

I Revues générales

Virus varicelle-zona

Une vaccination un peu particulière, complexe et aux indications délicates à poser

RÉSUMÉ : La varicelle est une maladie essentiellement bénigne. Nombreux sont les parents qui peuvent témoigner d'avoir vu apparaître une éruption vésiculeuse chez leur enfant, évoluant en quelques jours vers une régression des éléments, ne laissant parfois éventuellement qu'une discrète cicatrice en cas de surinfection ou de lésion de grattage. Moyennant donc quelques précautions vis-à-vis de cette éruption, la varicelle n'est habituellement qu'une gêne familiale temporaire et à peine un mauvais souvenir. Mais il est vrai aussi que, dans certains cas ou certaines circonstances, cette maladie infectieuse très contagieuse peut être plus sévère, voire même grave, et des complications peuvent survenir : surinfections bactériennes, complications neurologiques, complications pulmonaires dues directement au virus ou secondaires à des surinfections bactériennes. Les varicelles de l'adulte sont potentiellement plus graves, avec une symptomatologie plus bruyante, un risque plus élevé de complications, surtout celles survenant chez des immunodéprimés, les femmes enceintes ou certains petits nourrissons. Quant au zona, résurgence du virus varicelleux réfugié dans les ganglions nerveux à l'occasion d'une baisse de l'immunité (âge, maladie sous-jacente...), il peut être sévère, au minimum ennuyeux soit du fait de sa localisation, soit du fait de complications dont les douleurs post-zostériennes sont les plus fréquentes.

Ces éléments justifient donc la mise au point de vaccins contre la varicelle et contre le zona.



F. BRICAIRE

Professeur émérite à Sorbonne-Université Paris,
Membre de l'Académie nationale de médecine, PARIS.

■ Le vaccin varicelle

Le vaccin contre le virus de la varicelle repose sur un virus vivant atténué. Le virus varicelle-zona (VZV) fait partie des herpès virus avec le virus herpès simplex, alpha herpès virus à ADN. Son génome est linéaire à double brin, contenu dans une capsidie icosaédrique, entouré par une enveloppe glycoprotéique. Les glycoprotéines d'enveloppe facilitent l'entrée du virus dans les cellules.

La première souche de virus atténuée a été la souche Oka, développée au Japon en 1974. Dérivée d'une souche sauvage, celle d'un enfant ayant une varicelle typique, la souche Oka a été produite par passages successifs sur des cellules fibroblastiques embryonnaires

humaines, des cellules embryonnaires de hamster et des cellules diploïdes humaines. Cette souche diffère de la souche sauvage par plus de 200 nucléotides, quelques-unes de ces mutations ayant un rôle clé dans l'atténuation de la virulence du virus.

Deux vaccins contre la varicelle disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France : le Varivax et le Varilix. Les deux vaccins sont similaires, variant uniquement par le nombre de passages sur cultures cellulaires ou la concentration en antigène. Outre la réponse humorale, ces vaccins stimulent l'immunité cellulaire, provoquant une réponse lymphocytaire proliférative spécifique chez plus de 95 % des sujets vaccinés [1]. Deux vaccins

quadrivalents contenant les valences rougeole, oreillons, rubéole et varicelle existent également, ils ont une AMM européenne mais ne sont pas commercialisés en France.

La vaccination se fait par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Le schéma vaccinal comporte une dose chez le nourrisson à partir de 1 an et chez l'enfant jusqu'à 12 ans. Deux injections sont recommandées à partir de l'âge de 13 ans, la seconde étant un "booster" de la première dose. L'intervalle recommandé entre les deux doses varie de 4 à 8 semaines pour le Varivax et de 6 à 10 semaines pour le Varilix. Les 2 vaccins sont pris en charge à 65 % par l'Assurance Maladie.

