

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE 2005

N°73

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Caroline HILLERITEAU

Présentée et soutenue publiquement le 16 décembre 2005

LE VACCIN CONTRE LA VARICELLE :

Etat des connaissances en 2005

Président : Madame Sylvianne BILLAUDEL, Professeur de Virologie

Membres du jury : Madame Berthe-Marie IMBERT-MARCILLE, Professeur
de Virologie

Monsieur Dominique REMAUD, Pharmacien d'officine
aux Sables d'Olonne

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	5
1^{ère} PARTIE : LE VIRUS DE LA VARICELLE ET DU ZONA (VZV)	6
I HISTOIRE	7
II CLASSIFICATION ET STRUCTURE	8
III CYCLE RÉPLICATIF	10
III.1. Adhésion et entrée dans la cellule hôte	10
III.2. Transcription des gènes viraux et la traduction en protéines virales	11
III.3. Assemblage des virions et sortie de la cellule	12
IV PHYSIOPATHOLOGIE	12
IV.1. Primo-infection	12
IV.2. Latence	14
IV.3. La réactivation	16
IV.4. Réponse immunitaire	16
IV.4.1. Immunité innée	16
IV.4.2. Immunité adaptative	17
IV.4.2.1 Immunité à médiation humorale	17
IV.4.2.2 Immunité à médiation cellulaire	18
V EPIDÉMIOLOGIE	19
V.1. Varicelle	20
V.2. Zona	22
VI SYMPTOMATOLOGIE	22
VI.1. Varicelle	22
VI.2. Complications de la varicelle	26
VI.2.1. Surinfections cutanées	26
VI.2.2. Complications neurologiques	26
VI.2.3. Complications pulmonaires	27
VI.2.4. Complications hépatiques	27
VI.2.5. Complications hématologiques	28
VI.2.6. Autres complications rares	28
VI.3. Zona	28
VI.4. Complications du zona	30
VI.4.1. Algies post-zostériennes (APZ)	30
VI.4.2. Complications neurologiques	30
VI.4.3. Complications oculaires	31
VI.4.4. Autres complications	31
VI.5. Varicelle et grossesse	31
VI.5.1. La varicelle congénitale	32
VI.5.2. La varicelle néo-natale	33
VI.6. Varicelle et immunodépression	34

VII DIAGNOSTIC	35
VII.1. Méthodes virologiques	35
VII.2. Méthodes sérologiques	37
VII.3. Choix des méthodes diagnostiques	37
VII.4. Diagnostic de l'infection materno-fœtale	38
VII.4.1. <i>Diagnostic de l'infection maternelle</i>	38
VII.4.2. <i>Diagnostic prénatal de l'infection fœtale</i>	38
VII.4.3. <i>Diagnostic post-natal de l'infection congénitale</i>	39
VIII TRAITEMENT	39
VIII.1. Traitement symptomatique	39
VIII.2. Traitement antiviral	40
VIII.2.1. <i>Aciclovir (Zovirax®)</i>	41
VIII.2.2. <i>Valaciclovir (Zelitrex®)</i>	42
VIII.2.3. <i>Famciclovir (Oravir®)</i>	42
VIII.3. Traitement des douleurs associées au zona	43
IX PRÉVENTION	43
IX.1. Mesures d'éviction	43
IX.2. Immunoglobulines	43
2^{ème} PARTIE : LE VACCIN CONTRE LA VARICELLE	45
I LA VACCINATION	46
I.1. Histoire de la vaccination	46
I.2. Principes de la vaccination	48
I.3. Types de vaccins	48
II LE VACCIN CONTRE LA VARICELLE	49
II.1. Développement de la souche vaccinale Oka	49
II.2. Immunogénicité, efficacité et sécurité de la souche Oka	50
II.2.1. <i>Etude chez l'enfant immunocompétent</i>	50
II.2.2. <i>Etude chez l'enfant immunodéprimé</i>	52
II.2.3. <i>Etude chez l'adulte</i>	55
II.3. Résultats de la vaccination de la population générale	55
II.3.1. <i>Recommandations d'utilisation du vaccin aux Etats-Unis</i>	56
II.3.2. <i>Efficacité vaccinale</i>	57
II.3.3. <i>Sécurité du vaccin</i>	61
III VARIVAX® ET VARILRIX®	63
III.1. Dénomination et présentation des médicaments	64
III.1.1. <i>Varivax®</i>	64
III.1.2. <i>Varilrix®</i>	64
III.2. Composition qualitative et quantitative	65
III.2.1. <i>Varivax®</i>	65
III.2.2. <i>Varilrix®</i>	65
III.3. Indications	65
III.4. Conditions de prise en charge	65

III.5. Posologies et mode d'administration	66
III.5.1. <i>Varivax</i> [®]	66
III.5.2. <i>Varilrix</i> [®]	67
III.6. Contre-indications	67
III.6.1. <i>Contre-indications communes</i>	67
III.6.2. <i>Contre-indications spécifiques à Varivax</i> [®]	68
III.6.3. <i>Contre-indications spécifiques à Varilrix</i> [®]	68
III.7. Mises en garde et précautions d'emploi	68
III.7.1. <i>Mises en garde et précautions d'emploi communes</i>	68
III.7.2. <i>Mises en garde et précautions d'emploi spécifiques à Varivax</i> [®]	69
III.7.3. <i>Mises en garde et précautions d'emploi spécifiques à Varilrix</i> [®]	70
III.8. Interactions médicamenteuses	70
III.8.1. <i>Interactions médicamenteuses communes</i>	70
III.8.2. <i>Interactions médicamenteuses spécifiques à Varivax</i> [®]	71
III.8.3. <i>Interactions médicamenteuses spécifiques à Varilrix</i> [®]	71
III.9. Grossesse et allaitement	72
III.9.1. <i>Grossesse</i>	72
III.9.2. <i>Allaitement</i>	72
III.10. Effets indésirables	72
III.10.1. <i>Varivax</i> [®]	72
III.10.2. <i>Varilrix</i> [®]	73
III.11. Autres données de la monographie	74
III.11.1. <i>Propriétés pharmacodynamiques</i>	74
III.11.2. <i>Propriétés pharmacocinétiques</i>	74
III.11.3. <i>Liste des excipients</i>	74
III.11.4. <i>Incompatibilités, conservation, reconstitution</i>	75
III.11.5. <i>Renseignements administratifs</i>	76
 IV ETAT ACTUEL DE L'OPINION DE LA FRANCE VIS-À-VIS DE LA VACCINATION CONTRE LA VARICELLE	 77
 V UNE NOUVELLE PERSPECTIVE : LE VACCIN CONTRE LE ZONA	 81
 CONCLUSION	 83
 LISTE DES FIGURES	 84
 LISTE DES TABLEAUX	 85
 ANNEXE	 86
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 92

INTRODUCTION

La varicelle est une infection virale très connue du grand public car elle fait partie des maladies infantiles les plus courantes. Les manifestations cliniques de l'infection sont très caractéristiques, permettant ainsi de poser un diagnostic rapidement et facilement. La pathologie est généralement bénigne et son traitement est essentiellement symptomatique.

Le virus qui en est responsable est le virus de la varicelle et du zona ou VZV ; il appartient à la famille des Herpesvirus. La varicelle correspond à la primo-infection du VZV, à la suite de laquelle le virus restera à l'état latent dans l'organisme, avant sa possible réactivation, le plus souvent à l'âge adulte, sous la forme d'un zona.

Le virus de la varicelle étant très contagieux, la maladie se développe sous la forme de petites épidémies au sein des familles et dans les écoles. Les mesures de prophylaxie se limitent le plus souvent à un retrait de l'école des enfants infectés.

Certaines maladies infantiles telles que la rougeole ou les oreillons sont désormais évitées par une prophylaxie vaccinale. Il pourrait en être de même pour la varicelle puisqu'un vaccin contre le VZV a été mis au point depuis une vingtaine d'années. Celui-ci est disponible dans les pharmacies de France depuis fin 2004, sous la forme de deux spécialités : Varivax[®] et Varilrix[®]. Cependant, contrairement à d'autres pays comme les Etats-Unis, la France a décidé de ne pas inclure la vaccination contre la varicelle parmi les vaccinations recommandées chez l'enfant.

L'objectif de cette thèse est de définir à partir des données de la littérature les caractéristiques du vaccin contre la varicelle, notamment d'un point de vue efficacité et tolérance. Nous tenterons également de déterminer si la mise en place d'une vaccination généralisée des enfants en France pourrait être bénéfique.

1^{ère} PARTIE :
LE VIRUS DE LA VARICELLE ET DU
ZONA (VZV)

I HISTOIRE

Les pathologies de la varicelle et du zona ont été décrites dans les premiers ouvrages de médecine. Dès l'antiquité, le médecin perse Razes décrit les diverses affections vésiculo-papuleuses, en particulier la variole, qu'il différencie de la varicelle et de la rougeole (62). En effet, pendant longtemps la varicelle était considérée comme une forme bénigne de la variole ; c'est en 1767 que Herdeben distingue les deux pathologies de part leurs critères cutanés différents (10, 58, 62).

En 1875, Steiner prouve le caractère infectieux de la varicelle en induisant la maladie à de volontaires sains par inoculation de liquide vésiculeux provenant de sujets varicelleux (58, 62).

Il faudra attendre 1888 pour que la relation entre la varicelle et le zona soit prouvée par Von Bokay qui observe la survenue d'une varicelle chez des personnes en contact avec des malades zostériens et conclut donc à l'unicité du virus (10, 58, 62). Kundratitz confirmera cette relation en 1925 en induisant une varicelle par inoculation de liquide vésiculeux de zonas (58, 62).

En 1943, Garland suggère que le zona proviendrait de la réactivation du virus de la varicelle, qui persisterait à l'état latent dans l'organisme (10, 58, 62).

Les hypothèses de relation entre varicelle et zona seront confirmées en 1952 par Weller et Stoddard qui démontrent que les virus isolés de patients atteints de varicelle et de zona sont identiques sur le plan morphologique et immunologique (10, 62). C'est à cette période là qu'est proposé le nom de *Varicella-Zoster Virus* (VZV).

En 1984, Straus confirme que le zona provient de la réactivation de la varicelle par analyse électrophorétique des protéines et du génome viral (10).

Enfin en 1986, la séquence de l'ADN du VZV est décrite par Davidson et Scott (10, 58).

II CLASSIFICATION ET STRUCTURE

Le virus de la varicelle et du zona appartient à la famille des Herpèsvirus ou Herpesviridae. Les Herpèsvirus sont très répandus dans toutes les espèces animales, plus de cent vingt ont été décrits et parmi eux huit peuvent infecter l'homme (78, 82).

Les Herpèsvirus humains sont ubiquitaires et responsables d'un grand nombre d'infections. Ils présentent tous un cycle infectieux avec un état de latence qui s'installe après l'infection primaire et qui peut donner lieu à des réactivations (82). Ce sont des virus enveloppés d'où une fragilité dans le milieu extérieur, leur transmission ne pourra se faire que par contacts étroits et directs entre individus. Ces Herpèsvirus humains sont classés en trois sous-familles (78, 82) :

- les *Alphaherpesvirinae* regroupent les herpes virus simplex de type 1 (HSV-1) et de type 2 (HSV-2) et le virus de la varicelle et du zona (VZV). Ils sont caractérisés par un neurotropisme, un cycle de réplication rapide et fortement lytique, une capacité d'entrer en latence au niveau du système nerveux périphérique et des réactivations fréquentes.

- les *Betaherpesvirinae* sont représentés par le cytomégalovirus (CMV) et les herpesvirus humains 6 (HHV-6) et 7 (HHV-7), découverts plus récemment.

- les *Gammapherpesvirinae* regroupent le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le virus herpes associé au sarcome de Kaposi (HHV-8), qui présentent un pouvoir oncogène.

Le VZV est une particule virale d'environ 200 nm de diamètre. Comme tous les Herpèsvirus elle comprend quatre éléments (22, 31) (Figure 1) :

- le génome
- la nucléocapside
- le tégment
- l'enveloppe

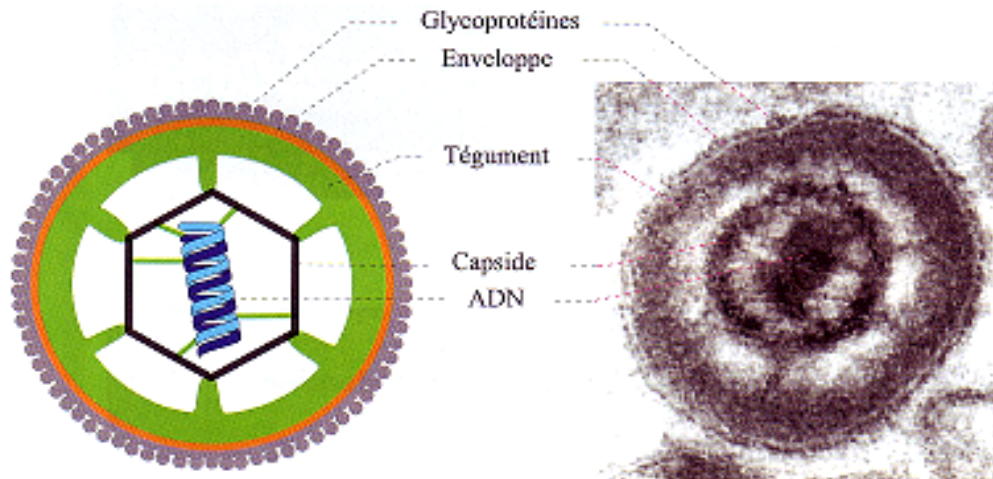


Figure 1 : Représentation schématique et par microscopie électronique de la particule virale du VZV (31)

Le génome est constitué d'un ADN bicaténaire, linéaire, de près de 125 000 paires de bases. Il comporte une séquence unique longue (U_L , 105kpb) flanquée de séquences répétitives inversées terminales et internes (TRL et IRL, 88.5pb) et une séquence unique courte (U_S , 5kpb) encadrée par des séquences répétitives inversées (TRS et IRS, 7.3kpb) (Figure 2).

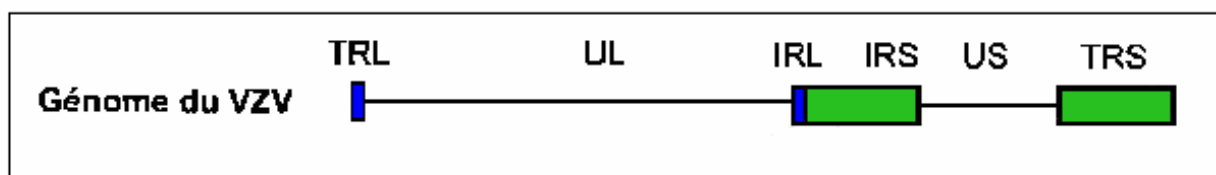


Figure 2 : Représentation schématique du génome du VZV (78)

Le génome comprend au moins 71 cadres de lecture ou ORFs (*open reading frames*), dont trois sont présents en deux copies ; les gènes 62, 63 et 64 correspondent respectivement aux gènes 71, 70 et 69.

La nucléocapside icosaédrique de 100 nm de diamètre est un assemblage de 162 capsomères hexagonaux, composés chacun de six protéines.

Le tégment qui entoure la capside est composé d'une structure amorphe et fibreuse. Les protéines qui le composent jouent un rôle essentiel dans les étapes précoces de l'infection.

L'enveloppe est une bicouche lipidique où sont ancrées des spicules glycoprotéiques. Celles-ci sont impliquées dans les interactions avec des récepteurs cellulaires pour la pénétration du virus dans les cellules cibles.

III CYCLE RÉPLICATIF

L'étude *in vitro* du virus de la varicelle et du zona s'est avérée très difficile, en effet celui-ci infecte peu d'espèces animales, pratiquement que l'homme et le singe. De plus, en culture, le VZV reste très fortement lié aux cellules qu'il infecte et les rares virions retrouvés dans le milieu extracellulaire sont très instables (81).

D'autres Herpesvirus ont pu être étudiés, notamment l'HSV-1, et l'on sait que le VZV présente de nombreuses similitudes avec ce dernier, aussi bien sur le plan morphologique qu'au niveau de la composition de leurs génomes. Cependant il a été observé que des protéines codées par les mêmes gènes ont des fonctions différentes au niveau de la réplication des deux virus. De même, les mécanismes impliqués dans la latence et les réactivations des virus sont différents. Ainsi, l'extrapolation des observations faites sur l'étude *in vitro* de l'HSV-1 sur le VZV ne peut se révéler que trompeuse.

Le cycle répliatif du VZV peut se diviser en trois phases (81) :

- l'adsorption sur les cellules cibles et la pénétration du virus
- la transcription des gènes viraux et la traduction en protéines virales
- l'assemblage des virions et la sortie de la cellule

III.1. Adhésion et entrée dans la cellule hôte

L'adsorption du virus sur la cellule cible se fait par interaction des glycoprotéines virales avec des récepteurs spécifiques encore indéterminés, cependant les récepteurs du mannose-6-phosphate et du sulfate d'héparine semblent jouer un rôle important (22, 78, 81, 107).

L'enveloppe virale fusionne avec la membrane cytoplasmique pour permettre le largage de la capsid et des protéines tégmentaires à l'intérieur de la cellule. L'ADN viral et ces protéines migrent dans le noyau où la transcription va s'effectuer.

III.2. Transcription des gènes viraux et la traduction en protéines virales

Dans le noyau, les gènes viraux vont être transcrits séquentiellement. Trois phases de réplication vont se succéder pour donner les protéines précoces immédiates IE (*immediate early*) puis les protéines précoces E (*early*) et enfin les protéines tardives L (*late*) (78, 81) (Figure 3).

Les ARNm IE sont transcrits par les gènes α , ils sont transportés dans le cytoplasme et traduits en protéines précoces immédiates. Celles-ci sont exprimées dans les toutes premières heures de l'infection ; l'activation de cette transcription doit donc se faire par une ou des enzymes ou transactivateurs apportés par le virion lui-même. Les protéines sont transportées à nouveau dans le noyau, où elles induisent l'expression des gènes β qui codent pour les protéines E. Parmi celles-ci on retrouve des protéines responsables de la réplication de l'ADN : l'ADN polymérase, les synthétases de nucléotides et des kinases. Ainsi l'ADN viral commence sa réplication à l'intérieur du noyau. L'expression des gènes γ a lieu ensuite, produisant les protéines L : glycoprotéines d'enveloppe et protéines de capsid, qui vont servir à la construction de la particule virale.

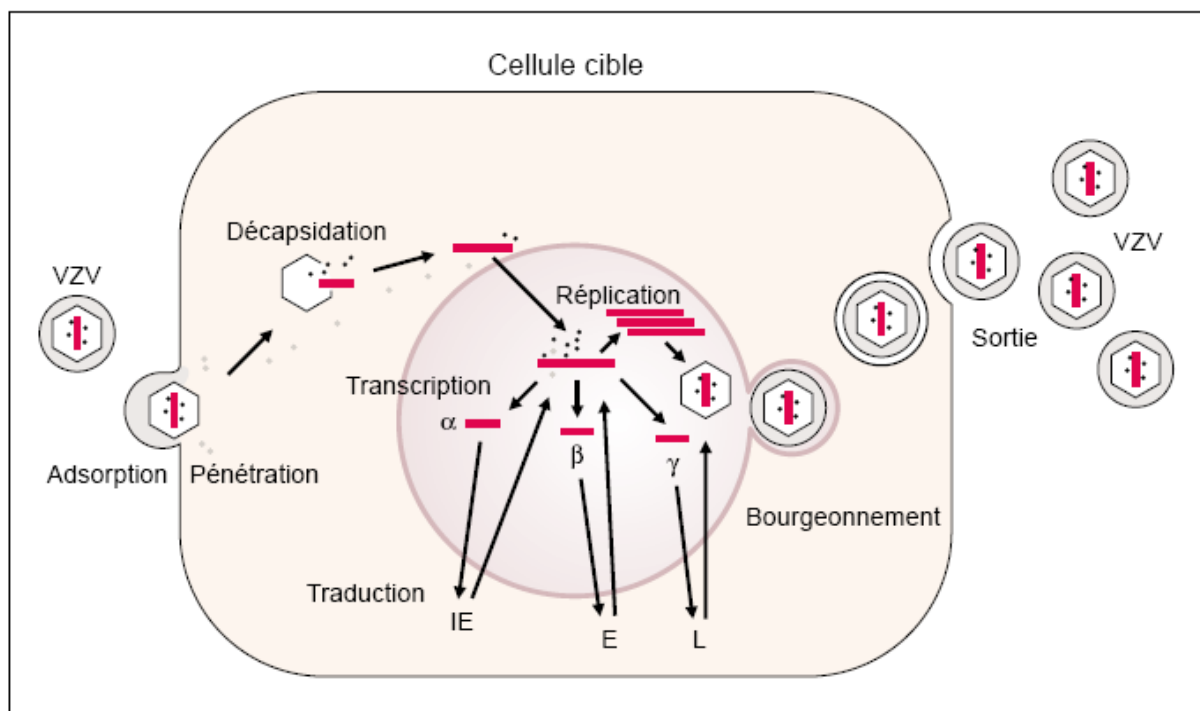


Figure 3 : Cycle infectieux du VZV (78)

III.3. Assemblage des virions et sortie de la cellule

Les protéines de capsid migrent dans le noyau, s'assemblent en capsides en incorporant les génomes viraux répliqués (78).

En revanche, les mécanismes par lesquels le virus acquiert son enveloppe, l'ancrage des glycoprotéines et la sortie de la cellule sont encore controversés (22, 34, 59).

IV PHYSIOPATHOLOGIE

IV.1. Primo-infection

Le virus de la varicelle est très contagieux, il se transmet par voie aérienne à partir de gouttelettes de salive émises par un sujet varicelleux ou par contact direct avec les vésicules (de la varicelle ou du zona) (10). La période de contagiosité du VZV débute deux à trois jours avant l'éruption cutanée, ce qui permet de penser que la contamination peut s'effectuer à partir de particules virales présentes au niveau de la muqueuse oropharyngée (10) ; quelques études ont permis de détecter la présence d'ADN viral à ce niveau chez certains malades, par des techniques de PCR (87, 94) ou encore dans l'air ambiant de varicelleux (86). La pathologie reste contagieuse jusqu'au sixième jour après le début de l'éruption, la contamination se produit alors par grattage des lésions cutanées (62).

La durée d'incubation du VZV est en moyenne de 14 jours, le virus pénètre dans l'organisme au niveau des muqueuses des voies aériennes supérieures ou secondairement par la conjonctive de l'œil. Il se déplace ensuite vers les ganglions lymphatiques proches pour se répliquer (10).

Une première virémie est décrite vers J4-J6 où le virus est transporté vers le foie et la rate en particulier (système réticulo-endothélial) (44, 89). Le VZV entame alors une nouvelle phase de réplication dans ces organes et peut-être dans d'autres.

Les défenses de l'hôte sont débordées et l'on observe une seconde virémie vers J14, beaucoup plus importante que la première. Elle dure en moyenne cinq jours et va permettre la dissémination du virus par les cellules mononuclées dans tout le corps et particulièrement au niveau de la peau et du pharynx (10, 44).

Il atteint les cellules épidermiques par diffusion extracapillaire (Figure 4). La réplication du virus au niveau des kératinocytes, qui se ballonnent, est à l'origine de l'apparition des lésions vésiculeuses caractéristiques (Figure 5) (10, 44, 58).

