reçu Proquad®. Parmi ces derniers 5446 ont reçu une formulation contenant au moins 3.97 log₁₀PFU/dose.

Tolérance après administration d'une dose

Globalement, les réactions locales ont été moins fréquemment observées après administration de Proquad® qu'après celle des vaccins MMR II + Varivax® (31,3% vs 34,6%).

Les rashes au point d'injection ont été plus fréquemment observés après administration de Proquad® (2,4%) qu'après celle de MMR II (0,5%) et Varivax® (1,4%). L'érythème au point d'injection est observé dans 14,5% avec Proquad® vs 12,4% avec Varivax®.

Globalement, les réactions systémiques ont été plus fréquemment observées après administration de Proquad® qu'après celle de MMR II + Varivax® (76,1% vs 72,3%), ainsi que fièvre (37,2% vs 31,5%), fièvre élevée > 40°C (5,8% vs 4,7%), infections respiratoires hautes (23,5% vs 20,7%), éruptions morbilliformes (3,2% vs 2,2%).

Concernant les rashes morbilliformes, il a été montré que l'incidence était corrélée avec la moyenne géométrique des titres des anticorps rougeole et que la réponse en anticorps augmentait avec la charge virale varicelle. Ainsi, l'augmentation de la charge virale varicelle potentialise la réponse en anticorps rougeole, ce qui augmente l'incidence des éruptions morbilliformes.

Il n'y a pas de différence entre Proquad® et MMR II + Varivax® pour ce qui concerne les rashes varicelleux.

Tolérance de la seconde dose

Chez l'enfant de 12- 23 mois, globalement les réactions sont un peu moins fréquentes: réactions locales (22% contre 16,1%), réactions systémiques : fièvre 37,1% vs 26,3%, rash morbilliformes 4,8% vs 0,7%.

Chez les enfants de 4- 6 ans, la fréquence globale des effets indésirables est similaire entre les groupes. Seuls les érythèmes au point d'injection sont plus fréquents avec Proquad® (24.4% vs 15.6%). Le taux des réactions systémiques est comparable entre les 2 groupes, et moins élevé que celui des enfants de 12-23 mois.

Effets adverses graves et décès

Un décès est survenu (laryngite et asthme compliqué d'arrêt cardiaque) dans le groupe 12- 23 mois, décès considéré comme sans relation avec le vaccin.

Soixante quatre effets adverses sérieux ont été rapportés dont 7 attribués au vaccin (fièvre, convulsion fébrile, toux, bronchiolite). Tous ont évolué favorablement.

Formulation réfrigérée

La tolérance des 2 vaccins est comparable

40.2 % des enfants ont rapporté des réactions locales dans les 42 jours suivant l'administration du vaccin réfrigéré vs 40.8% suivant celle du vaccin congelé.

Les réactions locales les plus fréquemment rapportées dans les 5 jours suivant l'injection dans les 2 groupes (vaccin réfrigéré vs vaccin congelé) étaient les douleurs (29.6% vs 30.4%), l'érythème (17.8% vs 18.0%).

79.2 % des enfants ont rapporté des réactions systémiques dans les 42 jours suivant l'administration du vaccin réfrigéré vs 80.0% suivant celle du vaccin congelé.

Les réactions générales les plus fréquemment rapportées dans les 2 groupes (vaccin réfrigéré vs vaccin congelé) étaient : fièvre (17.1% vs 17.2%), infections respiratoires hautes (19.9% vs 20.8%), rhinopharyngite (14.1% vs 15.8%), otite moyenne (15.0% vs 15.2%), diarrhées (11.2% vs 9.2%)

4.9 % des enfants ayant reçu le vaccin réfrigéré ont rapporté des éruptions morbilliformes vs 6.4% dans le groupe ayant reçu le vaccin congelé, les plus souvent 6 à 13 jours après la vaccination (respectivement chez 3.7% et 5.4% des enfants).

Aucun décès n'a été rapporté.

Dix sujets ont rapporté un événement indésirable grave dans les 42 jours suivant la vaccination (chez 7 sujets ayant reçu le vaccin réfrigéré et 3 ayant reçu le vaccin congelé) Aucun n'a été considéré comme lié aux vaccins.

Etudes en cours

Etudes d'administration concomitante avec Prevenar®, Vaccin hépatite A (VAQTA), étude comparative d'administration intramusculaire vs sous-cutanée : date de soumission des rapports prévue en septembre 2008

Abaissement de l'âge d'indication : date de soumission de la demande : juin 2009

Modélisation de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona

Isabelle Bonmarin, Patricia Santa-Olalla, Pascale Bernillon, Daniel Levy-Bruhl

Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire

INTRODUCTION

La varicelle est une maladie infantile fréquente et très contagieuse. Elle traduit la primo-infection par le virus varicelle-zona. Dans plus de 90 % des cas, elle survient chez l'enfant avant 10 ans. Elle se transmet par contact direct, par voie aérienne essentiellement à partir des sécrétions respiratoires des cas de varicelle ou du liquide vésiculaire des cas de varicelle et de zona. Bénigne le plus souvent chez l'enfant bien portant, elle peut être très sévère chez l'adulte non immunisé, l'immunodéprimé et le nouveau-né. Le zona correspond à une réactivation du virus de la varicelle latent dans les ganglions nerveux périphériques.

La vaccination contre la varicelle existe depuis les années 70. Elle a été introduite dans le calendrier vaccinal du nourrisson dans plusieurs pays, notamment aux Etats-Unis depuis 1995. Depuis 2003, deux nouveaux vaccins vivants atténués ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché en France. Dans son avis du 19 mars 2004, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France s'était prononcé en défaveur de la vaccination généralisée des nourrissons mais avait souhaité que cet avis soit réévalué lorsque des vaccins combinant dans un seul produit la valence varicelle avec les valences rougeole-rubéole-oreillons seraient disponibles.

La disponibilité prochaine de tels vaccins a conduit l'InVS à étudier l'impact de la vaccination des jeunes enfants sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona à travers un modèle mathématique. Cette vaccination devrait conduire, si la couverture vaccinale est suffisamment élevée, à une diminution très importante de l'incidence de la maladie. Cependant, des effets indirects défavorables, liés à l'immunité de groupe et susceptibles d'altérer de manière importante la balance bénéfiques/risques, sont également attendus. Il s'agit d'une part d'un déplacement de l'âge de la maladie vers des tranches d'âge où elle est plus sévère, d'autre part d'une augmentation transitoire de l'incidence du zona. Ces deux phénomènes sont la conséquence de la réduction de la circulation du virus varicelle-zona induite par la vaccination. Dans le premier cas, les sujets non vaccinés ou ayant perdu leur protection vaccinale et réceptifs à l'infection vont grandir dans un environnement dans lequel le risque de rencontrer un cas de varicelle susceptible de les contaminer est faible. Cependant, si la couverture vaccinale n'est pas suffisamment élevée pour permettre l'élimination de la maladie, cette faible circulation virale persistante aura comme conséquence que ce contact contaminant finira par se faire, mais le plus souvent à un âge tardif. Or la fréquence des complications et la létalité de la varicelle augmentent avec l'âge (si on exclut les varicelles de la première année de vie). L'incidence de la varicelle pourrait donc augmenter chez l'adulte, occasionnant de plus des formes en moyenne plus sévères. Le second phénomène est lié à l'hypothèse, étayée par plusieurs études, que les contacts avec des cas de varicelle auraient un effet protecteur contre le zona. Le mécanisme en serait la réponse immunitaire anamnésique induite par de tels contacts qui préviendrait la réactivation endogène du virus. La réduction très importante de la circulation virale par la vaccination réduirait la probabilité de survenue de cette réactivation, favorisant la survenue du zona chez les sujets ayant des antécédents de varicelle.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Plusieurs équipes ont modélisé l'impact d'une vaccination contre la varicelle sur l'épidémiologie de la maladie.

Hormis le modèle stochastique de Ferguson (1), les trois autres modèles sont de type déterministique, structurés sur l'âge. Ils analysent tous l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona à l'exception du modèle d'Halloran (2) qui n'étudie pas l'effet de la vaccination sur le zona.

Les principales particularités des modèles sont les suivantes :

- Garnett et Grenfell, en 1992, (3) prennent en compte la réactivation du virus varicelleux quiescent, naturel ou vaccinal, à l'origine du zona et l'inhibition de cette réactivation par des contacts répétés avec un virus varicelleux. Ils n'ont étudié que la vaccination des enfants de 1 an. Ce modèle ne prend pas en compte les échecs vaccinaux secondaires.
- Halloran et al. en 1994 (2) considèrent que parmi les vaccinés, certains, en dehors des échecs vaccinaux primaires, ne seraient que partiellement protégés, leur susceptibilité, leur contagiosité et leur risque de complications restant moindre que ceux observés chez les non vaccinés. La stratégie vaccinale étudiée était les enfants à 1 an avec ou sans rattrapage à 12 ans.
- Ferguson (1) étudie l'effet du zona sur l'épidémiologie de la varicelle, une partie des cas de varicelle étant issue d'un contact avec un zona.
- Brisson et al (1;4-9) reprennent les hypothèses ci-dessus et considèrent en plus que parmi les sujets vaccinés une partie deviendra totalement protégée suite à des contacts avec des cas de varicelle sans pour autant faire la maladie. L'autre partie pourra perdre au cours du temps sa protection et éventuellement faire la maladie. Les stratégies vaccinales étudiées associent la vaccination de routine des nourrissons, celle des enfants de 12 ans et des stratégies de rattrapage. En plus du nombre de cas, Brisson et al. ont étudié l'impact sur l'hospitalisation.

Ces modèles montrent qu'une vaccination des jeunes enfants avec une couverture élevée entraînerait une baisse du nombre de cas suivie après environ 5 ans d'une première hausse relative de l'incidence correspondant à la fin de la période « lune de miel ». Après plusieurs années d'oscillations de ce type, l'équilibre serait atteint. La mise en œuvre d'un rattrapage vaccinal initial des cohortes plus âgées serait susceptible de réduire le nombre et l'intensité de ces pics. A l'équilibre, le nombre final de cas serait d'autant plus inférieur à celui observé en période pré-vaccinale que la couverture vaccinale serait élevée. Dans le même temps, un déplacement de l'âge se ferait, d'autant plus prononcé que la couverture vaccinale est élevée et que la protection conférée par le vaccin est bonne. Les travaux de Brisson, les plus récents, permettent de conclure qu'à l'équilibre le nombre total de cas et de cas sévères devraient être inférieurs à ceux observés avant la vaccination, quel que soit le niveau de couverture vaccinale atteint. Mais une couverture vaccinale d'au moins 80% serait nécessaire pour éviter une augmentation de l'incidence des formes sévères chez l'adulte.

Le modèle de Garnett montre que la baisse globale du nombre de cas de varicelle une fois l'équilibre atteint peut s'accompagner d'une augmentation du nombre de cas de zona si les sujets vaccinés développent le zona ou si la baisse de circulation du virus s'accompagne d'une baisse de rappel de l'immunité des porteurs du virus. De même, en partant de cette dernière hypothèse et en considérant que les sujets vaccinés ne font pas de zona, le modèle de Brisson montre une augmentation transitoire du nombre de cas de zona, pendant 15 à 40 ans, d'autant plus prononcée que le programme vaccinal est efficace et que la période de protection contre le zona après un contact avec le virus est longue. Dans le scénario le plus pessimiste envisagé, cette augmentation pourrait être au pic de 30 %. Ces mêmes travaux de Brisson permettent de conclure que le nombre

global de journées d'hospitalisation liées à la varicelle ou au zona, prenant en compte les effets opposés de la vaccination (réduction très importante de l'incidence de la varicelle chez l'enfant, augmentation chez l'adulte de l'incidence de la varicelle et du zona), pourrait être supérieur pendant plusieurs décennies à son niveau pré-vaccinal. Une fois que les cohortes de sujets adultes infectées par le virus varicelle auront été remplacées par des cohortes de sujets vaccinés dans l'enfance, l'incidence du zona diminuera au dessous de son niveau pré-vaccinal.

Les stratégies vaccinales ciblées sur les populations susceptibles d'adultes et d'adolescents n'auraient pas d'impact sur la circulation du virus. Il n'y aurait donc pas de déplacement de l'âge des cas de varicelle, ni d'augmentation transitoire du zona. Associée à la vaccination des nourrissons, elle permettrait de rallonger la « lune de miel » ou de réduire l'ampleur des épidémies survenant après (7).