Sur le plan de l'efficacité, une dose de Varilix permet d'obtenir une séroconversion chez 98 % des enfants âgés de 12 à 36 mois et chez 97 % de ceux entre 5 et 7 ans. La persistance d'anticorps a été obtenue pendant un minimum de 7 ans [2]. Aux États-Unis, un essai conduit chez 914 enfants en bonne santé, âgés en moyenne de 4,7 ans, a montré 100 % d'efficacité à 1 an et 98 % à 2 ans [3]. La majorité des travaux confirment ces données, le vaccin conférant un haut degré de protection contre la varicelle à l'exception de très jeunes enfants, d'enfants asthmatiques, eczémateux ou traités par des corticoïdes. Chez des adolescents et des adultes, une dose de Varivax a entraîné une séroconversion chez 75 à 95 % des sujets et chez 99 % après une seconde dose, avec une persistance des anticorps de 5 ans au moins chez 97 % des vaccinés [4]. Avec deux doses de Varilix, une séroconversion de 100 % a été obtenue avec persistance des anticorps chez 96 % des sujets à 1 an [5]. Une seconde dose entraîne un réel effet "booster", multipliant par 10 environ la moyenne géométrique du taux d'anticorps [6, 7].

Le suivi des enfants vaccinés par une dose de Varivax pendant une période de 9 ans a montré un taux de survenue de

2,5 % de varicelle par an *versus* 14,8 % chez des témoins [8]. Les varicelles survenant en milieu familial étaient moins nombreuses (8,8 à 16 %) chez les vaccinés en comparaison au risque estimé à plus de 80 %, soit un taux d'efficacité de 81 à 88 %. Pour le Varilix, les résultats sont identiques avec une excellente protection contre les formes sévères [9].

Sur le plan épidémiologique, la vaccination a été en particulier étudiée aux États-Unis. Selon un suivi de 5 ans après l'introduction du vaccin en 1995, avec une augmentation de la couverture vaccinale de 1997 à 2000, l'incidence de la varicelle a été divisée par 4 [10]. L'efficacité chez les 12-18 mois qui recevaient une dose était de 80 à 85 %, avec une réduction de quasiment 100 % des formes sévères [10].

La tolérance de ce vaccin est globalement bonne, avec toutefois la possibilité de quelques effets secondaires, soit locaux, telles la douleur au point d'injection, la survenue d'une rougeur ou d'un œdème localisé (10 à 20 %), soit généraux, telle la fièvre dans environ 10 % des cas. Surtout, doit être mentionnée la possible survenue d'une éruption varicelliforme, dite "varicelle vaccinale". Elle apparaît 5 à 26 jours après la vaccination, peut rester localisée autour du point d'injection ou se généraliser. Les éruptions localisées surviennent un peu plus fréquemment avec le Varivax (3 %) qu'avec le Varilix (1 %) [11]. Le risque de transmission du virus à partir d'un vacciné ayant une telle éruption à l'entourage éventuellement réceptif au virus de la varicelle est faible.

Comme tout vaccin à virus vivant, le vaccin contre la varicelle est contre-indiqué pendant la grossesse. Le virus VZ est potentiellement responsable de fœtopathies.

C'est un des rares vaccins proposés à des personnes immunodéprimées. Il a été initialement destiné à des enfants immunodéprimés et réceptifs au virus de la

varicelle, considérant que le risque vaccinal était inférieur à celui de la maladie naturelle. En choisissant si possible une période d'immunodépression modérée, en dehors d'un traitement d'attaque de leucémie ou avant une greffe d'organe, les essais chez ces enfants ont été des succès. Le vaccin peut éventuellement provoquer quelques vésicules, équivalent d'une mini-varicelle, et est parfois à l'origine de l'installation du virus dans les ganglions à l'instar de ce que fait le virus sauvage. Il évite en tout cas la survenue de varicelle grave en cas de rencontre avec le virus sauvage. Chez les enfants leucémiques, les taux de séroconversion obtenus étaient de 68 à 95 % avec une diminution de ces taux à 1 an [12]. Ils étaient à des taux inférieurs chez des enfants porteurs de tumeurs solides : 30 à 65 % [13].