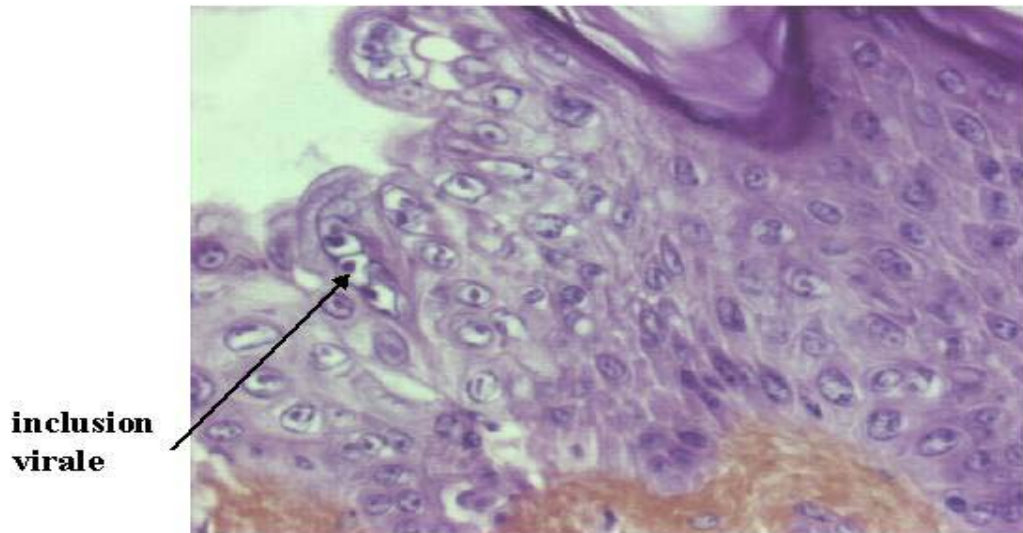


Figure 4 : Jonction entre épiderme sain (à droite) et cellules infectées (à gauche) (29)

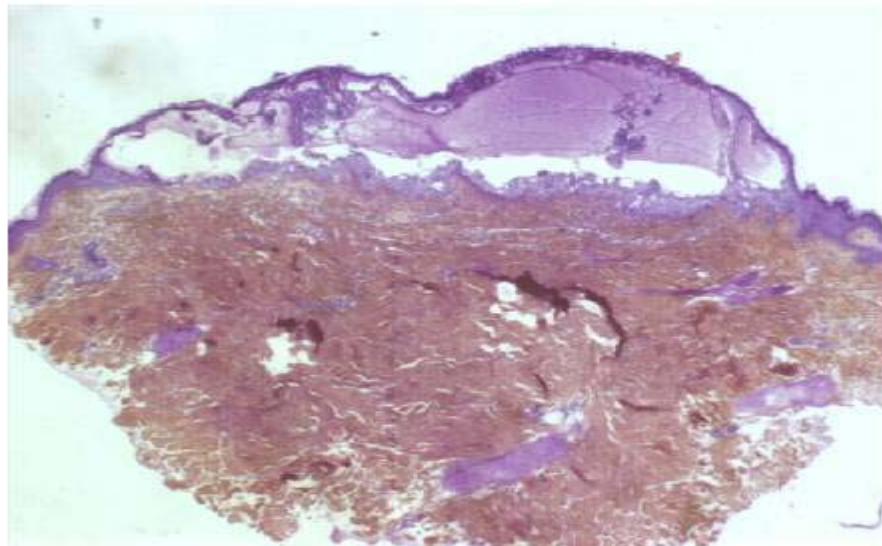


Figure 5 : Vésicule épidermique (29)

La dissémination du virus prend fin grâce aux réponses immunitaires de l'hôte. Si celles-ci sont déficientes, le VZV peut infecter d'autres organes comme les poumons, le foie ou le système nerveux central, provoquant ainsi des complications importantes.

IV.2. Latence

Au cours de la primo-infection, le VZV établit une latence dans les ganglions du système nerveux périphérique (Figure 6) (22). Pour ce faire, il peut emprunter soit la voie sanguine, soit le flux axonal rétrograde à partir de nerfs sensoriels qui innervent la zone cutanée infectée. Des études menées dans ce domaine ont permis de montrer l'existence des deux modes de transport pour l'établissement de la latence (22). Le VZV peut rester à l'état quiescent pendant de nombreuses années voire toute la vie.

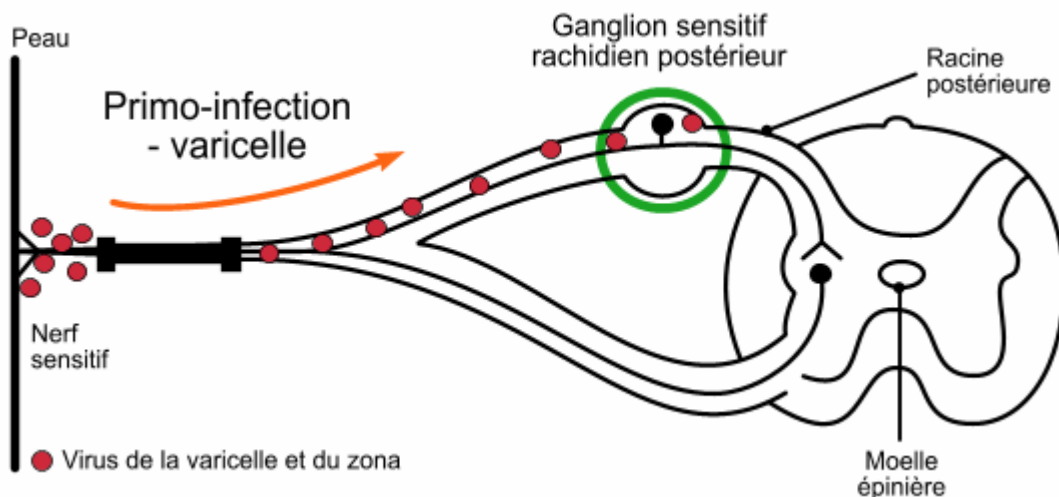


Figure 6 : Représentation schématique de l'établissement de la latence du VZV (43)

Les techniques de PCR ont permis de détecter l'ADN viral dans les ganglions sensitifs du nerf trijumeau et souvent dans les ganglions de la racine dorsale. Cet ADN a également été trouvé dans le ganglion géniculé et dans des bulbes olfactifs (22). En revanche, d'un point de vue cellulaire, la localisation du virus reste sujette à controverse. En effet, selon les auteurs, le génome viral est retrouvé dans les neurones et/ou dans les cellules satellites entourant les neurones (61, 65, 83). Cependant, lors d'une réactivation, l'éruption cutanée s'étend sur l'ensemble d'un dermatome, ce qui implique que le virus se transmet à de nombreux neurones et ceci par l'intermédiaire des cellules satellites.

La latence des Herpesvirus, comme l'HSV par exemple, est caractérisée par la présence de transcrits anti-sens ou LAT (*latency-associated transcripts*) correspondants à la transcription d'une région réduite du génome viral. Le VZV se différencie par ce point des autres Herpesvirus par l'absence de LAT mais par la transcription des certains gènes viraux. En effet, on retrouve des transcrits des gènes alpha 4, 62, 63 et des gènes bêta 21 et 29, qui sont par ailleurs exprimées lors du cycle lytique du virus (60, 78, 81). Les protéines qui résultent de l'expression de ces gènes jouent un rôle très important dans le cycle réplcatif, mais lors de l'infection latente, leur localisation se limite au cytoplasme et non au noyau où elles exercent leurs fonctions. Il semble donc que le VZV, pendant sa latence, tente de se répliquer mais que son cycle soit avorté dans la phase précoce (Figure 7). Là encore, de nombreuses interrogations demeurent en suspend.

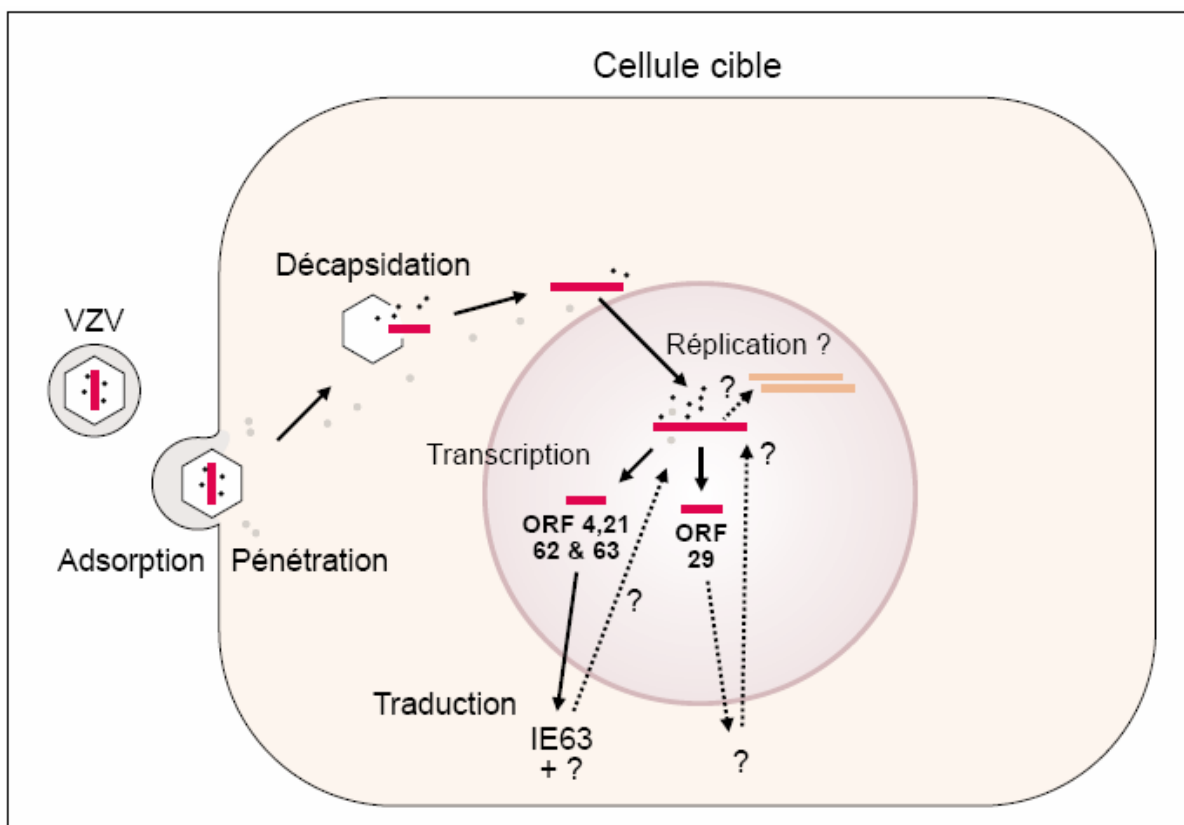


Figure 7 : Cycle infectieux latent du VZV (78)

IV.3. La réactivation

Le zona est la manifestation de la réactivation de VZV. Les facteurs déterminants dans cette réactivation sont encore assez mal connus, mais il semble que la diminution des défenses immunitaires y joue un rôle important.

Le virus peut à nouveau se répliquer, il se propage de cellule en cellule au sein du ganglion nerveux provoquant l'inflammation du nerf sensitif voire sa nécrose. Le VZV peut ainsi diffuser le long de l'axone du nerf et infester la peau, provoquant une éruption vésiculeuse semblable à celle de la varicelle, mais localisée au dermatome correspondant (10).

Les manifestations cutanées sont généralement accompagnées de douleurs très intenses qui seraient liées à la destruction des neurones.

Quelques cas de réactivation virale avec des douleurs mais sans éruption cutanée ont été décrits, on parle alors de zona *sine herpette* (81).

IV.4. Réponse immunitaire

IV.4.1. Immunité innée

L'immunité innée permet à l'organisme de se défendre immédiatement contre un agent pathogène, par une réponse immunitaire non spécifique, c'est-à-dire sans reconnaissance des antigènes propres à chaque agent pathogène. Elle fait intervenir des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires), des cellules NK (*natural killer*) et produit des cytokines dont notamment les interférons. Grâce à ce mécanisme de défense, la plupart des agents infectieux (bactéries, virus ou parasites) sont détectés et détruits.

En ce qui concerne les infections à VZV, l'immunité innée est généralement peu efficace puisque la quasi-totalité des sujets exposés pour la première fois au virus déclenche une varicelle symptomatique. Cependant, on peut observer la présence d'interféron- α dans le liquide vésiculaire, qui semble avoir un effet inhibiteur sur la réplication virale, ce qui est confirmé par la réduction des formes sévères de varicelle chez l'enfant immunodéprimé par l'administration d'interféron- α .

In vitro, il a été démontré que les cellules NK lysaient les cellules infectées par le VZV. Cette destruction est stimulée par la présence d'interleukine-2.

Cette immunité innée permettrait donc de contrôler la dissémination du virus avant l'intervention de l'immunité adaptative.

IV.4.2. Immunité adaptative

IV.4.2.1 Immunité à médiation humorale

La multiplication du VZV lors de la primo-infection conduit à une stimulation du système immunitaire avec production d'anticorps anti-VZV de type IgG, IgM et IgA (9, 88). Ils sont détectables 3 à 5 jours après le début de l'éruption varicelleuse et atteignent une concentration maximale pendant la deuxième et la troisième semaine qui suivent le rash. Les taux d'IgA et d'IgM disparaissent en quelques mois mais le taux d'IgG persiste à un taux bas plusieurs années après l'infection primaire (Figure 8). Ces anticorps peuvent donc servir à déterminer le statut sérologique d'un individu vis-à-vis du VZV ; la présence d'IgA et d'IgM anti-VZV permet de confirmer une infection récente ou en cours, alors que l'absence d'IgG anti-VZV indique une susceptibilité de ces individus à la varicelle (88).

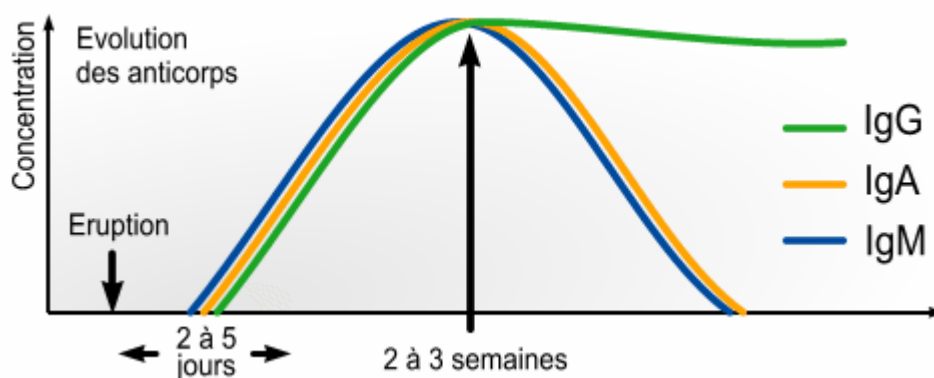


Figure 8 : Production des anticorps au cours d'une infection à VZV (43)

Ces anticorps se dirigent contre les protéines virales, notamment les glycoprotéines, les protéines régulatrices et structurales, et les enzymes virales. Ils agissent seuls ou en présence du complément (9). Cependant, le rôle de l'immunité humorale dans le contrôle de l'infection semble limité. En effet, il a été démontré que chez des sujets atteints d'une agammaglobulinémie, la varicelle ne présentait pas de critères de gravité (11).

Le fœtus obtient une immunité passive par transfert des IgG maternels à travers la barrière trans-placentaire, qui permettra de prévenir ou de limiter la sévérité de la varicelle au cours des six premiers mois de la vie (9). Il est capable de synthétiser des IgM en faible quantité à la fin de la grossesse ; ces IgM ne pourront pas le protéger de la maladie mais pourront témoigner de l'infection fœtale.

La persistance d'anticorps anti-VZV à un taux bas pendant plusieurs années permettrait de protéger le sujet immunisé contre une réinfection (12). De même, certains anticorps dirigés contre des protéines virales comme l'IE62, qui joue un rôle important dans l'initiation de la réplication, pourraient être utiles pour bloquer les premiers stades de la réactivation du virus (88).

Enfin, au cours du zona, le taux d'IgG anti-VZV augmente rapidement et de manière importante.

IV.4.2.2 Immunité à médiation cellulaire

Pendant la phase d'incubation du virus, l'immunité cellulaire est activée avec production de lymphocytes T, qui agissent en éliminant les cellules mononuclées infectées et en diminuant la réplication du virus au niveau des lésions cutanées (88). Comme dans le cas de l'immunité humorale, les lymphocytes T reconnaissent beaucoup de protéines produites par le VZV.

L'action précoce de l'immunité à médiation cellulaire est en corrélation avec une sévérité moindre de l'infection (11). Ainsi, les enfants immunodéprimés avec une lymphopénie importante (moins de 500/mm³) ont un risque de varicelle sévère ; un défaut de reconnaissance des antigènes viraux par les lymphocytes T est associé à un risque de virémie et de dissémination mettant en jeu le pronostic vital.

Les lymphocytes T sensibilisés produisent des cytokines, notamment l'interleukine-2 et l'interféron- γ , qui à leur tour stimulent l'expansion clonale des lymphocytes T (9).

L'analyse des lymphocytes T et des cytokines a démontré que la mémoire immunitaire contre des protéines virales comme les glycoprotéines ou l'IE62, est maintenue plusieurs années après l'infection primaire, protégeant ainsi l'individu d'une seconde varicelle. En réalité, les réinfections exogènes sont très fréquentes mais elles restent asymptomatiques par l'activation des lymphocytes T mémoires (12, 104). L'immunité contre le VZV est également maintenue par des réexpositions endogènes aux antigènes viraux lors de réactivations « silencieuses » du virus.

L'immunité à médiation cellulaire joue un rôle important dans le maintien du virus à l'état latent. Ainsi, les personnes âgées, chez qui l'immunité cellulaire est souvent diminuée, et les patients recevant des traitements immunodépresseurs, présentent un risque accru de zona (9). Cependant cette baisse de l'immunité cellulaire semble être une condition nécessaire mais pas suffisante pour déclencher une réactivation du virus.

Lors d'un zona, le nombre de lymphocytes T circulants qui reconnaissent les antigènes viraux augmente immédiatement, comme une réexposition au virus. Ensuite, comme après la varicelle, l'immunité à médiation cellulaire persiste pendant une longue période, ce qui peut expliquer pourquoi un second épisode de zona est rare (9).

V EPIDÉMIOLOGIE

Le VZV est un virus humain ubiquitaire que l'on retrouve à l'échelle mondiale. Il est responsable, lors de la primo-infection, de la varicelle, maladie très contagieuse qui survient le plus souvent pendant l'enfance. Sa réactivation se manifeste par un zona, qui touche plus préférentiellement la population adulte de plus de 50 ans.

L'homme est le seul réservoir du virus. Comme nous l'avons dit précédemment, le VZV se transmet par inhalation de gouttelettes respiratoires ou bien par contact direct avec les vésicules. Le virus peut également se transmettre au fœtus à travers le placenta, avec des conséquences variables en fonction du stade de la grossesse (31).

V.1. Varicelle

La séroprévalence de la varicelle dans la population adulte est supérieure à 95%. C'est une maladie quasi-obligatoire de l'enfance, elle survient dans 75% des cas avant l'âge de 10 ans et dans 90% des cas avant 15 ans. Elle est caractérisée par une grande contagiosité, on estime qu'un sujet malade contamine 90% des sujets contacts réceptifs, ce qui entraîne des petites épidémies familiales ou scolaires (89).

La maladie chez l'enfant immunocompétent est généralement bénigne. Les cas chez l'adulte sont plus rares mais présentent souvent des réactions plus sévères (16). L'immunodéprimé est exposé à des complications importantes par une dissémination virale aux organes (71).

En France, le réseau « sentinelles » recueille et analyse les données épidémiologiques sur la varicelle depuis 1990. On recense environ 600 000 cas par an, avec une baisse importante de l'incidence d'août à octobre (53).

Le nombre annuel d'hospitalisations liées à la varicelle en France est en moyenne de 3500 dont 75% chez des sujets de moins de 16 ans. Une vingtaine de décès pouvant être en rapport avec la varicelle sont identifiés chaque année, la majorité concerne des sujets de plus de 15 ans (53, 71).

Ces valeurs épidémiologiques correspondent à l'ensemble des régions aux climats tempérées : aux Etats-Unis, on dénombrait 4 millions de cas par an avant 1995, date à laquelle la vaccination a été mise en place, 11 000 d'hospitalisations et une centaine de décès (46). En revanche dans les zones tropicales, et particulièrement dans les zones rurales, la séroprévalence est beaucoup faible ; on estime que seule la moitié des sujets de moins de 24 ans ont développé la maladie (Tableau I). Ainsi, le taux d'attaque de la varicelle pour les populations migrant des zones tropicales aux zones tempérées est très élevé (10).

Tableau I : Séroprévalence du VZV dans différents pays (31)

Pays (région, ville)	Age ⁽¹⁾	Séroprévalence (nombre total de sujets testés)	Référence
Belgique	Adultes (personnel de soins)	98,5 % (4923)	Vandermissen 2000
France	Adultes (personnel de soins)	98,5 % (1806)	Touche 1999
Allemagne	17-36	93 % (778)	Enders 1985
Catalogne (Espagne)	Enfants et adultes 5 - 9 10 - 14 15 - 34 > 35	(2136) 85 % 92 % 94 % 100 %	Salleras 2000
Suisse	0-16	96,1 % (970)	Aebi 2001
Israël	18	98 % (900)	Avrahami-Helle 2000
Brésil, Sao paulo	1 - 15	90 % (5343)	Yu 2000
Indonésie (Yogyakarta)	1 - 15	2/3 (1103)	Juffrie 2000
Mexique	1 - 29 1 - 19 20 - 24 25 - 29	87,6 % (3737) 83 % 91,6 % 95 %	Alvarez 1999
Singapour	< 15	25 %	Anonymous 1992
Australie	Adultes	92 % (298)	O'Grady 2000
Inde (Calcutta, Bangalore, Mumbai, Lucknow)	Tous les âges 1 - 5 5 - 10 11 - 15 16 - 20 21 - 30 31 - 40	68,22 % (1609) 29 % 51,1 % 71,7 % 79,8 % 88,1 % 91,1 %	Lokeshwar 2000
Inde (Zones urbaines)	25	96 % (153)	Mandal 1998
Inde (Zones rurales)	25	42 % (246)	

(1) Les nombres correspondent aux âges exprimés en années.

Le VZV peut être à l'origine d'infections nosocomiales. Les patients, les visiteurs et le personnel de santé peuvent introduire le virus dans l'hôpital. On évalue à 1 à 2% la proportion du personnel de santé en France qui n'est pas immunisée contre la varicelle et qui peut ainsi être à l'origine de la contamination du virus aux malades (71).

D'un point de vue économique, on estime que le coût direct d'une varicelle se résume à la consultation médicale (en moyenne 1.2 consultations par cas chez l'enfant) et aux frais pharmaceutiques, généralement inférieurs à 15 euros (26). Cependant, les dépenses liées aux arrêts de travail des parents, qui doivent s'occuper de leur enfant malade, représentent un coût indirect très important, à la fois pour les parents mais également pour la sécurité sociale.

V.2. Zona

La prévalence du zona dans la population générale varie entre 15 et 20% (23). Sa contagiosité est beaucoup plus faible que dans le cas de la varicelle. La fréquence de la pathologie est plus importante chez les sujets de plus de 50 ans et atteint son maximum chez les plus de 75 ans, avec un taux de 1,4cas/100 personnes/année (16). De même, la gravité des cas augmente avec l'âge, le zona chez l'enfant ou l'adulte jeune reste localisé et guérit sans séquelles alors que les cas de maladie zostérienne chez la personne âgée sont accompagnés de douleurs intenses et persistant plus d'un mois.

Le zona est particulièrement fréquent chez les immunodéprimés, le diagnostic de la maladie chez un adulte jeune doit donc être accompagné systématiquement par un dépistage du VIH (16).

Le risque de zona pendant l'enfance est augmenté dans les cas de transmission du virus par voie intra-utérine, ainsi que chez les nourrissons qui développent une varicelle au cours de la première année de vie (10).

Tout comme la primo-infection, la réactivation du VZV ne s'effectue généralement qu'une seule fois au cours de la vie, cependant quelques cas d'un second épisode de varicelle ou de zona ont été recensés, plus particulièrement chez les immunodéprimés.

VI SYMPTOMATOLOGIE

VI.1. Varicelle

Les infections à VZV sont presque toujours symptomatiques. Comme nous l'avons vu précédemment, la durée d'incubation du virus est en moyenne de 14 jours (32).

Chez environ la moitié des cas, on peut observer un à deux jours avant l'éruption cutanée, des prodromes tels qu'un état fébrile (38-38.5°C), des malaises, des céphalées ou encore des douleurs abdominales (10, 31, 51). Certains symptômes, comme la fièvre, l'asthénie ou l'anorexie peuvent persister ou apparaître au début de la phase éruptive. On peut également observer des troubles respiratoires et des vomissements chez quelques malades (10).

La phase éruptive est caractérisée par l'apparition, dans un premier temps, de macules érythémateuses de 2 à 4 mm de diamètre, généralement au niveau du tronc ou du cuir chevelu, avant de s'étendre aux membres et au visage (Figure 9). Les macules peuvent passer par un stade de papules avant de se transformer en vésicules, qui apparaissent en 24 heures. Ces vésicules sont remplies d'un liquide clair qui leur donne un aspect de « gouttes de rosée », très évocatrices de la varicelle (Figure 10). Après un ou deux jours, le liquide se trouble, les vésicules s'ombiliquent puis se dessèchent formant une croûte qui tombe vers le 7ème jour (16, 32, 51).