	Modèle	Mesures	Stratégies vaccinales	Résultats principaux
Garnett 1992	Déterministique	Incidence de la varicelle et du zona	-12 mois	- Baisse du nombre de cas de varicelle - Augmentation de l'incidence du zona si virus vaccinal peut se réactiver et/ou si baisse des rappels naturels pour renforcer la protection contre le zona
Halloran, 1994	Déterministique non linéaire, structuré par âge	Incidence et hospitalisation de la varicelle	-12 mois -12 mois+12 ans	- Baisse du nombre de cas de varicelle - Baisse du nombre d'hospitalisations - Déplacement de l'âge
Ferguson 1996	Stochastique	Incidence et mortalité de la varicelle	- 12 mois	- Baisse du nombre de cas de varicelle - Déplacement de l'âge, sauf si la force d'infection liée au zona est élevée
Brisson, 2002, 2003	Déterministique (Realistic-Age-Structured)	Incidence et jours d'hospitalisations liés à la varicelle et du zona	-12 mois - 12 mois + rattrapage -12 ans	- Baisse du nombre de cas et des journées d'hospitalisation pour varicelle - Augmentation de l'incidence du zona à court et moyen terme avec baisse à long terme

MODELE FRANÇAIS

1. Objectifs

Les objectifs de ce travail étaient, dans le contexte épidémiologique français, de modéliser l'impact d'une vaccination des nourrissons selon différents niveaux de couverture vaccinale et en combinaison avec différentes options vaccinales additionnelles (campagne initiale de rattrapage des enfants de 2 à 10 ans, mise en œuvre simultanée d'une vaccination des préadolescents ou des adolescents). Les indicateurs d'impact retenus ont été le nombre de cas, d'hospitalisations et de décès, le nombre de varicelles congénitales et néonatales et le nombre de cas de zona. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour prendre en compte l'incertitude importante existant sur certains paramètres.

2. Méthodologie

Le modèle utilisé est celui développé par Brisson et al. Il s'agit d'un modèle dynamique compartimental de type déterministe.

Les valeurs des paramètres décrivant l'histoire de la maladie et reflétant l'efficacité du vaccin sont celles utilisés par Brisson *et al* (**Tableau 4**). Un schéma résumant la structure du modèle figure en annexe (**Figure 1 : structure du modèle**). L'immunité acquise après une varicelle est considérée permanente vis-à-vis de la varicelle mais temporaire vis-à-vis du zona. L'immunité anti-zona est relancée par un contact avec un cas de varicelle. L'immunité acquise après un zona est considérée définitive. Les sujets vaccinés peuvent ne pas répondre à la vaccination, être protégés temporairement par la vaccination (immunisés par la vaccination mais susceptibles de perdre cette protection au fil du temps) ou être partiellement protégés (bénéficiant de probabilités réduites d'être infectés et, en cas d'infection, de faire une forme sévère et de transmettre cette infection). Les sujets protégés temporairement deviennent immuns en cas de contact avec un cas de varicelle.

Les forces d'infection (probabilité pour un sujet réceptif d'être infecté par unité de temps en fonction de l'âge) ont été estimées pour la varicelle et pour le zona à partir des données du réseau Sentinelles de l'Inserm UMR-S 707. Les données utilisées concernant la varicelle portaient sur les années 1991-2004 et celles concernant le zona uniquement sur l'année 2005, année d'introduction de cette surveillance, à la demande de l'InVS, au sein des maladies suivies par le réseau Sentinelles. Les données issues ce réseau ont été corrigées pour prendre en compte les consultations auprès des spécialistes (essentiellement pédiatres pour la varicelle et dermatologues pour le zona) à partir de données obtenues auprès de la société IMS-Health pour la période 1999-2003. Elles ont également été corrigées pour prendre en compte les cas de varicelle et de zona ne donnant pas lieu à une consultation en médecine libérale. Les facteurs de correction utilisés ont été validés sur la base d'une étude de séroprévalence des anticorps anti-varicelle menée en France en population générale (10).

Les matrices de contact reflétant les probabilités de contacts contaminants entre les cas à la phase infectieuse et les sujets réceptifs (ou susceptibles), en fonction de l'âge de ces 2 catégories de sujets, ont été établies à partir d'une part des estimations de la force d'infection par âge avant la vaccination, d'autre part d'un choix a priori de la structure de cette matrice. Ce choix a été fait à partir des données de la littérature concernant les matrices utilisées dans les différents travaux de modélisation de la varicelle, et a pris en compte les spécificités socio-culturelles françaises dont on pouvait penser qu'elles influaient sur la structure de ces matrices (âge de mise en collectivité des enfants, nature des structures d'accueil collectif des enfants en fonction de l'âge, incluant les différents types d'établissements scolaires...). Les matrices retenues étaient composées de 7 groupes d'âge : 0-1 an, 2-3 ans, 4-10 ans, 11-15 ans, 16-23 ans, 24-45 ans et plus de 45 ans. Une représentation graphique des 2 matrices retenues est donnée en annexe (**Figure 2**). La matrice de référence a été choisie pour refléter l'importance des contacts dans les collectivités d'enfants, entre enfants scolarisés dans le même type d'établissements (école maternelle, école primaire, collège...) et donc appartenant au même groupe d'âge. Dans l'analyse de sensibilité, une structure différence a été utilisée, basée sur l'hypothèse de taux de contacts très proches chez les enfants de moins de 15 ans, quel que soit l'âge des cas et des sujets contacts.

Le nombre de cas de varicelle survenant pendant une grossesse a été estimé à partir des résultats fournis par le modèle pour les cas survenant chez l'adulte et des taux de fécondité des femmes par année d'âge entre 15 et 49 ans, rapportés à la période de 39 semaines de grossesse. Le nombre d'infections congénitales a été calculé à partir du risque estimé dans la littérature à 0,4 % pour une infection survenant durant les 12 premières semaines de grossesse et entre 1,2 % et 2,6 % pour une infection survenant entre 13 et 20 semaines de grossesse (11;12). Le nombre d'infections néonatales aboutissant à des formes graves a été estimé à partir des données de la littérature montrant un risque compris entre 17% et 30% si l'infection de la mère survient entre moins de 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement (11).

Les données de population proviennent des projections Omphale / Insee pour 2005.

Les stratégies vaccinales étudiées sont les suivantes :

- Vaccination des nourrissons dans la seconde année de vie
- Vaccination des nourrissons associée à une vaccination des adolescents susceptibles à 11 ans ou 18 ans. Cette dernière vaccination est proposée aux adolescents considérés comme non immuns, sur la base de l'histoire clinique, éventuellement après validation par un test sérologique.
- Vaccination des nourrissons et des adolescents associée à un rattrapage initial des enfants âgés de 2 à 10 ans la première année, selon une stratégie similaire à celle des adolescents.

Les couvertures vaccinales des nourrissons ont été de 30%, 60%, 80% et 90% des nourrissons susceptibles. Les couvertures vaccinales à 11 ans ou 18 ans ont été de 50% et 80% et celle du rattrapage des 2-10 ans de 30% ou 50% des enfants susceptibles à ces âges.

Dans le scénario de base, en référence aux travaux de modélisation menés à partir des données des essais cliniques ne comprenant qu'une dose de vaccin, l'efficacité vaccinale immédiate a été considérée à 94,3% et la perte de protection à 3,1% par an. Il a également été considéré que 3 % des sujets vaccinés n'étaient pas immunisés mais bénéficiaient d'une protection partielle réduisant leur susceptibilité à l'infection. Sur la base des données de la littérature, la durée de protection contre le zona conférée par un contact avec un cas de varicelle a été estimée à 20 ans (9) (**Tableau 4**).

Une estimation du nombre attendu de décès et d'hospitalisations liés à la varicelle a été effectuée en appliquant la létalité et le taux d'hospitalisation estimés en France (13) au nombre moyen annuel de cas de varicelle par année d'âge produit par le modèle sur les 100 premières années suivant la vaccination. Il a été considéré que les cas de varicelle survenant après vaccination ne conduisent ni à un décès, ni à une hospitalisation. Par manque de données fiables, l'étude sur les décès et les hospitalisations liés au zona n'a pas été faite.

Des analyses de sensibilité ont été faites pour mesurer l'impact sur le modèle d'un changement de matrice et de variations des paramètres vaccinaux. Les valeurs utilisées se rapprochent des valeurs connues ou estimées d'un schéma vaccinal à deux doses.

Pour chacune des stratégies, les résultats sont exprimés en nombre de cas de varicelle et de zona par groupe d'âge au moment de l'équilibre du modèle (50 ans après le début de la vaccination) et en nombre total de cas de varicelle et de zona par an du début de la vaccination jusqu'à la période d'équilibre.

3. Résultats

Validation du modèle

Les nombre de cas de varicelle et de zona avant la vaccination issus du modèle sont compatibles avec les données françaises disponibles, sachant que les varicelles vues par les pédiatres et les zones vues par les dermatologues ne sont pas pris en compte dans les données du réseau Sentinelles. L'estimation fournie par le modèle d'un nombre annuel moyen de 725 000 cas est proche de l'incidence attendue pour une maladie quasiment obligatoire en l'absence de vaccination et pour un effectif de 800 000 naissances annuelles. Les distributions par âge sont comparables entre les deux sources et la légère différence observée (95 % des cas avant 10 ans dans le modèle versus 90 %

pour le réseau Sentinelles) pourrait refléter l'absence de pédiatres dans le réseau Sentinelles qui a tendance à sous-estimer la part des cas pédiatriques dans cette source.

L'incidence du zona prédite paraît un peu supérieure à celle estimée par le réseau Sentinelles mais ces dernières données ont été obtenues la première année d'introduction de cette surveillance ce qui peut avoir conduit à une sous-déclaration initiale. La proportion de cas de zona vus chez les 25-44 ans paraît plus importante dans le modèle que dans les estimations du réseau Sentinelles, au détriment des plus de 75 ans.

Tableau 1 : nombre de cas de varicelle et de zona et distribution par âge – comparaison des données issues du modèle et de celles du réseau Sentinelles en 2005

Age	Varicelle		Age	Zona	
	Modèle	Réseau Sentinelles 2005		Modèle	Réseau Sentinelles 2005
0	8%	6%	0-24	13%	13%
1-4	61%	62%	25-34	11%	7%
5-9	26%	22%	35-44	14%	7%
10-14	3%	3%	45-54	17%	16%
15-19	1%	2%	55-64	13%	15%
20-59	2%	4%	65-74	18%	20%
60 et +	0%	1%	75 et +	14%	23%
Total	724 555	644 905	Total	266 744	230 046

Vaccination des nourrissons

Dans le scénario de base, le nombre de cas diminue dès l'année suivant la mise en place de la vaccination, puis oscille pendant plusieurs années avant d'atteindre un équilibre avec un nombre total de cas en dessous de celui observé sans vaccination (**Figure 3**). Le nombre annuel de cas de varicelle au moment de l'équilibre diminue d'autant plus que la couverture vaccinale augmente (**Figure 4**). Quel que soit le niveau de couverture, le nombre total de cas tous âges confondus, reste à tout moment, y compris lors des pics post « lune de miel », inférieur à celui observé avant vaccination. L'ampleur et la durée des oscillations (**Figure 3**) augmentent proportionnellement à la couverture vaccinale quand celle-ci passe de 30% à 80%. Le déplacement d'âge s'observe quelle que soit la couverture et est d'autant plus marqué que celle-ci augmente (**Figure 5**). L'impact de la vaccination est différent selon le groupe d'âge. Pour les 0-4 ans, plus la couverture augmente, plus le nombre de cas diminue. Pour les 5-10 ans, le nombre de cas diminue pour des couvertures vaccinales supérieures à 60 %. Pour les 11-24 ans, l'incidence varie très peu avec la couverture. Dans cette tranche d'âge, la diminution d'incidence chez les sujets vaccinés est compensée par l'augmentation d'incidence chez les sujets non vaccinés ayant grandi sans rencontrer un cas de varicelle. Chez les adultes de 25 ans et plus, le modèle prédit une augmentation du nombre de cas d'autant plus importante que la couverture est élevée, jusqu'à 80 % de couverture au moins. Pour une couverture vaccinale de 90%, le nombre de cas diminue par rapport à celui attendu pour une couverture de 80 % mais reste supérieur à celui observé avant la vaccination (**Figure 5**). La (**Figure 3**) montre que la majorité de ces cas sont des échecs secondaires de la vaccination.

Vaccination des nourrissons et des adolescents

Si à la vaccination des nourrissons, on associe une vaccination des adolescents de 11 ou 18 ans, l'impact sur le nombre total de cas est minime. Par contre, cette stratégie permet de réduire l'impact du déplacement de l'âge en diminuant le nombre de cas au-delà de 11 ou 18 ans (**Figure 6**). La baisse du nombre de cas au-delà de ces âges est d'autant plus importante que la couverture de la vaccination des adolescents susceptibles est élevée. Pour autant, particulièrement au-delà de 24 ans, le nombre de cas reste supérieur à celui observé sans vaccination, la majorité des cas étant liée aux échecs vaccinaux secondaires.

Vaccination des nourrissons et des adolescents et rattrapage des 2-10 ans

Quand la vaccination des nourrissons et des adolescents est associée à un rattrapage des 2-10 ans pendant un an, le nombre total de cas à l'équilibre reste peu modifié, l'atteinte de ce dernier nécessitant au moins une quinzaine d'année. Par contre, l'épidémiologie de la maladie est modifiée durant les premières années (**Figure 7**). Les réductions d'incidence initiales sont plus rapides et plus marquées. Pour une couverture des nourrissons de 30 %, une vaccination de 30% des susceptibles âgés de 2 à 10 ans durant la première année de disponibilité du vaccin et un rattrapage de 50 % des adolescents réceptifs de 11 ans ferait chuter dès la première année le nombre de cas de varicelle. Par contre, des épidémies de grande ampleur seraient à attendre les 10 années suivantes, avant que l'équilibre s'installe. Pour une couverture des nourrissons à 80%, l'addition d'une vaccination des adolescents change peu de chose sur la dynamique des épidémies. Par contre, le rattrapage la première année des enfants susceptibles entre 2 et 10 ans permet de réduire l'ampleur des épidémies et de rallonger la période inter épidémique et ce d'autant plus que la couverture du rattrapage est élevée.