■ Le vaccin zona

Le vaccin zona est de base le même que celui de la varicelle, virus vivant atténué avec une concentration antigénique 14 fois supérieure. Il est commercialisé en France depuis 2015 sous le nom de Zostavax. Son efficacité a été montrée avec une réduction de l'incidence du zona de 50 % chez les personnes de 60 ans et plus, notamment 64 % dans la tranche d'âge allant de 60 à 69 ans. Si le vaccin ne réduit pas significativement les douleurs lors de la phase aiguë du zona, il s'avère surtout efficace pour la prévention des algies post-zostériennes (60-70 %).

Le schéma vaccinal consiste en l'administration d'une seule dose par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Sa tolérance est bonne, avec ici également un risque de réaction locale avec douleur, érythème, prurit au point d'injection ou générale avec un peu de fièvre, des algies articulaires ou musculaires. La durée de protection demeure imprécise avec une hypothèse sur l'utilité éventuelle d'une seconde injection à 70 ans. Il peut être administré en même temps que le vaccin contre la grippe, le

I Revues générales

vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. L'utilisation concomitante du vaccin zona vivant atténué et d'un vaccin pneumococcique polysidique comportant 23 valences a conduit à une diminution de l'immunogénicité du vaccin zona au cours d'une petite étude clinique. Toutefois, les données recueillies lors d'une vaste étude observationnelle n'ont pas révélé de risque accru de zona après l'administration concomitante des deux vaccins. Ce vaccin est déconseillé chez les sujets immunodéprimés.

Un vaccin plus récent existe, vaccin adjuvant recombinant sous-unitaire, commercialisé sous le nom de Shingrix, mais il n'est pas disponible en France. Présenté sous forme de poudre avec une suspension nécessitant donc une reconstitution, il est à base d'une glycoprotéine virale produite sur cellule ovarienne de hamster associée à un adjuvant. S'il est plus efficace que le Zostavax pour prévenir les douleurs post-zostériennes, il comporte un risque d'effets secondaires élevé (30 %) avec en particulier des douleurs, des rougeurs, un œdème au site d'injection. Utilisé chez les sujets de plus de 50 ans, il nécessite 2 doses espacées d'au moins 2 mois, en injection intramusculaire (deltoïde) seulement.

Vaccin varicelle : un vaccin dont l'originalité principale tient sans doute à la décision de ses recommandations

La qualité du vaccin contre la varicelle en termes d'efficacité et de tolérance pourrait, d'un point de vue théorique, justifier son utilisation à une large échelle. Or, des objections majeures peuvent être faites à son encontre compte tenu des caractéristiques du virus VZ et de ses expressions.

Comme évoqué, la varicelle est avant tout une infection bénigne. La majorité (90 %) des cas survient à un âge où les formes sévères ou compliquées sont rares. Or, on ne connaît pas de façon certaine et

Varicelle et zona : une longue histoire

- 1553 :** Giovanni Ingrassia distingue la varicelle de la scarlatine.
- 1764 :** Rudolph Augustin Vogel de Göttingen donne à la maladie de nom de varicelle.
- 1785 :** William Heberden décrit plus spécifiquement la varicelle, la distinguant de la variole.
- 1892 :** Janus von Bokay établit une relation entre le zona et la varicelle : des cas de varicelle peuvent survenir au contact de sujets ayant un zona.
- 1924 :** T. M. Rivers et W. S. Tillett évoquent l'origine virale de la varicelle.
- 1925 :** Karl Kundratitz montre que l'inoculation de liquide d'une vésicule de zona peut provoquer une varicelle chez des sujets non immunisés.
- 1943 :** Joseph Garland suggère que le zona est une réactivation du virus de la varicelle.
- 1952 :** Thomas Weller met en évidence le virus de la varicelle sur culture cellulaire.
- 1958 :** Le même auteur confirme l'identité des virus de la varicelle et du zona.
- 1974 :** Takahashi à Osaka atténue une souche de virus varicelle prélevée chez un jeune garçon : c'est la souche Oka, qui deviendra la souche vaccinale. L'atténuation est faite par passages successifs sur embryons de hamster et sur cellules humaines.
- 2004 :** mise à disposition du vaccin en France.

documentée la durée de protection du vaccin. On craint par conséquent essentiellement qu'une couverture insuffisante (< 95 %) ne retarde l'apparition de l'infection, soit à l'âge de l'adolescence, soit plus tard à l'âge adulte, adultes qui, eux, risquent davantage de développer des formes plus sévères.