L'éruption est souvent accompagnée d'un prurit intense, particulièrement au stade de macule et de vésicule.

L'évolution de l'exanthème se déroule sous forme de poussées successives (2 à 3) séparées de 24 à 72 heures, d'où la coexistence d'éléments d'âges différents dans un même territoire (31, 32, 51) (Figure 11). Les lésions cutanées qui apparaissent à la fin de la maladie peuvent se résoudre sans évoluer vers une forme vésiculaire (9).



Figure 9 : Vésicules au niveau du tronc (20)



Figure 10 : Vésicules épidermiques (79)



Figure 11 : Coexistence d'éléments d'âges différents au niveau d'une épaule (79)

L'apparition d'un énanthème (éruption sur les muqueuses) n'est pas rare. Il se présente sous la forme de petites érosions arrondies (16). Il touche particulièrement la muqueuse buccale, surtout sur le palais, entraînant une difficulté à avaler (Figure 12). La conjonctive de l'œil peut également être atteinte, ainsi que la muqueuse vulvaire, provoquant une dysurie.



Figure 12 : Erosions buccales (16)

Le nombre total de lésions pendant un épisode varicelleux, chez un enfant en bonne santé, peut varier d'une dizaine à près de 2000 ; dans la plupart des cas on observe 100 à 300 lésions (51). Cet exanthème est souvent plus important chez les adultes et les enfants de plus de treize ans, ainsi que dans les cas secondaires à une exposition familiale. La varicelle peut être plus sévère chez des sujets qui développent des affections cutanées telles que de l'eczéma ou des coups de soleil pendant la période d'incubation du virus (10).

Les séquelles d'une varicelle typique sont minimales : les croûtes, lorsqu'elles tombent, laissent place à des taches dépigmentées qui peuvent persister plusieurs semaines. Les cicatrices sont rares, elles peuvent apparaître suite au grattage des lésions ou sur le front où l'atteinte de la peau par les virus est plus profonde (10).

VI.2. Complications de la varicelle

VI.2.1. Surinfections cutanées

La principale cause de complication de la varicelle chez un enfant en bonne santé est la surinfection bactérienne cutanée. Les germes les plus souvent rencontrés sont *Staphylococcus aureus* (Staphylocoque doré) et *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque β -hémolytique du groupe A) (10, 32, 51). Ils induisent une impétiginisation qui est sans gravité dans la plupart des cas et qui régresse par la mise en place d'une antibiothérapie.

Les surinfections plus graves sont fort heureusement très rares. Ainsi le streptocoque peut être responsable de fasciite nécrosante, encore appelée cellulite gangréneuse, qui se traduit par l'extension rapide d'un érythème rouge, chaud et douloureux, autour d'une lésion, principalement sur le tronc ou aux extrémités (10). Cette infection peut s'accompagner d'un syndrome de choc toxique qui met en jeu le pronostic vital.

D'autres complications graves sont dues à des bactériémies à staphylocoque et à streptocoque qui atteignent secondairement des localisations ostéo-articulaires ou pulmonaires.

VI.2.2. Complications neurologiques

Les manifestations neurologiques constituent la 2^{ème} cause d'hospitalisation d'enfants immunocompétents varicelleux. On rencontre essentiellement deux pathologies : l'encéphalite varicelleuse et l'ataxie cérébelleuse.

L'ataxie cérébelleuse est la plus fréquente, elle survient dans environ un cas sur 4000, surtout chez les enfants de 2 à 4 ans (31, 51). Les signes apparaissent progressivement, en général 2 à 6 jours après le début du rash. Ils se caractérisent par de l'irritabilité, un nystagmus, des troubles de la parole et de l'équilibre (10, 51). Les manifestations peuvent persister plusieurs jours à plusieurs semaines mais se résolvent sans séquelles.

La méningoencéphalite est moins fréquente (environ un cas sur 40 000) mais beaucoup plus grave (31, 51). Elle se traduit par l'apparition brutale de vomissements, de convulsions, une raideur de la nuque et l'altération de l'état de conscience qui peut évoluer vers un coma. Dans la plupart des cas l'évolution est favorable dans les 24 à 72 heures, cependant la méningoencéphalite varicelleuse est mortelle dans 5 à 20 % des cas et laisse des séquelles chez 15 % des survivants (51).

D'autres complications neurologiques comme des cas de myélite transverse ou de syndrome de Guillain Barré ont été reportés (10).

VI.2.3. Complications pulmonaires

Le VZV peut se disséminer dans les poumons provoquant une pneumopathie varicelleuse, qui constitue la principale cause de morbidité et de mortalité chez le nourrisson de moins de 6 mois, chez l'immunodéprimé et chez l'adulte (16). Sa fréquence est majorée en cas de tabagisme. Elle survient 1 à 6 jours après l'éruption et se traduit par une toux sèche, une dyspnée, de la fièvre et parfois des hémoptysies. La radiographie pulmonaire montre de nombreuses opacités micronodulaires (32). Les signes cliniques disparaissent généralement en 24 à 72 heures, la mort peut survenir par détresse respiratoire aiguë.

VI.2.4. Complications hépatiques

Une hépatite biologique asymptomatique est fréquemment rencontrée lors d'une varicelle ; elle se traduit par une élévation des transaminases. En revanche, lorsque cette hépatite est importante et qu'elle est accompagnée de signes cliniques tels que des vomissements et une altération de l'état de conscience, le diagnostic de syndrome de Reye doit être évoqué (51). Il s'agit d'une pathologie associant une encéphalopathie aiguë et une atteinte hépatique avec cytolyse (32). Les séquelles neurologiques sont fréquentes et le taux de mortalité est de 20 à 30 %. Ce syndrome peut survenir de façon exceptionnelle lors d'une varicelle et le risque augmente par la prise d'aspirine, d'où la recommandation de l'AFSSAPS (octobre 2002) qui déconseille l'utilisation de l'aspirine lors des épisodes varicelleux (3).

VI.2.5. Complications hématologiques

Chez environ 5 % des enfants on observe une thrombocytopénie qui peut provoquer des pétéchies, un purpura, un épistaxis, une hématurie ou encore une hémorragie gastro-intestinale.

Le purpura fulminans varicelleux avec syndrome de coagulation intravasculaire disséminé est une complication rare mais de très mauvais pronostic (10, 51).

VI.2.6. Autres complications rares

On a rapporté des glomérulonéphrites, des syndromes néphrotiques, des myocardites, des péricardites, des orchites et des arthrites (10, 31, 51). Le VZV peut être présent au niveau de la conjonctive de l'œil mais les complications (uvéite, nécrose rétinienne) y sont rares.

VI.3. Zona

L'infection récurrente à VZV se manifeste par une éruption cutanée assez semblable à celle de la primo-infection, mais contrairement à la varicelle, le zona reste localisé. En effet, l'éruption est unilatérale, limitée au dermatome correspondant au nerf sensitif touché (9).

L'exanthème consiste en des regroupements en bouquets, de vésicules remplies d'un liquide clair, sur un fond érythémateux (16, 32) (Figure 13). Ces vésicules confluent parfois formant des bulles, puis en 2 à 3 jours, elles se dessèchent et forment des croûtes qui tombent une dizaine de jours plus tard. Les lésions peuvent laisser des cicatrices. Un syndrome infectieux discret accompagne souvent l'infection, ainsi qu'une adénopathie dans le territoire de l'éruption.

Dans la moitié des cas, le zona est intercostal, touchant l'un des dermatomes D5 à D12 (Figure 13). Il peut également être abdominal, lombaire, sacré, cervico-brachial... (9, 31). Les nerfs crâniens peuvent également être concernés, ainsi dans le zona ophtalmique c'est la branche ophtalmique du nerf trijumeau (V) qui est touchée. L'atteinte des branches maxillaires ou mandibulaires provoque des lésions du palais, des amygdales ou encore du plancher buccal. La réactivation du VZV à partir du ganglion géniculé de la branche sensitive du nerf facial (VII bis) donne lieu à une éruption discrète dans la zone de Ramsay-Hunt (conque de l'oreille), associée à une otalgie vive et à un risque de paralysie faciale et de troubles cochléo-vestibulaires (16, 31, 32).



Figure 13 : Zona intercostal (79)

L'éruption vésiculeuse est généralement précédée et accompagnée de douleurs névralgiques, de démangeaisons et d'hyperesthésie (9). Les douleurs sont unilatérales, à type de brûlure, parfois plus vives en « coup de poignard » (16). Elles disparaissent avec la cicatrisation des lésions mais persistent parfois beaucoup plus longtemps ; elles sont d'autant plus intenses et prolongées que le sujet est âgé.

VI.4. Complications du zona

VI.4.1. Algies post-zostériennes (APZ)

Elles sont la principale complication du zona, elles se distinguent des névralgies aiguës par la persistance des douleurs longtemps après la disparition des lésions cutanées. Leur fréquence est difficile à évaluer, mais on estime que 20 à 50 % des cas souffrent d'APZ six mois à un an après le rash. L'âge a une incidence importante sur cette complication : 50 % des plus de 60 ans en souffrent et 70 % au-delà de 70 ans (16). Il existe d'autres facteurs de risque comme l'immunodépression, l'intensité de l'éruption et des douleurs aiguës ou encore l'absence de traitement précoce (31). Différentes catégories de douleurs sont observées (51):

- des douleurs permanentes à type de brûlures.
- des douleurs paroxystiques semblables à des chocs électriques ou à des coups de poignard.
- de l'allodynie, c'est-à-dire une douleur provoquée par un stimulus normalement non douloureux, tel que l'effleurement de la peau ou les changements de température.

Les APZ ont un retentissement important sur la qualité de vie, provoquant souvent des troubles du sommeil, de l'appétit et un état dépressif.

VI.4.2. Complications neurologiques

Quelques rares cas d'encéphalites (0.2 à 0.5 %) ont été rapportés, le plus souvent chez des sujets âgés présentant une atteinte d'un nerf crânien (51).

La myélite transverse est encore plus rare mais beaucoup plus grave.

Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, la réactivation du VZV au niveau du ganglion géniculé peut être responsable d'un syndrome de Ramsay-Hunt.

VI.4.3. Complications oculaires

Le zona ophtalmique (Figure 14) est responsable d'un certain nombre de complications oculaires telles que des uvéites, kératites, conjonctivites, sclérites, episclérites, rétinites ou encore ulcérations palpébrales (31). La perte de la vision reste exceptionnelle mais une prise en charge spécialisée est nécessaire.



Figure 14 : Zona ophtalmique (21)

VI.4.4. Autres complications

Un zona lombosacré est susceptible d'engendrer une rétention urinaire et une occlusion intestinale (31).

VI.5. Varicelle et grossesse

Les femmes enceintes représentent un groupe de sujets à risque de varicelle compliquée, à la fois pour la mère mais aussi pour le fœtus. La séroprévalence de la varicelle dans la population adulte étant de plus de 90 %, la probabilité de survenue de la pathologie au cours de grossesse est très faible, on l'estime à 0.7 pour 1000 grossesses, ce qui correspondrait en France à environ 700 cas de varicelles gravidiques par an (72).

Chez la femme enceinte, la gravité majeure réside dans la possibilité de survenue, comme tout adulte, de la pneumopathie varicelleuse (72). La prévalence de cette complication est difficile à mesurer, mais il semble que le risque ne soit pas différent de celui des autres adultes. Il n'a pas été démontré que l'apparition d'une varicelle pendant la grossesse augmente le nombre de fausses couches spontanées, il semblerait cependant que le taux de prématurité soit plus important, particulièrement dans les formes sévères de varicelle avec atteinte pulmonaire (72).

Deux types d'atteintes fœtales peuvent être rencontrées, en fonction du stade de la grossesse : la varicelle congénitale et la varicelle néonatale.

VI.5.1. La varicelle congénitale

Le risque de passage transplacentaire du virus est observé le plus souvent entre la 7^{ème} et la 25^{ème} semaine d'aménorrhée, avec une transmission estimée à environ 6 % des cas de varicelles maternelles. Les conséquences cliniques de la transmission sont rares, en effet selon une étude menée en 1994 par Enders sur 1739 femmes enceintes infectées, le syndrome de varicelle congénitale (VC) a été observé dans 0.4 % des cas si l'infection a eu lieu avant la 13^{ème} semaine d'aménorrhée et dans 2 % des cas si elle s'est produite entre la 13^{ème} et la 20^{ème} semaine (27).

Environ une cinquantaine de cas mondiaux de VC ont été recensés dans la littérature. Les manifestations cliniques de ce syndrome et leur fréquence de survenue sont variables (51) :

- un retard de croissance chez 50 % des nouveaux-nés.
- des lésions cutanées comme des cicatrices dans 70 % des cas.
- des anomalies ophtalmiques (66 %) telles que une microphthalmie, une opacité cornéenne, une chorioretinite, une cataracte.
- des anomalies neurologiques (77 %).
- une hypoplasie des membres (50 %).

La mort prématurée, c'est-à-dire dans les 14 premiers mois de la vie, survient chez environ un tiers des nouveaux-nés atteints du syndrome (31).

La transmission intra-utérine du virus peut avoir d'autres conséquences comme l'apparition d'un zona au cours de la première année de vie, principalement lorsque l'infection se déclare entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois de grossesse (72).

VI.5.2. La varicelle néo-natale

En période périnatale, la contamination de la mère par le virus de la varicelle peut avoir des conséquences graves pour le bébé. Le risque est maximal si l'éruption maternelle survient dans les 5 jours précédant et les 2 jours suivant l'accouchement, en effet la transmission des anticorps maternels au fœtus ne commence que 5 à 6 jours après le début de l'éruption (31, 72).

La contamination du fœtus pendant cette période entraîne dans environ 25 % des cas une varicelle néonatale potentiellement grave. La pathologie se traduit par une éruption cutané-muqueuse généralisée, des ulcérations ou des lésions hémorragiques, des atteintes pulmonaires, digestives, hépatiques, ou encore des méningo-encéphalites (Figure 15). L'évolution est mortelle dans 0 à 30 % des cas, en fonction de la thérapeutique mise en place (72).



Figure 15 : Varicelle néo-natale (79)

En ce qui concerne le zona chez la femme enceinte, le risque de transmission du virus au fœtus semble nul (31).

VI.6. Varicelle et immunodépression

Les états d'immunodépression comme les cancers, les immunodéficiences primaires ou acquises, les greffes d'organes, sont caractérisés par une fréquence accrue de formes compliquées et graves de varicelle (31).

Chez les enfants immunodéprimés, les vésicules sont généralement plus grandes et plus nombreuses, elles peuvent être nécrotiques ou hémorragiques. L'éruption s'étend sur plus de sept jours, et la cicatrisation est retardée à plus de deux semaines, ce qui prolonge également la période de contagiosité (51). Le risque de dissémination viscérale est important, le plus souvent aux poumons, au foie et à l'encéphale. La pneumonie varicelleuse s'observe chez environ 20 % des enfants atteints de leucémie ou de tumeur solide, 3 à 7 jours après l'apparition des lésions. L'hépatite varicelleuse est accompagnée d'un ictère et d'une élévation des transaminases. Des complications hématologiques telles qu'une thrombocytopenie et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peuvent être rencontrées. L'encéphalite est possible mais ne met rarement en jeu le pronostic vital. La chimiothérapie et la radiothérapie augmentent la susceptibilité aux infections bactériennes secondaires. Avant l'apparition des antiviraux, la mortalité des enfants leucémiques infectés par le VZV était de 10 à 15 %, pour atteindre 30 % en cas de pneumonie varicelleuse (51).

Les enfants transplantés représentent également une population à risque en cas de varicelle. L'hépatite et la thrombocytopenie sont les complications les plus souvent rencontrées suite à une infection chez un transplanté rénal (9).

Les sujets recevant un traitement à base de corticoïdes pour des pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le syndrome néphrotique sont susceptibles de développer des lésions cutanées sévères lors d'un épisode varicelleux, en revanche la dissémination viscérale est rare (10).

La déficience du système immunitaire chez un enfant peut entraîner l'apparition précoce d'un zona. Dans le cas d'un adulte immunodéprimé, la réactivation du VZV peut se manifester par une dissémination cutanée sur plusieurs métamères voire généralisée. Après une virémie, les viscères peuvent être atteints provoquant des pneumonies, des hépatites, des encéphalites ou encore des CIVD (9).

Pour les patients atteints du VIH, le risque de développer un zona est dix fois supérieur à celui de la population générale et sa gravité est proportionnelle au déficit en lymphocytes T CD4 (31). Ils peuvent présenter des complications inhabituelles comme des affections cutanées chroniques, des atteintes rétinienne pouvant aller jusqu'à la nécrose, ou encore des atteintes du système nerveux central comme des leucoencéphalites (51).

VII DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la varicelle, ainsi que celui du zona, est généralement basé sur la clinique. Les symptômes étant très caractéristiques, la confusion avec d'autres pathologies est rare. Cependant, le diagnostic biologique peut s'avérer indispensable pour les formes graves ou atypiques, afin de guider les choix thérapeutiques. De même, les tests sérologiques sont utiles pour déterminer le statut immunitaire d'un sujet exposé au virus, comme par exemple la femme enceinte.

VII.1. Méthodes virologiques

Dans les cas de formes graves de varicelle ou de zona, le traitement à base d'antiviraux doit être mis en place le plus rapidement possible, c'est pourquoi les techniques de diagnostic utilisées au laboratoire doivent être sensibles, spécifiques et rapides (9). Les méthodes virologiques permettent de mettre en évidence dans les échantillons la présence de particules virales, d'ADN viral, ou de protéines virales. Les prélèvements à réaliser sont la ponction de liquide vésiculaire, de préférence clair, ou l'écouvillonnage des lésions. Dans les formes disséminées, on utilise des tissus de poumon, de foie, de cerveau ou d'autres organes.

L'immunocytodiagnostic permet de **détecter les antigènes viraux** à l'aide d'un anticorps monoclonal anti-VZV couplé à la fluorescéine (immunofluorescence) ou à la peroxydase (immunoperoxydase) (89). Cette technique permet un diagnostic rapide (moins de 24 heures), spécifique et simple.

Le diagnostic de certitude de l'infection à VZV est **l'isolement du virus en culture** de cellules *in vitro*. Cette technique est très sensible et très spécifique mais elle nécessite la présence d'un laboratoire de culture cellulaire proche et des conditions de conservation et de transport très stricts (31). En effet, l'échantillon est recouvert d'un milieu de transport particulier et conservé dans la glace jusqu'au laboratoire, s'il ne peut être ensemencé rapidement il doit être congelé à -70°C (51).

Le prélèvement est habituellement mis en culture sur des cellules MRC-5 (fibroblastes issus de poumon d'embryon humains) ou sur cellules Vero (cellules de rein de singe). Le virus est mis en évidence par l'observation dans un délai de deux à sept jours d'un effet cytopathogène (ECP) très caractéristique pour chaque virus (9, 80). En revanche si l'échantillon contient un faible titre viral, l'apparition de l'ECP peut être retardée à 14 jours voire plus.

La révélation précoce des cellules infectées par la mise en évidence d'antigènes spécifiques du VZV peut cependant être effectuée, dès 48 heures après l'inoculation, par l'utilisation d'anticorps monoclonaux fluorescents (31, 80).

La détection du génome viral est réalisée par les techniques de PCR (polymerase chain reaction), qui consistent à amplifier une séquence d'ADN. Cette méthode est très sensible et très spécifique mais elle nécessite une manipulation expérimentée afin d'éviter toute contamination. Elle est surtout utilisée pour le diagnostic des formes compliquées à partir de LCR, de prélèvements oculaires ou encore de liquide amniotique, ou pour les formes cutanées graves en particulier chez l'immunodéprimé. L'application de cette méthode permet également de distinguer une infection induite par la souche vaccinale de celle causée par une souche sauvage (31).

Le cytodiagnostics de Tzanck est une coloration qui démontre la présence de cellules géantes multinuclées. Cependant elle est à proscrire car elle manque de sensibilité et ne permet pas de distinguer le VZV du HSV (80).

L'examen par microscopie électronique est rapide et facile mais ne permet pas la distinction entre VZV et HSV (31, 80).

VII.2. Méthodes sérologiques

La détection des anticorps anti-VZV tient une place limitée dans le diagnostic de la varicelle. En effet, en pratique, c'est la présence d'IgM anti-VZV qui traduit une seroconversion, mais la détection de cet anticorps manque de spécificité et de sensibilité, les résultats sont parfois faussement positifs en présence de titres élevés d'IgG anti-VZV (9, 80).

Les IgG restent présents après la phase aiguë de l'infection, leur présence permet donc de définir le statut immunitaire d'un sujet vis-à-vis du VZV, il peut ainsi être utile pour confirmer la nécessité de la vaccination d'un sujet exposé au virus (9).

La détection des anticorps anti-VZV peut s'avérer intéressante pour le diagnostic de zona en l'absence de manifestations cutanées caractéristiques.

Les techniques immuno-enzymatiques commercialisées de type ELISA sont les plus utilisées pour la détection des IgG et IgM, elles permettent d'obtenir un résultat en deux à quatre heures. Elles sont très spécifiques mais la technique de référence est la FAMA (*fluorescent-antibody membrane antigen assay*), qui détecte dans le sérum les anticorps se liant à la membrane de cellules, infectées par le VZV, non fixées. Ce test est très sensible mais difficile à réaliser donc peu utilisé. La technique d'agglutination au latex est moins sensible que les techniques précédentes, cependant son utilisation est courante car elle permet d'obtenir un résultat en 15 minutes (51).

VII.3. Choix des méthodes diagnostiques

Le diagnostic biologique du VZV lors d'une éruption vésiculeuse est souvent indispensable pour les formes atypiques ou chez l'immunodéprimé, afin d'effectuer un diagnostic différentiel avec les infections à HSV. On privilégie alors la culture virale ou la recherche d'antigènes. Chez les immunodéprimés déjà sous traitement antiviral, on réalise le diagnostic par PCR (30, 80).

Lors d'une atteinte neurologique, le virus est recherché par PCR dans le LCR. Le titrage des IgG anti-VZV parallèlement dans le LCR et dans le sérum peut être utilisé pour mettre en évidence une synthèse intratéchale d'anticorps, cependant celle-ci n'est détectable qu'une à deux semaines après le début des signes cliniques (30, 80).

Pour les infections oculaires, on recherche l'ADN du VZV par PCR. On prélève de l'humeur aqueuse ou du vitré dans les cas de nécroses rétiniennes aiguës, et de la cornée pour les kératoconjunctivites. La mesure de la production d'IgG dans l'humeur aqueuse peut éventuellement être réalisée en complément de la PCR (30, 80).

VII.4. Diagnostic de l'infection materno-fœtale

VII.4.1. Diagnostic de l'infection maternelle

Lorsque l'éruption est typique, le diagnostic de l'infection est basé uniquement sur la clinique. En revanche, si l'éruption est douteuse, une sérologie est effectuée pour confirmer le diagnostic (30, 72).

VII.4.2. Diagnostic prénatal de l'infection fœtale

Le diagnostic de contamination fœtale repose sur l'amniocentèse, avec une recherche du VZV dans le liquide amniotique par PCR. Cet examen a une bonne sensibilité, mais il ne peut être réalisé qu'après cicatrisation des lésions maternelles ; il faut respecter un délai de quatre semaines entre l'éruption et l'amniocentèse (72). En effet, avant ce délai, il est possible d'obtenir un résultat faussement positif lié à une contamination du liquide amniotique par le sang maternel qui porte le génome viral. La recherche d'IgM anti-VZV dans le sang fœtal par ponction n'est pas réalisée à cause du manque de sensibilité. L'absence de génome viral dans le liquide amniotique permet de rassurer 94% des parents, en revanche un résultat positif ne signifie pas systématiquement la présence d'anomalies fœtales (72).

L'échographie permet de dépister un certain nombre de malformations liées à une varicelle congénitale. Parmi les signes les plus fréquemment mentionnés par la littérature on note le retard de croissance intra-utérin et l'excès de liquide amniotique. D'autres malformations peuvent être observées comme l'atrophie d'un membre ou des anomalies cérébrales (72).

Le diagnostic prénatal ne sera réalisé que pour les infections maternelles survenant avant 24 semaines d'aménorrhée. En cas d'éruption varicelleuse chez une femme enceinte proche du terme de la grossesse, il faut tenter de retarder l'accouchement afin de permettre le passage des anticorps maternels au fœtus (30).