Impact sur les infections congénitales et périnatales

Le modèle estime à 266 le nombre annuel de cas de varicelle pendant la grossesse avant vaccination. Selon la stratégie et la couverture vaccinales, ce nombre pourrait varier de 216 à 648 cas par an avec une moyenne à 435 et une médiane à 480. La stratégie générant le plus de cas est la vaccination isolée de 80% des nourrissons susceptibles et celle en générant le moins est la vaccination de 30% des nourrissons et une vaccination de 50% des jeunes de 18 ans. Le nombre d'infections congénitales dues à la varicelle et le nombre d'infections néonatales varient tous les deux de 1 à 2 par an sans vaccination selon les hypothèses faites pour estimer le taux d'infection. Selon la stratégie vaccinale appliquée, le nombre d'infections congénitales varierait de 1 à 4 et le nombre d'infections néonatales de 1 à 5 par an.

Tableau 2 : cas de varicelle pendant la grossesse et nombre d'infections congénitales et néonatales, sans vaccination et selon différentes stratégies vaccinales

	Cas pdt grossesse	Infection congénitale		Infection néonatale	
		Valeur basse	Valeur haute	Valeur basse	Valeur haute
Sans vaccination	266	1	2	1	2
Avec vaccination					
Nourrissons					
Adolescents					
Rattrapage des 2-10 ans					
30%	305	1	2	1	2
30% 11 ans à 50%	230	1	1	1	2
30% 11 ans à 50% 30%	282	1	2	1	2
30% 18 ans à 50%	216	1	1	1	2
60%	479	2	3	2	4
80%	648	2	4	3	5
80% 11 ans à 50%	540	2	3	2	4
80% 11 ans à 50% 30%	539	2	3	2	4
80% 18 ans à 50%	534	2	3	2	4
80% 18 ans à 50% 50%	536	2	3	2	4
90%	396	1	3	2	3

Impact sur les formes sévères

A l'équilibre, le nombre annuel d'hospitalisations pour varicelle est toujours moindre quand une vaccination est entreprise que pendant l'ère pré-vaccinale. Le nombre de décès, lui, est identique ou augmente très légèrement pour des couvertures vaccinales des nourrissons à 60% ou 80% avec respectivement à l'équilibre 24 et 25 décès annuels (24 avant vaccination).

Tableau 3 : nombre de décès et d'hospitalisation selon différentes couvertures vaccinales des nourrissons et le délai de mise en œuvre de la stratégie

Décès	Après le début de la vaccination				
	Couverture	0 an	25 ans	50 ans	75 ans
30%	24	19	21	23	22
60%	24	13	18	25	25
80%	24	9	13	24	24
90%	24	3	6	10	9

Hospitalisation	Après le début de la vaccination				
	Couverture	0 an	25 ans	50 ans	75 ans
30%	4102	3059	3116	3129	3127
60%	4102	1879	2139	2288	2210
80%	4102	1074	1152	1376	1366
90%	4102	283	437	445	398

Impact sur le zona

Dans le scénario de base avec une couverture vaccinale à 90%, le nombre annuel de cas de zona augmente dans les années suivant le début de la vaccination et atteint 20 ans après, un plateau qui est de l'ordre de 10% supérieur au nombre de cas annuel de zona sans vaccination. Puis, le nombre annuel de cas diminue progressivement chaque année pour atteindre un équilibre ; le nombre de cas représente alors environ 5% de celui observé sans vaccination. Quand les couvertures baissent,

l'ampleur de l'augmentation initiale diminue et le nombre de cas de zona observés lors de l'équilibre est plus élevé (**Figure 8**).

Analyse de sensibilité

Varicelle

Le modèle est sensible à la variation des paramètres vaccinaux, que ce soit l'efficacité vaccinale immédiate, le taux de perte d'immunité dans le temps ou la susceptibilité et la contagiosité des vaccinés par rapport aux non-vaccinés.

Il est important de garder à l'esprit que les analyses présentées ci-dessus ont utilisé comme valeurs des paramètres pour décrire l'efficacité du vaccin, les estimations dérivées des essais vaccinaux ayant reposé sur un schéma vaccinal à 1 dose. Il est très vraisemblable que l'efficacité procurée par un schéma comportant 2 doses pour chaque enfant sera plus élevée. Dans le scénario considéré comme optimum, les estimations d'efficacité retenues devraient être plus proches de celle conférée par un tel schéma.

Dans ce scénario et pour une couverture vaccinale des nourrissons de 90%, l'équilibre serait obtenu en moins de 5 ans avec la survenue d'une seule épidémie après la chute initiale de cas engendrée par le début de la vaccination.

Dans ce scénario, tous les résultats liés aux échecs vaccinaux secondaires sont affectés et la varicelle pourrait être éliminée avec une couverture vaccinale des nourrissons à 90%. Avec une couverture à 80% des nourrissons, le nombre de cas de varicelle baisse également... Il est inférieur jusqu'à 25 ans et comparable ensuite à celui attendu sans vaccination (**Figure 9**). Le nombre de décès baisse dans les mêmes proportions.

Le modèle est également très sensible à la distribution choisie des taux de contacts par groupe d'âge (**Figure 10**). Le (**Tableau 5**) montre que la matrice G conduit à des estimations du nombre annuel de cas de varicelle et de la distribution en fonction de l'âge des cas avant vaccination assez proches de celles de la matrice de référence. L'utilisation de cette matrice conduit à une incidence à l'équilibre légèrement inférieure mais avec une proportion de cas survenant chez les adultes supérieure. Pour une couverture vaccinale des nourrissons de 60 %, le nombre de cas attendus (et de décès) dans toutes les tranches d'âge au-delà de 15 ans serait supérieur à celui observé avant vaccination et à celui attendu pour ce même niveau de couverture avec la matrice utilisée dans l'analyse de base (**Figure 11**) Cependant, en utilisant la matrice G, le modèle prédit que pour une couverture des nourrissons à 90%, la varicelle serait éliminée.

Zona

Les résultats de l'épidémiologie du zona sont moins sensibles à la variation des paramètres vaccinaux ou aux changements de matrice que les résultats concernant la varicelle. L'augmentation dans les années suivant le début de la vaccination et la baisse qui suit cette augmentation sont cependant moins prononcées quand l'efficacité de la stratégie vaccinale est moins bonne.

L'augmentation transitoire des cas de zona suivant l'introduction de la vaccination est d'autant moins prononcée que la durée de protection induite par la varicelle contre le zona est courte.

4. Discussion

Le modèle montre qu'une vaccination des nourrissons entraînerait une baisse de l'incidence de la varicelle d'autant plus importante que la couverture vaccinale augmente. Elle s'accompagnerait également d'un déplacement de l'âge des cas par rapport à l'ère pré-vaccinale, avec un nombre de cas supérieur à celui observé sans vaccination chez l'adulte quel que soit le niveau de couverture vaccinale (entre 30 % et 90 %). Ce déplacement pourrait s'observer dès 11 ans pour des couvertures vaccinales de 60 % ou plus. Ce déplacement serait particulièrement marqué au-delà de 24 ans, proportionnel à la couverture vaccinale quand celle-ci passe de 30% à 80% et baisserait ensuite tout en étant encore prononcé pour une couverture à 90%. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature. Par contre, dans notre modèle, pour une couverture vaccinale de 90%, le nombre de cas de varicelle chez l'adulte est supérieur à celui observé avant vaccination, alors que pour ce même niveau de couverture, Brisson *et al* concluaient à un nombre de cas chez les adultes comparable à celui observé pendant l'ère pré-vaccinale. Cette différence de résultats est probablement liée au choix des matrices et aux estimations des forces d'infection.

L'association de la vaccination des adolescents à celle des nourrissons réduit partiellement l'impact du déplacement de l'âge. Quelle que soit la couverture vaccinale des nourrissons, les enfants de 11 ans sont majoritairement protégés contre la varicelle, soit par la maladie, soit par le vaccin. Par ailleurs, au-delà de 24 ans, selon la couverture vaccinale des nourrissons, 20% à 80% des cas sont liés à des échecs vaccinaux secondaires.

L'ajout d'un rattrapage des enfants entre 2 et 10 ans n'influe pas sur le nombre total de cas attendu au moment où l'équilibre est atteint mais change la dynamique de la maladie avant que l'équilibre s'installe. Il allonge la lune de miel et réduit l'ampleur des épidémies quand la couverture vaccinale des nourrissons est élevée. A contrario, il augmente l'ampleur des épidémies et retarde l'atteinte de l'équilibre quand la couverture vaccinale des nourrissons est faible.

Le déplacement de l'âge entraîne une augmentation des cas de varicelle au cours de la grossesse pour toutes les stratégies à l'exception de celle qui associe une vaccination de 30% des nourrissons à un rattrapage ou à une vaccination des adolescents. Les nombres d'infections congénitales et néonatales augmentent en conséquence mais restent très faibles. Le déplacement de l'âge n'entraîne pas d'augmentation au moment de l'équilibre du nombre global de décès si on retient l'hypothèse que les varicelles liées à un échec secondaire sont bénignes. Il ne génère pas davantage d'hospitalisations, l'augmentation des hospitalisations chez l'adulte étant compensée par la diminution du nombre de cas chez l'enfant. Les effets du déplacement de l'âge sont plus marqués pour des couvertures des nourrissons à 80%.

Le modèle est très sensible au choix des matrices. La matrice alternative testée dans l'analyse de sensibilité s'accompagne d'une aggravation de la situation pour des couvertures modérées avec une majoration des cas chez l'adulte. Pour une couverture à 90%, la maladie serait éliminée.

Le modèle est également très sensible à la perte de protection vaccinale. L'augmentation de l'incidence de la varicelle liée à des échecs vaccinaux secondaires a fait passer les Etats-Unis d'un schéma vaccinal comportant une dose de vaccin à un schéma en comportant deux. Il est vraisemblable que les résultats du scénario optimum pris en compte dans l'analyse de sensibilité se rapprochent plus de ce que sera l'efficacité du vaccin selon le schéma à 2 doses. Cependant, le recul est encore insuffisant pour estimer le taux de perte de protection vaccinale au fil du temps après deux doses de vaccin.

La vaccination des nourrissons s'accompagne à long terme d'une baisse du nombre de cas de zona. Cette baisse est précédée par une augmentation transitoire d'autant plus prononcée que la couverture vaccinale et l'efficacité de la stratégie sont élevées. L'augmentation de zona après la vaccination est moindre dans notre modèle que celle estimée par Brisson *et al*. Une explication possible tient au choix des matrices des contacts, même si le zona est globalement moins sensible que la varicelle à ces paramètres.

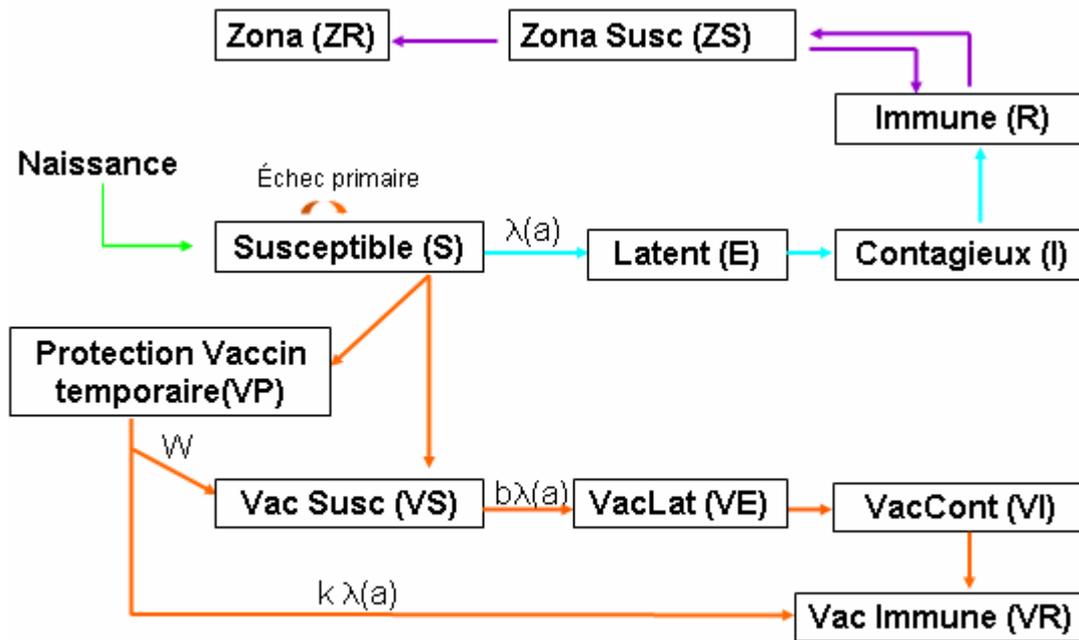
L'effet bénéfique de la vaccination sur la baisse de l'incidence des cas de varicelle est à contrebalancer avec le déplacement de l'âge des cas de varicelle et l'augmentation transitoire des cas de zona. Les conséquences en terme de santé publique du déplacement de l'âge sont difficiles à évaluer car très dépendantes du choix des matrices et du taux de perte de protection vaccinale choisis dans le modèle. Les données disponibles à ce jour ne permettent pas de réduire l'incertitude concernant ces paramètres mais le modèle pourra être adapté au fur et à mesure de la disponibilité de nouvelles données. Une meilleure anticipation du niveau de couverture vaccinale qui pourrait être atteint en cas d'intégration de la vaccination dans le calendrier vaccinal serait également utile pour préciser les risques liés aux deux effets indirects identifiés (déplacement de l'âge des cas et augmentation de l'incidence du zona) dont l'intensité est liée au niveau de couverture vaccinale atteint. Toutes ces données permettront de mieux évaluer la balance bénéfices/risques d'une vaccination en routine des nourrissons.

