

**Cours International Francophone de Vaccinologie 2009**

Université Victor Segalen Bordeaux 2 - Ecole du Val-de-Grâce

Diplôme Universitaire

Impact de la vaccination varicelle sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona.

Judith Perez Gomez; 17-mai-1972

# **Impact de la vaccination varicelle sur l'épidémiologie de la varicelle et l'incidence du zona.**

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>II. LA VARICELLE ET LE ZONA</b>	<b>5</b>
A. La Varicelle	5
B. Le Zona	7
<b>III. LA VACCINATION</b>	<b>11</b>
A. Varicelle	11
B. Zona	13
<b>IV. LES DIFFERENTS MODELES DE VACCINATION VARICELLE ET LEUR IMPACT</b>	<b>13</b>
A. Plausibilité biologique	13
B. Stratégies vaccinales Varicelle	15
C. Les résultats	18
C.1 Impact de la vaccination varicelle sur la varicelle	18
C.2 Impact vaccination varicelle sur le zona	19
<b>V. CONCLUSION</b>	<b>20</b>
<b>VI. GLOSSAIRE</b>	<b>22</b>
<b>VII. BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>24</b>

**Evaluation de l'impact des différentes stratégies de vaccination contre la varicelle, sur l'incidence de la varicelle, mais aussi sur celle du zona chez l'adulte.**

**Evaluation of the impact of varicella vaccination programs on varicella epidemiology and herpes zoster (shingles) incidence.**

## **I. Introduction**

La **varicelle** est une maladie virale aiguë très fréquente et très contagieuse que l'on retrouve partout dans le monde. Même si elle est souvent une affection bénigne chez l'enfant, elle peut s'avérer plus grave chez l'adulte.

Si la varicelle est habituellement une **maladie bénigne infantile**, elle peut conduire à des complications comme la pneumopathie ou l'encéphalite varicelleuse qui entraînent parfois des séquelles durables ou le décès du malade. Une surinfection bactérienne cutanée (par exemple avec des streptocoques du groupe A) peut aller jusqu'à la septicémie. Les autres principales manifestations graves de la varicelle sont la pneumonie varicelleuse (plus fréquente chez l'adulte), le syndrome de varicelle congénitale et la varicelle périnatale. Chez les individus présentant des immunodéficiences (comme le VIH), la varicelle a tendance à être grave et à entraîner un zona récurrent.

On peut trouver aussi des cas de varicelle grave, voire mortelle, chez les enfants prenant des stéroïdes par voie générale, en traitement de leur asthme.

En général, les **complications et les décès** par varicelle sont plus fréquemment observés chez l'adulte que chez l'enfant.

C'est pour cela, que si l'on entreprend un **programme de vaccination**, il est important de tenir compte de la **couverture vaccinale** qu'on pourra atteindre, afin de ne pas modifier l'épidémiologie de la varicelle et de ne pas entraîner par conséquent un taux de varicelle plus élevé chez l'adulte.

Afin d'évaluer les différents choix (vaccin ROR combiné à la varicelle, ou en simultané) dans le calendrier vaccinal, différents **modèles mathématiques** dynamiques ont été développés pour estimer l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la maladie.

Un autre objectif à évaluer, est l'impact de cette vaccination varicelle sur le nombre de **cas du zona**. Car, si on met en place une vaccination généralisée du nourrisson pour la varicelle, cela pourrait mener à une diminution de l'exposition à la varicelle, et donc à moins d'opportunités pour les adultes de "booster" leur immunité VZV spécifique à médiateur cellulaire (rappel exogène), et en conséquent mener à une augmentation potentielle de l'incidence du zona sur cette population.

**Hope-Simpson** avait, en 1965, déjà émis l'hypothèse, que l'exposition externe fréquente au virus de la varicelle boostait l'immunité spécifique, et par conséquent pouvait constituer une protection contre la survenue de zona.

Ainsi, le risque de cette augmentation de l'incidence du zona pourrait durer 40 à 50 ans, le temps que cette population adulte soit constituée principalement d'individus ayant bénéficié de l'immunité varicelle du vaccin.

Il existe **différents modèles** pour évaluer l'impact de la vaccination contre la varicelle sur l'épidémiologie de cette maladie: **Garnett et Grenfell** (première modèle en 1992), **Halloran et al. Ferguson et al, Brisson et al.** Tous analysent l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona à l'exception du modèle de Halloran, qui n'étudie pas l'effet sur l'épidémiologie du zona.

Le modèle utilisé en **France** a été celui développé par **Brisson et al.(2000)**.

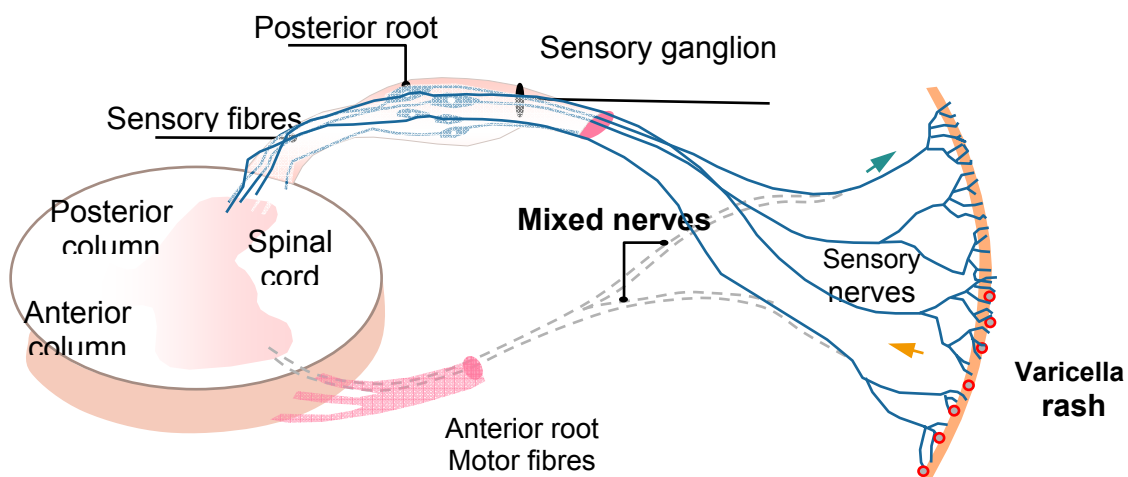
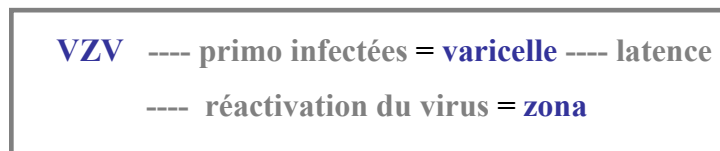
Bien que les modèles soient de plus en plus sophistiqués, ils ont encore des limitations, liées principalement au fait que la relation quantitative (niveaux d'exposition nécessaire pour produire un rappel, durée de la protection induit par le rappel exogène) entre la varicelle et le zona est encore inconnue. Ainsi, il y a d'autres **questions à résoudre**:

- l'hétérogénéité spatiale et la saisonnalité n'ont pas été modélisées
- les cas de zona récurrent n'ont pas été pris en compte
- la possibilité que l'efficacité du vaccin pourrait diminuer avec le temps n'a pas été incluse
- pour les projections à long terme, les modèles ont imaginé des populations d'étude stable, c'est à dire que le vieillissement de la population, la taille et la migration ne sont pas pris en compte...

Un pas de plus est d'intégrer également dans les modèles la vaccination contra **le zona**.

## II. LA VARICELLE ET LE ZONA

Afin de comprendre la façon dont la vaccination peut avoir un impact futur sur les maladies associées au virus VZV, il est important de connaître l'épidémiologie actuelle, ainsi que l'efficacité et tolérance du vaccin varicelle dans les différentes populations cibles.



### *Histoire naturelle de la varicelle*

#### A. LA VARICELLE

Le **VZV (varicelle zoster virus)** est un virus à ADN, dont l'homme est le seul réservoir. Il pénètre chez l'hôte par la muqueuse rhinopharyngée, rejoint les ganglions lymphatiques pour s'y multiplier, puis se dissémine après la période d'incubation (14-16 jours (variable de 10-21)), dans la gorge et la peau. Les symptômes incluent un malaise général et une fièvre peu élevée (environ 38°) quelques heures avant l'éruption cutanée composée initialement de petites macules rosées. Elles vont vite se recouvrir de vésicules en gouttes de rosée, qui dans les trois jours vont se dessécher et former une croûte. Il peut rester des lésions hypo pigmentées transitoires, ou des cicatrices. Généralement ces lésions apparaissent en premier sur le cuir chevelu, puis sur le thorax et les muqueuses, ensuite sur les membres

(avec respect des régions palmo-plantaires) et enfin au visage. Les différentes séries de lésions s'étalant dans le temps, elles coexistent sur tout le corps. L'intensité de l'éruption est très variable d'un individu à l'autre. L'éruption s'accompagne de fortes démangeaisons et d'une toux importante dans certains cas.

**Le diagnostic** est souvent évident devant l'aspect de l'éruption et la notion d'un contact avec un autre malade dans les deux semaines qui précèdent. Exceptionnellement, il peut être confirmé par la recherche du virus dans les vésicules.

Généralement la guérison survient en 7 à 16 jours pour les adultes et enfants entraînant normalement une immunité définitive mais il est possible, quoique rare, d'observer une deuxième varicelle. Le **virus reste latent dans l'organisme infecté**, et peut plus tard être à l'origine d'un zona.

Bien que bénigne dans la très grande majorité des cas, la varicelle peut se compliquer, en particulier chez les sujets immunodéprimés, les nourrissons, les adultes, les femmes enceintes. Elle peut donner lieu à des complications, une pneumonie ou une encéphalite chez l'adulte.

**Le traitement consiste** essentiellement à repérer les sujets à risque et à prévenir chez eux cette infection à cause d'un risque augmenté de survenue de complications chez eux.

Pour les individus le traitement se résume en général à soulager les démangeaisons quand elles existent et à éviter les surinfections.

Contre les démangeaisons, des antihistaminiques sont généralement prescrits. Les mesures d'hygiène sont aussi très importantes, et consistent en un nettoyage antiseptique quotidien des boutons et des ongles. Les poudres sont à proscrire. Les surinfections cutanées (impétigo) doivent être traitées par des antibiotiques. Les formes compliquées (pneumonie) ou graves (sujets immunodéprimés) imposent l'hospitalisation. Un traitement antiviral est initié dans les formes potentiellement graves mais aussi chez l'adulte.

**Epidémiologie:** Plus de **90%** des adultes Européens sont séropositifs au virus varicelle zoster (VZV). La séoprévalence VZV augmente rapidement de l'âge d'un an (approximativement 20%) à l'âge de 10-12 ans (approximativement 95%). Plus de 90% des enfants Européens contractent la varicelle pendant leurs premières 10-12 années de vie.

La **prévalence par âge** varie légèrement parmi les différents pays. La Turquie et l'Italie ont une incidence faible de varicelle pendant l'enfance. Les raisons ne sont pas totalement claires, mais cela peut être dû à des températures ambiantes plus élevées ou à des différences dans le système de prise en charge des enfants. Dans quelques pays européens, tels que la Belgique et le Royaume Uni, l'incidence semble être augmentée parmi les enfants de 1 à 4 ans.

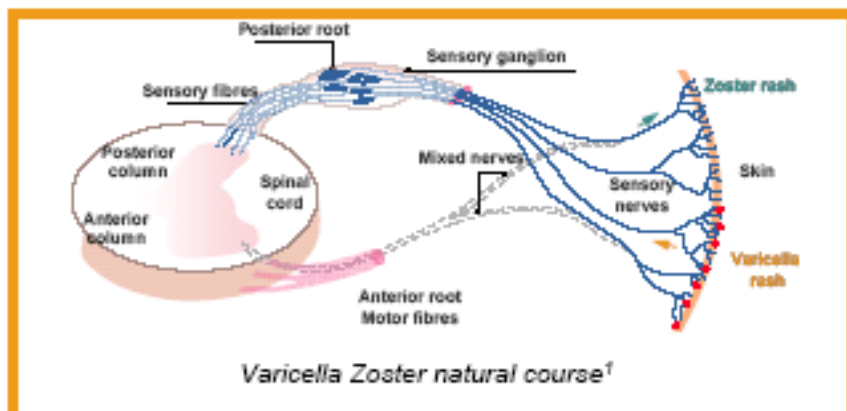
En **France**, on estime que **700,000** cas de varicelle par an conduisent à environ 3500 hospitalisations et 15-25 décès, la majorité des décès survenant après l'âge de 15 ans.