De plus, une vaccination généralisée contre la varicelle pourrait favoriser une augmentation de l'incidence du zona. Ici également, l'expérience américaine est importante et intéressante. La vaccination ayant été introduite en 1995 aux États-Unis, l'épidémiologie de la varicelle a de fait montré une réduction significative de son incidence avec une réduction des formes graves. Mais la surveillance épidémiologique montre que, depuis 2004, la diminution d'incidence s'est arrêtée. Une augmentation du nombre de cas de varicelle dans différents états a été observée, avec des épidémies en milieu scolaire. Une augmentation du risque de varicelle chez les vaccinés après une période de

8 ans était signalée dès 2006 aux États-Unis [14]. Ce risque est supérieur chez les enfants n'ayant reçu qu'une seule dose, d'où le fait qu'un schéma de vaccination en deux doses ait été préconisé pour les programmes de vaccination de routine.

Le déplacement non souhaitable de l'âge de la maladie se confirmerait donc. Ces données viennent conforter les réserves exprimées par les pays européens dont la France sur la vaccination généralisée des enfants contre la varicelle.

De plus, des travaux canadiens monteraient, dans un modèle de vaccination d'enfants de 1 an, une augmentation des cas de zona [15]. Les mêmes conclusions sont partagées au Royaume-Uni où un programme de vaccination contre la varicelle chez des enfants aboutirait à un accroissement du risque de zona au-dessus de 30-50 ans [16]. Une étude américaine avait aussi montré une augmentation significative de l'incidence du zona dans les tranches d'âge

POINTS FORTS

- Le vaccin contre la varicelle est original à plusieurs titres : le choix de ses indications est complexe quand on considère d'un côté la varicelle dont l'expression est le plus souvent bénigne, de son épidémiologie avec une protection naturelle de qualité, mais un risque de zona lorsqu'elle vient à diminuer, et de l'autre un vaccin efficace globalement bien toléré mais avec une incertitude sur la durée de protection au cours de la vie.
- Paradoxalement, ce vaccin à base de virus vivant atténué est proposé chez certains sujets immunodéficients.
- Aussi, en France le choix des indications est plus limité que dans d'autres pays.
- Le vaccin contre le zona est lui aussi source de questionnement, réservé à une tranche de population (65-74 ans) avec le double objectif de réduire le risque de zona et surtout de diminuer celui important de survenue de douleurs post-zostériennes.

25-45 ans [17]. Toutefois, cette fréquence plus élevée des cas de zona dans les suites d'une vaccination généralisée contre la varicelle n'est pas observée par tous les auteurs. Si la capacité du virus vaccinal à devenir latent est identique à celle du virus sauvage, son pouvoir de réactivation serait moindre [18].

D'un point de vue purement médico-économique, la réduction des coûts obtenue grâce à la vaccination implique une couverture suffisante et se trouverait diminuée du fait de l'augmentation des cas de zona, si elle était confirmée [19].

Quant au vaccin zona, pour lui aussi, le positionnement soulève quelques questions

>>> Son efficacité qui diminue avec l'âge, la durée de la protection induite.

>>> La possibilité de vacciner un sujet âgé ayant une pathologie immuno-suppressive sous-jacente (cancer...) : il y a une contradiction de principe entre le souhait de protéger des immunosenes-

cents et le fait de le faire avec un vaccin vivant. En revanche, la vaccination peut tout à fait être envisagée en amont d'une immunodépression programmée, telle qu'une chimiothérapie par exemple.