Annexe

Tableau 4 : principaux paramètres du modèle

Démographie		
Population	60 642 000 (projection Omphale pour 2005)	
Taux de naissance	800 000	
Taux de décès par âge		
0-49 ans	0	
50-79 ans	Augmentation constante du taux de décès par tranche de 5 ans	
80-85 ans	Augmentation constante du taux de décès par année d'âge et disparition de la cohorte à 86 ans	
Paramètres biologiques		
Force d'infection pour la varicelle par an		
0-1 ans	0,17241	
2-3 ans	0,35328	
4-10 ans	0,23569	
11-15 ans	0,07219	
16-23 ans	0,02794	
24-45 ans	0,01813	
45+ ans	0,01775	
Taux de réactivation pour le zona par an	<i>(données anglaises)</i>	
0-1 ans	3,1317	
2-4 ans	0,0021	
5-11 ans	0,0167	
12-18 ans	0,0108	
19-24 ans	0,0058	
25-44 ans	0,0081	
45-64 ans	0,0100	
65-74 ans	0,0201	
75-84 ans	0,0230	
Force d'infection pour la varicelle due au zona	0.1* prévalence du zona	
Varicelle		
Période de latence	14 jours	
Période de contagiosité	7 jours	
Durée de la protection contre le zona après une varicelle	20 ans	
Proportion de contact varicelleux pour réactiver l'immunité contre le zona	100%	
Vaccin	Scenario optimum	Base
Taux annuel de perte de protection vaccinale	2,1%	3,1%
% de sujets temporairement protégés par le vaccin	97%	93.4%
% d'échec vaccinal primaire	1%	4%
Ratio d'acquisition de la varicelle des sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés	50%	73%
% de sujets temporairement protégés par le vaccin devenant immuns suite à un contact avec la varicelle	100%	91%
Ratio de contagiosité de la varicelle des sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés	20%	50%

Figure 1 : structure du modèle



Brisson et al. (2000), d'après Halloran et al. (1994)

Le modèle est composé de 84 cohortes d'âge. Pour chaque année d'âge, les équations sont les suivantes

$$\begin{aligned}
 dS(a, t) / dt &= B(a) - [\lambda(a, t) + (c(a) (I-P)) + \mu(a)] S(a, t), \\
 dE(a, t) / dt &= \lambda(a, t) S(a, t) - (\sigma + \mu(a)) E(a, t), \\
 dI(a, t) / dt &= \sigma E(a, t) - (\alpha + \mu(a)) I(a, t), \\
 dVP(a, t) / dt &= c(a) T S(a, t) - (W - K \lambda(a, t) - \mu(a)) VP(a, t), \\
 dVS(a, t) / dt &= c(a) [I - T - P] S(a, t) + WVP(a, t) - (b \lambda(a, t) + \mu(a)) VS(a, t), \\
 dVE(a, t) / dt &= b \lambda(a, t) VS(a, t) - (\sigma - \mu(a)) VE(a, t), \\
 dVI(a, t) / dt &= \sigma VE(a, t) - (\alpha + \mu(a)) VI(a, t), \\
 dVR(a, t) / dt &= K \lambda(a, t) VP(a, t) + \alpha VI(a, t) - \mu(a) VR(a, t), \\
 dR(a, t) / dt &= \alpha I(a, t) + z \lambda(a, t) ZS(a, t) - (\delta + \mu(a)) R(a, t), \\
 dZS(a, t) / dt &= \delta R(a, t) - (\rho(a) + z \lambda(a, t) + \mu(a)) ZS(a, t), \\
 dZI(a, t) / dt &= \rho(a) ZS(a, t) - (\alpha_z + \mu(a)) ZI(a, t), \\
 dZR(a, t) / dt &= \alpha_z ZI(a, t) - \mu(a) ZR(a, t).
 \end{aligned}$$

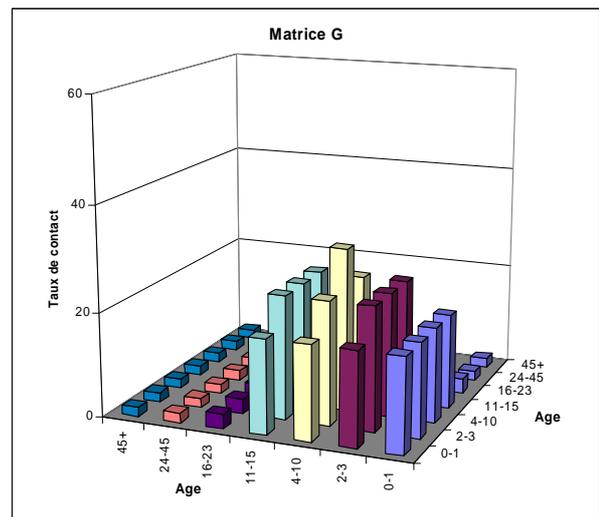
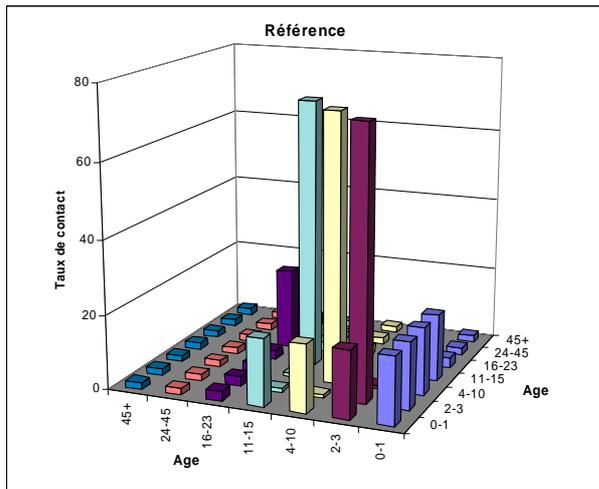
Le nombre d'individus à l'âge au temps t sont définis selon leur statut par les variables suivantes : susceptibles $S(a, t)$, latents $E(a, t)$, contagieux $I(a, t)$, immuns à vie contre la varicelle $R(a, t)$, temporairement protégés par la vaccination $VP(a, t)$, non protégés par la vaccination et de susceptibilité diminuée $VS(a, t)$, infectés après la vaccination mais non contagieux $VE(a, t)$, contagieux après la vaccination $VI(a, t)$ et immuns après la vaccination $VR(a, t)$.

Les autres paramètres sont: $B(a)$, nombre de naissance par an; $\mu(a)$, taux de mortalité ; $c(a)$, couverture vaccinale; $\lambda(a, t)$, force d'infection de la varicelle par âge; σ et α taux de passage des latents aux contagieux et des contagieux aux protégés.

Parmi les vaccinés, le passage d'un compartiment à l'autre sont : $c(a) T$, la proportion de ceux devenant temporairement protégés par la vaccination; $c(a) P$, la proportion d'échec primaire parmi les vaccinés; W , perte de protection vaccinale ; $b \lambda(a, t)$, taux d'infection parmi les vaccinés susceptibles; $k \lambda(a, t)$, taux de réactivation de la protection contre la varicelle.

Pour le zona, les différents compartiments sont : immunité à vie contre la varicelle et protection temporaire contre les zona $R(a, t)$, susceptible au zona $ZS(a, t)$, épisode de réactivation du virus $ZI(a, t)$ et protection permanente contre le zona $ZR(a, t)$. Les taux de passage d'un compartiment à l'autre sont : δ taux de perte d'immunité contre le zona; $z \lambda(a, t)$, taux de réactivation contre le zona et $\rho(a)$, le taux de réactivation du virus chez les personnes susceptible au zona.

Figure 2 : Matrices : taux de contact entre les différentes classes d'âge



c)

Tableau 5 : Distribution des âges des cas de varicelle ou zona selon la matrice avant la vaccination comparée aux données du réseau Sentinelles de 2005

	Sentinelles 2005	Référence	Matrice G
0 an	6%	8%	8%
1-4 ans	62%	61%	52%
5-9 ans	22%	26%	28%
10-14 ans	3%	3%	8%
15-19 ans	2%	1%	1%
20-59 ans	4%	2%	2%
60 ans et +	1%	0%	0%
Total	644 905	724 555	730 526

Figure 3 : nombre annuel de cas de varicelle, liés ou non à un échec vaccinal secondaire, selon la couverture vaccinale des nourrissons susceptibles de 5 ans avant à 50 ans après le début de la vaccination, France

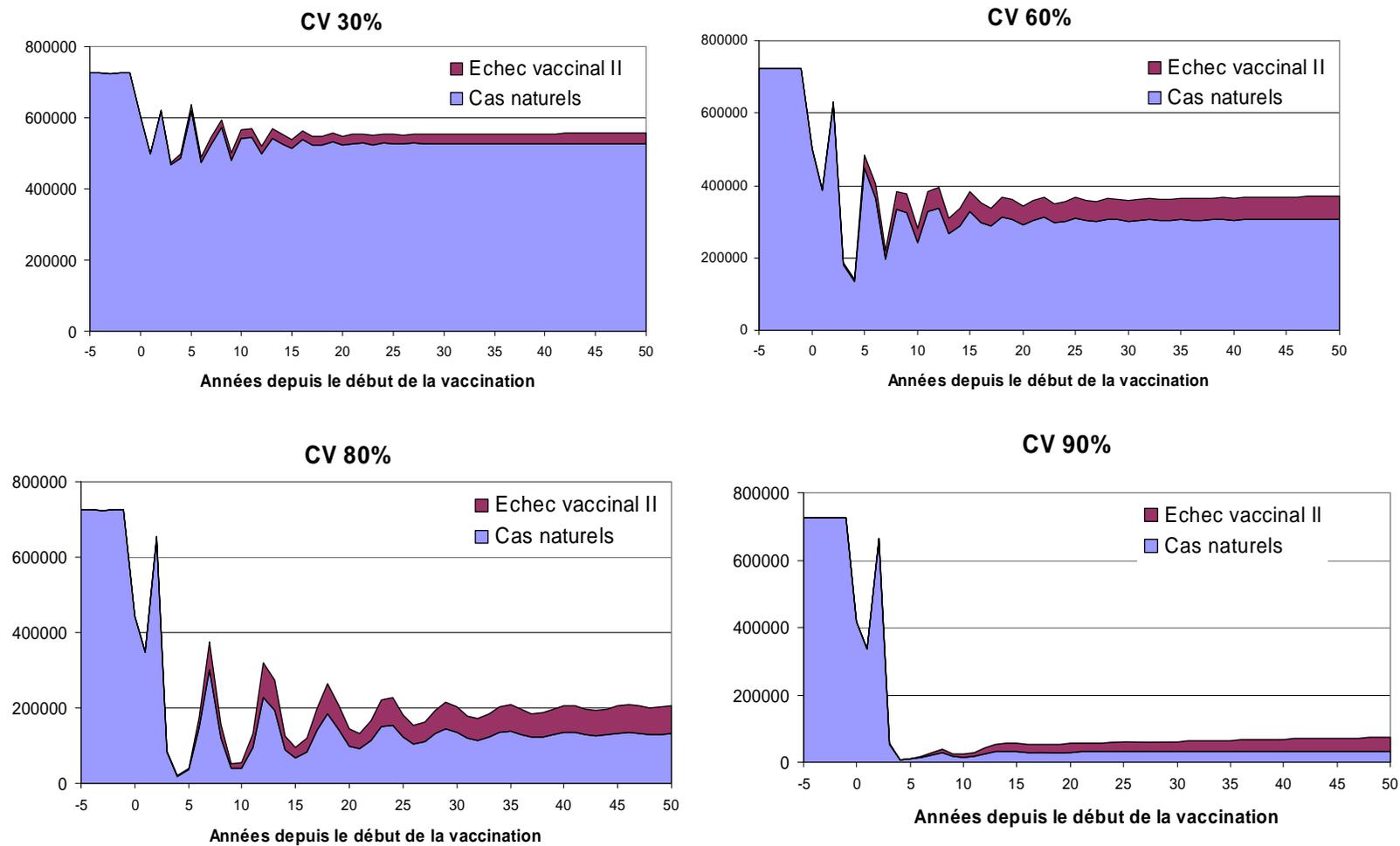


Figure 4 : nombre annuel de cas de varicelle selon la couverture vaccinale et à l'équilibre