## B. LE ZONA

Le **zona** est une dermatose virale fréquente, due à une réactivation du virus VZV, qui est le virus responsable de la varicelle.

Le virus VZV, après la guérison de la varicelle reste quiescent dans les ganglions nerveux, sans s'intégrer aux chromosomes hôtes. Le plus souvent à l'occasion d'une **baisse de l'immunité** (âge avancé, immunodéprimés, stress), le virus se réactive dans un ou plusieurs ganglions nerveux. De là, il remonte par les fibres nerveuses jusqu'à la peau (ou les muqueuses selon les nerfs touchés), provoquant une éruption caractéristique semblable à la varicelle. Cependant, à la différence de la varicelle, la topographie de l'éruption est limitée aux métamères des ganglions dans lesquels le virus s'est réactivé (région de peau et/ou correspondant au territoire d'innervation du ou des nerfs correspondant aux ganglions nerveux infectés).

Adapted from Kimberlin<sup>1</sup>:  
Establishment of varicella zoster virus (VZV) latency in sensory-nerve ganglia



Contrairement à la varicelle où le prurit est prédominant, le zona est plus souvent marqué par des **douleurs**, pouvant se montrer invalidantes dans les territoires atteints (territoire radiculaire), même après la guérison : on parle alors de **douleurs post zostériennes**, qui sont à classer dans les douleurs de type neurologique (douleur de désafférentation). Les douleurs sont aussi décrites comme une **sensation de brûlure**, fréquemment ressentie dans la zone de peau correspondant aux nerfs atteints.

L'intensité de ces douleurs qui peuvent apparaître avant l'éruption typique, peut aller d'une simple gêne à des douleurs intolérables, souvent paroxystiques. Il y a également une diminution locale de la sensibilité cutanée et une augmentation de volume des ganglions (hypertrophie ganglionnaire). Tout comme pour la varicelle, les lésions apparaissent par poussées successives, mais **limitées au territoire sensitif touché** (topographie radiculaire dans le territoire du ganglion sensitif où la réactivation du virus s'est produite) : il en résulte ainsi des lésions d'âges différents. Ces vésicules ont des parois flasques et se remplissent d'un liquide purulent. Après cela, les vésicules se flétrissent en deux à trois jours, pour laisser la place à l'apparition d'une croûte qui persiste une dizaine de jours avant de tomber. Une zone déprimée et dépigmentée (cicatrice blanche) fait suite à la croûte.

Le type de zona le plus fréquent est le **zona intercostal**, qui correspond à la réactivation du VZV au niveau d'un ganglion sensitif d'un nerf intercostal. Il arrive que plusieurs racines nerveuses soient touchées simultanément.

Si la réactivation du virus a lieu au niveau du ganglion de Gasser, on peut développer un **zona ophtalmique**, qui représente environ **10 %** de cas de zonas. Le zona ophtalmique, en l'absence de soins, peut altérer la qualité de la vue en raison de l'atteinte de la cornée.

Il est possible d'avoir une réactivation du virus VZV avec développement de la douleur mais sans développement de rash. C'est le **zoster sine herpète**.

Un zona **survient rarement** plus d'une fois chez le même individu.

Le zona a en général une évolution **bénigne**, sauf chez le sujet âgé (douleurs chroniques, appelées **douleurs post-zostériennes**), en cas d'atteinte cornéenne au niveau de l'**œil (zona ophtalmique)**, et si le zona se généralise chez l'**immunodéprimé**.

Étant donné que les vésicules et les croûtes du zona, de la même façon que celles de la varicelle, contiennent du VZV, il existe un risque **contagieux** pour les personnes non immunisées (c'est-à-dire celles qui n'ont jamais contracté la varicelle) : ces personnes peuvent alors développer **une varicelle** (et non un zona qui est une réactivation interne d'une varicelle ancienne). Pour un malade atteint du zona, les personnes à éviter sont donc les très **jeunes enfants et les femmes enceintes, ainsi que les personnes immunodéprimées** chez qui une varicelle pourrait avoir de graves conséquences.

La **période à risque** pour les sujets contacts se situe lorsque les vésicules sont récentes car elles sont alors remplies de virus.

Dans les cas typiques, **le diagnostic** est direct, même si parfois il n'est pas évident, il existe un taux d'erreur du 15%. Le zona offre la particularité de faire remonter rapidement et de façon souvent très importante le titre d'anticorps au virus VZV, aussi, le diagnostic sérologique du zona demeure un élément primordial dès que l'on a un doute sur l'origine de cette éruption

Dans le zona simple localisé, le traitement local comporte essentiellement des antiseptiques. Des antibiotiques sont prescrits s'il y a une surinfection, le plus souvent d'origine staphylococcique. Les douleurs sont traitées par des antalgiques habituels (dérivés de l'aspirine, paracétamol), généralement suffisants, mais si elles sont très intenses, il faut recourir à des analgésiques plus puissants ou à des benzodiazépines.

Des antiviraux, des médicaments qui combattent les virus, peuvent être prescrits, comme **l'acyclovir, la vidarabine ou l'anciclovir**. Ils sont pris par voie orale. Ils sont bien tolérés et ont peu d'effets indésirables. Les antiviraux accélèrent la guérison, réduisent la douleur aiguë et limitent l'apparition ou la durée des névralgies post-zostériennes s'ils sont pris dans **les trois premiers jours** suivant l'éruption cutanée.

Le zona chez **l'immunodéprimé** est traité impérativement par l'acyclovir injectable. Dans tous les cas, il est conseillé d'éviter l'humidité, les courants d'air et le froid (la chaleur peut apaiser les douleurs).