VII.4.3. Diagnostic post-natal de l'infection congénitale

L'infection du nouveau-né est généralement caractérisée par des signes cliniques évidents, mais le diagnostic peut être confirmé par une recherche des IgM anti-VZV. En cas de signes neurologiques, une PCR sur le LCR doit être pratiquée (72).

VIII TRAITEMENT

Le traitement des formes bénignes de varicelle chez l'enfant repose sur une prise en charge symptomatique, les antiviraux ne sont indiqués que pour les formes graves ou dans les cas de zona.

VIII.1. Traitement symptomatique

En cas de fièvre, le seul anti-pyrétique administré doit être le paracétamol. En effet, comme nous l'avons signalé précédemment, l'aspirine est contre-indiquée en raison du risque de syndrome de Reye (3). En ce qui concerne l'ibuprofène, son utilisation est déconseillée depuis le communiqué de presse de l'AFSSAPS du 15 juillet 2004 (6) qui signale le risque de graves complications infectieuses cutanées par la prise d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Pour soulager le prurit, des anti-histaminiques sédatifs de la classe des anti-H1 tels que l'Atarax[®] ou la Polaramine[®] peuvent être utilisés (16, 93).

Un traitement local antiseptique à base de chlorhexidine est recommandé pour éviter la surinfection (16). Auparavant on utilisait l'éosine pour assécher les lésions cutanées mais des laboratoires ont développé des produits de parapharmacie qui allient des propriétés asséchantes et apaisantes et qui ont l'avantage d'être incolore. Ainsi, par exemple, la lotion Cytélium[®] des laboratoires Aderma[®] a prouvé son intérêt dans le traitement de la varicelle en favorisant la cicatrisation des lésions et en calmant le prurit. L'utilisation de talc, de crèmes ou de pommades est à proscrire afin d'éviter une macération et une surinfection. De même, les traitements locaux à base d'antibiotiques, d'antiviraux ou d'antiprurigineux ne doivent pas être employés (93).

On recommande des bains ou des douches une à deux fois par jour, à l'eau tiède, avec un pain ou une solution moussante non détergente. Les ongles doivent être coupés courts pour éviter les lésions de grattage (16).

En cas de surinfection cutanée, une antibiothérapie anti-streptococcique et anti-staphylococcique, par voie orale, sera mise en place (93).

VIII.2. Traitement antiviral

L'apparition des traitements antiviraux a permis de réduire le risque de complications liées aux infections à VZV, particulièrement chez les populations immunodéprimées. Les premières études utilisaient l'interféron alpha (IFN α) et la vidarabine (Vira-MP[®]), qui permettaient de réduire la multiplication virale, mais qui présentaient une mauvaise tolérance (98).

Désormais on utilise des antiviraux plus efficaces et moins toxiques, comme l'aciclovir qui est le traitement de référence des infections à VZV. Deux autres molécules sont employées : le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, et le famciclovir. Ces trois molécules sont virostatiques, elles agissent en inhibant la synthèse de l'ADN viral, bloquant ainsi la réplication du virus.

VIII.2.1. Aciclovir (Zovirax®)

Dans l'organisme, l'aciclovir est transformé en aciclovir triphosphate. La première phosphorylation est assurée par la thymidine-kinase virale, présente uniquement dans les cellules infectées, la deuxième et la troisième phosphorylation sont effectuées par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif sélectif de l'ADN polymérase virale, qui assure la synthèse des chaînes d'ADN (98).

Les formes orales de Zovirax® se présentent en suspensions buvables ou en comprimés dosés à 800 mg (97). Elles sont indiquées dans la prévention des complications oculaires du zona ophtalmique. La posologie est de 800 mg, 5 fois par jour pendant 7 jours, à débiter le plus tôt possible après l'apparition des manifestations cutanées du zona (dans les 72 heures).

L'aciclovir est également administré en intraveineuse ; les indications des formes injectables sont les suivantes (93, 97) :

- traitement des infections à VZV chez le sujet immunodéprimé.
- traitement des formes sévères du zona chez l'immunocompétent.
- traitement de la varicelle chez la femme enceinte dont l'éruption survient dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement.
- traitement de la varicelle du nouveau-né.
- en prévention, chez le nouveau-né, lorsque la mère a débuté une varicelle dans les 5 jours précédents et les 2 jours suivants l'accouchement.
- traitement des formes graves de varicelle chez l'enfant de moins de un an.
- traitement de la varicelle compliquée, en particulier de pneumopathie varicelleuse.

Les doses recommandées sont de 10 mg/kg chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de trois mois, 15 mg/kg chez la femme enceinte et 20 mg/kg chez le nouveau-né. Cette dose doit être administrée toutes les 8 heures, en perfusion d'au moins une heure, pendant 8 à 10 jours (93, 97). Chez l'insuffisant rénal, du fait de la néphrotoxicité du produit, la posologie sera adaptée en fonction de la clairance à la créatinine.

VIII.2.2. Valaciclovir (Zelitrex®)

Le valaciclovir est un précurseur de l'aciclovir, il est métabolisé en aciclovir au niveau hépatique, ce qui permet d'améliorer la biodisponibilité orale de la molécule (31, 98).

Il est indiqué dans la prévention des douleurs associées au zona chez l'immunocompétent de plus de 50 ans, et dans la prévention des complications oculaires du zona ophtalmique (97).

La posologie est de 1000 mg de valaciclovir, 3 fois par jour pendant 7 jours, à débiter le plus tôt possible après l'apparition des manifestations cutanées (dans les 72 heures) (97).

VIII.2.3. Famciclovir (Oravir®)

Le famciclovir est transformé rapidement in vivo en penciclovir, qui est le métabolite antiviral actif. Le penciclovir présente une bonne biodisponibilité (77% contre 20% pour l'aciclovir), et une demi-vie intra-cellulaire très longue (de 9 à 14 heures) (98). Son mécanisme d'action est le même que pour l'aciclovir, il est transformé dans les cellules infectées en dérivé triphosphate qui inhibe la synthèse de l'ADN.

Les indications de l'Oravir® dans les infections à VZV sont identiques au Zelitrex®. La posologie est de 500 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours, à débiter le plus précocement possible (97).

Il a été montré que le penciclovir était actif sur certaines souches virales devenues résistantes à l'aciclovir par altération de la thymidine-kinase. Cette résistance est le plus souvent rencontrée chez les immunodéprimés traités par l'aciclovir pour des infections à répétition. D'autres antiviraux, comme le foscarnet (Foscavir®) et le cidofovir (Vistide®), actuellement employés dans les infections à cytomégalo virus (CMV), semblent être actifs sur les Herpès virus et pourraient présenter un intérêt dans le traitement des infections à VZV résistantes à l'aciclovir, étant donné que leur mécanisme d'action ne fait pas intervenir la thymidine kinase virale (31, 98).

VIII.3. Traitement des douleurs associées au zona

Au cours du zona, les douleurs peuvent être soulagées par l'administration d'antalgiques de classe II (Efferalgan-codeïne[®], Diantalvic[®]...) ou, si elles sont intenses, par l'emploi de morphiniques (93).

Les douleurs post-zostériennes quant à elles sont plus difficile à traiter, l'administration d'amitriptyline (Laroxyl[®]) ou de carbamazépine (Tégréto[®]) ont fait la preuve de leur efficacité (93).

IX PRÉVENTION

IX.1. Mesures d'éviction

L'isolement d'un sujet varicelleux est généralement peu efficace en raison de la contagiosité du virus dès 24 à 48 heures avant l'apparition des lésions (98). La conférence de consensus de 1998 recommande le retour en collectivités avant même la disparition totale des croûtes et en l'absence de nouvelles poussées vésiculeuses (93).

IX.2. Immunoglobulines

Les immunoglobulines contre la varicelle et le zona (VZIG) sont obtenues à partir de plasma de sujets à titres élevés en anticorps anti-VZV (10). Elles sont utilisées en prophylaxie chez les sujets réceptifs qui ont été en contact avec le virus et qui sont susceptibles de développer une varicelle grave. Leur administration doit se faire en intramusculaire, dans les 96 heures qui suivent l'exposition, et préférablement dans les 48 premières heures (10). Elles ont une efficacité prouvée pour réduire la fréquence et l'intensité de la varicelle chez les sujets immunodéprimés, ainsi que pour limiter le risque de transmission materno-fœtale du virus.

L'immunité que les VZIG confèrent n'est que transitoire, on estime que la protection dure entre deux et quatre semaines (98).

Leur utilisation a été interdite en France en 1994, en raison du risque de transmission d'agents infectieux. En 1998, au cours de la 11^{ème} conférence de consensus, il a été souhaité que les problèmes de sécurité concernant les VZIG soient résolus rapidement afin qu'elles puissent être remises à la disposition des médecins (93). Depuis, le Varitec[®], immunoglobuline spécifique, est disponible sous ATU (autorisation temporaire d'utilisation).

Les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IVIG) peuvent quant à elles être utilisées mais leur titre en anticorps anti-VZV est beaucoup plus faible, l'effet protecteur est donc incertain (98).

2^{ème} PARTIE :
LE VACCIN CONTRE LA
VARICELLE

I LA VACCINATION

Depuis plus d'un siècle, l'administration de vaccins a permis de lutter contre de nombreuses pathologies infectieuses. Actuellement, des millions de vies sont sauvées chaque année par l'utilisation massive des vaccins. Environ 80% des enfants du monde sont vaccinés contre les six maladies courantes de l'enfance (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, rougeole et tuberculose). La mise en place de grands programmes de vaccination, généralement par l'OMS, a permis l'éradication mondiale de certaines maladies comme la variole en 1976 et très prochainement la poliomyélite (56).

Cependant, il apparaît que certaines maladies infectieuses sont en recrudescence, notamment la tuberculose, touchant particulièrement les populations les plus défavorisées. De plus, l'apparition régulière de nouveaux agents pathogènes, comme la grippe aviaire par exemple, indique que les recherches dans le domaine de la vaccination sont loin d'être terminées.

Par ailleurs, des études en cancérologie laissent penser qu'il serait possible, par la vaccination, de stimuler les défenses immunitaires contre les cellules à l'origine des tumeurs cancéreuses (56).

I.1. Histoire de la vaccination

Les premiers exemples d'immunisation concernent la variole qui, au XVIII^{ème} siècle, faisait de nombreuses victimes. **Edward Jenner**, un médecin de campagne anglais, constate que les fermières, en contact régulier avec le virus de la variole bovine, ne contractent jamais la variole (101). Le virus bovin produit chez les humains une infection similaire à la variole mais moins grave. En 1796, Jenner inocule à un jeune enfant ce qu'il nomme une vaccine (du latin *vacca*, « vache »), obtenue à partir de pus chez une femme infectée par une vache. Le médecin vérifie le pouvoir protecteur de cette vaccine quelques mois plus tard, en administrant à l'enfant le virus de la variole sans que celui-ci ne développe la maladie ; la vaccination est née.

En 1877, **Louis Pasteur**, docteur en sciences, étudie les microbes et démontre que le choléra des poules est une maladie contagieuse provoquée par une bactérie. En 1879, il découvre que les cultures vieilles de la bactérie injectées aux poules ne déclenchent pas la maladie. De plus, les poules résistent à de nouvelles infections ; Pasteur vient de découvrir la vaccination par des germes pathogènes atténués (101). En 1880 il débute ses recherches sur la rage et réussit en 1885, à sauver un jeune garçon mordu par un chien enragé, en lui administrant le premier vaccin contre la rage (56). Pasteur présente ses travaux à l'Académie des Sciences qui lui propose alors de créer un établissement destiné à traiter la rage après morsure. L'Institut Pasteur naît en 1888.

De nombreux vaccins voient le jour au XX^{ème} siècle, et notamment :

- le BCG contre la tuberculose en 1921,
- le vaccin contre la diphtérie et le tétanos en 1923,
- le vaccin anti-coquelucheux en 1923,
- le vaccin contre la fièvre jaune en 1932,
- le premier vaccin anti-grippal en 1937,
- le vaccin anti-poliomyélite inactivé (injectable) en 1954 et atténué (oral) en 1957,
- le vaccin contre la rougeole en 1960,
- le vaccin contre les oreillons en 1966,
- le vaccin contre la varicelle en 1974,
- le vaccin contre l'hépatite B (1976, 1980 et 1982).

D'autres vaccins sont en cours de recherche, ainsi en juin 2004, un « groupement mondial pour le vaccin contre le VIH » est mis en place, en collaboration avec l'OMS et l'ONUSIDA, afin d'accélérer la mise au point d'un vaccin contre le virus du sida.

La plupart des pays industrialisés ont désormais leur propre calendrier vaccinal, cependant beaucoup de vaccins sont hors de portée des pays pauvres. Pour améliorer la couverture vaccinale de ces populations, des alliances internationales se mettent en place progressivement.

I.2. Principes de la vaccination

Chaque individu bénéficie d'un système de défense contre les maladies infectieuses très performant ; il s'agit du système immunitaire. Il est capable de faire la distinction entre les éléments du corps (le « soi ») et les éléments étrangers (le « non-soi »). Ainsi, lorsqu'un agent infectieux (bactérie, virus...) pénètre dans l'organisme, le système immunitaire apprend à le reconnaître et produit des cellules et des molécules, notamment les anticorps, pour lutter contre l'infection (56, 101). On parle alors d'immunisation.

La vaccination repose sur ce principe d'immunisation ; le vaccin va stimuler les défenses immunitaires de l'organisme mais sans que la maladie ne se déclare. Le vaccin contient un agent infectieux, vivant ou atténué, qui présente ses antigènes au système immunitaire. Lors d'une infection ultérieure par ce micro-organisme ou un agent infectieux proche, le système immunitaire va maîtriser l'infection par reconnaissance très rapide des antigènes et la maladie ne va donc pas se déclarer (56, 101).

I.3. Types de vaccins

Afin de protéger les individus vaccinés contre la maladie, le pouvoir pathogène de l'agent infectieux ou de la toxine contenu dans le vaccin doit être diminué ou supprimé, mais il doit cependant garder son pouvoir immunitaire.

Ainsi on distingue :

- les **vaccins vivants atténués**, qui contiennent une forme atténuée de l'agent infectieux, obtenue par divers procédés. Ils induisent après une dose unique, une immunité proche de celle provoquée par une infection naturelle. C'est le cas notamment des vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la tuberculose, la varicelle et la fièvre jaune...

- les **vaccins inactivés (ou tués)**, qui contiennent une forme inactivée ou tuée de l'agent infectieux, généralement sous l'effet d'un produit chimique, afin d'éviter qu'il ne se multiplie et provoque la maladie. L'agent infectieux contenu dans le vaccin peut être un virus, une bactérie ou une anatoxine (toxine sécrétée par un micro-organisme, purifiée et traitée chimiquement pour lui faire perdre sa toxicité). Plusieurs doses successives du vaccin sont nécessaires pour obtenir une réponse immunitaire protectrice. C'est le cas notamment des vaccins contre la poliomyélite (injectable), la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'encéphalite japonaise et la grippe...

- les **vaccins issus de la recombinaison génétique**, qui sont obtenus après culture d'organismes (cellules animales, levures, bactéries ou virus), dont l'ADN a été modifié par insertion du gène codant pour la protéine immunogène. L'utilisation de tels vaccins permet de minimiser le risque de réactions allergiques ou infectieuses, comme on peut l'observer avec les autres vaccins. Actuellement, le vaccin anti-hépatite B est produit par recombinaison génétique et la mise au point d'autres vaccins est à l'étude, notamment contre le paludisme.

Par ailleurs, certains vaccins sont dits **conjugués**, c'est-à-dire que des fragments antigéniques de l'agent infectieux sont couplés chimiquement à une protéine porteuse (anatoxine diphtérique ou tétanique par exemple) afin des les rendre plus immunogènes (101). Leur efficacité est particulièrement intéressante pour l'immunisation des très jeunes enfants. Les vaccins pneumococciques (Prevenar[®]), méningococciques du groupe C (Meningitec[®] et Meninvact[®]) et anti-Haemophilus influenza de type B sont des vaccins conjugués qui peuvent être administrés chez le nourrisson à partir de deux mois.

II LE VACCIN CONTRE LA VARICELLE

II.1. Développement de la souche vaccinale Oka

Le virus employé pour fabriquer le vaccin provient de la souche Oka. Celle-ci a été obtenue en 1974, à partir d'un enfant japonais de trois ans, nommé Oka, ayant développé la varicelle. Takahashi et son équipe de chercheurs japonais ont prélevé le virus à partir de vésicules de l'enfant, puis ont atténué celui-ci pour en faire un vaccin (96).

Afin de réaliser l'atténuation, le virus est cultivé en série onze fois à 34°C sur cellules embryonnaires de poumon humain, puis douze fois à 37°C sur fibroblastes embryonnaires de cobaye (46, 96). Il est ensuite passé deux fois à 37°C sur cellules WI-38 (cellules diploïdes humaines) et enfin trois fois sur cellules MRC-5 (cellules embryonnaires de poumon humain). Pour une production du vaccin à grande échelle, les industriels réalisent des passages supplémentaires.

A ce stade le virus est très lié aux cellules, les cellules sont donc lavées, soniquées et centrifugées pour obtenir des particules virales à l'état libre.

Pendant de nombreuses années, l'atténuation de la souche vaccinale Oka n'a pas pu être démontrée avec certitude par manque de modèle animal. Les premières études dans ce domaine se sont donc basées sur des données cliniques. Ainsi en 1990, Tsolia et *al.* analysent la transmission du virus à partir d'enfants leucémiques vaccinés à des enfants sensibles membres de la fratrie (100). Ils observent tout d'abord que les enfants vaccinés ayant développé un rash n'ont transmis le virus que dans 17% des cas, contre 80 à 90% pour le virus sauvage. De plus, les cas de varicelle secondaire ont été très bénins avec peu de lésions et sans symptômes systémiques. En 1998, l'étude du vaccin Oka sur un modèle de souris (SCID-hu) a permis de prouver avec certitude l'atténuation du virus (73). En effet, sa capacité de répllication dans la peau humaine est diminuée mais son aptitude à induire une réponse immunitaire est conservée.

II.2. Immunogénicité, efficacité et sécurité de la souche Oka

II.2.1. Etude chez l'enfant immunocompétent

La sécurité et l'efficacité du vaccin ont tout d'abord été étudiées chez le sujet sain. Takahashi, en 1974, teste la souche Oka qu'il vient de produire sur 23 enfants (96). Il administre une dose du vaccin à des sujets séronégatifs vis-à-vis du VZV, qui ont été en contact avec un sujet varicelleux. Tous les enfants ont développé une réponse immunitaire avec détection d'anticorps anti-VZV quatre semaines après la vaccination. Quelques sujets ont présenté un peu de fièvre mais aucun n'a développé de rash cutané varicelleux. D'autres études ont permis de confirmer la sécurité et l'immunogénicité du vaccin (8) ainsi que **l'efficacité protectrice de la vaccination lorsqu'elle est réalisée dans les trois jours qui suivent l'exposition au virus** (14, 15, 74).

Weibel et *al.* ont menés en 1984 une étude contre placebo, afin de mettre en évidence l'efficacité du vaccin Oka dans la prévention de la varicelle à long terme, chez 914 enfants sains sensibles de 1 à 14 ans (105). Deux groupes ont été constitués, 468 enfants ont reçu le vaccin et 446 ont reçu le placebo. Pendant les neuf mois suivants, 38 cas de varicelle ont été diagnostiqués, tous les enfants appartenaient au groupe placebo, **l'efficacité vaccinale était donc de 100%** (Tableau II). Seuls 4% des sujets vaccinés ont eu un faible rash cutané, sans vésicules et très bien toléré.

Quarante-deux enfants, membres de la fratrie de sujets ayant développé la varicelle, ont été suivis. Parmi eux, 9 n'étaient pas vaccinés et 33 l'étaient ; aucun des sujets vaccinés n'a été infecté alors que 56% des non-vaccinés l'ont été (Tableau II).

Tableau II : Efficacité protectrice du vaccin versus placebo au cours des 9 premiers mois de surveillance (105)

Groupe	Nombre de sujets	Cas de varicelle	Taux d'attaque	Nb d'enfants exposés au virus	Nb de cas secondaires	Taux d'attaque secondaire
Placebo	446	38	8,5%	9	5	56%
Vaccinés	468	0	0%	33	0	0%

Des anticorps anti-VZV ont été retrouvés chez 94% des vaccinés à huit semaines contre 1% dans le groupe placebo (Tableau III).

Tableau III : Taux de séroconversion des sujets vaccinés à 8 semaines (105)

Âge des sujets vaccinés	Nombre de sujets	Taux de séroconversion
12-14 mois	16	100%
15-17 mois	16	93%
18-23 mois	26	96%
2-4 ans	199	97%
5-14 ans	211	90%
<i>Total</i>	<i>468</i>	<i>94%</i>

La seconde année, 22 enfants ont développé la maladie dont un dans le groupe des vaccinés. La surveillance du groupe des vaccinés a été poursuivie pendant sept ans et 95% d'entre eux n'ont pas développé d'infection à VZV (64).

Ces résultats sont confirmés par Asano et *al.* qui estiment que **le taux d'attaque de la varicelle 10 ans après la vaccination n'est que de 3%, contre 80 à 100% pour la population non vaccinée** (13).

II.2.2. Etude chez l'enfant immunodéprimé

Compte tenu des résultats très satisfaisants obtenus chez l'enfant en bonne santé, les essais du vaccin Oka ont rapidement été mis en place chez les enfants immunodéprimés, particulièrement chez ceux atteints de leucémie. En effet, le risque de complications liées à la varicelle étant très important dans cette population, l'utilisation du vaccin s'avère très intéressante.

En 1977, Izawa et ses collaborateurs vaccinent 11 enfants atteints de leucémie en phase de rémission (57). Tous étaient sous chimiothérapie mais celle-ci a été suspendue une semaine avant la vaccination et une semaine après. Deux enfants ont présenté une petite éruption, trois semaines après la vaccination, qui a disparue dans les trois jours. Une réponse sérologique a été détectée chez tous les enfants quatre semaines après la vaccination. Trois des onze enfants ont été exposés au virus naturel dans les 2 à 18 mois qui ont suivi la vaccination mais aucun n'a déclaré de varicelle.

Des vaccins dérivant de la souche originale Oka ont été administrés à divers groupes d'enfants à haut risque de complications de la varicelle, à la fois au Japon et aux Etats-Unis, obtenant des résultats similaires (18, 45, 50, 95). L'institut national d'allergie et de maladies infectieuses américaine (NIAID) a mené une grande étude sur le vaccin varicelleux (*Collaborative Varicella Vaccine Study*) de 1980 à 1990 sur 548 enfants atteints de leucémie, en rémission depuis plus d'un an (35, 36, 37, 38, 39). Les enfants ont reçu une ou deux doses du vaccin, et ont été suivis sur six mois à dix ans (quatre ans en moyenne). Il apparaît que **le taux de séroconversion après une dose de vaccin est de 80 à 85% et qu'il est supérieur à 90% après deux injections**. La vaccination est généralement bien tolérée, un faible rash est observé chez environ 40% des sujets sous chimiothérapie. Une varicelle a été diagnostiquée chez 7 à 8% des vaccinés, avec un nombre moyen de vésicules proche de 50. Certains enfants ont été exposés familialement au virus sauvage, seuls 13% ont présenté une infection varicelleuse modérée. Aucune complication liée à la varicelle n'a été recensée pendant cette étude.

Ces études ont permis de montrer que le vaccin était tout aussi efficace chez les enfants leucémiques que chez les enfants en bonne santé.

La séroconversion des enfants vaccinés a été suivie à plus long terme. Gershon et *al.* observent que 25% des sujets ont perdus leurs anticorps une année après l'immunisation (33), Arbeter et *al.* estiment quant à eux que 18% des enfants leucémiques sont séronégatifs 3 à 24 mois après la vaccination (7). Cependant, il a été démontré qu'en cas d'exposition au virus, les sujets vaccinés séronégatifs ont un risque plus important de développer une varicelle que les sujets séropositifs, mais nettement plus faible que les sujets sensibles non vaccinés où le taux d'attaque est de 80 à 90% (Tableau IV).