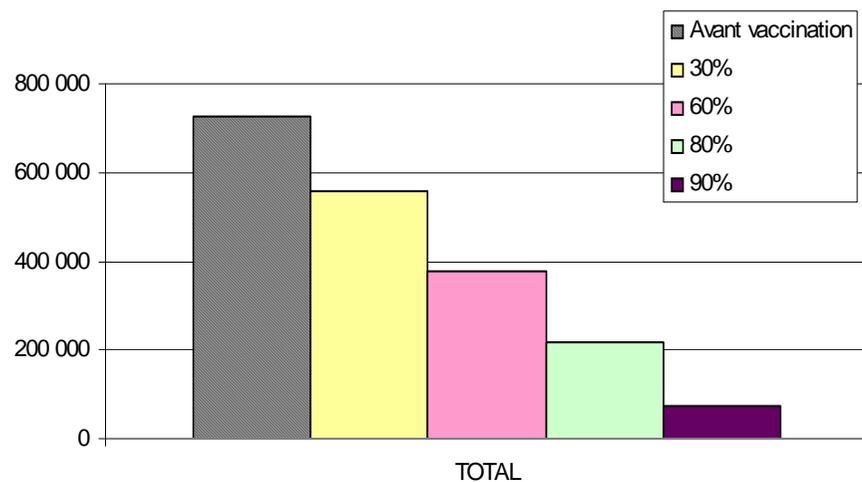


Figure 5 : nombre annuel de cas de varicelle selon le groupe d'âge et la couverture vaccinale, au moment de l'équilibre, France

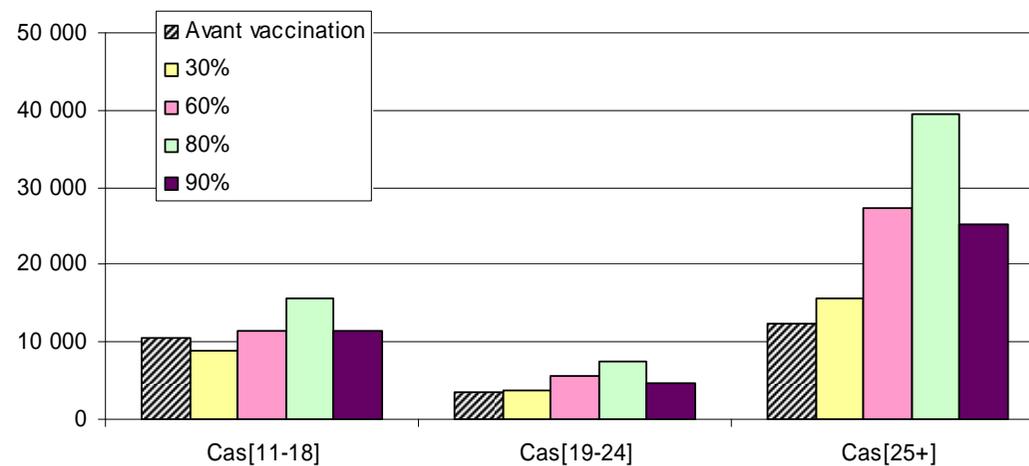
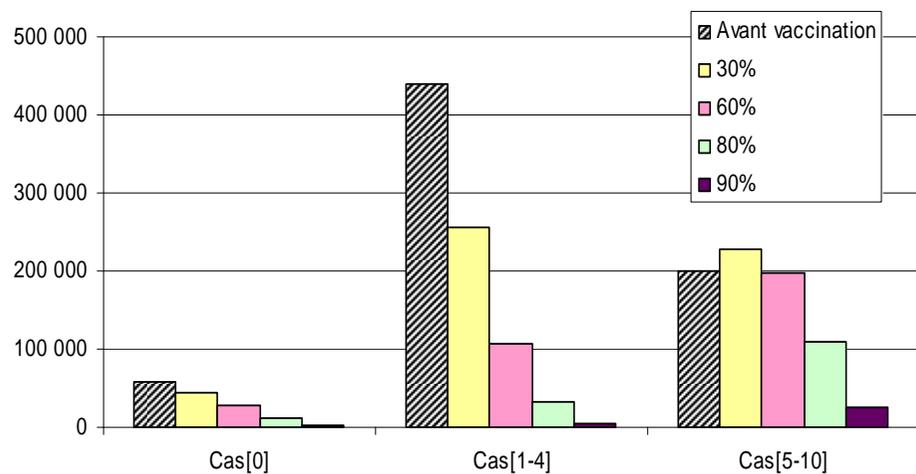


Figure 6 : nombre annuel de cas de varicelle selon le groupe d'âge, selon différentes stratégies et couverture vaccinale (vaccination des nourrissons seule ou associée à la vaccination des adolescents (Ado), au moment de l'équilibre, France

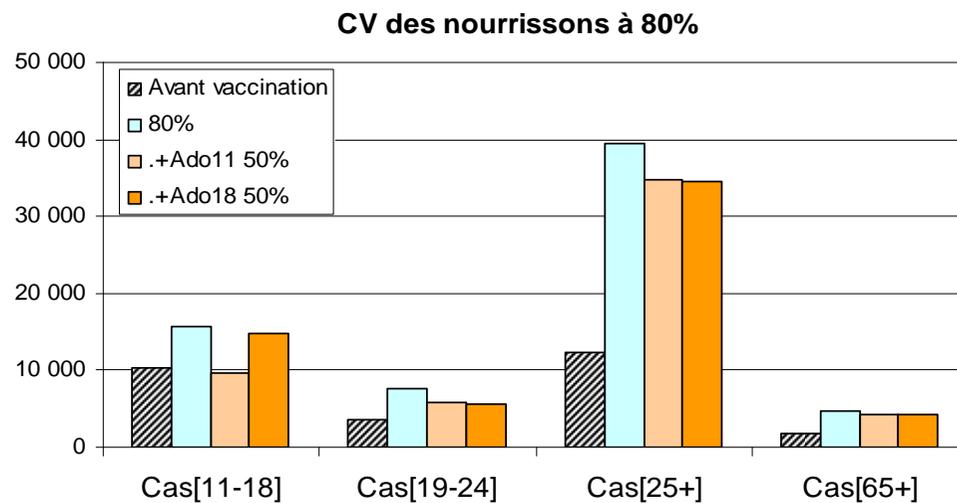
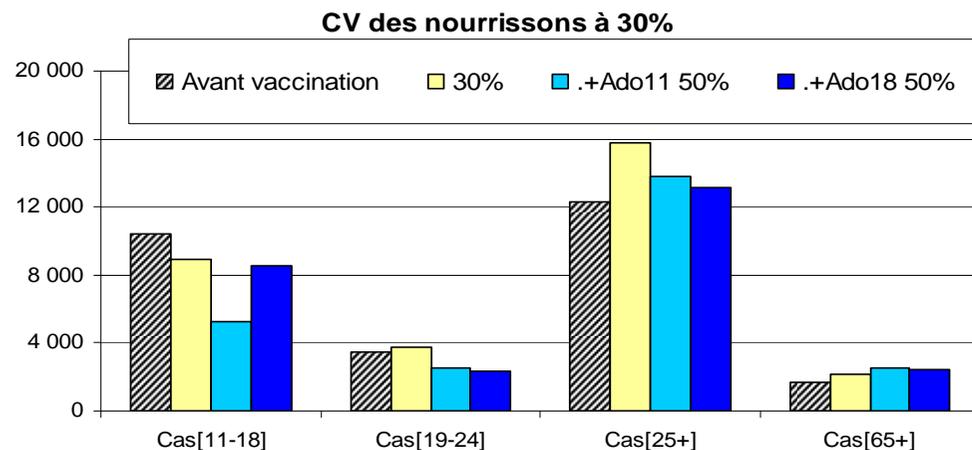


Figure 7 : nombre annuel de cas de varicelle de 5 ans avant à 50 ans après le début de la vaccination, selon différentes stratégies et couvertures vaccinales (vaccination des nourrissons seule ou associée à un rattrapage (R) entre 2 et 10 ans pendant 1 an et vaccination des adolescents (Ado)), France

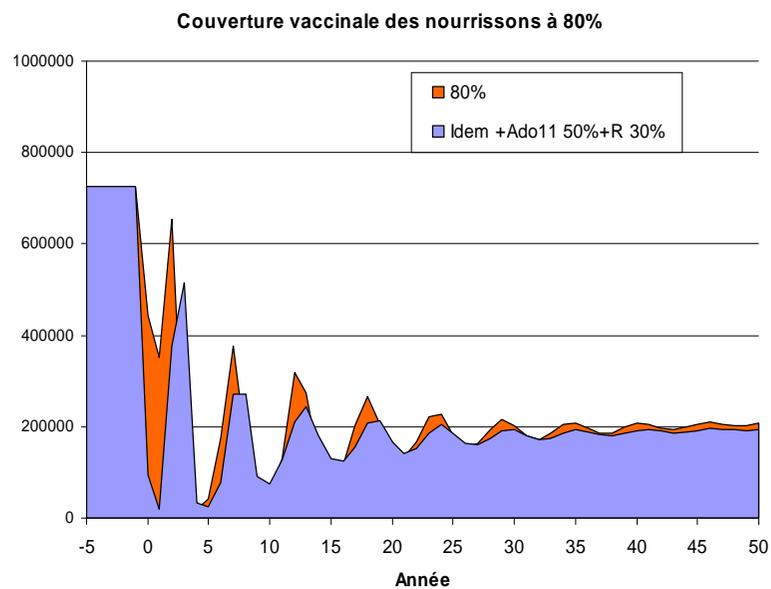
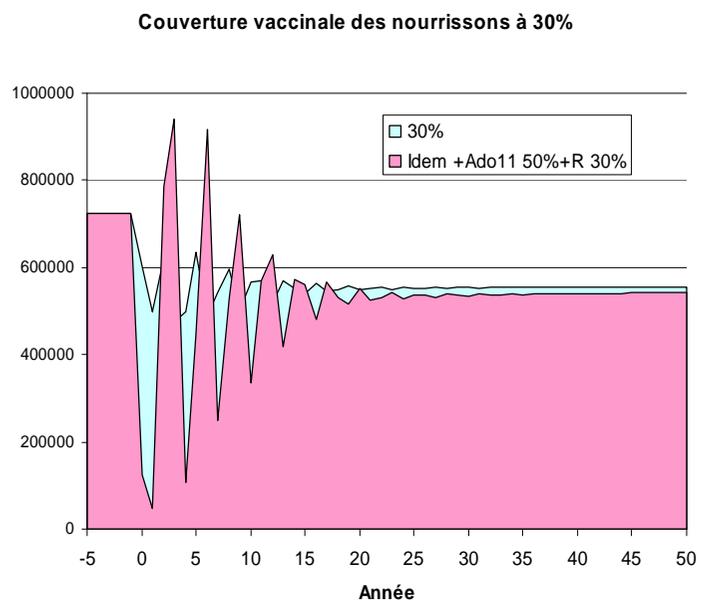


Figure 8 : nombre annuel de cas de zona avant et après vaccination selon la couverture vaccinale et pour une CV à 90%, selon les paramètres vaccinaux