Une des **complications** les plus fréquentes est représentée par des douleurs violentes, souvent presque intolérables, qui peuvent ne pas disparaître un mois après la cicatrisation des

vésicules cutanées ou qui peuvent réapparaître et qui sont qualifiées de **douleurs post-zostériennes**. De telles douleurs peuvent **persister pendant des mois voire des années** et s'associer à une altération considérable de la **qualité de vie** et à un retentissement psychique majeur. On ignore pourquoi de telles douleurs ne se développent que chez certaines personnes. Ces douleurs peuvent être soulagées à l'aide d'antidépresseurs (tricycliques). Ces substances ont pour but de modifier les impulsions nerveuses anormales. Cependant, dans certains cas, le recours à des opiacés aussi puissants que la morphine sera nécessaire. A ce jour, il n'existe **pas de moyens de prévention du zona excepté la vaccination**.

**Epidémiologie:** Plus de **95%** de la population adulte européenne a des anticorps contre le VZV, et par conséquent, a un risque potentiel de développer un zona. Le risque de développer un zona une fois dans la vie est de un sur quatre. Plus de deux tiers de cas de zona surviennent chez les individus âgés de plus de 50 ans. Approximativement, **50%** des individus âgés **de 80-85 ans** auront une attaque de zona une fois dans leur vie. L'incidence du zona augmente avec l'âge, et pour cette raison, une augmentation du nombre des cas de zona est attendue compte tenu du vieillissement de la population.

L'incidence en Europe varie de **2 à 4.8** cas par 1000 individus-an. En Europe, on estime à **12.000** le nombre d'hospitalisations annuelles dues au zona.

Bien que les individus immunodéprimés aient un risque plus élevé de développer un zona, c'est chez les individus immunocompétents qu'on retrouve **90% des cas**.

Avec le vieillissement de la population européenne, le pourcentage d'individus âgés de plus de 60 ans risque d'augmenter à **36.6%** en 2050 (12.1% en 1950), et par conséquent, le nombre de cas de zona augmentera en parallèle.

**La varicelle peut être attrapée** par contact avec un individu **ayant la varicelle**  
**La varicelle peut être attrapée** par contact avec un individu **ayant un zona**  
**Le zona ne peut pas être attrapé** par contact avec un individu ayant **une varicelle**  
Un contact avec **une varicelle peut contribuer à prévenir le zona**

### III. LA VACCINATION

#### A. VARICELLE

En Europe, il existe deux vaccins pour prévenir la varicelle: **Varivax® (SPMSD)** et **Varilrix® (GSK)**, à virus vivant, atténué, souche Oka.

Actuellement, en **France**, il n'y a pas de recommandation généralisée pour la varicelle. La vaccination varicelle est recommandée pour toute personne **sans antécédents de varicelle** (ou histoire douteuse) et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées; les enfants candidats receveurs et dont la sérologie est négative; les **adolescents de 12 à 18 ans sans antécédents** cliniques de varicelle ou douteuse; les adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle dans les trois jours; les femmes en âge de procréer ou dans les suites d'un **première grossesse sans antécédents** cliniques de varicelle, et aussi les personnes sans antécédents de varicelle (ou douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions suivantes: **professionnels** en contact avec la petite enfance et le personnel de santé.

Le schéma vaccinal consiste en **deux doses** avec un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième dose.

Aux **Etats Unis**, le vaccin est inclu dans un programme de vaccination universelle depuis **1995** (initialement avec 1 dose). Il est passé à **deux doses** (à 4 et 6 ans) depuis 2006.

Dans les autres **pays Européens**, les recommandations varient: quelques pays comme la Grèce, l'Allemagne et plusieurs régions d'Italie (Sicile, Veneto, Puglia, Toscana) et d'Espagne (Madrid, Navarra) ont émis des recommandations élargies, d'autres sur une population cible (Royaume-Uni, Irlande, France, Danemark, Suisse et Autriche), et certains n'ont émis aucune recommandation (Portugal et Belgique).

Du point de vue de la **tolérance** chez les individus immunocompétents, le **vaccin Varivax®** est bien toléré. Les effets indésirables les plus courants sont une douleur au site d'administration (environ 20 % des vaccinés), une fièvre modérée (10%) et varicella-like rash (rash similaire à celui de la varicelle), qui peut survenir au site d'injection (3%) ou être plus généralisé (5%). Les études de surveillance post-AMM conduits aux Etats Unis confirment ces données.

Il semble cependant que la vaccination des enfants (en dessous de 13 ans) avec une seule dose induise une protection chez **94-99%** d'entre eux. Cette immunité n'est pas complète, car on retrouve des cas de varicelle chez des vaccinés en bonne santé, et la protection peut diminuer avec le temps. Ces cas de varicelle chez les vaccinés (échec vaccinal) surviennent environ à un taux de 1 à 4%/an chez les enfants. En conséquence, la recommandation vaccinale a dû être modifiée à **deux doses** à espacées de 4 à 8 semaines.

L'administration du vaccin chez les immunodéprimés comporte le risque d'induire une varicelle sévère. Dans les études cliniques chez les enfants ayant une leucémie, environ 15% des enfants vaccinés ont développé un rash similaire à celui de la varicelle, et 5% ont eu besoin d'être hospitalisés ou d'une thérapie antivirale. Ce risque semble lié à la sévérité de l'atteinte de leur réponse CMI (immunité cellulaire).

Compte tenu que **Varivax®** étant un **vaccin vivant atténué**, le virus peut rester latent, et se réactiver avec le temps pour produire un zona [Safety Profile of varicella vaccine: 5 year result of the European varicella zoster virus identification program; VZVIP].

L'**efficacité** clinique du vaccin a été démontrée dans des études en double-aveugle et se situe à **95-100%**, avec une efficacité sur le terrain de **83-85 %** sur toutes les formes de la maladie et de **97-100% sur les formes modérés à sévères**. Une seule dose administrée à des nourrissons et des enfants de 12 mois à 12 ans permet d'obtenir après 4 à 6 semaines une séroconversion dans 98.3% des cas.

L'**efficacité en post-exposition** a été également évaluée. Les enfants vaccinés dans les trois jours après un contact avec une varicelle ont été protégés dans 95.2% contre toutes les formes de la maladie et 100% contre les formes modérées à sévères.

La protection clinique chez l'enfant sain a une durée d'au moins **10 ans** et est de 85 à 100%.