>>> Un retard possible dans la survenue d'un zona à un âge où le risque de douleurs post-zostériennes est plus élevé. Il semble toutefois que cette conséquence n'ait pas été constatée à ce jour, notamment dans les pays où la population âgée a été largement vaccinée.

C'est pourquoi les discussions se poursuivent sur ce qui serait nécessaire ou utile après 70 ans.

Recommandations

Aussi, le vaccin contre le zona est recommandé en France pour les adultes de 65 à 74 ans, qu'ils aient déjà eu ou non la varicelle ou un zona, pour diminuer le risque de zona et surtout d'algies post-zostériennes. Il est contre-indiqué chez les personnes ayant une dépression de leur système immunitaire.

Le positionnement concernant le vaccin contre la varicelle en France est aujourd'hui le suivant : disponible depuis septembre 2004, il n'est pas recommandé en routine. En revanche, pour les personnes n'ayant pas eu la varicelle enfant, cette vaccination est recommandée :

- en post-exposition dans les 3 jours suivant le contact avec un cas de varicelle ou de zona ;
- pour les adolescents de 12 à 18 ans sans antécédents de varicelle après un éventuel contrôle sérologique ;
- pour les femmes en âge de procréer, n'ayant pas d'antécédent de varicelle et ayant un projet de grossesse ;
- pour les professionnels de santé, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave, et les professionnels en contact avec la petite enfance ;
- pour toute personne en contact étroit avec des sujets immunodéprimés ;
- pour les enfants candidats receveurs d'une greffe d'organe solide, sans antécédent de varicelle et dont la sérologie est négative, ce avec deux doses.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARVIN AM. Cell-mediated immunity to varicella-zoster virus. *J Infect Dis*, 1992;166:S35-S41.
2. 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;85:1295-1298.
3. WEIBEL RE, NEFF BJ, KUTER BJ *et al*. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med*, 1984;310:1409-1415.
4. GERSHON AA, STEINBERG SP, LARUSSA P *et al*. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis*, 1988;158:132-137.
5. AMPOFO K, SAIMAN L, LARUSSA P *et al*. Persistence of immunity to live attenuated varicella vaccine in healthy adults. *Clin Infect Dis*, 2002;34:774-779.
6. NGAI A, STAEBLE BO, KUTER BJ *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.

Revue générale

7. WATSON B, ROTHSTEIN E, BERNSTEIN H *et al.* Safety and cellular and humoral response of a booster dose of varicella vaccine 6 years after primary immunization. *J Infect Dis*, 1995;172:217-219.
8. KUTER BJ, WEIBEL RE, GUESS HA. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine*, 1991;9:643-647.
9. VARIS T, VESIKARI T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis*, 1996;174:S330-S334.
10. 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.
11. FLORET D. Vaccination contre la varicelle et le zona. Séance du 5 juin 2007 de l'Académie de médecine. www.academie-medecine.fr/vaccination-contre-la-varicelle
12. 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;61:97-102.
13. HEATH RB, MALPAS JS. Experience with the live Oka-strain vaccine in children with solid tumors. *Arch Dis Child*, 1987;62:569-572.
14. CDC: Advisory Committee on Immunization Practices. June 29-30 2006. Atlanta, Georgia. www.cdc.gov/nip/publications/acip-list-sup/acip-sup-varicella.htm
15. BRISSON M, EDMUNDS WJ, GAY NJ *et al.* Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect*, 2000;125:651-669.
16. VAN HOEK AJ, MELEGARO A, GAY N *et al.* The cost-effectiveness of varicella and herpes zoster vaccination programmes in the United Kingdom. *Vaccine*, 2012;30:1225-1234.
17. YIH WK, BROOKS DR, LETT SM *et al.* 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.
18. SADAOKA T, DEPLEDGE DP, RAJBHANDARI L *et al.* In vitro system using human neurons demonstrates that varicella-zoster vaccine is impaired for reactivation, but not latency. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016;113:E2403-2412.
19. BRISSON M, EDMUNDS WJ, GAY NJ. Varicella vaccination: impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV. *J Med Virol*, 2003;70:S31-S37.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.