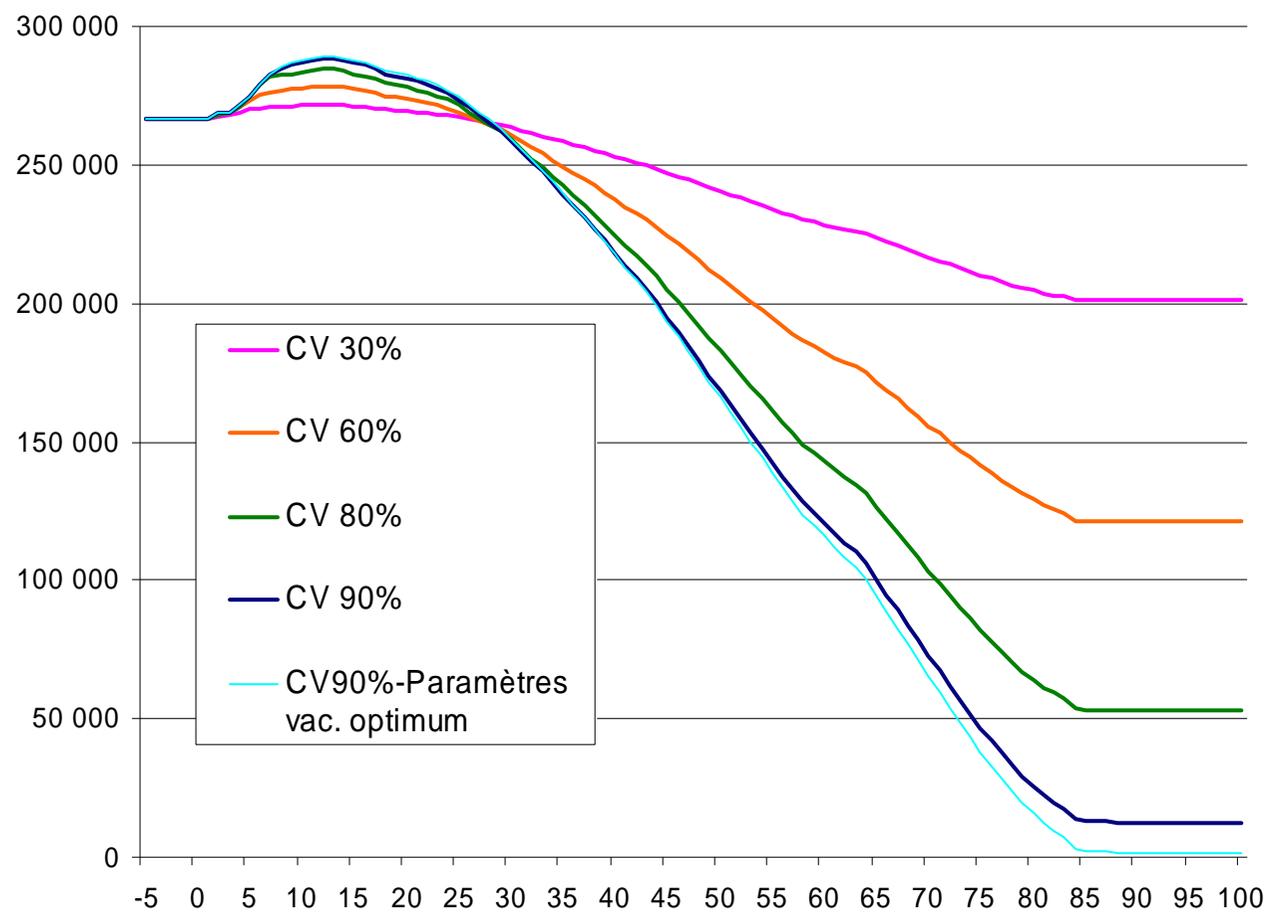


Figure 9 : Analyse de sensibilité et variation des paramètres vaccinaux

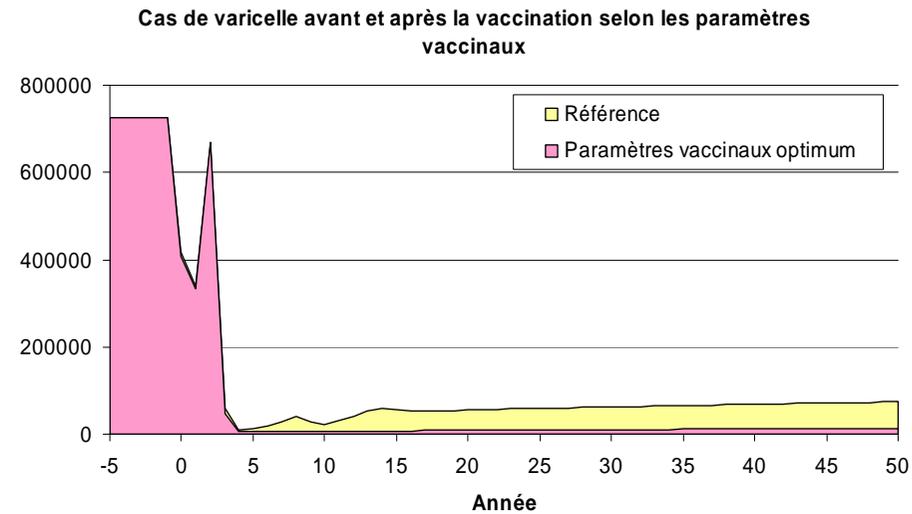
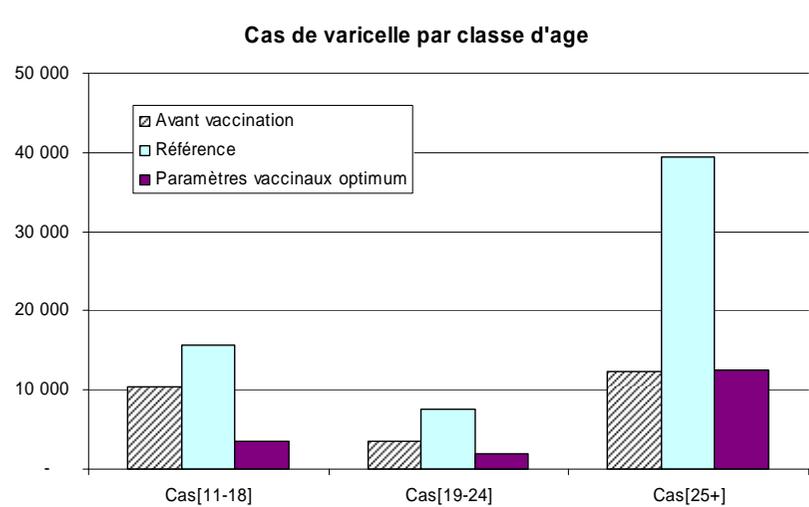


Figure 10 : Analyse de sensibilité et changement des matrices (CV des nourrissons à 90%)

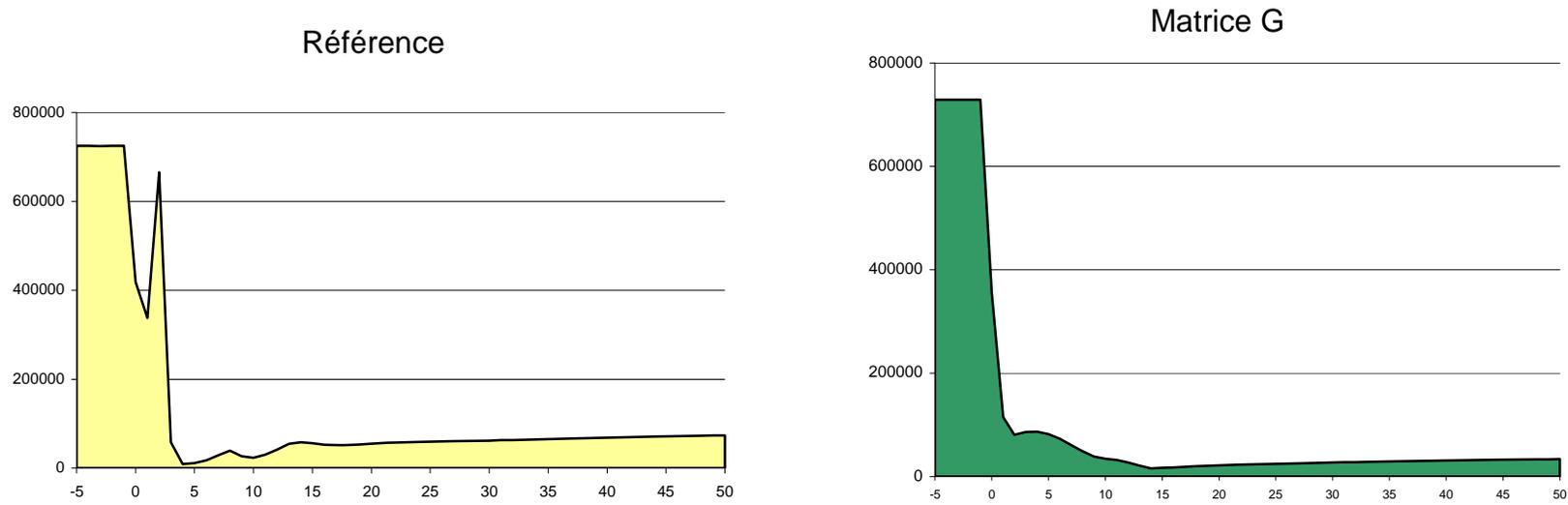
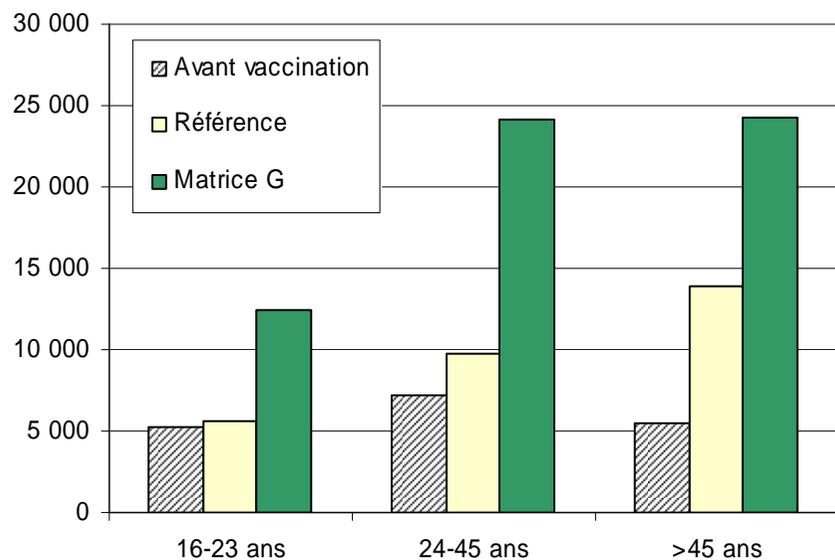
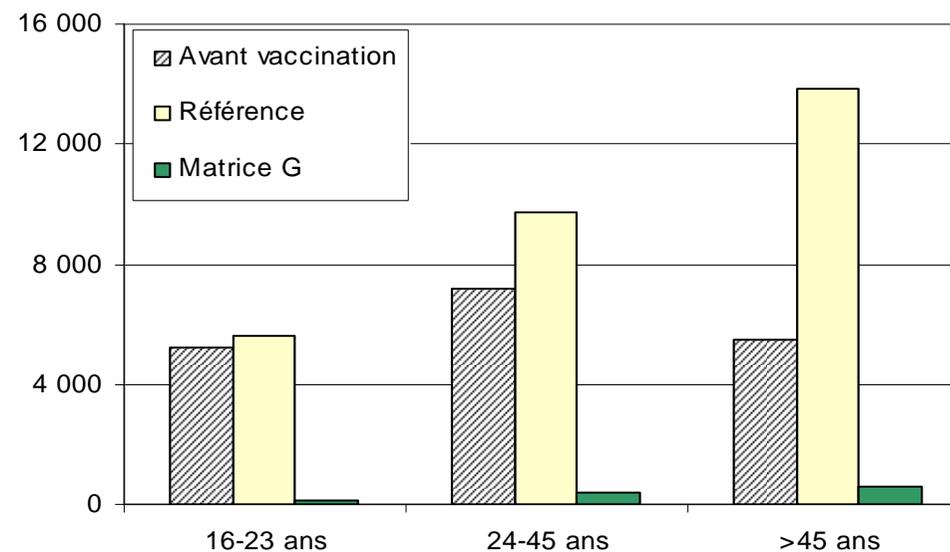


Figure 11 : Distribution des âges des cas de varicelle après équilibre selon les matrices utilisées, France

Rôle des matrices – CV 60%



Rôle des matrices – CV 90%



Références bibliographiques

- (1) Ferguson NM, Anderson RM, Garnett GP. Mass vaccination to control chickenpox: the influence of zoster. *PNAS* 1996 Jul 9;93(14):7231-5.
- (2) Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol* 1994 Jul 15;140(2):81-104.
- (3) Garnett GP, Grenfell BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections: the influence of varicella on the prevalence of herpes zoster. *Epidemiol Infect* 1992 Jun;108(3):513-28.
- (4) Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect* 2000 Dec;125(3):651-69.
- (5) Brisson M, Edmunds WJ. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. *Arch Dis Child* 2003 Oct;88(10):862-9.
- (6) Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ. Varicella vaccination: impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV. *J Med Virol* 2003;70(Suppl1):s31-s37.
- (7) Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J Infect* 2002 May;44(4):211-9.
- (8) Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Analysis of varicella vaccine breakthrough rates: implications for the effectiveness of immunisation programmes. *Vaccine* 2000 Jun 15;18(25):2775-8.
- (9) Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox 3. *Vaccine* 2002 Jun 7;20(19-20):2500-7.
- (10) Khoshnood B, Debruyne M, Lancon F, Emery C, Fagnani F, Durand I, et al. Seroprevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Jan;25(1):41-4.
- (11) SPILF. Prise en charge des infections à VZV. 11ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse du 25 mars 1998 à Lyon. In *Méd Mal Infect* 1998;28:1-8.
- (12) Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994 Jun 18;343(8912):1548-51.
- (13) Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect* 2007;129(3):599-606.