L'administration d'une **seconde dose** de vaccin varicelle a un double effet: d'un part un rattrapage des sujets n'ayant pas présenté de séroconversion à la première injection (on atteint pratiquement un taux de 100% de séroconversion avec cette 2ème dose) et, d'autre part, un véritable effet rappel. Par ailleurs, elle renforce l'immunité cellulaire, très importante pour une protection de longue durée.

La durée de protection à **long terme** est plus difficile à établir sans tenir compte du rappel exogène. Plusieurs études ont suggéré que les anticorps anti-varicelle augmentent avec le temps comme résultat possible à des expositions qui ont valeur de un rappel naturel.

## **B. ZONA**

Il n'existe qu'un seul vaccin (commercialisé partiellement en Europe depuis 2006 en Allemagne, Autriche, Suisse et Norvège) pour prévenir le zona, **Zostavax®**, à **virus vivant, atténué, souche Oka** (PFU).

Il est indiqué pour la **prévention du zona et des douleurs post-zostériennes liées au zona, chez les individus de 50 ans et plus.**

Aux **Etats Unis**, le vaccin est inclus dans le programme de vaccination depuis **2006**, recommandé pour les individus âgés de **60 ans et plus**. Une étude menée par le fabricant auprès de 38 500 hommes et femmes âgées de 60 ans et plus indique que **Zostavax®** réduit de **61 % le BOI (poids de la maladie)** du zona, de **67%** le nombre de cas de **douleurs post-zostériennes** et de **51% l'incidence** du zona [ Oxman MN et al. N Engl J Med ,2005].

## **IV. LES DIFFERENTS MODELES DE VACCINATION VARICELLE ET LEUR IMPACT**

### **A. PLAUSABILITE BIOLOGIQUE**

Avant de regarder les différents scénarii des modèles mathématiques possibles, il est important d'étudier **la plausibilité du point de vue biologique.**

**Le facteur clé est évidemment le fait que le même virus soit responsable des deux maladies, la varicelle et le zona.**

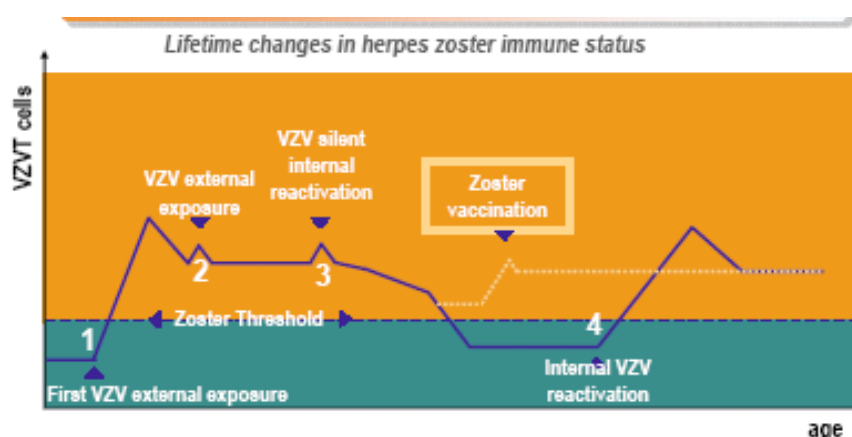
**L'infection primaire** avec le virus de la varicelle zona (VZV), conduit à une varicelle, le virus **reste ensuite latent** dans l'organisme. Plus tard, le virus peut se **réactiver** et entraîner un zona.

Les **mécanismes** et facteurs liés à la latence et la réactivation du VZV sont encore mal compris et mal documentés. Pendant la période de latence, et durant la vie, on pense que les réactivations périodiques du virus sans signes cliniques sont contrôlées par le **système immunitaire**. Ce maintien de l'immunité est connue comme rappel interne (**ou endogène**). La **réactivation du virus** est corrélée à la **diminution de l'immunité cellulaire due à l'âge** (immunosenescence) ou à des périodes d'immunosuppression. Beaucoup d'expériences indiquent que l'immunité cellulaire est nécessaire et parfois suffit, pour maintenir le virus latent et prévenir le zona.

Les adultes qui sont exposés à la varicelle peuvent expérimenter un rappel de leur immunité spécifique au VZV, qui est connu comme rappel externe (**ou exogène**).

Compte tenu que **l'incidence du zona peut varier parmi les différentes populations**, y compris parmi les plus âgés, d'autres **facteurs de risque** présumés ont été suspectés comme déterminants potentiels de la perte de l'immunité spécifique VZV (maladies ou thérapies, immunosuppresseurs, stress psychologique, traumatismes mécaniques, susceptibilité génétique,...).

Des **études observationnelles** nous permettent de mettre en évidence que l'immunité spécifique cellulaire au VZV ainsi que l'immunité humorale sont augmentées lors de la **réexposition** des individus à des cas de varicelle (household). Par contre, le nombre de cas décrits dans ces études n'est pas assez important pour conclure de façon déterminante. Il est aussi également **paradoxal** du constater que l'on reporte plus de cas de zona chez les femmes (qui sont souvent plus exposées à la varicelle) que chez les hommes.



*Changements dans l'état immunologique du zona.*

## En résumé :

- la **varicelle**, même si elle est le plus souvent bénigne, s'accompagne chaque année en **France** de plusieurs milliers d'hospitalisations et d'une vingtaine de décès la plupart après l'âge de 15 ans.
- La réactivation du virus de la varicelle (VZV) est à l'origine du développement du zona.
- le **vaccin est efficace et très bien toléré**, et présente un intérêt **socio-économique**.

## B. STRATEGIES VACCINALES VARICELLE

La **vaccination généralisée des nourrissons** peut réduire l'incidence de la maladie et ses complications de façon drastique (démontrée aux Etats Unis, avec plus de 10 ans de recul).

Cependant, si la couverture n'est pas suffisamment élevée pour permettre l'élimination de la maladie, la vaccination pourrait mener à un **déplacement de l'âge de la survenue des cas** (du fait de la réduction du taux de circulation du virus, et par conséquent les opportunités de développer la varicelle, aussi bien que les rappels naturels potentiels).

Il y aurait donc une **augmentation du nombre de formes** sévères (la fréquence des complications et sévérité de la varicelle augmentent avec l'âge) **et de varicelles congénitales** (car le nombre de femmes qui peuvent faire une grossesse avec un statut immune négatif est plus élevé), comme on sait, la fréquence des complications et la létalité de la varicelle augmentant avec l'âge.