Tableau IV : Taux d'attaque de la varicelle chez des sujets vaccinés séropositifs et séronégatifs après exposition au virus (35)

statut immunitaire au moment de l'exposition	% de cas de varicelle	Nombre moyen de vésicules	% de patients dont les taux d'anticorps ont augmenté mais sans varicelle
séropositif (62 sujets)	8%	28 (3 à 200)	26%
séronégatif (21 sujets)	29%	128 (10 à 640)	100%

Le risque de transmission du virus à partir des sujets vaccinés a également été mesuré lors de ces études. Tsolia et *al.* observent, à partir de l'étude menée par le NIAID, que **des cas secondaires d'infection à VZV ne se développent qu'en contact avec des enfants leucémiques vaccinés présentant un rash varicelleux** (100). Sur 110 sujets n'ayant pas contracté la varicelle, membres de la fratrie d'un des enfants leucémiques qui ont développé un rash suite à la vaccination, 11, soit 10%, ont à leur tour présenté un rash varicelleux, sous une forme très modérée (38 lésions en moyenne). Aucun sujet n'a manifesté de symptômes généraux. Un cas de transmission tertiaire a pu être prouvé, celui-ci présentait seulement 11 lésions.

L'incidence du zona chez les enfants leucémiques est considérablement plus importante que dans la population générale (10 à 20%), ainsi, il semblait indispensable de vérifier que la vaccination n'augmenterait pas l'incidence et la sévérité des infections récurrentes à VZV dans cette population. Lawrence et *al.* observent que le risque de zona chez les enfants leucémiques immunisés par le vaccin n'est pas plus grand qu'après une infection naturelle (67). Les équipes de Takahashi en 1985 (95) et de Brunell en 1986 (19) obtiennent des résultats similaires.

En 1990, Arbeter et *al.* vaccinent 44 enfants leucémiques (7). Deux sujets vont développer un zona respectivement 22 et 33 semaines après l'immunisation, soit une incidence de 4%, ce qui est significativement plus faible que pour les sujets infectés par le virus sauvage.

Hardy et *al.*, en 1991, publient les résultats de l'incidence du zona après la vaccination, à partir de l'étude menée par le NIAID sur 548 enfants leucémiques (49). Après un suivi de 4,1 ans en moyenne, 13 cas de zona (soit 2,4% des sujets) ont été recensés. Aucun des zonas n'a été sévère, 9 enfants ont été traités par l'aciclovir. En parallèle, deux groupes d'enfants leucémiques ont été comparés : 96 ont reçu le vaccin et 96 autres ont été infectés naturellement par le VZV. Quatre cas de zona ont été diagnostiqués dans le groupe des vaccinés et 15 cas dans le second groupe. Ainsi **le taux d'attaque du zona chez les enfants leucémiques vaccinés est de 0,80 cas/100personnes/an contre 2,46 cas/100personnes/an chez les enfants infectés par le virus sauvage**. Ces résultats permettent donc de confirmer l'intérêt de l'utilisation du vaccin varicelleux chez les enfants atteints de leucémie pour diminuer le risque de zona, important dans cette population.

Une équipe française, menée par Broyer, a étudié l'effet de la vaccination contre la varicelle chez les enfants transplantés rénaux (17). L'incidence de la varicelle et du zona ont été mesurées chez 704 enfants et adolescents ayant reçu une transplantation rénale de 1973 à 1994. Parmi eux, un groupe de 212 sujets ont été immunisés contre la varicelle par la vaccination, au moins 3 mois avant la transplantation. Quarante-neuf sujets séronégatifs n'ont pas été vaccinés et 415 étaient séropositifs par une varicelle antérieure. Au cours des 10 ans de suivi, 12% des vaccinés ont développé la varicelle, contre 45% pour les séronégatifs non vaccinés et moins de 1% pour ceux immunisés par le virus sauvage. Un zona a été observé chez 76 des 704 sujets. La prévalence de la réactivation du VZV a été de 7% chez les vaccinés contre 13% chez les sujets immunisés naturellement et 38% chez les sujets non immunisés non vaccinés au moment de la transplantation qui ont développé une varicelle par la suite. Cette étude confirme donc **l'intérêt de la vaccination des enfants en attente d'une transplantation rénale**.

II.2.3. Etude chez l'adulte

Quelques études du vaccin ont été réalisées chez l'adulte sain, mais souvent avec peu de sujets car seuls 5 à 10% de la population adulte est séronégative vis-à-vis du VZV.

Gershon et *al.* immunisent 187 adultes avec le vaccin Oka et observent que le **taux de séroconversion est de 82% après une dose et de 94% après deux doses** (40). Des résultats similaires sont obtenus dans une étude où 34 nourrices sensibles au virus sont vaccinées (75). Treize des nourrices immunisées ont été exposées au VZV par des enfants qu'elles gardaient souffrant de la varicelle, seules 2 ont été infectées.

Au cours des différentes études réalisées chez l'adulte immunocompétent, peu de sujets ont été suivis à long terme, cependant on estime le taux de séropositivité durant les 2 à 6 années post-vaccinales à environ 70% (48). Parmi les adultes qui ont été en contact étroit avec le virus après la vaccination, environ 65% ont été protégés contre l'infection. Pour les autres, la maladie ne s'est manifestée que par une faible éruption cutanée (en moyenne 20 lésions), sans complications. On peut donc affirmer que **l'efficacité du vaccin dans la prévention des formes graves de varicelle chez l'adulte est de 100%**.

La transmissibilité du virus à partir d'un adulte vacciné à un sujet sain non immunisée est peu documentée. En 1997, un cas de transmission du virus est décrit parmi les sujets d'une étude menée par LaRussa et *al.*, relative à l'immunogénicité du vaccin (66); une femme de 38 ans vaccinée, ayant développé un faible rash, a infecté ses deux enfants qui, à leur tour, ont présenté une éruption de 30 et 100 lésions respectivement.

II.3. Résultats de la vaccination de la population générale

Actuellement, deux formes du vaccin, obtenus à partir de la souche Oka, sont commercialisées dans le monde. La compagnie Merck a développé le Varivax[®], qui est utilisé depuis plus de 20 ans au Japon et en Corée, et administré de façon courante aux enfants de plus de 12 mois aux Etats-Unis depuis 1995 et au Canada depuis 1998. La compagnie GlaxoSmithKline quant à elle a développé le Varilrix[®], qui n'est pas commercialisé aux Etats-Unis mais qui est homologué pour certains pays d'Europe et pour le Canada depuis 1999 (51).

Le vaccin Varivax[®] actuellement commercialisé correspond à la troisième génération du vaccin développé par Merck. En effet, la première génération de Varivax[®] était une forme lyophilisée congelée, à conserver à – 15°C ou au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) pendant 72 heures seulement. Varivax II[®] est une forme thermostable mais qui ne peut être conservé au réfrigérateur que pendant une durée maximale de 3 mois. Varivax III[®], commercialisé depuis 2002, est une forme thermostable se conservant au réfrigérateur pendant une durée maximale de 18 mois (23).

Le vaccin Varilrix[®] administré aujourd'hui n'a pas connu de générations antérieures ; il s'agit d'une forme thermostable qui se conserve au réfrigérateur pendant 24 mois. La quantité de virus y est plus importante que dans le Varivax[®] pour garantir une immunogénicité satisfaisante, malgré une diminution de la quantité virale pendant les 2 ans de conservation (23).

Le vaccin vivant atténué contre la varicelle développé par Merck a reçu le 17 mars 1995, par la FDA (*food and drug administration*), l'autorisation d'utilisation aux Etats-Unis du vaccin chez les sujets de 12 mois et plus n'ayant pas eu la varicelle (24).

II.3.1. Recommandations d'utilisation du vaccin aux Etats-Unis

Les recommandations d'utilisation du vaccin ont été publiées en mai 1995 par le comité sur les maladies infectieuses (CID pour *Committee on Infectious Diseases*) (24) et en juillet 1996 par le comité consultatif sur les pratiques d'immunisation (ACIP pour *Advisory Committee on Immunization Practices*) (1). Des mises à jour des recommandations ont été publiées par ce même comité en mai 1999 (2) ainsi que par le CID en janvier 2000 (25).

Le CID **recommande la vaccination de tous les enfants de 12 à 18 mois qui n'ont pas eu la varicelle**, par l'administration d'une dose du vaccin. Pour les enfants de plus de 18 mois qui n'ont pas été vaccinés, il est préférable de les immuniser avant le treizième anniversaire, car après cet âge, les infections naturelles varicelleuses sont souvent plus sévères, et également parce que l'immunisation des sujets de plus de 13 ans nécessite une seconde dose de vaccin. L'administration du vaccin de la varicelle peut être effectuée en même temps que celle du vaccin ROR (rougeole-oreillons-rubéole) ou MMR (measles-mumps-rubella), mais à un site d'injection différent.

Les adolescents de plus de 13 ans et les adultes qui n'ont pas d'historique de varicelle peuvent être immunisés par l'administration de deux doses du vaccin à 4 à 8 semaines d'intervalle. La vaccination est fortement recommandée pour les personnes travaillant dans le domaine médical et pour les personnes en contact étroit avec des sujets immunodéprimés.

La détermination du statut immunologique par un dosage des anticorps, avant la vaccination d'un sujet, n'est pas indispensable étant donné que l'administration du vaccin à un sujet déjà immunisé par le virus sauvage ne présente pas de risque.

La mise à jour de l'ACIP en 1999 concerne essentiellement la vaccination des sujets en contact avec le virus dans les 3 à 5 jours post-exposition ainsi que la vaccination des enfants VIH+ ayant plus de 25% de lymphocytes CD4 (2).

La mise en place de ce programme de vaccination depuis 10 ans aux Etats-Unis a permis de compléter les données pré-cliniques du vaccin, notamment en matière d'efficacité et de sécurité. Cependant la plupart des études concernent uniquement Varivax[®] étant donné que Varilrix[®] n'est pas commercialisé aux Etats-Unis.

II.3.2. Efficacité vaccinale

Depuis 1995, les études concernant l'efficacité du vaccin contre la varicelle se sont multipliées, permettant surtout le suivi de la maladie chez les enfants en bonne santé.

Vasquez et *al.* ont recensés entre mars 1997 et novembre 2000, 461 cas suspects de varicelle chez des enfants (103). L'infection a été confirmée chez 243 enfants par PCR. L'efficacité vaccinale a été mesurée à partir de 202 des enfants positifs à la PCR comparés à un groupe témoin de 389 enfants non varicelleux. Il apparaît que 23% des enfants malades et 61% des enfants du groupe témoin (sujets sains) ont été vaccinés contre la varicelle (Figure 16); **l'efficacité vaccinale est donc évaluée à 85%** (Figure 17).

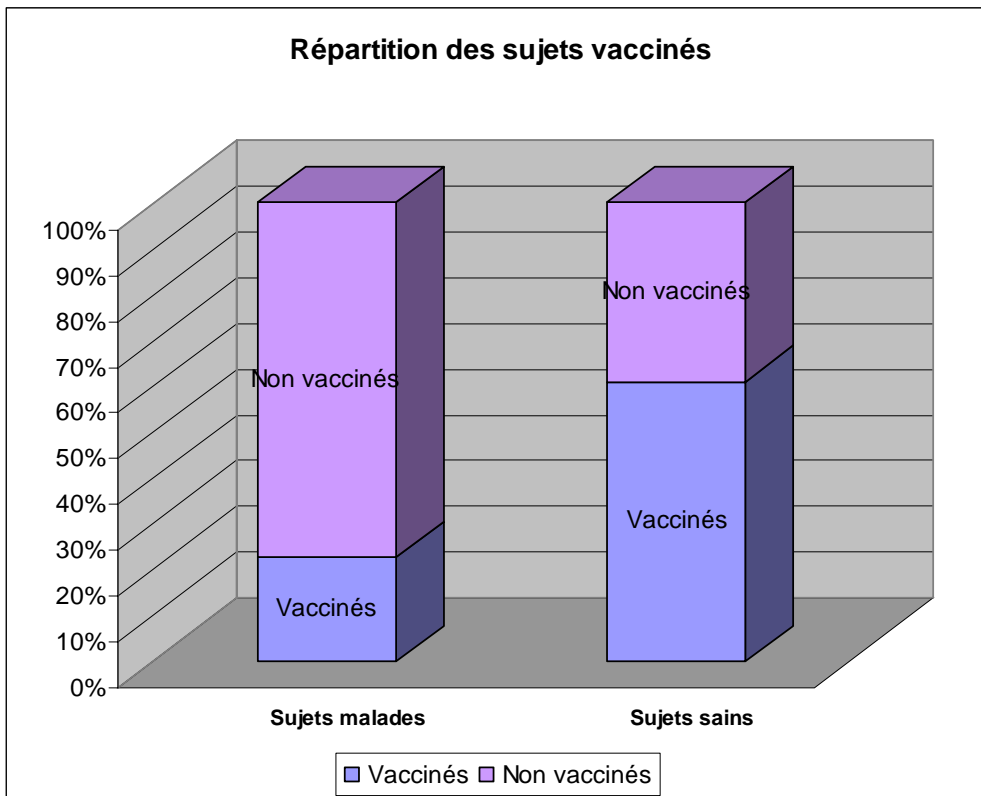


Figure 16 : Répartition des sujets vaccinés en fonction de leur état de santé (103)

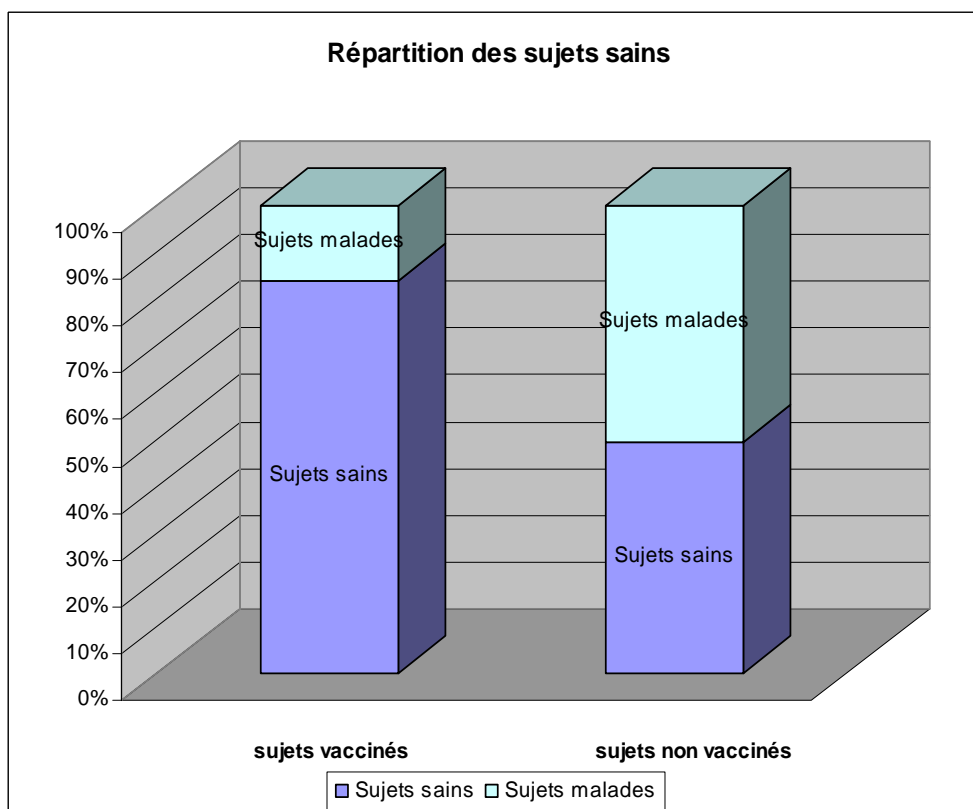


Figure 17 : Répartition des sujets sains en fonction de leur statut vaccinal (103)

De plus, on observe que les cas moyens de varicelle (peu de lésions et pas de fièvre) s'observent chez 86% des sujets vaccinés contre seulement 48% pour les non vaccinés. Le suivi de cette étude a été publié en 2004, par une analyse de 339 cas de varicelle confirmés par PCR chez des enfants de 13 mois et plus. Les résultats indiquent **une efficacité vaccinale de 97% la première année après la vaccination et de 84% dans les 2 à 8 années suivantes** (102).

Le suivi de l'incidence de la varicelle aux Etats-Unis depuis la mise en place de la vaccination est également un très bon indicateur de l'efficacité du vaccin. Les centres du contrôle et de la prévention de la maladie (CDC pour *Centers for Disease Control and Prevention*) ont mis en place en 1995 la surveillance de la varicelle dans trois grandes villes : Travis County au Texas, Antelope Valley en Californie et West Philadelphia en Pennsylvanie, soit au total une population de plus de 1 200 000 habitants (90). Le taux de couverture vaccinale a été suivi chaque année, particulièrement chez les jeunes enfants, atteignant en 2000 une couverture d'en moyenne 80% des enfants de 19 à 35 mois dans ces trois états (Figure 18).

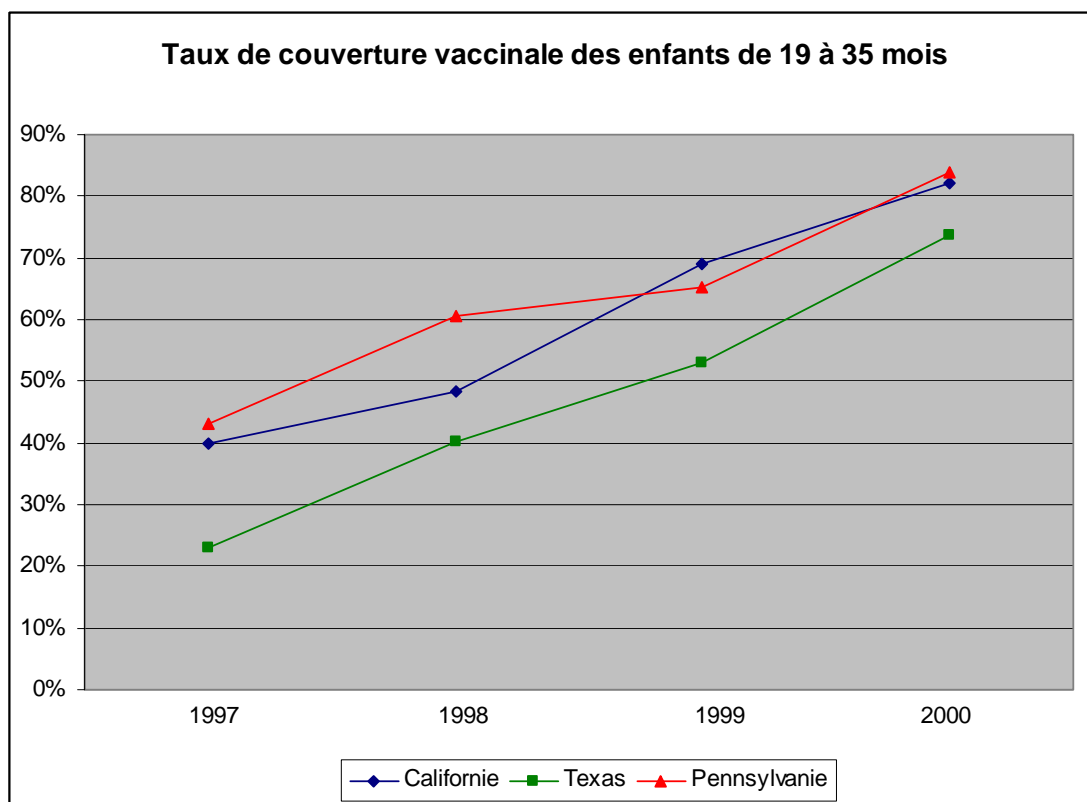


Figure 18 : Taux de couverture vaccinale dans les 3 états de 1997 à 2000 (90)

De 1995 à 2000, le nombre total de cas de varicelle dans ces trois villes a été relevé. Les résultats sont indiqués dans le tableau suivant, ainsi que le nombre de cas pour 1000 habitants (Tableau V).

Tableau V : Nombre de cas de varicelle par année et par état (90)

	Nombre de cas par année et par état (nombre de cas pour 1000 habitants)					
	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Californie	2934 (10,3)	2417 (8,3)	2219 (7,4)	1785 (5,8)	587 (1,9)	837 (2,5)
Texas	3130 (4,7)	1550 (2,3)	1770 (5,6)	1511 (2,1)	534 (0,7)	491 (0,6)
Pennsylvanie	1197 (4,1)	579 (2,0)	605 (2,1)	410 (1,5)	271 (1,0)	250 (0,9)

On observe de 1995 à 2000 **une diminution de 71 à 84% du nombre de cas de varicelle par année**, avec une diminution encore plus nette dans la tranche des 1 à 4 ans (de 83 à 90%). De plus, on note **une réduction de 50 à 80% des hospitalisations**. L'ensemble de ces résultats confirme donc l'efficacité du vaccin dans la protection de la population vis-à-vis de la varicelle, ainsi que dans la prévention des formes graves.

La mortalité liée à la varicelle a également été suivie suite à la mise en place de la vaccination. Nguyen et *al.* ont mesuré à partir de données relevées de 1990 à 2001 la mortalité pouvant être liée directement ou indirectement à la varicelle (76). L'étude montre que le nombre moyen de décès liés à la varicelle entre 1990 et 1994 était de 145 par an, alors qu'il est passé à 66 en moyenne par an entre 1999 et 2001. Cette diminution est encore plus nette lorsqu'on ne prend en compte que les cas où la varicelle est définie comme cause principale de décès. On observe alors **une diminution du taux de mortalité de 92% chez les enfants de 1 à 4 ans** entre les deux périodes. La mortalité diminue dans toutes les catégories d'âges, excepté chez les plus de 50 ans chez qui le nombre de décès par année est stable.

II.3.3. Sécurité du vaccin

Les études pré-cliniques ont permis de mettre en évidence la sécurité du vaccin Oka. Cependant, l'utilisation à grande échelle et sur une longue période du vaccin permet de détecter des effets indésirables plus rares, ainsi que de mesurer avec plus de précisions la fréquence des réactions secondaires.

- **Recensement des effets indésirables**

Entre 1995 et 1999, plus de 16 millions de doses de vaccin ont été administrées aux Etats-Unis. Le laboratoire Merck, en collaboration avec le système américain de surveillance des manifestations cliniques associées à l'immunisation (VEARS pour *Vaccine Adverse Event Reporting System*), a recensé les effets indésirables liés à l'administration aux Etats-Unis du vaccin contre la varicelle (91,106). Entre 1995 et 1999, 7963 signalements d'effets indésirables ont été recensés, ce qui correspond à environ 1 cas pour 10 000 doses administrées (91).

En dehors des réactions au point d'injection que l'on observe avec la plupart des vaccins, **la manifestation clinique la plus fréquemment recensée suite à l'administration du vaccin contre la varicelle est un rash cutané** (environ 17% des effets indésirables), principalement pendant les 3 premières semaines qui suivent la vaccination. Des prélèvements ont été analysés par PCR pour déterminer la nature de la souche mise en cause (souche sauvage ou vaccinale). On observe que les éruptions cutanées causées par le virus sauvage apparaissent en moyenne au 8ème jour après la vaccination, avec un nombre moyen de lésions de 100, alors que celles induites par la souche vaccinale se produisent en moyenne au 21^{ème} jour avec un nombre médian de lésions de 51.

Durant cette même période, 19 cas d'encéphalite et 24 cas d'ataxie ont été signalés dans l'année qui a suivi la vaccination. La PCR a permis d'identifier la présence du virus sauvage chez un sujet atteint d'encéphalite et un atteint d'ataxie, en revanche la souche vaccinale n'a été retrouvée dans aucun des échantillons.

D'autres manifestations sévères ont pu être recensées, comme l'érythème multiforme, le syndrome de Stevens-Johnson ou encore la thrombocytopénie, mais généralement le lien de causalité avec la vaccination contre la varicelle n'a pas pu être établi avec certitude.

Quelques cas de varicelle sévère et/ou disséminée ont été observés chez des enfants présentant une immunodéficiences non diagnostiquée au moment de la vaccination. La souche vaccinale a été mise en cause chez tous ces sujets. Parmi eux on recense, un enfant de 16 mois VIH+ (63), un enfant de 5 ans traité par de fortes doses de corticoïdes huit jours après la vaccination (91), un cas de déficience en adénosine désaminase (41) et un cas de déficience en cellules NK (*natural killer*) (70). Tous ces enfants ont été traités avec succès par des antiviraux.

Le système de recensement des manifestations cliniques liées à la vaccination n'a sans doute pas permis de relever tous les cas d'effets indésirables survenus. Cependant, il est maintenant clairement établi, que **les effets secondaires sévères associés à l'immunisation contre la varicelle sont très nettement moins fréquents que ceux observés après une infection naturelle.**

- **Contagiosité de la souche vaccinale**

Le système américain de surveillance des manifestations cliniques associées à l'immunisation (VEARS) rapporte que les cas de transmission secondaire de la souche vaccinale sont très rares. En effet, parmi les 16 millions de personnes immunocompétentes vaccinées entre 1995 et 1999, seuls trois cas de transmission secondaire ont pu être confirmés par PCR (91) :

- dans le premier cas, c'est un enfant de 12 mois, ayant développé quelques lésions 24 jours après avoir été vacciné, qui a transmis la souche vaccinale à sa mère enceinte de quelques semaines. Celle-ci a décidé de mettre fin à sa grossesse par avortement thérapeutique. L'analyse des tissus fœtaux n'a pas permis de détecter la présence du virus.