REFERENCES

- ¹ Arvin AM. Varicella-Zoster virus. In BN Fields, "Virology", Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, 2547-85.
- ² Ku CC, Zerboni L, Ito H, Graham BS, Wallace M, Arvin AM. Varicella- zoster virus transfer to skin by T cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon- α . *J Exp Med* 2004; 200: 917-25
- ³ Zaia JA, Levin MJ, Preblud SD, Leszczynski J, Wright GG, Ellis RJ et col. Evaluation of varicella-zoster immune globulin : protection of immunosuppressed children after household exposure to varicella. *J Infect Dis* 1983 ; 147 : 737-43
- ⁴ Arvin AM, Koropchak CM, Wittek AE. Immunologic evidence for reinfection with varicella- zoster virus. *J Infect Dis* 1983 ; 148 : 200-5
- ⁵ Gherson AA, Steinberg SP, Gelb L. Clinical reinfection with varicella- zoster virus. *J Infect Dis* 1984 ; 149 : 137-42
- ⁶ Ross,A.H. "Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin." *New Engl J Med* 1962; 267: 369-76.
- ⁷ Arvin AM. Varicella-Zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 361-81.
- ⁸ Comité consultatif national de l'immunisation. Mise à jour sur la varicelle. *Canada Communicable Disease Report* 2004 ; 30 : 1-26
- ⁹ Mandal BK, Mukerjee PP, Murphy C, Mukherjee R, Naik T. Adult susceptibility to varicella is a rural phenomenon due to the lack of previous exposure. *J Infect Dis* 1998; 178 Suppl: S52-4
- ¹⁰ Khoshnood B, Debryne M, Lancon F, Emery C, Fagnani F, Durand I , Floret D. Seroprevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 45-6
- ¹¹ Bonmarin I, Ndiaye E, Seringe E, Levy-Bruhl D. Epidémiologie de la varicelle en France. *BEH* 2005; 08: 30-31
- ¹² 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 : 92-8
- ¹³ Mandelcwaig A, Quinet B, Castello B, Parez N, Grimprel E. Motifs d'hospitalisation des patients atteints de varicelle dans un établissement pédiatrique parisien: évolution entre 1990 et 2001. *Arch Pediatr* 2006 ; 13 : 429-35
- ¹⁴ Grimprel E, de la Roque F, Levy C, Soubeyrand B, Cohen R, Boucherat M, et col. Varicella in France : national survey of complications and hospitalizations. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2004; 24 (Suppl): S182
- ¹⁵ Gustafson TL, Lavelly GB, Brawner ER, Hutcheson RH, Wright PF, Schaffner W. An outbreak of airborne nosocomial varicella. *Pediatrics* 1982; 70: 550-6
- ¹⁶ Moore DA, Hopkins RS. Assessment of a school exclusion policy during a chickenpox outbreak. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1161-7
- ¹⁷ Anonyme. Varicella in CDC prevention guidelines. A.Friede, PWO'Caroll, RM Nicola, MW Oberle, SM Teutsch Edit 1997; 968-81
- ¹⁸ Bullowa JGM, Wishik SM. Complications of varicella. *Am J Dis Child* 1935; 49: 923-32
- ¹⁹ Yawn BP, Yawn RA, Lydick EL. Community impact of childhood varicella infections. *J Pediatr* 1997; 130: 759-65
- ²⁰ Peterson CL, Mascola L, Chao SM, Lieberman JM, Arcinue EL, Blumberg DA, Kim KS, Kovacs A, Wong VK, Brunell PA. Children hospitalized for varicella: a prevaccine review. *J Pediatr* 1996; 129: 529-36
- ²¹ 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
- ²² Choo PW, Donnahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995; 172: 706-12
- ²³ Seward,J.F., Watson,B.M., Peterson,C.L., Mascola CL, Pelosi JW, Zhang JX et col. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002; 287: 606-611
- ²⁴ Wagenpfeil S, Neiss A, Bisanz H, Wutzler P, Vollmar J, Goertz A. Epidemiology of varicella infection to assess to burden of disease in Germany. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(suppl): 43
- ²⁵ Jackson MA, Burry F, Olson LC. Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 441-5
- ²⁶ Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986; 78: 723-7
- ²⁷ 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 : 51-2
- ²⁸ Tello J, Bossano J. Images in clinical medicine. Varicella gangrenosa. *N Engl J Med* 2000; 342: 634
- ²⁹ Fleisher G, Henry W, McSorley M, Arbeter A, Plotkin S. Life-threatening complications of varicella. *Am J Dis Child* 1981; 135: 896-9
- ³⁰ Wilson GJ, Talkington DF, Gruber W, Edwards K, Dermody TS. Group A streptococcal necrotizing fasciitis following varicella in children: case reports and review. *Clin Infec Dis* 1995; 20: 1333-8
- ³¹ Brogan TV, Nizet V, Waldhausen JHT, Rubens CE, Clarke WR. Group A streptococcal necrotizing fasciitis complicating primary varicella: a series of fourteen patients. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 588-94

- ³² Pollard AJ, Isaacs A, Lyall EGH, Curtis N, Lee K, Walters S, Levin M. Potentially lethal bacterial infection associated with varicella zoster virus. *Br Med J* 1996; 313: 283-5
- ³³ Schreck P, Schreck P, Bradley J, Chambers H. Musculoskeletal complications of varicella. *J Bone Joint Surg* 1996; 78: 1713-9
- ³⁴ Vugia DJ, Peterson CL, Meyers HB, Kim KS, Arrieta A, Schlievert PM, Kaplan EK, Werner SB, Mascola L. Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in southern California. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 146-50
- ³⁵ Floret D, Lina G. Les toxines staphylococciques et leur pathologie chez l'enfant. *La Lettre de l'Infectiologue* 2000 ; 14 : 406- 13
- ³⁶ Doctor A, Harper MB, Fleisher GR. Group A β -hemolytic streptococcal bacteremia: historical overview, changing incidence, and recent association with varicella. *Pediatrics* 1995; 96: 428-33.
- ³⁷ Peterson CL, Vugia DJ, Meyers HB, Chao SM, Vogt J, Lanson J, Brunell PA, Kim KS, Mascola L. Risk factors for invasive group A streptococcal infections in children with varicella: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 151-6
- ³⁸ Grier D, Feinstein KA. Osteomyelitis in hospitalized children with chickenpox: imaging findings in four cases. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 643-6
- ³⁹ Straus SE. Varicella-Zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med* 1988; 108: 221-37
- ⁴⁰ Preblud SR, Bregman DJ, Vernon LL. Deaths from varicella in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1985; 4: 503-7
- ⁴¹ Preblud SR. Varicella: complications and costs. *Pediatrics* 1986; 78(suppl): 728-35
- ⁴² Broman BW, Overall JC. Varicella-zoster virus diseases. In *Handbook of neurovirology*. McKendall RR, Stroop WG Eds Marcel Decker Inc 1994; 279-88
- ⁴³ Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D, Gunn WJ, Pinsky p, Schronberger LB, et col. Public Health Service study of Reye's syndrome and medications. Report of the main study. *JAMA* 1987; 257: 1905-11
- ⁴⁴ Forsyth BW, Horwitz RI, Acampora D, Shapiro ED, Viscoli CM, Feinstein AR, et col. New epidemiologic evidence confirming that bias does not explain the Aspirin/Reye's syndrome association. *JAMA* 1989; 261: 2517-24
- ⁴⁵ Gildeen DH, Beinlich BR, Rubinstein EM, Stommel E, Swenson R, Rubinstein D, et col. Varicella-Zoster virus myelitis: an expanding spectrum. *Neurology* 1994; 44: 1818-28
- ⁴⁶ Lejeune B, Alix D, Le Fur JM, Chastel C. Syndrome de Guillain Barré et varicelle. *Arch Fr Pédiatr* 1981; 38: 139
- ⁴⁷ Purvin V, Hrisomalos N, Dunn D. Varicella optic neuritis. *Neurology* 1988; 38: 501-3
- ⁴⁸ Lee WA, Kolla S, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH. Prolonged extracorporeal life support for varicella pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 977-82
- ⁴⁹ Ware R, Kurtzberg JN, Friedman HS, Falletta JM, Kinney TR. Chronic immune-mediated thrombocytopenia after varicella infection. *J Pediatr* 1988; 112: 742-4
- ⁵⁰ Kay's KS, François P, Pollack B, Moutet F, Cussac E, Bost M. Localized thrombotic purpura: a rare complication of chickenpox. *J Pediatr* 1997; 130: 655-7
- ⁵¹ Levin M, Eley BS, Louis J, Cohen H, Young L, Heyderman RS. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr* 1995; 127: 355-63
- ⁵² Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, Moertel C, Jacobson L, Meech S, et col. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with post varicella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr* 1996; 128: 319-23
- ⁵³ Friedberg MA, Micale AJ. Monocular blindness from central retinal artery occlusion associated with chickenpox. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 117-8
- ⁵⁴ Bodensteiner JB, Hille MR, Riggs JE. Clinical features of vascular thrombosis following varicella. *Am J Dis Child* 1992; 146: 100-2
- ⁵⁵ Askalan R, Laughlin S, Mayank S, Chan A, McGregor D, Andrew M et col. Chickenpox and stroke: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001; 32: 1257-62
- ⁵⁶ Lin CY, Hsu HC, Hung HY. Nephrotic syndrome associated with varicella. *Pediatrics* 1985; 75: 1127-31
- ⁵⁷ Quintero-Del Rio AI, Fink CW. Varicella arthritis in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 241-3
- ⁵⁸ Martinez J, Lagoutte L, Gauthier L. Kératite disciforme post varicelle. *J Fr Ophtalmol* 1992; 15: 597-600
- ⁵⁹ Waagner DC, Murphy TV. Varicella myocarditis. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 360-3
- ⁶⁰ Seddon DJ. Pericarditis with pericardial effusion complicating chickenpox. *Postgrad Med J* 1986; 62: 1133-4
- ⁶¹ Liu H-C, Tsai T-C, Chang PY, Shih BF. Varicella orchitis: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 748-50
- ⁶² Preblud SR. Age-specific risks of varicella complications. *Pediatrics* 1981; 68: 14-7
- ⁶³ D'Angelo LJ, Preblud SR. From the Center for Disease Control. Chickenpox in the United States, 1972-1977. *J Infect Dis* 1979; 140: 257-60
- ⁶⁴ Balfour HH, Rotbart HA, Feldman S, Dunkle LM, Feder HM, Prober CG, et col. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. *J Pediatr* 1992. 120: 627-33
- ⁶⁵ Balfour HH, Kelly JM, Suarez CS, Heussner RC, Englund JA, Crane DD et col. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990; 116: 633-9

- ⁶⁶ Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder HM, Feldman S, Gershon AA, Levy ML, Hayden GF, McGuirt PV, Harris J, Balfour HH. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991; 325: 1539-44
- ⁶⁷ Aebi C, Ahmed A, Ramilo O. Bacterial complications of primary varicella in children. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 698-705
- ⁶⁸ American Academy of Pediatrics. Varicella- Zoster infection. In Pickering LK ed Red Book: 2003. Report of the committee on infectious diseases 26th Edition. Elk Grove Village 673- 86
- ⁶⁹ Pond KE, Feder HM, Tunnessen WT. Atypical presentation of varicella with underlying skin disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 313-4
- ⁷⁰ Gilchrest B, Baden HP. Photodistribution of vital exanthems. *Pediatrics* 1974; 54: 136-8
- ⁷¹ Ridgway D, Avera SP, Jaffe A. Actinic varicella. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 921-2
- ⁷² Finkel KC. Mortality from varicella in children receiving adrenocorticosteroids and adrenocorticotropin. *Pediatrics* 1961; 28: 436-41
- ⁷³ Kasper WJ, Howe PM. Fatal varicella after a single course of corticosteroids. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 729-32
- ⁷⁴ Tojimbara T, So SK, Cox KL, Berquist WE, Egawa H, Garcia-Kennedy R, Esquivel CO. Fulminant hepatic failure following varicella-zoster infection in a child. *Transplantation* 1995; 60: 1052-3
- ⁷⁵ Dowell SF, Bresee JS. Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics* 1993; 92: 223-8
- ⁷⁶ Reiches NA, Jones JF. Steroids and varicella. *Pediatrics* 1993; 92: 288-9
- ⁷⁷ Falliers CJ, Ellis EF. Corticosteroids and varicella. Six-year experience in an asthmatic population. *Arch Dis Child* 1965; 40: 593-8
- ⁷⁸ Girsh LS, Yu M, Jones J, Schulaner FA. A study of the risk of mortality of varicella in patients with bronchial asthma or other allergic disease receiving corticosteroid therapy. *Ann Allergy* 1966; 24: 690-3
- ⁷⁹ Patel H, Macarthur C, Johnson D. Recent corticosteroid use and the risk of complicated varicella in otherwise immunocompetent children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 409-14
- ⁸⁰ Abzug MJ, Cotton MF. Severe Chichenpox after intranasal use of corticosteroids. *J Pediatr* 1993; 123: 577-9
- ⁸¹ Choong K, Zwaigenbaum L, Onyett H. Severe varicella after low dose inhaled corticosteroids. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 809-10
- ⁸² Nursoy MA, Bakir M, Barlan IB, Basaran MM. The course of chickenpox in asthmatic children receiving inhaled budesonide. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 74-5
- ⁸³ Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999; 103:783-9
- ⁸⁴ Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001; 107:1108-15
- ⁸⁵ Forbes N, Rankin APN. Necrotizing fasciitis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs : A case series and review of literature. *N Z Med* 2001;114 :3-6
- ⁸⁶ AFFSAPS. Communiqué de presse du 15 juillet 2004: Fièvre et douleur chez l'enfant atteint de varicelle: l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas recommandée. <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filcoprs/040702.htm>
- ⁸⁷ Saarinen UM. Severe infections in childhood leukaemia: a follow up study of 100 consecutive ALL patients. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 515-22
- ⁸⁸ Feldman SF, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: seventy seven cases. *Pediatrics* 1975; 56: 388-97
- ⁸⁹ Atkinson K, Meyers JD, Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Varicella- zoster virus infection after marrow transplantation for aplastic anemia or leukaemia. *Transplantation* 1980; 29: 47-50
- ⁹⁰ Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouziou C. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long term results of vaccination. *Pediatrics* 1997; 99: 35-9
- ⁹¹ Von Seidlein L, Gillette SG, Bryson Y, Frederik T, Mascola L, Church J et col. Frequent recurrence and persistence of varicella-zoster virus infection in children infected with human immunodeficiency type 1 virus. *J Pediatr* 1996; 128: 52-7
- ⁹² Leibovitz E, Cooper D, Giurgiutiu D, Coman G, Strauss I, Orlow SJ et col. Varicella- zoster virus infection in Romanian children infected with the human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 1993; 92: 838-42
- ⁹³ Boivin S, Cateau B, Piette F, Thomas P. Aspects cliniques dermatologiques des infections à VZV chez l'immunodéprimé. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2003 ; 42 : 261-72
- ⁹⁴ Pastuzak A, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone M et col. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; 330: 901-5
- ⁹⁵ Enders G, Miller E, Cradock- Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343: 1548-51
- ⁹⁶ Fillet AM, Lebon P. Virus de la varicelle et du zona. In F. Denis. Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. John Libbey Eurotext. Montrouge 1999: 252-69
- ⁹⁷ 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