Un autre **phénomène**, concerne l'impact de cette **vaccination varicelle**, dans l'augmentation/réduction du nombre de **cas de zona**. En effet, on sait que l'exposition occasionnelle à des sujets ayant eu une varicelle, et la libération périodique du VZV du ganglion peut entraîner un "**rappel exogène**" de l'immunité spécifique à médiation cellulaire (CMI) et par conséquent protéger contre la réactivation du VZV qui est responsable du zona.

Ce phénomène serait lié à l'hypothèse que les contacts avec des cas de varicelle auraient un effet **protecteur contre le zona**. Le mécanisme en serait la réponse immunitaire anamnétique induit par de tels contacts qui **préviendrait la réactivation endogène** du virus. Du fait de la vaccination, la circulation du virus serait très diminuée, réduisant la probabilité de cette réactivation, et par conséquent favorisant la survenue du zona chez les sujets ayant des antécédents de varicelle.

Cela dit, il reste aussi à considérer la probabilité de réactivation du virus vaccinal par rapport au virus sauvage.

Pour toutes ces raisons, **l'intérêt d'une recommandation de la vaccination avec le vaccin contre la varicelle à été étudié** de façon très attentive. Dans l'évaluation des ses avantages, ses inconvénients, et ses risques potentiels, il faut prendre en compte systématiquement la **stratégie vaccinale** et la **couverture vaccinale** qu'on pense pouvoir atteindre. Car, en fonction de cela, des scénarii possibles différent. C'est pour cela qu'ont été développés plusieurs **modèles mathématiques** dynamiques, afin **d'estimer l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona.**

- Pour modéliser l'impact de la vaccination des nourrissons sur **l'incidence de la varicelle et du zona** différents niveaux de couverture vaccinale et en combinaison avec différentes options vaccinales additionnelles ont été introduits dans le modèle de *Brisson et al.*

Les **stratégies vaccinales varicelle** (avec le vaccin **Varivax®**) **étudiées** sont donc les suivantes :

- a) Vaccination des **nourrissons** dans la seconde année de vie
  - b) Vaccination des nourrissons associée à une vaccination des **adolescentes** susceptibles à **11 ans ou 18 ans**
  - c) Vaccination des nourrissons et des adolescents associée à un **rattrapage** initial des enfants âges **de 2 à 10 ans** la première année, selon une stratégie similaire à celle des adolescents.
- Les **couvertures vaccinales** étudiées pour chacun des stratégies sont les suivantes :
    - a) Couvertures vaccinales des nourrissons: **30%, 60%,80%, 90%**
    - b) Couvertures vaccinales à 11 ans ou 18 ans: **50%, 80%**
    - c) Couverture de rattrapage des 2-10 ans: **30%, 50%** des enfants susceptibles à ces âges.

Une efficacité du vaccin de **94.3%**, avec une **perte de protection de 3.1%** par an a été choisie comme hypothèse de départ. Il a également été considéré que 3% des sujets vaccinés

n'étaient pas immunisés mais bénéficiaient d'une protection partielle réduisant leur susceptibilité à l'infection.

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

Pour ce qui concerne **l'impact de cette vaccination varicelle sur l'incidence du zona**, en Europe, **deux scénarii** ont été considérés pour apprécier le changement potentiel de l'incidence **du zona** chez les adultes pour les prochaines 4-5 décennies:

- a) **Pas de mise en place** de la vaccination **varicelle** chez l'enfant
- b) Une Mise en place d'une vaccination **varicelle généralisée** chez l'enfant.

(On ne tiendra pas compte dans ce rapport, de l'impact de la vaccination contra le zona).

## C. LES RESULTAT

### C.1 Impact de la vaccination varicelle sur la varicelle

Regardons les résultats pour chacun des modèles étudiés [*I. Bonmarin et al. 2007*]:

a) Vaccination des **nourrissons** dans la seconde année de vie:

Le nombre de cas diminue dès l'année suivant la mise en place de la vaccination, puis oscille pendant plusieurs années avant d'atteindre un équilibre avec un nombre total de cas en dessous de ceux observés sans vaccination. Le déplacement d'âge s'observe quelle que soit la couverture et est d'autant plus marqué que celle-ci augmente. Selon le groupe d'âge:

- **0-4**: plus la couverture vaccinale augmente, plus le nombre de cas diminue
- **5-10 ans**: le nombre de cas diminue à partir d'une couverture vaccinale de 60%.
- **11-24 ans**: l'incidence varie très peu avec la couverture vaccinale.
- **25 ans et plus**: l'augmentation du nombre de cas est d'autant plus importante que la couverture vaccinale est élevée, jusqu'à 80%. Si la couverture vaccinale dépasse 90%, le nombre de cas diminue par rapport à celui attendu pour une couverture de 80%, mais reste supérieur à celui observé avant la vaccination.

b) Vaccination des nourrissons associée à une vaccination des **adolescents** susceptibles à **11 ans ou 18 ans**:

L'impact sur le nombre total de cas est minime, mais permet de réduire l'impact du déplacement de l'âge en diminuant le nombre de cas au delà de 11 ou 18 ans. Plus la couverture des adolescents susceptibles est élevée, plus le nombre de cas diminue. Au delà de 24 ans, le nombre de cas reste supérieur à celui observé sans vaccination (la plupart des cas sont des échecs vaccinaux secondaires).

c) Vaccination des **nourrissons et des adolescents associée** à un **rattrapage** initial des enfants âgés **de 2 à 10 ans** la première année, selon une stratégie similaire à celle des adolescents.

Le nombre total de cas à l'équilibre reste peu modifié. L'épidémiologie de la maladie change en revanche durant les premières années. Pour une couverture des nourrissons de 30%, une vaccination de 30% des susceptibles âgés de 2 à 10 ans durant la

première année et un rattrapage de 50% des adolescents réceptifs de 11 ans, feraient chuter le nombre de cas de varicelle dès la première année. En revanche des épidémies de grande ampleur sont prévisibles dans les 10 années suivantes, avant que l'équilibre ne s'installe (moyenne de 15 ans). Si la couverture des nourrissons est de 80%, l'addition de la vaccination des adolescents a peu d'impact sur la dynamique des épidémies. Par contre, le rattrapage pendant la première année des enfants réceptifs entre 2 et 10 ans permet de réduire l'ampleur des épidémies et de rallonger la période inter épidémique, et ce d'autant plus que la couverture du rattrapage est élevée.