- pour les deux autres cas, c'est un enfant d'un an qui a présenté 2 lésions vésiculaires 14 jours après sa vaccination, qui a infecté son petit frère de 4 mois ainsi que son père de 35 ans.

Les trois personnes contaminées ont présenté une infection modérée, sans complications. A ce jour, aucun cas de transmission secondaire de la souche vaccinale, à partir d'un sujet ne présentant pas d'éruption vésiculaire, n'a pu être rapporté.

- **Risque de zona**

Nous avons vu précédemment que l'utilisation du vaccin contre la varicelle chez les enfants atteints de leucémies permettait de réduire l'incidence du zona dans cette population. Les données recueillies depuis 1995, chez les enfants immunocompétents vaccinés, semblent indiquer que le risque de zona post-vaccinal est plus faible que chez les enfants infectés par le virus sauvage. En 1998, le VEARS estime le taux de zona après la vaccination à 2.6 cas/100 000 doses administrées, alors que l'incidence du zona après une infection naturelle chez les sujets de moins de 20 ans est de 68 cas/100 000 personnes/an (25). Cependant ces résultats sont à prendre avec précaution étant donné que la réactivation du VZV peut s'effectuer de longues années après la vaccination.

Sharrar et al., au cours de l'étude menée de 1995 à 1999, identifient la souche vaccinale dans 22 cas de zona et la souche sauvage dans 10 cas (91). Ces données indiquent qu'un zona chez une personne immunisée par le vaccin pourrait résulter d'une infection naturelle antérieure.

Des études à plus long terme (30 à 40 ans) devront être réalisées dans les années à venir pour mesurer avec précision l'influence de la vaccination sur le zona.

III VARIVAX[®] ET VARILRIX[®]

Varivax[®] et Varilrix[®] sont les deux représentants du vaccin de la varicelle. Ils sont disponibles dans les pharmacies de France depuis fin 2004 (Figure 19 et Figure 20).

Les données qui suivent sont issues de la monographie de ces deux spécialités (4, 5, 42, 84, 97).

III.1. Dénomination et présentation des médicaments

III.1.1. Varivax®



Figure 19 : Présentation du vaccin Varivax® (84)

Poudre et solvant pour suspension injectable

Vaccin varicelleux vivant

Laboratoires Sanofi Pasteur MSD

AMM à la date du 26/12/2003

Commercialisé depuis octobre 2004

III.1.2. Varilrix®



Figure 20 : Présentation du vaccin Varilrix® (42)

Poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

Vaccin varicelleux vivant

Laboratoires GlaxoSmithKline

AMM à la date du 26/12/2003

Commercialisé depuis juin 2004

III.2. Composition qualitative et quantitative

III.2.1. Varivax®

Après reconstitution, une dose (0.5 ml) contient :

Virus de la varicelle (souche Oka/Merck), produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5) : supérieur ou égal à 1350 UFP (unité formant plages).

III.2.2. Varilrix®

Après reconstitution, une dose (0.5 ml) contient :

Virus de la varicelle (souche Oka), vivant atténué, produit sur cellules diploïdes humaines : $10^{3,7}$ UFP.

III.3. Indications

Immunisation active pour la prévention de la varicelle chez les sujets âgés de 12 mois et plus.

Varivax® peut aussi être administré aux sujets « réceptifs » exposés à la varicelle. Une vaccination dans les 3 jours suivant l'exposition peut prévenir une infection clinique ou modifier son développement. De plus, il existe des données limitées indiquant que la vaccination jusqu'à 5 jours après l'exposition pourrait modifier le développement de l'infection.

III.4. Conditions de prise en charge

Le journal officiel du 23/09/2004 spécifie les conditions de prise en charge des deux vaccins, ils peuvent être remboursés à 65% par la sécurité sociale.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont :

- la vaccination post-exposition contre la varicelle dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient avec éruption chez les adultes (à partir de 18 ans) immunocompétents sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse), le contrôle de la négativité de la sérologie étant facultatif ;

- la vaccination contre la varicelle à l'entrée en première année d'études médicales et paramédicales aux étudiants sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative ;

- la vaccination contre la varicelle de 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 ;

- la vaccination contre la varicelle dans les 6 mois précédant une greffe d'organe solide des enfants candidats receveurs sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, avec 2 doses à un mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe.

III.5. Posologies et mode d'administration

III.5.1. *Varivax*[®]

Les sujets âgés de 12 mois à 12 ans doivent recevoir une seule dose de 0,5 ml. Ce médicament ne doit pas être administré aux sujets de moins d'un an.

Les sujets âgés de 12 mois à 12 ans présentant une infection VIH asymptomatique et ayant un pourcentage de lymphocytes T CD4+ > ou = 25 % [CDC classe 1], doivent recevoir deux doses administrées à un intervalle de 12 semaines.

Les sujets âgés de 13 ans et plus doivent recevoir deux doses administrées à un intervalle de 4 à 8 semaines. Si l'intervalle entre les doses excède 8 semaines, la deuxième dose doit être administrée le plus tôt possible. Certains sujets pourraient ne pas être protégés jusqu'à ce que la deuxième dose leur soit administrée.

Des données sur l'efficacité protectrice sont disponibles sur une période de 9 ans après la vaccination. Cependant, la nécessité d'une dose de rappel n'a pas encore été établie.

Si ce médicament doit être administré à des sujets séronégatifs vis-à-vis de la varicelle avant une période d'immunosuppression possible ou prévue (tels ceux en attente d'une transplantation d'organe et ceux en rémission d'une maladie maligne), le programme de vaccination devra tenir compte de l'intervalle après la deuxième dose pour que la protection maximale soit obtenue.

Il n'existe pas de données concernant l'efficacité de la protection ou la réponse immunitaire à ce médicament chez les personnes séronégatives âgées de plus de 65 ans.

Le vaccin doit être injecté par voie sous-cutanée dans le deltoïde ou dans la région supérieure antérolatérale de la cuisse.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

III.5.2. Varilrix[®]

De l'âge de 12 mois à 12 ans (inclus) : une dose.

A partir de 13 ans : deux doses, avec un intervalle de 6 à 10 semaines entre les deux doses.

Injecter le vaccin par voie sous cutanée, de préférence dans la région deltoïdienne.

III.6. Contre-indications

III.6.1. Contre-indications communes

- en cas de troubles de la coagulation, leucémie, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et sanguin.

- les sujets recevant un traitement immunosuppresseur (y compris de fortes doses de corticostéroïdes).

- en cas de tuberculose active non traitée.

- grossesse.

III.6.2. Contre-indications spécifiques à Varivax®

- antécédents d'hypersensibilité à un vaccin contre la varicelle, à l'un des excipients, à la gélatine ou à la néomycine (qui peut être présente à l'état de traces).
- les sujets présentant un déficit de l'immunité cellulaire ou humorale (primaire ou acquise) y compris l'hypogammaglobulinémie et les sujets atteints du SIDA, ou présentant des symptômes d'infection par le VIH ou étant à un stade CDC classe 2 ou plus, ou dont le taux de lymphocytes T CD4+ est < 25%.
- les sujets ayant des antécédents familiaux de déficit immunitaire héréditaire ou congénital, à moins que l'immunocompétence du sujet à vacciner ne soit démontrée.
- toute maladie avec de la fièvre > 38,5°C ; une température inférieure ne constitue pas en elle-même une contre-indication à la vaccination.

III.6.3. Contre-indications spécifiques à Varilrix®

- les sujets ayant une hypersensibilité connue à la néomycine ou à tout autre constituant du vaccin. Un antécédent de dermatite de contact à la néomycine n'est pas une contre-indication.
- les sujets ayant moins de 1200 lymphocytes par mm³ ou présentant des signes de déficit de l'immunité cellulaire ou humorale primaire ou acquise.
- comme pour les autres vaccins, l'administration de cette spécialité doit être différée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.

III.7. Mises en garde et précautions d'emploi

III.7.1. Mises en garde et précautions d'emploi communes

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance effectuée au cas où une réaction anaphylactique rare surviendrait après l'administration du vaccin.

Avant de vacciner les femmes en âge de procréer, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse et de la prise d'une contraception jusqu'à 3 mois après la vaccination. Ces médicaments ne sont généralement pas recommandés chez les mères qui allaitent.

Les personnes vaccinées doivent éviter l'utilisation de salicylés pendant 6 semaines après la vaccination.

III.7.2. Mises en garde et précautions d'emploi spécifiques à Varivax®

Comme d'autres vaccins, ce médicament peut ne pas protéger tous les sujets contre la maladie. Les essais cliniques ont estimé que l'efficacité se manifestait 6 semaines après une dose administrée chez les sujets âgés jusqu'à 12 ans, ou 6 semaines après la deuxième dose chez les sujets plus âgés.

Comme d'autres vaccins, des réactions d'hypersensibilité sont possibles, vis-à-vis de la substance active, mais également des excipients et des résidus présents à l'état de traces dans le vaccin : gélatine et néomycine, résidus des composants cellulaires MRC-5, incluant ADN et protéines, et des traces de sérum de veau foetal provenant du milieu de culture MRC-5.

Il existe des données limitées sur la tolérance et l'efficacité du vaccin chez les sujets âgés de 12 mois et plus infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, avec ou sans immunosuppression. Cependant, ce médicament peut être administré aux sujets âgés de 12 mois à 12 ans présentant une infection VIH asymptomatique ayant un pourcentage de lymphocytes T CD4+ > ou = 25% [classe 1 CDC].

La transmission du virus vaccinal peut survenir dans de rares cas entre les sujets sains vaccinés qui développent une éruption de type varicelle et des sujets contacts tels que sujets sains "réceptifs", femmes enceintes et immunodéprimés.

Ainsi, les sujets vaccinés doivent éviter, dans la mesure du possible, d'avoir des contacts proches avec des sujets "réceptifs" à haut risque, pendant au moins 6 semaines suivant la vaccination.

S'il s'avère impossible au sujet vacciné d'éviter tout contact avec des sujets à haut risque, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal devra être évalué, avant de vacciner, par rapport au risque d'acquérir et de transmettre le virus sauvage de la varicelle.

Sont considérés comme sujets à haut risque :

- . les sujets immunodéprimés,
- . les femmes enceintes sans antécédent connu de varicelle ou présentant une sérologie négative,
- . les nouveau-nés de mère sans antécédent connu de varicelle ou présentant une sérologie négative.

III.7.3. Mises en garde et précautions d'emploi spécifiques à Varilrix®

Comme avec d'autres vaccins varicelleux, des cas de varicelle peuvent survenir chez des sujets antérieurement vaccinés par Varilrix®. Ces varicelles sont habituellement peu sévères, avec un nombre plus faible de lésions et une fièvre et une toux moins importantes comparées à celles observées chez les sujets non vaccinés.

Très rarement, la transmission du virus OKA peut survenir dans l'entourage non immunisé du sujet vacciné. Cependant, ces éruptions dans l'entourage non immunisé sont très légères, et montrent que le virus reste atténué après passage par des hôtes humains.

En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est déconseillé en cas d'intolérance au fructose.

III.8. Interactions médicamenteuses

III.8.1. Interactions médicamenteuses communes

Les sujets vaccinés doivent éviter l'utilisation de salicylés pendant les 6 semaines suivant la vaccination avec ces médicaments car des cas de syndrome de Reye ont été rapportés après prise de salicylés en cas de varicelle.

Ces spécialités peuvent être administrées en même temps que d'autres vaccins, si les sites d'injection sont différents. Si le vaccin combiné rougeole-oreillon-rubéole n'est pas administré en même temps que Varivax® ou Varilrix®, un intervalle d'au moins un mois doit être respecté entre les deux injections.

III.8.2. Interactions médicamenteuses spécifiques à Varivax®

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec un autre vaccin ou un autre médicament dans la même seringue

L'administration simultanée de ce médicament et des vaccins combinés tels que tétravalents, pentavalents ou hexavalents avec diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire [DTaP] n'a pas été évaluée.

La vaccination doit être reportée de 5 mois au moins après une transfusion sanguine ou plasmatique, ou l'administration d'immunoglobulines humaines normales ou d'immunoglobulines spécifiques de la varicelle.

L'administration de produits sanguins contenant des anticorps contre le virus de la varicelle, y compris les immunoglobulines spécifiques de la varicelle ou d'autres immunoglobulines, durant le mois qui suit l'administration d'une dose de ce médicament, peut diminuer la réponse immunitaire au vaccin et, ainsi, réduire son efficacité. Aussi, l'administration d'un de ces produits doit être évitée pendant un mois après l'administration d'une dose de ce médicament, à moins que cela ne soit considéré comme essentiel.

III.8.3. Interactions médicamenteuses spécifiques à Varilrix®

Chez les sujets ayant reçu des immunoglobulines ou une transfusion sanguine, la vaccination doit être repoussée d'au moins 3 mois, en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps dirigés contre la varicelle, acquis de façon passive.

III.9. Grossesse et allaitement

III.9.1. Grossesse

Aucune étude n'a été conduite avec le vaccin chez la femme enceinte. On ne sait pas si le vaccin peut provoquer des dommages chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la reproduction. Mais la varicelle est connue pour nuire au fœtus et est associée à un risque accru de zona dans la première année de vie et de varicelle grave chez les nouveau-nés.

Ces médicaments ne doivent donc pas être administrés à une femme enceinte.

Avant de vacciner les femmes en âge de procréer, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse et de la prise d'une contraception jusqu'à 3 mois après la vaccination.

III.9.2. Allaitement

En raison du risque théorique de transmission de la souche virale du vaccin de la mère à l'enfant, ces médicaments ne sont généralement pas recommandés pour les femmes qui allaitent. La vaccination des femmes exposées n'ayant pas d'antécédent de varicelle ou connues pour être séronégatives doit être évaluée au cas par cas.

III.10. Effets indésirables

Des études cliniques menées avec Varivax[®] et Varilrix[®], sur des sujets sains, ont permis de rapporter les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés.

III.10.1. Varivax[®]

- **Sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans (une dose)**
 - Effets indésirables très fréquents ($\geq 10\%$) :
 - . fièvre

- Effets indésirables fréquents ($1\% \leq \text{à} < 10\%$) :

- . douleur, érythème, éruption, tuméfaction au site d'injection
- . éruption de type varicelle
- . éruption de type rougeole/rubéole
- . irritabilité
- . infection respiratoire haute

- Quelques effets indésirables graves ont été rapportés : diarrhées, convulsions fébriles et vomissements.

• **Sujets sains âgés de 13 ans et plus (la majorité recevant 2 doses à 4 à 8 semaines d'intervalle)**

- Effets indésirables très fréquents ($\geq 10\%$) :

- . fièvre $\geq 37.7^\circ\text{C}$
- . érythème, douleur et gonflement au site d'injection

- Effets indésirables fréquents ($1\% \leq \text{à} < 10\%$) :

- . éruption de type varicelle

III.10.2. Varilrix[®]

• **Sujets âgés de 9 mois à 12 ans (une dose)**

- Effets indésirables très fréquents ($\geq 10\%$) :

- . fièvre $\geq 37.5^\circ\text{C}$
- . douleur, érythème et gonflement au site d'injection

- Effets indésirables fréquents ($1\% \leq \text{à} < 10\%$) :

- . fièvre $\geq 39^\circ\text{C}$
- . éruption varicelliforme

• **Sujets âgés de 13 ans et plus (la majorité recevant 2 doses espacées de 6 à 10 semaines)**

- Effets indésirables très fréquents ($\geq 10\%$) :

- . fièvre $\geq 37.5^\circ\text{C}$
- . douleur, érythème et gonflement au site d'injection
- . éruption cutanée

- Effets indésirables fréquents ($1\% \leq a < 10\%$) :

.éruption varicelliforme

III.11. Autres données de la monographie

III.11.1. Propriétés pharmacodynamiques

Les propriétés pharmacodynamiques décrites dans la monographie du Varivax[®] et du Varilrix[®] concernent l'évaluation de l'efficacité clinique et de l'immunogénicité, par l'analyse des études faites sur les deux vaccins. Ces propriétés ont déjà fait l'objet d'un chapitre dans cette thèse (cf. II), ainsi les données de la monographie de chacun des vaccins seront reprises en annexe.

III.11.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas demandée pour les vaccins.

III.11.3. Liste des excipients

- Varivax[®]

Poudre : Saccharose, gélatine hydrolysée, urée, chlorure de sodium, glutamate monosodique, phosphate disodique anhydre, phosphate monopotassique, chlorure de potassium.

Solvant : Eau pour préparations injectables.

- Varilrix[®]

Poudre : Albumine humaine, sulfate de néomycine, lactose, sorbitol, mannitol, acides aminés.

Solvant : Eau pour préparations injectables.

III.11.4. Incompatibilités, conservation, reconstitution

- **Incompatibilités**

Ces vaccins ne doivent pas être mélangés avec d'autres médicaments dans la même seringue.

- **Conservation**

- Varivax[®]

Le vaccin peut être conservé 18 mois au réfrigérateur (entre +2 et +8°C). Le flacon doit être conservé dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

Le temps de préparation et de conservation du vaccin avant son utilisation ne doit pas dépasser 30 minutes entre +20 et +25°C.

Le vaccin ne doit pas être congelé.

- Varilrix[®]

Le vaccin peut être conservé 24 mois au réfrigérateur (entre +2 et +8°C).

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement.

- **Instructions pour la reconstitution**

Eviter tout contact avec des désinfectants.

Pour reconstituer le vaccin, utiliser uniquement l'eau pour préparations injectables fournie dans la seringue préremplie.

Injecter la totalité du contenu de la seringue préremplie dans le flacon contenant la poudre.

Agiter doucement afin de dissoudre complètement la poudre.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement avant l'injection, afin de détecter la présence de toute particule étrangère inhabituelle et/ou toute variation de l'aspect physique.

Ne pas utiliser le solvant ou le vaccin reconstitué s'ils ne sont pas conformes.

Reprendre la totalité du contenu dans la même seringue fournie.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

III.11.5. Renseignements administratifs

- **Classement ATC (anatomique, thérapeutique, chimique)**

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique

J07 : Vaccins

J07B : Vaccins viraux

J07BK : Vaccins varicelleux

J07BK01 : Vaccins varicelleux vivant atténué

- **Code CIP**

Varivax[®] : 362 766 2

Varilrix[®] : 362 772 2

- **Présentation**

Poudre en flacon (verre, type I) avec bouchon et recouvert d'une capsule flip-off (aluminium).

Solvant (0.5 ml) en seringue préremplie (verre, type I) munie d'un bouchon piston.

Boîte de un.

- **Prix : 42,03 euros**

- **Conditions de délivrance : Non listé**

IV ETAT ACTUEL DE L'OPINION DE LA FRANCE VIS-À-VIS DE LA VACCINATION CONTRE LA VARICELLE

En France, peu d'études ont été réalisées pour évaluer l'intérêt de la mise en place d'une vaccination généralisée des enfants à partir de 12 mois. Cependant, on peut souligner le travail de Coudeville et *al.* dans ce domaine, notamment en matière d'analyse coût/bénéfice. Cette équipe a étudiée une stratégie consistant à vacciner tous les enfants de 9 mois à 6 ans contre la varicelle, en même temps que l'administration du ROR, afin d'atteindre une couverture vaccinale d'au moins 80% dans cette tranche d'âge (26). Il apparaît que chez les enfants nés après la mise en place de la vaccination généralisée et à qui l'on va administrer le vaccin, le risque de développer une varicelle varie de 0.2 à 3%, avec moins de 0.1% de risque de complications. En cas de couverture vaccinale inférieure à 70%, le risque de complications chez les sujets non vaccinés risque d'augmenter (Figure 21).

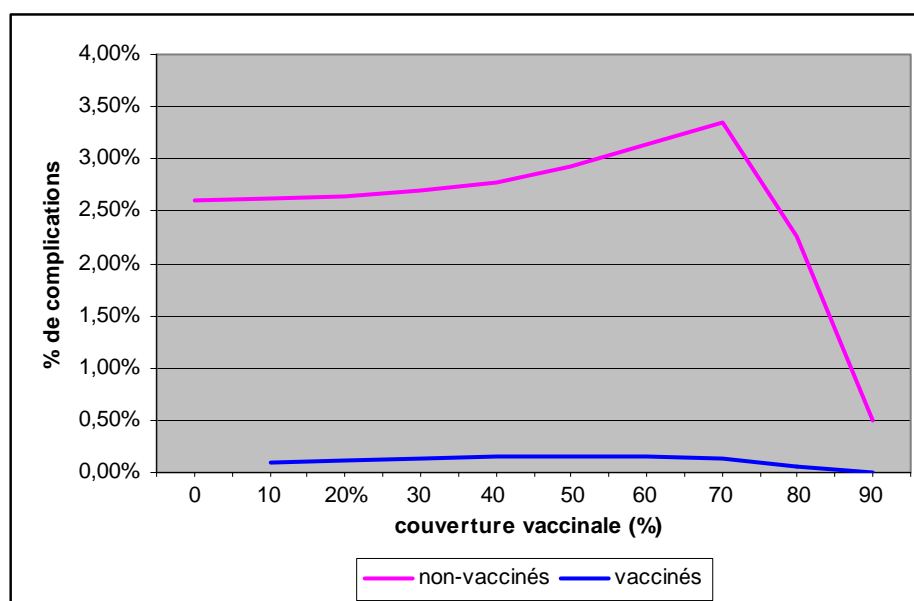


Figure 21 : Taux de complications liées à la varicelle chez les sujets vaccinés et non vaccinés en fonction de la couverture vaccinale (26)

D'un point de vue économique, cette étude indique que si 80% des enfants nés après la généralisation de la vaccination étaient vaccinés, les coûts médicaux liés à la varicelle seraient réduits d'environ 57%. De même, un taux de couverture vaccinal égal à 90% permettrait d'éviter plus de 600 000 jours d'arrêt de travail par an, ce qui représente la plus grande part des dépenses indirectes liées à la maladie.

En 1998, un premier avis concernant la vaccination contre la varicelle a été formulé lors de la 11^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la société de pathologie infectieuse de la langue française (Spilf) (93). Cette conférence, portant sur la prise en charge des infections à VZV, a été menée par un grand nombre d'experts dans ce domaine. Un jury a été désigné afin notamment de mesurer l'intérêt de la mise en place de la vaccination généralisée contre la varicelle en France. Les conclusions rendues indiquent que « **le jury n'est pas favorable à la généralisation de la vaccination en raison de la bénignité de la varicelle de l'enfant et du risque, faute d'une couverture vaccinale suffisante, du déplacement de la varicelle vers l'âge adulte, donc vers des formes cliniques plus graves** ». A cette époque, un vaccin anti-varicelleux commercialisé par Mérieux disposait d'une AMM en France. Il était réservé à la prévention de la maladie chez les enfants immunodéprimés.

Varivax[®] et Varilrix[®] sont commercialisés en France depuis 2004, cependant le gouvernement ne semble pas prêt à lancer, comme aux Etats-Unis, un programme de vaccination généralisée contre la varicelle. Ainsi, le calendrier vaccinal 2004, approuvé par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF), annonce les premières recommandations concernant la varicelle (52), qui seront renouvelées dans le calendrier vaccinal de 2005 (55). La vaccination anti-varicelleuse y est citée à 2 reprises, le tableau suivant reprend les termes du calendrier vaccinal 2005 (Tableau VI).

Tableau VI : Calendrier vaccinal 2005 (55)

risques professionnels: vaccinations recommandées	Les personnes sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative qui exercent les professions suivantes : professionnels en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment), professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immuno-déprimés, services de gynéco-obstétrique, néonatalogie, maladies infectieuses).
recommandations particulières	Les personnes sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, lors des situations suivantes : personnes 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), adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle (dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient avec éruption).