- ⁹⁸ Mirlesse V, Lebon P. Varicelle et grossesse in *Infections virales et toxoplasmose materno-fœtales* Grangeot-Kéros L, Audibert F éditeurs. Elsevier Paris 2001. 73-86
- ⁹⁹ Laforêt E, Lynch C. Multiple congenital defect following maternal varicella. *N Engl J Med* 1947; 13: 534-6
- ¹⁰⁰ Alkalay A, Pomerance J, Rimoin D. Fetal varicella syndrome. *J Pediatr* 1987; 111: 320-3
- ¹⁰¹ Schultze A, Dietsch HJ. The natural history of varicella embryopathy: a 25 year follow-up. *J Pediatr* 2000; 137: 871-4
- ¹⁰² Brunell P. Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn : problems in management. *J Infect Dis* 1992; 166 Suppl S42-7
- ¹⁰³ 11^e Conférence de Consensus en Thérapeutique anti- infectieuse. Prise en Charge des infections à VZV- Lyon 25 mars 1998. Texte long : prise en charge des infections à VZV. *Med Mal Infect* 1998 ; 28Spécial : 692- 712
- ¹⁰⁴ Cambazard F. Traitements symptomatiques locaux et généraux de la varicelle et du zona (en dehors des antalgiques et des antiviraux. *Med Mal Infect* 1998 ; 28Spécial : 810- 6
- ¹⁰⁵ Trent JT. Necrotizing fasciitis. *Wounds* 2002 ; 14 : 284-92
- ¹⁰⁶ Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Guide des conduites à tenir en cas de maladie transmissible dans une collectivité d'enfants. (http://www.sante.gouv.fr/hm/dossiers/maladie_enfant/41maladie.htm) Mars 2003.
- ¹⁰⁷ Brunell PA, Gershon AA, Hughes WT, Riley HD, Smith J. Prevention of varicella in high risk children: a collaborative study. *Pediatrics* 1972; 50: 718-22
- ¹⁰⁸ Gershon AA, Steinberg S, Brunell PA. Zoster immune globulin: a further assessment. *N Engl J Med* 1974; 290: 243-5
- ¹⁰⁹ Miller E, Craddock-Watson JE, Ridehalgh MKS. Outcome in newborn babies given anti varicella- zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella- zoster virus. *Lancet* 1989; 2: 371-3
- ¹¹⁰ Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Ozaki T et col. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993; 92: 219-22
- ¹¹¹ Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, Asano Y. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 1993; 69: 639-43
- ¹¹² Huang YC, Lin TY, Chiu CH. Acyclovir prophylaxis of varicella after household exposure. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 152-4
- ¹¹³ Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (section des maladies transmissibles) relatif à la vaccination contre la varicelle. Séance du 19 mars 2004. *BEH* 2004 ; 28-29 : 127-9
- ¹¹⁴ Boëlle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 599-606
- ¹¹⁵ Chaves S. S., Gargiullo P., Zhang J. X., Civen R., Guris D., Mascola L., Seward J. F. Loss of Vaccine-Induced Immunity to Varicella over Time, *N Engl J Med* 2007; 356:1121-1129
- ¹¹⁶ Hanslik T, Blanchon T, Alvarez F-P. Vaccination des adultes contre la varicelle et le zona. *Rev Med Interne*. 2007; 28: 166-72
- ¹¹⁷ Gershon AA, Takahashi M, Seward J. Varicella vaccine in *Vaccines* Plotkin SA. editor, 4th Edition 2004 pp 783-823
- ¹¹⁸ Hanslik T, Boëlle PY, Schwarzing M, Carrat F, Freedberg KA, Valleron AJ et al. Varicella in French adolescents and adults: individual risk assessment and cost-effectiveness of routine vaccination. *Vaccine* 2003; 21: 3614-22
- ¹¹⁹ Miller E, Vurdien J, Farington P. Shift in age in chickenpox. *Lancet* 1993; 341: 308-
- ¹²⁰ US Department of health and human services. Varicella-related deaths among adults- United States, 1997. *MMWR* 1997; 46: 409-412
- ¹²¹ Brissson M, Edmunds WJ, Law P et al. Epidemiology of varicella virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2001; 127: 305-14
- ¹²² Troya Garcia J, Espinosa de Los Monteros Garde MJ, Moreno B. Varicella pneumonia in adult population: review of 21 cases. *Rev Clin Esp* 2006; 206: 566-9
- ¹²³ Frangides CY, Pneumatikos I. Varicella-zoster virus pneumonia in adults: report of 14 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med*. 2004; 15: 364-70
- ¹²⁴ Dehecq C, Valette M, Wibaux A, Legout L, Senneville E, Yazdanpanah Y, Mouton Y. Varicelle de l'immunocompétent hospitalisé: à propos de 106 cas. Communication affichée au 8^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie. *Med Mal Infect*. 2007; 37: S89
- ¹²⁵ Meyer P, Seward JF, Junaan AG, Wharton AM. Varicella mortality trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis*. 2000; 182: 383-90
- ¹²⁶ De Melker H, Berbers G, Hahne S, Rumke M, Van den Hof, De Wit A, Boot H. The epidemiology of varicella and herpes zoster in the Netherlands. Implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006; 24: 3946-52
- ¹²⁷ Smith KJ, Roberts MS. Cost effectiveness of early treatment with oral aciclovir in adult chickenpox *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 645-51
- ¹²⁸ Fillet AM, Lebon P. Virus de la varicelle et du zona. In F. Denis. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*. John Libbey Eurotext. Montrouge 1999: 252-69
- ¹²⁹ Gershon AA. Chickenpox, measles and mumps in Remington J, Klein J. *Infections of the fetus and newborn infant*. WB Saunders. 8th edition 2001 pp 683-732

- ¹³⁰ Chan IS, Li S, Matthews H., Chan C, Vessey R, Heyse J. Use of statistical models for evaluating antibody response as a correlate of protection against varicella". *Statistics in Medicine* 2002; 2: 3411-3430
- ¹³¹ Weibel R.E, Neff,B.J., Kuter,B.J., et al. Live attenuated varicella virus vaccine : efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984; 310: 1409-1415
- ¹³² Krause PR, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety, and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J Pediatr* 199; 127: 518-25
- ¹³³ Arvin,A.M. Cell-mediated immunity to varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1992; 166 Suppl: S35-S41
- ¹³⁴ Meurice F, de Bonver JL, Vandervoorde D et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 199; 174(suppl): S324-9
- ¹³⁵ Ramkissoon A, Coovadia HM, Jugnundan P et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine in healthy children aged 9-24 months. *S Afr Med J* 1995; 85: 1295-8
- ¹³⁶ Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P et al. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1988; 158: 132-7
- ¹³⁷ Ampofo K, Saiman L, LaRussa P et al. Persistence of immunity to live attenuated varicella vaccine in healthy adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 774-9
- ¹³⁸ Kuter B.J, Weibel R.E, Guess H.A. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children:final report of a 2-year efficacy study an 7-year follow-up studies. *Vaccine* 1991; 9: 643-7
- ¹³⁹ Ross A.H. Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962; 267: 369-76
- ¹⁴⁰ Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996; 174(suppl): S330-4
- ¹⁴¹ Salzman M.B, Garcia C. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 256-257
- ¹⁴² Watson B, Seward J, Yang A., et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics* 2000; 105: 84-88
- ¹⁴³ Arbeter AM, Starr SE, Plotkin S.A. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics* 1986; 78 Suppl: 748-756
- ¹⁴⁴ Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002; 287: 606-611
- ¹⁴⁵ Galil K, Brown C, Lin F et al. Hospitalization for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 931-4
- ¹⁴⁶ 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
- ¹⁴⁷ Clements DA, Moreira SP, Coplan PM, et al. Postlicensure study of varicella vaccine effectiveness in a day- care setting. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1047-1050
- ¹⁴⁸ Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001; 344: 955-960
- ¹⁴⁹ Gershon AA, Steinberg SP. Live attenuated varicella vaccine: protection of healthy adults compared with leukemic children. National Institute of Allergy and infectious Disease Varicella Vaccine Collaborative Group. *J Infect Dis* 1990; 161: 661-6
- ¹⁵⁰ Shields KE, Galil K, Seward J et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 14-19
- ¹⁵¹ Haas RJ, Belohradsky B, Dickerhoff RR et al. Active immunization against varicella of children with acute leukemia or other malignancies on maintenance chemotherapy. *Postgrad Med J* 1985; 61(supp): 97-102
- ¹⁵² Heath RB, Malpas JS. Experience with the live Oka-strain vaccine in children with solid tumors. *Arch Dis Child* 1987; 62: 569-72
- ¹⁵³ Zamora I, Simon JM, Da Silva ME et al. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 190-2
- ¹⁵⁴ Gagnadoux MF, Tete MJ, Guest G et al. Prévention de la varicelle chez les transplantés rénaux. *J Pediatr Puériculture* 1998 ; 11 : 226-9
- ¹⁵⁵ Donati M, Zuckerman M, Dhawan A et al. Response to varicella immunization in pediatric liver transplants recipients. *Transplantation* 2000; 70: 1401-4
- ¹⁵⁶ Sauerbrei A, Prager J, Hengst U et al. varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 20: 381-3
- ¹⁵⁷ Alpay H, Yildiz N, Onar A et al. varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 181-3
- ¹⁵⁸ CDC- Advisory Committee on Immunization Practices. June 29-30 2006. Atlanta, Georgia. <http://www.cdc.gov/nip/publications/acip-list-sup/acip-sup-varicella.htm>
- ¹⁵⁹ Vazquez M, LaRussa PS, Gerhson AA, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004; 291: 851-5 June 29-30, 2006
- ¹⁶⁰ Asano Y. varicella vaccine: the Japanese experience. *J Infect Dis* 1996; 174(suppl): S310-3

-
- ¹⁶¹ Ozaki, T, Nisshimura N, Kajita Y. Experience with live attenuated varicella vaccine (Oka strain) in healthy Japanese subjects ; 10-year survey at pediatric clinic. *Vaccine* 2000; 18: 2375-80
- ¹⁶² Takayama N, Minamitani M, Takayama M. High incidence of breakthrough varicella observed in healthy children immunized with live attenuated varicella vaccine (Oka strain). *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 663-8
- ¹⁶³ Izurieta, H.S., Strebel, P.M., and Blake, P.A. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA* 1997; 278/ 1495-1499
- ¹⁶⁴ Buchholz, U., Moolenaar, R., Peterson, C., et al. Varicella outbreaks after vaccine licensure: Should they make you chicken? *Pediatrics* 1999; 104: 561-563
- ¹⁶⁵ Chaves S. S., Gargiullo P., Zhang J. X., Civen R., Guris D., Mascola L., Seward J. F. Loss of Vaccine-Induced Immunity to Varicella over Time, *N Engl J Med* 2007; 356:1121-1129
- ¹⁶⁶ Ngai A, Staehle BO, Kuter BJ, Cyanovich NM, Cho J, Matthews H et al. Safety and immunogenicity of one vs. two injections of Oka/Merck varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 15:49-54
- ¹⁶⁷ Watson B, Rothstein E, Bernstein H, Arbeter A, Arvin A et al. Safety and cellular and humoral response of a booster dose of varicella vaccine 6 years after primary immunization. *J Infect Dis* 1995 ; 172 : 217-9
- ¹⁶⁸ Watson B, Boardman C, Laufer D, Piercy S, Tutsin N Olaleye D et al. Humoral and cell-mediated immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 316-9
- ¹⁶⁹ 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
- ¹⁷⁰ American academy of pediatrics. Prevention of Varicella: Recommendations for Use of Varicella Vaccines in Children, Including a Recommendation for a Routine Two-Dose Varicella Immunization Schedule - 4/9/07 (<http://aapredbook.aappublications.org/news/Varicella-040907.pdf>)
- ¹⁷¹ Black S, Shinefield H, Ray P et al. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1041-6
- ¹⁷² Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 916-23
- ¹⁷³ Scheifele DW, Halperin SA, Diaz-Mitoma F. Three-year follow-up of protection rates in children given varicella vaccine
- ¹⁷⁴ Krause PR, Klinman DM. Varicella vaccination: evidence for frequent reactivation of the vaccine strain in healthy children. *Nature Medicine* 2000; 6: 451-4
- ¹⁷⁵ Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002; 360: 678-82
- ¹⁷⁶ Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ et al. Exposure to varicella boosts immunity to herpes- zoster :implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002; 20: 3207: 1-8
- ¹⁷⁷ Goldman GS. Incidence of herpes zoster among children and adolescents in a community with moderate vaccination coverage. *Vaccine* 2002; 21: 4243-9
- ¹⁷⁸ Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, Seward JF. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioural Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella coverage 1998, 2003. *BMC Public Health* 2005; 5: 68