## C.2 Impact de la vaccination varicelle sur le zona

### a) Pas de mise en place de la vaccination universelle chez les enfants:

Aucun changement dans l'incidence du zona n'est attendu pour la population à risque de zona, puisque la plupart des adultes seront encore séropositifs au VZV sauvage. De plus, du fait que l'âge de la plupart de la population européenne augmente, cela va conduire à une augmentation naturelle dans le nombre et la sévérité des cas de zona dans les années à venir.

### b) Vaccination varicelle universelle chez les enfants:

On peut concevoir que l'incidence du zona pourrait être augmentée (dans la population avec le virus sauvage) due à la diminution des rappels exogènes du fait que le virus sauvage circulerait moins.

Si l'on imagine une **couverture vaccinale de 90%**, le nombre de cas de zona augmente dans les années suivant le début de la vaccination et atteint **15 ans après un plateau** qui est de l'ordre de 10% supérieur au nombre de cas annuels de zona sans vaccination. Puis le nombre de cas annuels **diminue progressivement** chaque année pour atteindre un équilibre où le nombre de cas représente environ 5% de celui observé sans vaccination.

Si cette couverture vaccinale est **plus basse**, l'augmentation initiale est plus faible, mais le nombre de cas de zona lors de l'équilibre est plus élevé.

La population des **50 ans et plus** serait encore positive au virus sauvage (car non vaccinées) au moins **pendant 40 ans après la mise en place** de la vaccination universelle varicelle (enfants de 1-10 an),

**En résumé**, il n'est pas encore clair si l'absence de rappel exogène de l'immunité spécifique CMI (via l'exposition au virus sauvage) pourrait affecter l'incidence du zona. A ce jour, rien ne permet de conclure que la mise en place d'un programme de vaccination varicelle universelle aurait un impact quelconque sur l'épidémiologie du zona. Des études de surveillance à long terme sur plusieurs décennies s'avèrent nécessaires pour que l'on soit capable de comprendre et d'évaluer cet impact potentiel.

A ce jour, **les données les plus longues** dont on dispose proviennent de **l'expérience des programmes de vaccination aux Etats Unis**, avec un suivi d'environ **13 ans**. Plusieurs études montrent des résultats contradictoires sur l'évolution de l'incidence du zona depuis l'introduction de la vaccination varicelle, qui **ne permettent pas actuellement de conclure** sur l'impact de la vaccination varicelle sur l'incidence du zona.

## V. CONCLUSION

Il y a une **évidence forte en faveur** de la mise en place d'un programme de vaccination pour la varicelle, puisque depuis que ce programme existe aux Etats Unis (depuis plus de 10 ans), la morbidité et mortalité due à la varicelle a été drastiquement réduite.

Il existe un **risque théorique**, via les modèles mathématiques, que la mise en place d'un programme de vaccination universelle contre la varicelle conduise à un déplacement de l'âge de la varicelle, et aussi à une augmentation des cas de zona (des études montrent que l'exposition à la varicelle est associée à un risque de zona moindre).

Une augmentation régulière de l'incidence du zona a été observée pendant les deux dernières décennies dans des pays où il n'existe pas de programme de vaccination contre la varicelle.

A ce jour, les données épidémiologiques qu'on possède (principalement aux Etats Unis) ne montrent pas de façon systématique que l'introduction du programme de vaccination varicelle conduirait à une augmentation de l'incidence du zona.

Compte tenu que le taux de réactivation de la souche Oka semble être inférieur à celui de la souche sauvage, l'incidence de zona dans les cohortes vaccinées devrait être plus basse que l'incidence dans les cohortes non vaccinées. Par conséquent, à terme, la vaccination varicelle devrait réduire l'incidence du zona dans la population. Par contre, compte tenu du

faible risque de développer un zona chez les enfants et les adultes jeunes, il va falloir un grand nombre d'années avant d'observer un déclin substantiel de l'incidence du zona.

En même temps, la perte du booster exogène, qui semble jouer un rôle significatif dans le maintien de l'immunité contre le zona, dû à la diminution de l'incidence de la varicelle peut créer une augmentation de l'incidence du zona dans le court-moyen terme.

L'interaction entre la varicelle et le zona est **compliquée et pas complètement élucidée**. Plus d'études s'avèrent nécessaires afin de comprendre les facteurs qui affectent l'incidence du zona.

Des études épidémiologiques du zona seront clé pour clarifier si les programmes de vaccination contre la varicelle augmenteront ou non l'incidence du zona.

Il faudrait aussi évaluer par ailleurs si l'association d'une implémentation combinée des **vaccins varicelle et zona** pourrait contribuer à réduire l'incidence des deux maladies.

#### **En résumé :**

- Il y a une forte évidence en **faveur de la mise en place** d'un programme de vaccination varicelle généralisée, car ce schéma mis en place aux Etats Unis a conduit 10 ans plus tard à une réduction marquée de la morbidité et mortalité.
- Il existe un **risque théorique**, à partir des modèles mathématiques, qu'un programme généralisé de vaccination varicelle puisse conduire à une augmentation du nombre de cas de zona, puisque des études ont montré que l'exposition à la varicelle peut être associée à un risque plus faible de développer un zona.
- Une **faible augmentation** de l'incidence du zona a été observée pendant les deux dernières décennies dans des pays où il n'y a pas eu de mise en place de vaccination varicelle.
- Les données **épidémiologiques** actuelles sur l'incidence du zona, principalement aux Etats Unis, **ne permettent pas de conclure** que la mise en place des programmes de vaccination varicelle conduise à une augmentation de l'incidence du zona.
- Les **interactions varicelle et zona sont compliquées** et sur certains points **inconnus**. **Plus d'études** sont nécessaires afin de comprendre l'ampleur des facteurs qui pourraient influencer l'incidence du zona.