Un avis relatif à la vaccination contre la varicelle a été donné, en complément du calendrier vaccinal 2004, par la section maladies transmissibles du CSHPF (71). Cet avis prend en compte toutes les données connues sur l'épidémiologie de la maladie en France et sur l'étude du vaccin Oka. **L'analyse de ces données amène le CSHPF à ne pas recommander la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois.** En effet, le CSHPF considère :

« - qu'un taux de couverture supérieur ou égal à 90 % serait nécessaire pour éviter le déplacement épidémiologique des cas de varicelle vers l'adolescent et l'âge adulte,

- que dans le contexte actuel en France, le taux de couverture vaccinale risquerait d'être inférieur à 90 %, notamment en l'absence de combinaison avec le vaccin dirigé contre rougeole-oreillons-rubéole, vaccin pour lequel ce taux de couverture n'est pas atteint à 24 mois,

- qu'une vaccination à partir de 12 mois avec une seule dose risque de ne pas conférer une immunité définitive,

- et qu'au total la vaccination généralisée des enfants à partir de l'âge de 12 mois risquerait à terme de favoriser une augmentation du nombre de cas chez les adolescents et les adultes et donc une augmentation du nombre de formes graves ; et la survenue de zonas chez les sujets âgés. »

En revanche, le CSHPF « recommande la vaccination contre la varicelle dans les 6 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 2 doses à un mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe ».

D'autres arguments sont en défaveur de la vaccination généralisée des enfants. Ainsi, l'INVS, dans son bulletin épidémiologique de février 2005, souligne le risque d'augmentation de l'incidence du zona en cas de couverture vaccinale élevée (53). Considérant que les adultes exposés à des cas de varicelle sont protégés du zona par un maintien de l'immunité spécifique, on peut s'attendre à une incidence plus élevée de zona « le temps que les cohortes d'adultes infectés dans leur enfance par le virus de la varicelle soient remplacées par des cohortes d'adultes vaccinés dans leur enfance ».

L'INVS propose dans ce bulletin épidémiologique, comme alternative à la vaccination des nourrissons, celle des adolescents non immunisés, afin d'éviter la plupart des formes sévères de la varicelle tout en maintenant la circulation du virus. Cette nouvelle stratégie de vaccination contre la varicelle a d'ailleurs fait l'objet d'une analyse par un groupe de travail mis en place en 2003 par le Comité Technique des Vaccinations (CTV). Celui-ci a rendu un rapport en juin 2005 dans lequel plusieurs stratégies ont été étudiées (54) :

- la vaccination est proposée uniquement aux sujets séronégatifs pour la varicelle, après que les sujets sans histoire clinique validée de varicelle (histoire négative, douteuse ou inconnue) aient fait l'objet d'un titrage sérologique ;

- la vaccination est proposée aux sujets sans antécédent validé de varicelle, en fonction uniquement de l'histoire clinique, sans confirmation par un test sérologique ;

- la vaccination est proposée systématiquement, quelle que soit l'histoire clinique.

Pour chacune des stratégies, deux âges de vaccination sont étudiés : 11 et 18 ans.

La stratégie de vaccination systématique est à exclure en raison d'un ratio coût/efficacité trop élevé. **La stratégie la plus appropriée semble être la vaccination à 11 ans des sujets sans histoire de varicelle associé à un contrôle sérologique.**

Ces résultats sont en accord avec une étude menée par Hanslik et *al.* sur la vaccination des adolescents de plus de 15 ans et des adultes non immunisés (47). Les résultats obtenus montrent que la vaccination des sujets à 15 ans permettrait de réduire la morbidité et la mortalité liées à la varicelle de moitié. D'un point de vue économique, il semble que la mise en place de cette vaccination soit intéressante si l'on prend en compte à la fois les coûts directs et les coûts indirects de la varicelle, c'est-à-dire essentiellement les dépenses liées au arrêts de travail.

V UNE NOUVELLE PERSPECTIVE : LE VACCIN CONTRE LE ZONA

Les études réalisées jusqu'à présent sur le vaccin anti-varicelleux n'ont pas permis de montrer avec certitude l'effet de la vaccination sur l'incidence du zona, particulièrement parce que le vaccin est utilisé essentiellement chez l'enfant alors que le zona touche plutôt les sujets de plus de 50 ans. Cependant, ces dernières années des études ont montré que l'administration d'un vaccin issu de la souche Oka à des adultes de plus de 55 ans permettait de stimuler leur immunité cellulaire anti-VZV, or on sait que la baisse de l'immunité cellulaire est une des principales causes de l'apparition d'un zona (68, 69, 99).

A la suite de ces résultats, une étude à très grande échelle a été réalisée par l'institut national américain des allergies et des maladies infectieuses (NIAID), en collaboration avec le département des anciens combattants des Etats-Unis (77). Cette étude a pour but de tester l'efficacité d'un vaccin contre le zona vivant, obtenu à partir de la souche Oka et développé par les laboratoires Sanofi Pasteur MSD/ Merck (Zostavax[®]) (85). Cette étude a été réalisée contre placebo sur plus de 38500 hommes et femmes de plus de 60 ans, qui avaient tous eu la varicelle et qui ont été suivis en moyenne sur 3.1 ans. Le vaccin contre le zona administré contenait en moyenne 24 600 UFP de la souche Oka, soit environ 14 fois la dose du Varivax[®].

L'efficacité du vaccin a été mesurée selon trois critères :

- l'incidence du zona
- l'impact global de la douleur et de l'inconfort liés au zona (*burden of illness* ou BOI)
- l'incidence des douleurs post-zostériennes ou névralgies post-herpétiques.

Les résultats de l'étude sont résumés dans le Tableau VII.

Le suivi des sujets a permis de confirmer 957 cas de zonas, dont les 2/3 appartenaient au groupe placebo. Le vaccin a permis ainsi de **réduire l'incidence du zona de 51.3%**.

Le critère principal de l'étude était l'impact global de la douleur (BOI) résultant du zona au cours des 6 premiers mois suivant l'éruption. Plusieurs données ont été prises en compte : l'incidence, la sévérité et la douleur liées au zona, ainsi que l'inconfort pour le patient afin de déterminer le score BOI. On observe que **l'impact global du zona est réduit de 61.1%** chez les sujets vaccinés par rapport au groupe placebo.

Pour cette étude, les douleurs post-zostériennes ont été définies comme des douleurs associées au zona, d'intensité ≥ 3 (sur une échelle de 0 à 10), qui persistaient ou apparaissaient au-delà de 90 jours après l'éruption. L'étude a mis en évidence **une diminution de 66.5% de l'incidence des névralgies post-herpétiques** dans le groupe des vaccinés.

Tableau VII : Effets du vaccin contre le zona par rapport au placebo sur l'incidence du zona, l'impact global de la maladie et l'incidence des névralgies post-herpétiques (77)

	groupe des vaccinés	groupe placebo
nb de cas de zona confirmés	315	642
incidence du zona pour 1000 personnes	5,42	11,12
score BOI	2,21	5,68
nb de cas de névralgie post-herpétique	27	80
incidence des névralgies pour 1000 personnes	0,46	1,38
total de sujets	19254	19247

La tolérance du vaccin a également été évaluée dans cette étude. Durant les 42 premiers jours après la vaccination, seules les réactions au site d'injection se sont révélées plus fréquentes chez les vaccinés (0.1%) que dans le groupe placebo (0.04%) ; aucune différence significative n'a été observée pour les autres effets indésirables. Cinq sujets ont présenté des effets jugés sérieux suite à l'administration des produits, deux dans le groupe des vaccinés (exacerbation d'asthme et polymyalgie rhumatismale) et trois dans le groupe placebo (réaction anaphylactique, polymyalgie rhumatismale et syndrome de Good Pasture).

Les résultats de cette étude permettent donc d'envisager la mise sur le marché dans les années à venir d'un vaccin efficace contre le zona, destiné plus particulièrement aux sujets de plus de 60 ans.

CONCLUSION

Le vaccin contre la varicelle, au vu des résultats de son utilisation dans certains pays, semble être un outil de prophylaxie très efficace contre cette maladie. Le bilan des Etats-Unis, après dix ans de vaccination généralisée, est très positif : diminution de l'incidence de la varicelle, du nombre de complications et donc d'hospitalisations et de décès liés à la maladie. Cependant, de nombreuses interrogations restent en suspens : l'immunité conférée par le vaccin persistera-t-elle toute la vie, peut-il y avoir un déplacement des cas de varicelle vers la population adulte en cas de couverture vaccinale insuffisante... Il convient donc d'être prudent face aux résultats disponibles actuellement.

La France a pour le moment adopté une attitude réservée quant à ce vaccin. En 1998, lors de la 11^{ème} conférence de consensus, le jury chargé d'évaluer l'intérêt de la mise en place d'une vaccination généralisée a émis un avis défavorable (93). Qu'en serait-il aujourd'hui, 7 ans plus tard, si l'on reconsidérerait la question en tenant compte des nouvelles données dont on dispose sur le vaccin ? Il semble évident qu'une nouvelle conférence de consensus soit nécessaire dans les mois à venir.

Cette réévaluation semble d'autant plus importante que des études récentes ont montré l'efficacité d'un vaccin combiné entre le vaccin ROR et le vaccin contre la varicelle (92). Celui-ci a prouvé son immunogénicité envers les quatre pathologies, ainsi que sa sécurité. Ce vaccin, nommé Proquad[®], a été développé par les laboratoires Sanofi Pasteur MSD/ Merck. Le comité pour les médicaments à usage humain de l'agence européenne des médicaments (EMA) a d'ailleurs émis en septembre 2005 un avis favorable à la commercialisation de ce produit en Europe (28). La mise sur le marché français de ce vaccin pourrait constituer un atout majeur à la généralisation de la vaccination contre la varicelle, simplifiant ainsi sa mise en place.

Reste à savoir si l'incorporation de la varicelle parmi les vaccinations recommandées chez l'enfant serait bien acceptée par les professionnels de santé et la population générale, pour qui, la varicelle, est le plus souvent considérée comme une pathologie bénigne.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique et par microscopie électronique de la particule virale du VZV.....	9
Figure 2 : Représentation schématique du génome du VZV	9
Figure 3 : Cycle infectieux du VZV.....	11
Figure 4 : Jonction entre épiderme sain (à droite) et cellules infectées (à gauche)	13
Figure 5 : Vésicule épidermique	13
Figure 6 : Représentation schématique de l'établissement de la latence du VZV	14
Figure 7 : Cycle infectieux latent du VZV.....	15
Figure 8 : Production des anticorps au cours d'une infection à VZV.....	17
Figure 9 : Vésicules au niveau du tronc	23
Figure 10 : Vésicules épidermiques	24
Figure 11 : Coexistence d'éléments d'âges différents au niveau d'une épaule	24
Figure 12 : Erosions buccales	25
Figure 13 : Zona intercostal	29
Figure 14 : Zona ophtalmique	31
Figure 15 : Varicelle néo-natale.....	33
Figure 16 : Répartition des sujets vaccinés en fonction de leur état de santé.....	58
Figure 17 : Répartition des sujets sains en fonction de leur statut vaccinal.....	58
Figure 18 : Taux de couverture vaccinale dans les 3 états de 1997 à 2000	59
Figure 19 : Présentation du vaccin Varivax [®]	64
Figure 20 : Présentation du vaccin Varilrix [®]	64
Figure 21 : Taux de complications liées à la varicelle chez les sujets vaccinés et non vaccinés en fonction de la couverture vaccinale.....	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Séroprévalence du VZV dans différents pays	21
Tableau II : Efficacité protectrice du vaccin versus placebo au cours des 9 premiers mois de surveillance.....	51
Tableau III : Taux de séroconversion des sujets vaccinés à 8 semaines	51
Tableau IV : Taux d'attaque de la varicelle chez des sujets vaccinés séropositifs et séronégatifs après exposition au virus.....	53
Tableau V : Nombre de cas de varicelle par année et par état	60
Tableau VI : Calendrier vaccinal 2005	78
Tableau VII : Effets du vaccin contre le zona par rapport au placebo sur l'incidence du zona, l'impact global de la maladie et l'incidence des névralgies post-herpétiques.....	82

ANNEXE

Propriétés pharmacodynamiques (42, 84, 97)

Evaluation de l'efficacité clinique

- **Varivax[®]**

Sujets âgés de 12 mois à 12 ans

La compilation des études cliniques effectuées avec les formulations précédentes du vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) à des doses allant de 1000 à 17000 Unité Formant Plages (UFP) environ, montre que la plupart des sujets qui ont reçu le vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) et qui ont été exposés au virus sauvage de la varicelle **ont été totalement protégés ou ont développé une forme bénigne de la maladie.**

En particulier, l'efficacité protectrice du vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) débutant 42 jours après la vaccination a été évaluée selon 3 modalités :

1. un essai en double aveugle contrôlé contre placebo sur une période de 2 ans (N= 956 ; efficacité de 95 à 100 % ; formulation contenant 17430 UFP),
2. l'évaluation de la protection contre la maladie après exposition au sein du foyer familial pendant une période d'observation de 7 à 9 ans (N= 259 ; efficacité de 81 à 88 % ; formulation contenant 1000-9000 UFP), et
3. la comparaison sur 7 à 9 ans du nombre de varicelle chez les vaccinés par rapport aux données historiques datant de 1972 à 1978 (N= 5404 ; efficacité de 83 à 94 % ; formulation contenant 1000-9000 UFP).

Dans un groupe de 9202 sujets âgés de 12 mois à 12 ans ayant reçu une dose de vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck), 1149 cas d'infection (survenant plus de 6 semaines après la vaccination) ont été observés sur une période de plus de 13 ans. Sur les 1149 cas, 20 (1,7 %) ont été considérés comme sévères (nombre de lésions > ou = 300, température buccale > ou = 37,8°C). Ces données, comparées aux 36 % de cas d'infection sévère observés après infection par le virus sauvage chez les sujets contrôles non vaccinés (données historiques), correspondent à une **baisse relative de 95 % des cas d'infection sévère.**

Sujets âgés de 13 ans et plus

L'efficacité protectrice après administration de deux doses de 4 à 8 semaines d'intervalle chez des sujets âgés de 13 ans et plus a été évaluée sur la base de l'exposition au sein du foyer pendant 6 à 7 ans après la vaccination. **Le taux d'efficacité clinique allait de 80 à 100 %.**

Vaccination post- exposition

La prévention de la varicelle par la vaccination a été étudiée 3 jours après l'exposition dans 2 petits essais contrôlés. La première étude démontrait qu'aucun des 17 enfants n'avait développé la varicelle à la suite d'une exposition au sein du foyer comparés aux 19 enfants sur les 19 contacts non vaccinés. Dans un deuxième essai contrôlé contre placebo, un seul des 10 enfants dans le groupe des vaccinés, contre 12 des 13 sujets dans le groupe placebo, a développé la varicelle. Dans un essai non contrôlé à l'hôpital, 148 patients, dont 35 étaient immunodéprimés, ont reçu une dose de vaccin varicelle 1 à 3 jours après exposition et aucun n'a développé la varicelle.

Les données publiées sur la prévention de la varicelle à 4 et 5 jours après l'exposition sont limitées. Dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo, 26 enfants "réceptifs" à la varicelle et ayant dans leur famille un cas de varicelle (frère ou soeur) ont été inclus. Dans le groupe des vaccinés, 4 des 13 enfants (30,8 %) ont développé la varicelle, dont 3 enfants avaient été vaccinés aux 4ème et 5ème jours. Cependant, la maladie a été bénigne (1, 2 et 50 lésions). Au contraire, 12 des 13 enfants (92,3 %) dans le groupe placebo ont développé une varicelle typique (60 à 600 lésions). **Ainsi, la vaccination 4 à 5 jours après exposition à la varicelle peut modifier le développement de cas secondaires de varicelle.**

- **Varilrix®**

Chez les sujets non immunisés, Varilrix® entraîne une varicelle atténuée cliniquement inapparente.

Dans des essais cliniques, la majorité des sujets vaccinés exposés à des virus sauvages étaient soit complètement protégés contre la varicelle, soit développaient une forme plus légère de la maladie (nombre réduit de vésicules, absence de fièvre).

Sujets âgés de 12 mois à 12 ans

Dans une étude d'efficacité effectuée chez 166 enfants âgés de 10 à 30 mois, suivis pendant 29,3 mois, **l'efficacité protectrice du vaccin a été de 100 % contre les formes communes de varicelle (> ou = à 30 vésicules) et de 88 % dans toutes les formes de varicelle (> ou = à 1 vésicule ou papule).**

Sujets âgés de 13 ans et plus

Une étude a été effectuée chez l'adulte (étude OKA-H-041) pour évaluer l'efficacité clinique de Varilrix[®], mais les résultats ne sont pas exploitables en raison d'une erreur d'attribution des doses de vaccin et des doses de placebo chez 15% des individus.

Vaccination post- exposition

Une protection peut être obtenue par immunisation active, jusqu'à 72 heures après l'exposition au virus de la varicelle.

Immunogénicité

• **Varivax[®]**

Entre 1982 et 1999, 38 essais de phase II à phase IV ont été réalisés avec les différentes formulations de Varivax[®] (formulation réfrigérée et formulations thermostables).

Dans ces études, la séroconversion correspond à une titre en anticorps ≥ 0.6 unité gp ELISA. Cependant, il n'est pas démontré qu'un titre ≥ 0.6 unité gp ELISA soit corrélé à une protection à long terme.

De même, il a été démontré qu'un titre en anticorps ≥ 5 unités gp ELISA, 6 semaines après la vaccination correspond à la protection clinique.

Réponse immunitaire humorale chez les individus âgés de 12 mois à 12 ans

Une séroconversion a été observée chez 98 % des 9610 sujets sensibles âgés de 12 mois à 12 ans qui ont reçu des doses allant de 1000 à 50000 UFP. Des titres en anticorps contre la varicelle ≥ 5 unités gp ELISA ont été observés chez environ 83 % de ces sujets.

Chez les sujets âgés de 12 à 23 mois, l'administration de ce médicament (8 000 UFP/dose ou 25000 UFP/dose) a induit, 6 semaines après la vaccination, des titres en anticorps contre la varicelle ≥ 5 unités gp ELISA, chez 93 % des sujets vaccinés.

Réponse immunitaire humorale chez les individus âgés de 13 ans et plus

Sur 934 sujets âgés de 13 ans et plus, plusieurs essais cliniques avec le vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) à des doses variant de 900 à 17000 UFP, ont montré que le taux de séroconversion observé après une dose de vaccin variait de 73 à 100 % et que la proportion des sujets avec des titres en anticorps \geq à 5 unités gp ELISA variait de 22 à 80 %.

Après deux doses de vaccin (601 sujets) contenant de 900 à 9000 UFP, le taux de séroconversion variait de 97 à 100 % et la proportion des sujets avec des titres en anticorps \geq 5 unités gp ELISA variait de 76 à 98 %.

Il n'existe pas de données sur la réponse immunitaire de ce médicament chez les personnes séronégatives vis-à-vis de la varicelle âgées de plus de 65 ans.

Début de la réponse immunitaire

Dans une étude clinique chez des sujets âgés de 12 mois à 12 ans ayant reçu une dose de vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) (872 à 8715 UFP), la cinétique de la réponse en anticorps a été évaluée par un test d'hémagglutination. A 2 semaines, la séroconversion était observée chez 91 % des sujets (32/35) ; et à 4 semaines chez 100 % des sujets (31/31).

Durée de la réponse immunitaire

- Sujets âgés de 12 mois à 12 ans

Dans les études cliniques impliquant les sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans et ayant été suivis à long terme après une dose de vaccin, des anticorps détectables contre la varicelle (\geq 0,6 unité gp ELISA) étaient présents chez :

- . 99,1 % (3092/3120) à 1 an,
- . 99,4 % (1382/1391) à 2 ans,
- . 98,7 % (1032/1046) à 3 ans,
- . 99,3 % (997/1004) à 4 ans,
- . 99,2 % (727/733) à 5 ans,
- . 100 % (432/432) à 6 ans

après la vaccination.

- Sujets âgés de 13 ans et plus

Dans les études cliniques impliquant des sujets sains âgés de 13 ans et plus ayant reçu 2 doses de vaccin, des anticorps détectables contre la varicelle étaient présents chez :

. 97,9 % (568/580) à 1 an,

. 97,1 % (34/35) à 2 ans,

. 100 % (144/144) à 3 ans,

. 97 % (98/101) à 4 ans,

. 97,5 % (78/80) à 5 ans,

. 100 % (45/45) à 6 ans

après la vaccination.

Une augmentation du taux des anticorps a été observée chez les sujets vaccinés après exposition au virus sauvage de la varicelle, ce qui pourrait indiquer une persistance à long terme des anticorps après vaccination dans ces études. La durée de la réponse immunitaire suite à l'administration du vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) en l'absence d'effet rappel naturel n'est pas connue.

La mémoire immunitaire a été démontrée par l'administration d'une dose de rappel du vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) 4 à 6 ans après la première vaccination chez 419 sujets âgés de 1 à 17 ans au moment de la primovaccination. Les Moyennes Géométriques des Titres (MGT) sont passées de 25,7 unités gp ELISA/mL avant la dose de rappel à 143,6 unités gp ELISA/mL environ 7 à 10 jours après la dose de rappel.

- **Varilrix®**

Douze études, dont sept études randomisées, en double aveugle versus placebo, ont été réalisées chez des sujets sans antécédent de varicelle.

Dans ces études, la séroconversion correspond à un titre en anticorps, 6 semaines après l'injection du vaccin, ≥ 4 UI.

Réponse immunitaire humorale chez les individus âgés de 9 mois à 36 mois

Huit études ont évalué l'immunogénicité de Varilrix® chez 798 enfants ayant reçu une dose de Varilrix® par voie sous-cutanée.

Le taux de séroconversion des sujets 6 semaines après la vaccination varie entre 92.9% et 100%.

Réponse immunitaire humorale chez les individus âgés de 12 ans à 49 ans

Quatre études ont évalué l'immunogénicité chez 384 adolescents et adultes ayant reçu une ou deux doses de Varilrix[®].

Le taux de séroconversion des sujets ayant reçu une dose du vaccin varie entre 82.6% et 94.1%. Pour les sujets ayant reçu deux doses de Varilrix[®], le taux de séroconversion est de 100%

Durée de la réponse immunitaire

- Enfants

Une étude a été effectuée sur 164 enfants âgés de 12 à 30.5 mois. Les anticorps contre la varicelle ont été détectés chez :

- . 98% (145/148) à 1 an,
- . 99.2% (125/126) à 4 ans

après la vaccination.

- Adolescents

Une étude a été effectuée sur 33 adolescents âgés de 12 à 16 ans, ayant reçus deux doses de vaccin. Les anticorps contre la varicelle ont été détectés chez :

- . 100% (33/33) à 1 an,
- . 90.9% (30/33) à 2 ans

après la vaccination.

- Adultes

Une étude a été effectuée sur 124 adultes âgés de 18 à 49 ans, ayant reçus deux doses de vaccin. Les anticorps contre la varicelle ont été détectés chez 88.7% (94/106) à 1 an après la vaccination.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP),
Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention.
MMWR Recomm Rep. 1996 Jul 12;45(RR-11):1-36.

2. ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP),
Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
MMWR Recomm Rep. 1999 May 28;48(RR-6):1-5.

3. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE
(AFSSAPS),
Syndrome de Reye et Aspirine,
Communiqué de presse du 25 octobre 2002, source : <http://afssaps.sante.fr>

4. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE
(AFSSAPS), COMMISSION DE LA TRANSPARENCE,
Avis de la commission : Varilrix[®]
30 juin 2004, source : <http://afssaps-prd.afssaps.fr>

5. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE
(AFSSAPS), COMMISSION DE LA TRANSPARENCE,
Avis de la commission : Varivax[®]
30 juin 2004, source : <http://afssaps-prd.afssaps.fr>

6. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE
(AFSSAPS),
Fièvre et douleur chez l'enfant atteint de varicelle : l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas recommandée.
Communiqué de presse du 15 juillet 2004, source : <http://afssaps.sante.fr>

7. ARBETER AM, GRANOWETTER L, STARR SE, LANGE B, WIMMER R, PLOTKIN SA,
Immunization of children with acute lymphoblastic leukemia with live attenuated varicella vaccine without complete suspension of chemotherapy.
Pediatrics. 1990 Mar;85(3):338-44.
8. ARBETER AM, STARR SE, WEIBEL RE, PLOTKIN SA,
Live attenuated varicella vaccine: immunization of healthy children with the OKA strain.
J Pediatr. 1982 Jun;100(6):886-93.
9. ARVIN AM,
Varicella-zoster virus.
Clin Microbiol Rev. 1996 Jul;9(3):361-81.
10. ARVIN AM,
Varicella-zoster virus.
In Virology, fourth edition, by Fields BN, Knipe DM, Howley PM and al eds.
Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, chapter 79: 2731-2767.
11. ARVIN AM, KOROPCHAK CM, WILLIAMS BR, GRUMET FC, FOUNG SK,
Early immune response in healthy and immunocompromised subjects with primary varicella-zoster virus infection.
J Infect Dis. 1986 Sep;154(3):422-9.
12. ARVIN AM, KOROPCHAK CM, WITTEK AE,
Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus.
J Infect Dis. 1983 Aug;148(2):200-5.
13. ASANO Y, NAGAI T, MIYATA T, YAZAKI T, ITO S, YAMANISHI K, TAKAHASHI M,
Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of live varicella vaccine.
Pediatrics. 1985 Apr;75(4):667-71.

14. ASANO Y, NAKAYAMA H, YAZAKI T, KATO R, HIROSE S,
Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine.
Pediatrics. 1977 Jan;59(1):3-7.
15. ASANO Y, NAKAYAMA H, YAZAKI T, ITO S, ISOMURA S,
Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varicella and zoster in the ward.
Pediatrics. 1977 Jan;59(1):8-12.
16. BEYLOT C, BAGOT M, CAMBAZARD F, BERBIS P,
Infections à herpes virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétent; varicelle et zona.
Ann Dermatol Venereol. 2002 Oct;129(10 Suppl):S37-43.
17. BROYER M, TETE MJ, GUEST G, GAGNADOUX MF, ROUZILOUX C,
Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination.
Pediatrics. 1997 Jan;99(1):35-9.
18. BRUNELL PA, SHEHAB Z, GEISER C, WAUGH JE,
Administration of live varicella vaccine to children with leukaemia.
Lancet. 1982 Nov 13;2(8307):1069-73.
19. BRUNELL PA, TAYLOR-WIEDEMAN J, GEISER CF, FRIERSON L, LYDICK E,
Risk of herpes zoster in children with leukemia: varicella vaccine compared with history of chickenpox.
Pediatrics. 1986 Jan;77(1):53-6.
20. CAUCHIE F, MAERENS B, MAERTENS M, PIÉRARD E,
Dermatologie. Cas cliniques pour la FMC
Source : <http://dermatologie.free.fr/cas152.htm>
21. CHU FARHAT HACHED SOUSSE TUNISIE, SERVICE DE DERMATOLOGIE
Atlas tunisien de dermatologie on line
Source : <http://www.atlas-dermato.org/atlas/zonafin.htm>

22. COHEN JI, STRAUS SE,

Varicella-zoster virus and its replication.

In *Virology*, fourth edition, by Fields BN, Knipe DM, Howley PM and al eds.

Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, chapter 78: 2707-2730.

23. COMITE CONSULTATIF NATIONAL DE L'IMMUNISATION

Mise à jour sur la varicelle.

Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), 1^{er} février 2004.

Source : <http://www.phac-aspc.gc.ca>

24. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES.AMERICAN ACADEMY OF
PEDIATRICS,

Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine.

Pediatrics. 1995 May;95(5):791-6.

25. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES.AMERICAN ACADEMY OF
PEDIATRICS,

Varicella vaccine update.

Pediatrics. 2000 Jan;105(1 Pt 1):136-41.

26. COUDEVILLE L, PAREE F, LEBRUN T, SAILLY J,

The value of varicella vaccination in healthy children: cost-benefit analysis of the situation in France.

Vaccine. 1999 Jan;17(2):142-51.

27. 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 Jun 18;343(8912):1548-51.

28. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA),

Committee for medical products for human use, summary of opinion for Proquad[®]

15 sept 2005, source : <http://www.emea.eu.int>

29. FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS,

Infection cutanée par un virus du groupe Herpès - Varicelle – Zona.

Anatomie pathologique. CHU Angers

Source : <http://www.med.univ-angers.fr/discipline/anapath/ed5/herpes/index.htm>

30. FILLET AM, CHEBBI F,

Virus varicelle-zona. Diagnostic.

Les Herpèsvirus humains ; clinique, biologie, diagnostic par Maréchal V, Segondy M et Nicolas JC ; Editions Elsevier 1999, p.149-160

31. FILLET AM, SADZOT-DELVAUX C, RENTIER B,

Virus Varicelle Zona.

Traité de virologie médicale par Hureau JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H, Editions ESTEM, 2003, chapitre 11 : 179-192

32. FROTTIER J,

Virus varicelle-zona. Epidémiologie et manifestations cliniques.

Les Herpèsvirus humains ; clinique, biologie, diagnostic par Maréchal V, Segondy M et Nicolas JC ; Editions Elsevier 1999, p.117-124

33. GERSHON AA, LARUSSA P, HARDY I, STEINBERG S, SILVERSTEIN S,

Varicella vaccine: the American experience.

J Infect Dis. 1992 Aug;166 Suppl 1:S63-8.

34. GERSHON AA, SHERMAN DL, ZHU Z, GABEL CA, AMBRON RT, GERSHON MD,

Intracellular transport of newly synthesized varicella-zoster virus: final envelopment in the trans-Golgi network.

J Virol. 1994 Oct;68(10):6372-90.

35. GERSHON AA, STEINBERG SP,

Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine.

N Engl J Med. 1989 Apr 6;320(14):892-7.

36. GERSHON AA, STEINBERG SP,
Live attenuated varicella vaccine: protection in healthy adults compared with leukemic children.
J Infect Dis. 1990 Apr;161(4):661-6.
37. GERSHON AA, STEINBERG SP, GELB L,
Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults.
Pediatrics. 1986 Oct;78(4 Pt 2):757-62.
38. GERSHON AA, STEINBERG S, GELB L, GALASSO G, BORKOWSKY W,
LARUSSA P, FARRARA A,
Live attenuated varicella vaccine. Efficacy for children with leukemia in remission.
JAMA. 1984 Jul 20;252(3):355-62.
39. GERSHON AA, STEINBERG S, GELB L, GALASSO G, BORKOWSKY W,
LARUSSA P, FERRARA A,
A multicentre trial of live attenuated varicella vaccine in children with leukaemia in remission.
Postgrad Med J. 1985;61 Suppl 4:73-8.
40. GERSHON AA, STEINBERG SP, LARUSSA P, FERRARA A, HAMMERSCHLAG M,
GELB L,
Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine.
J Infect Dis. 1988 Jul;158(1):132-7.
41. GHAFAR F, CARRICK K, ROGERS BB, MARGRAF LR, KRISHER K, RAMILO O,
Disseminated infection with varicella-zoster virus vaccine strain presenting as hepatitis in a child with adenosine deaminase deficiency.
Pediatr Infect Dis J. 2000 Aug;19(8):764-6.
42. GLAXOSMITHKLINE INC.,
Monographie du produit (Canada): Varilrix®
12 septembre 2002, source : <http://www.gsk.ca/fr>

43. GLAXOWELLCOME

Infections à HSV et VZV chez le sujet immunocompétent

CD-Rom, par Billaudel S.

44. GROSE C, NG TI,

Intracellular synthesis of varicella-zoster virus.

J Infect Dis. 1992 Aug;166 Suppl 1:S7-12

45. HA K, BABA K, IKEDA T, NISHIDA M, YABUUCHI H, TAKAHASHI M,

Application of live varicella vaccine to children with acute leukemia or other malignancies without suspension of anticancer therapy.

Pediatrics. 1980 Feb;65(2):346-50.

46. HAMBLETON S, GERSHON AA,

Preventing varicella-zoster disease.

Clin Microbiol Rev. 2005 Jan;18(1):70-80.

47. HANSLIK T, BOELLE PY, SCHWARZINGER M, CARRAT F, FREEDBERG KA,

VALLERON AJ, FLAHAULT A,

Varicella in French adolescents and adults: individual risk assessment and cost-effectiveness of routine vaccination.

Vaccine. 2003 Sep 8;21(25-26):3614-22.

48. HARDY IR, GERSHON AA,

Prospects for use of a varicella vaccine in adults.

Infect Dis Clin North Am. 1990 Mar;4(1):159-73.

49. HARDY I, GERSHON AA, STEINBERG SP, LARUSSA P,

The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia.

N Engl J Med. 1991 Nov 28;325(22):1545-50.

50. HEATH RB, MALPAS JS, KANGRO HO, WARD A, MC ENIERY JM, KINGSTON JE,
Efficacy of varicella vaccine in patients with solid tumours.
Arch Dis Child. 1987 Jun;62(6):569-72.

51. INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DE QUÉBEC (INSPQ),
Rapport sur l'utilisation d'un vaccin contre la varicelle au Québec.
Nov 2000, source : <http://www.inspq.qc.ca>

52. INSTITUT NATIONAL DE VEILLE SANITAIRE (INVS),
Calendrier vaccinal 2004, Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France.
BEH n°28-29, 29 juin 2004, source : <http://www.invs.sante.fr/>

53. INSTITUT NATIONAL DE VEILLE SANITAIRE (INVS),
Faut-il vacciner les nourrissons contre la varicelle ? De la difficulté de la décision vaccinale.
Epidémiologie de la varicelle en France.
BEH n°8, 22 février 2005, source : <http://www.invs.sante.fr/>

54. INSTITUT NATIONAL DE VEILLE SANITAIRE (INVS),
Évaluation de l'impact a priori de nouvelles stratégies vaccinales. Exemples de la vaccination contre la varicelle des adolescents et contre la coqueluche des jeunes adultes.
Juin 2005, source : <http://www.invs.sante.fr/>

55. INSTITUT NATIONAL DE VEILLE SANITAIRE (INVS),
Calendrier vaccinal 2005 et autres avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatifs à la vaccination.
BEH n°29-30, 5 juillet 2005, source : <http://www.invs.sante.fr/>

56. INSTITUT PASTEUR,
La recherche vaccinale à l'institut Pasteur.
Source : www.pasteur.fr/actu/presse/dossiers/vaccins.html

57. IZAWA T, IHARA T, HATTORI A, IWASA T, KAMIYA H, SAKURAI M,
TAKAHASHI M,

Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases.

Pediatrics. 1977 Dec;60(6):805-9.

58. JAOUEN I,

La varicelle et sa vaccination.

Thèse de pharmacie, Rennes 1, 1997.

59. JONES F, GROSE C,

Role of cytoplasmic vacuoles in varicella-zoster virus glycoprotein trafficking and virion envelopment.

J Virol. 1988 Aug;62(8):2701-11.

60. KENNEDY PG, GRINFELD E, BELL JE,

Varicella-zoster virus gene expression in latently infected and explanted human ganglia.

J Virol. 2000 Dec;74(24):11893-8.

61. KENNEDY PG, GRINFELD E, GOW JW,

Latent varicella-zoster virus is located predominantly in neurons in human trigeminal ganglia.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Apr 14;95(8):4658-62.

62. KRAFFT J,

Données récentes sur le virus de la varicelle et du zona et notamment sur le vaccin anti-varicelle.

Thèse de pharmacie, Strasbourg 1, 1993.

63. KRAMER JM, LARUSSA P, TSAI WC, CARNEY P, LEBER SM, GAHAGAN S,
STEINBERG S, BLACKWOOD RA,

Disseminated vaccine strain varicella as the acquired immunodeficiency syndrome-defining illness in a previously undiagnosed child.

Pediatrics. 2001 Aug;108(2):E39.

64. KUTER BJ, WEIBEL RE, GUESS HA, MATTHEWS H, MORTON DH, NEFF BJ, PROVOST PJ, WATSON BA, STARR SE, PLOTKIN SA,
Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies.
Vaccine. 1991 Sep;9(9):643-7.
65. LAGUARDIA JJ, COHRS RJ, GILDEN DH,
Prevalence of varicella-zoster virus DNA in dissociated human trigeminal ganglion neurons and nonneuronal cells.
J Virol. 1999 Oct;73(10):8571-7.
66. LARUSSA P, STEINBERG S, MEURICE F, GERSHON A,
Transmission of vaccine strain varicella-zoster virus from a healthy adult with vaccine-associated rash to susceptible household contacts.
J Infect Dis. 1997 Oct;176(4):1072-5.
67. LAWRENCE R, GERSHON AA, HOLZMAN R, STEINBERG SP,
The risk of zoster after varicella vaccination in children with leukemia.
N Engl J Med. 1988 Mar 3;318(9):543-8.
68. LEVIN MJ, BARBER D, GOLDBLATT E, JONES M, LAFLEUR B, CHAN C, STINSON D, ZERBE GO, HAYWARD AR,
Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect.
J Infect Dis. 1998 Nov;178 Suppl 1:S109-12.
69. LEVIN MJ, SMITH JG, KAUFHOLD RM, BARBER D, HAYWARD AR, CHAN CY, CHAN IS, LI DJ, WANG W, KELLER PM, SHAW A, SILBER JL, SCHLIENGER K, CHALIKONDA I, VESSEY SJ, CAULFIELD MJ,
Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine.
J Infect Dis. 2003 Nov 1;188(9):1336-44.

70. LEVY O, ORANGE JS, HIBBERD P, STEINBERG S, LARUSSA P, WEINBERG A, WILSON SB, SHAULOV A, FLEISHER G, GEHA RS, BONILLA FA, EXLEY M, *Disseminated varicella infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus, in a patient with a novel deficiency in natural killer T cells.*
J Infect Dis. 2003 Oct 1;188(7):948-53.

71. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE, DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ,
Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles relatif à la vaccination contre la varicelle.
Séance de 19 mars 2004, source : <http://www.sante.gouv.fr>

72. MIRLESSE V, LEBON P,
Varicelle et grossesse
Infections virales et toxoplasmose maternofoetales par Grangeot-Keros L et Audibert F
Editions Elsevier, 2001, p.73-85.

73. MOFFAT JF, ZERBONI L, KINCHINGTON PR, GROSE C, KANESHIMA H, ARVIN AM,
Attenuation of the vaccine Oka strain of varicella-zoster virus and role of glycoprotein C in alphaherpesvirus virulence demonstrated in the SCID-hu mouse.
J Virol. 1998 Feb;72(2):965-74.

74. NAGANUMA Y, OSAWA S, TAKAHASHI R,
Clinical application of a live varicella vaccine (Oka strain) in a hospital.
Biken J. 1984 Sep;27(2-3):59-61.

75. NDUMBE PM, CRADOCK-WATSON JE, MACQUEEN S, DUNN H, HOLZEL H, ANDRE F, DAVIES EG, DUDGEON JA, LEVINSKY RJ,
Immunisation of nurses with a live varicella vaccine.
Lancet. 1985 May 18;1(8438):1144-7.

76. 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 Feb 3;352(5):450-8.

77. OXMAN MN, LEVIN MJ, JOHNSON GR, SCHMADER KE, STRAUS SE, GELB LD, ARBEIT RD, SIMBERKOFF MS, GERSHON AA, DAVIS LE, WEINBERG A, BOARDMAN KD, WILLIAMS HM, ZHANG JH, PEDUZZI PN, BEISEL CE, MORRISON VA, GUATELLI JC, BROOKS PA, KAUFFMAN CA, PACHUCKI CT, NEUZIL KM, BETTS RF, WRIGHT PF, GRIFFIN MR, BRUNELL P, SOTO NE, MARQUES AR, KEAY SK, GOODMAN RP, COTTON DJ, GNANN JW JR, LOUITIT J, HOLODNIY M, KEITEL WA, CRAWFORD GE, YEH SS, LOBO Z, TONEY JF, GREENBERG RN, KELLER PM, HARBECKE R, HAYWARD AR, IRWIN MR, KYRIAKIDES TC, CHAN CY, CHAN IS, WANG WW, ANNUNZIATO PW, SILBER JL; SHINGLES PREVENTION STUDY GROUP.,

A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.

N Engl J Med. 2005 Jun 2;352(22):2271-84.

78. PIETTE J, DEFECHEREUX-THIBAUT DE MAISIERES P, BAUDOUX-TEBACHE L, SADZOT-DELVAUX C, RENTIER B,

La régulation des cycles infectieux du virus de la varicelle et du zona.

Médecine/sciences 1998 mai;14(5):556-65.

79. POTHIER P, LAMBERT D

Cours de virologie grands syndromes. Dermatoses virales.

Source : <http://www.microbes-edu.org/etudiant/dermatoses2.html>

80. RÉFÉRENTIEL EN VIROLOGIE MÉDICALE (REVIR),

Virus varicelle zona (VZV)

Par le groupe Revir de la société française de microbiologie

1^{ère} édition 2000, chapitre 10:57-60.

81. RENTIER B, SADZOT-DELVAUX C,
Les virus de la varicelle et du zona dans le système nerveux : retraite silencieuse ou guérilla permanente ?
Virologie mai-juin 2000;4(3):207-16.
82. ROZENBERG F,
Herpesviridae : caractères généraux.
Virologie médicale par Mammette A
Presses universitaires de Lyon, 2002, chapitre 39 : 485-9.
83. SADZOT-DELVAUX C, MERVILLE-LOUIS MP, DELREE P, MARC P, PIETTE J,
MOONEN G, RENTIER B,
An in vivo model of varicella-zoster virus latent infection of dorsal root ganglia.
J Neurosci Res. 1990 May;26(1):83-9.
84. SANOFI PASTEUR MSD,
Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Varivax[®]
14 pages.
85. SANOFI PASTEUR MSD,
Zostavax[™] réduit l'incidence, la sévérité, la durée des douleurs liées au zona, selon les résultats d'une étude publiée dans le New England Journal of Medicine,
Communiqué de presse, 1^{er} juin 2005, source : www.aventis-pasteur-msd.com
86. SAWYER MH, CHAMBERLIN CJ, WU YN, AINTABLIAN N, WALLACE MR,
Detection of varicella-zoster virus DNA in air samples from hospital rooms.
J Infect Dis. 1994 Jan;169(1):91-4.
87. SAWYER MH, WU YN, CHAMBERLIN CJ, BURGOS C, BRODINE SK, BOWLER
WA, LAROCCO A, OLDFIELD EC 3RD, WALLACE MR,
Detection of varicella-zoster virus DNA in the oropharynx and blood of patients with varicella.
J Infect Dis. 1992 Oct;166(4):885-8.

88. SEGONDY M,

Virus varicelle-zona. Réponse immunitaire.

Les Herpèsvirus humains ; clinique, biologie, diagnostic par Maréchal V, Segondy M et Nicolas JC ; Editions Elsevier 1999, p.141-148.

89. SEGONDY M,

Herpesviridae: virus de la varicelle et du zona.

Virologie médicale par Mammette A

Presses universitaires de Lyon, 2002, chapitre 41 : 503-9.

90. SEWARD JF, WATSON BM, PETERSON CL, MASCOLA L, PELOSI JW, ZHANG JX, MAUPIN TJ, GOLDMAN GS, TABONY LJ, BRODOVICZ KG, JUMAAN AO, WHARTON M,

Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000.

JAMA. 2002 Feb 6;287(5):606-11.

91. SHARRAR RG, LARUSSA P, GALEA SA, STEINBERG SP, SWEET AR, KEATLEY RM, WELLS ME, STEPHENSON WP, GERSHON AA,

The postmarketing safety profile of varicella vaccine.

Vaccine. 2000 Nov 22;19(7-8):916-23.

92. SHINEFIELD H, BLACK S, DIGILIO L, REISINGER K, BLATTER M, GRESS JO, BROWN ML, EVES KA, KLOPFER SO, SCHODEL F, KUTER BJ,

Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children.

Pediatr Infect Dis J. 2005 Aug;24(8):665-9.

93. SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LA LANGUE FRANÇAISE (SPILF),
Prise en charge des infections à VZV.

11^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse.

Virologie 1998 juillet-août ; 2(4) : 317-23.

94. SUZUKI K, YOSHIKAWA T, TOMITAKA A, SUZUKI K, MATSUNAGA K,
ASANO Y,
Detection of varicella-zoster virus DNA in throat swabs of patients with herpes zoster and on air purifier filters.
J Med Virol. 2002 Apr;66(4):567-70.
95. TAKAHASHI M, KAMIYA H, BABA K, ASANO Y, OZAKI T, HORIUCHI K,
Clinical experience with Oka live varicella vaccine in Japan.
Postgrad Med J. 1985;61 Suppl 4:61-7.
96. TAKAHASHI M, OTSUKA T, OKUNO Y, ASANO Y, YAZAKI T,
Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital.
Lancet. 1974 Nov 30;2(7892):1288-90.
97. THERIAQUE : BANQUE DE DONNÉES SUR LE MÉDICAMENT
Source : www.theriaque.org
98. THOUVENOT D, MORFIN F,
Virus varicelle-zona. Thérapeutique et vaccination.
Les Herpèsvirus humains ; clinique, biologie, diagnostic par Maréchal V, Segondy M et Nicolas JC ; Editions Elsevier 1999, p.161-172.
99. TRANNOY E, BERGER R, HOLLANDER G, BAILLEUX F, HEIMENDINGER P,
VUILLIER D, CREUSVAUX H,
Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated Oka strain of varicella zoster virus: a randomized, controlled, dose-response trial.
Vaccine. 2000 Feb 25;18(16):1700-6.
100. TSOLIA M, GERSHON AA, STEINBERG SP, GELB L,
Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus.
J Pediatr. 1990 Feb;116(2):184-9.

101. VACC.INFO,

En savoir plus sur la vaccination

Source : www.vacc.info/vaccination/ensavoirplus.html

102. VAZQUEZ M, LARUSSA PS, GERSHON AA, NICCOLAI LM, MUEHLENBEIN CE, STEINBERG SP, SHAPIRO ED,

Effectiveness over time of varicella vaccine.

JAMA. 2004 Feb 18;291(7):851-5.

103. VAZQUEZ M, LARUSSA PS, GERSHON AA, STEINBERG SP, FREUDIGMAN K, SHAPIRO ED,

The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice.

N Engl J Med. 2001 Mar 29;344(13):955-60.

104. VOSSEN MT, GENT MR, WEEL JF, DE JONG MD, VAN LIER RA, KUIJPERS TW, *Development of virus-specific CD4+ T cells on reexposure to Varicella-Zoster virus.*

J Infect Dis. 2004 Jul 1;190(1):72-82.

105. WEIBEL RE, NEFF BJ, KUTER BJ, GUESS HA, ROTHENBERGER CA, FITZGERALD AJ, CONNOR KA, MCLEAN AA, HILLEMANN MR, BUYNACK EB, ET AL.,

Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children.

N Engl J Med. 1984 May 31;310(22):1409-15.

106. WISE RP, SALIVE ME, BRAUN MM, MOOTREY GT, SEWARD JF, RIDER LG, KRAUSE PR,

Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine.

JAMA. 2000 Sep 13;284(10):1271-9.

107. ZHU Z, GERSHON MD, AMBRON R, GABEL C, GERSHON AA,

Infection of cells by varicella zoster virus: inhibition of viral entry by mannose 6-phosphate and heparin.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 Apr 11;92(8):3546-50.

Nom – Prénoms : HILLERITEAU Caroline, Marie, Dominique

Titre de la Thèse : Le vaccin contre la varicelle : état des connaissances en 2005.

Résumé de la Thèse : Le vaccin contre la varicelle a été découvert en 1974 par une équipe japonaise menée par Takahashi. Par la suite, deux spécialités du vaccin ont été commercialisées : Varivax[®] par les laboratoires Merck/Sanofi Pasteur et Varilrix[®] par GlaxoSmithkline. Dans cette thèse, des rappels concernant la pathologie de la varicelle ainsi que le virus qui en est responsable seront abordés dans un premier temps. On observe ainsi que la varicelle est généralement bénigne mais qu'elle peut cependant être à l'origine de complications graves si elle survient chez un adulte, une femme enceinte ou encore un sujet immunodéprimé. Dans un second temps, nous tenterons de déterminer si le vaccin contre la varicelle pourrait avoir une place intéressante dans la prophylaxie de la maladie, par l'analyse des différentes études réalisées pour mesurer notamment l'efficacité et la tolérance du vaccin. Jusqu'à présent, la France a fait le choix de ne pas généraliser la vaccination contre la varicelle, contrairement à d'autres pays comme les Etats-Unis, qui vaccinent tous les enfants de 12 à 18 mois depuis 1995. Il apparaît que les résultats de cette vaccination généralisée sont très encourageants, ce qui pourrait prochainement remettre en question l'opinion de la France dans ce domaine.

MOTS CLES :

- VARICELLE	- VARIVAX
- VACCINATION	- VARILRIX
- VZV	-SOUCHE OKA

JURY

PRESIDENT : Madame Sylvianne BILLAUDEL, Professeur de Virologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Madame Berthe-Marie IMBERT-MARCILLE, Professeur de Virologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Monsieur Dominique REMAUD, Pharmacien d'officine aux Sables
d'Olonne

Adresse de l'auteur : 20 rue Auguste Brizeux
44000 NANTES