## VI. GLOSSAIRE

**Cholécystite** – inflammation de la vésicule biliaire

**Dermatome** – est une aire de la peau à laquelle ne contribue qu'une racine dorsale

**Douleur Radiculaire** – douleur dans les nerves ou racines des nerves

**Erythème** – rougeur de la peau

**Exogène** – extérieur au système.

**Herpes simplex** – virus de la famille herpesviridae, dont la première infection est suivie d'infections qui récidivent sous l'influence de nombreux facteurs (émotion, fatigue, soleil, ...). Il en existe deux types : le type 1 provoque des inflammations très diverses (bouche, yeux, peau, ...) et le type 2 provoque l'herpès génital.

**Immunité cellulaire (CMI)** – réponse immune liée à l'activation de macrophages, cellules assassins et cellules T cytotoxiques.

**Impétigo** – Affection fréquente et contagieuse de la peau, caractérisée par la formation de pustules dont le liquide jaunâtre s'échappe et forme une croûte jaune miel épaisse. Elle est due à des bactéries (streptocoque ou staphylocoque) et atteint principalement le visage

**Interféron (IFN)** – Protéine naturelle de la classe des cytokines. Les interleukines sont libérées par les cellules infectées par un virus (le plus souvent) pour inhiber leur propre prolifération et informer les cellules voisines. Il existe principalement trois interférons : alpha, bêta et gamma. En plus de l'action antivirale, ces cytokines sont capables de stimuler des cellules immunitaires. Les interférons sont utilisés comme médicament dans plusieurs pathologies notamment la sclérose en plaque, les hépatites B et C et certains cancers

**Latent** – Dormant

**Latence** – capacité d'un virus pathogène à rester latent dans une cellule.

**Macule** - Une macule est une tache cutanée colorée qui ressemble à une tache de rousseur

**Maculopapular** – que contient des macules et des papules

**Méningite aseptique**- inflammation du cerveau

**Nerve trijumeaux** - Nerf sensitif et moteur de la face, dont les trois branches innervent les yeux et les mâchoires. Thèmes associés à Trijumeau

**Neurone** – Cellule du système nerveux, constituée d'un corps cellulaire entouré d'arborisations (dendrites) et d'un long prolongement (axone). Les différents neurones sont connectés entre eux par les synapses.

**Nocicepteur** – Un nocicepteur est une terminaison nerveuse stimulée par la douleur

**Number needed to treat (NNT)** – mesure épidémiologique qu'indique le nombre de patients à traiter pour réduire le nombre de cas attendus d'un.

**Papule** – Bouton dur et sec le plus souvent de couleur rose-rouge, de taille et de forme variable, disparaissant spontanément sans laisser de cicatrice

**Paresthésie** – trouble de la perception des sensations tactiles, thermiques, vibratoires ou douloureuses

**Période d'incubation** – Une période d'incubation est le temps nécessaire au développement d'une maladie, d'un embryon, d'une culture ou d'une réaction chimique

**Personne-année** – période du temps qu'un group de personnes a été à risqué pour une condition déterminée. C'est calculé par la somme total de chaque période de temps total que chaque personne a été à risque.

**Prodrome** –l'ensemble des symptômes annonciateurs d'un état pathologique

**Prurit** – sensation de démangeaison cutanée due à la stimulation par divers médiateurs (histamine, neuropeptides comme la substance P, sels biliaires,...) de récepteurs nerveux situés à la jonction derme et de l'épiderme

**Séropositive** – Se dit d'une personne dont la sérologie (recherche dans le sérum d'anticorps spécifiques d'un agent infectieux) est positive

**Unilatéral** – qu'affecte à une seul cote du corps

**Vésicule** – petite phlyctène de la peau, généralement emplie de liquide, qui se forme au niveau d'une lésion cutanée

**Virion** – Un virion est une particule virale complète et autonome

## VII. BIBLIOGRAPHIE

[Hope-Simpson R.](#)

The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med 1965; 58:9-20.

[Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G.](#)

Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus.

Epidemiol Infect. 2000 Dec;125(3):651-69.

[Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ.](#)

Varicella vaccination: impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV.

J Med Virol. 2003;70 Suppl 1:S31-7.

[Garnett G, Grenfell B.](#)

The epidemiology of varicella-zoster virus infections: the influence of varicella on the prevalence of herpes zoster. Epidemiol Infect 1992; 108(3):513-28.

[Jumaan A, Yu O, Jackson L, Bohlke K, Galil K, Seward J.](#)

Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. J Infect Dis 2005;191(12):2002-7.

[Whitley R.](#)

Changing dynamics of varicella-zoster virus infections in the 21st century: the impact of vaccination. J Infect Dis 2005; 191(12):1999-2001.

[I Bonmarin, P Santana-Olalla, D Lévy-Bruhl](#)

Modelling the impact of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. Revue d'Epidemiologie et de santé Publique, 2008.

[Sengupta N, Booy R, Schmitt HJ et al.](#)

Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme? Eur J Pediatr 2008;167:47-55.

[Goldman G.](#)

Universal varicella vaccination: efficacy trends and effect on herpes zoster. Int J Toxicol 2005;24(4):205-13.

[Goldman GS.](#)

Cost-benefit analysis of universal varicella vaccination in the U.S. taking into account the closely related herpes-zoster epidemiology. *Vaccine*. 2005 May 9;23(25):3349-55.

[Grose C.](#)

Varicella vaccination of children in the United States: assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol* 2005; 33(2):89-95; discussion 96-8.

[Arvin A.](#)

Cell-mediated immunity to varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1992; 166(Suppl 1):S35-41.

[Garnett G, Ferguson N.](#)

Predicting the Effect of Varicella Vaccine on Subsequent Cases of Zoster and Varicella. *Rev Med Virol* 1996; 6(3):151-161.

[Thomas S, Wheeler J, Hall A.](#)

Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002; 360(9334):678-82.

[Thomas S, Hall A.](#)

What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 2004; 4(1):26-33.

[Wagenpfeil S, Neiss A, Wutzler P.](#)

Effects of varicella vaccination on herpes zoster incidence. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Nov;10(11):954-60.

[Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF.](#)

Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR-4):1-40.

[Breuer J.](#)

Commentary on varicella vaccination of children in the United States: Assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol* 2005; 33:96-98.

Fait à Lyon, septembre 2009

*Judith Perez Gomez*