



MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS

HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Commission spécialisée Sécurité Sanitaire

Séance du 5 juillet 2007

AVIS

relatif aux recommandations de vaccination contre la varicelle

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- en Californie, le pic d'incidence de la varicelle est passé de la tranche d'âge de 3-6 ans en 1995 à celle de 9-11 ans en 2004, témoignant d'un déplacement de l'âge de la maladie ;
- ces constatations ont amené les Etats-Unis à proposer en juin 2006 une modification du schéma vaccinal, avec passage de une à deux doses dans la tranche d'âge 12 mois – 12 ans², proposition entérinée en avril 2007⁴ ;
- une étude réalisée dans le Massachusetts⁵ montre qu'entre 1999 et 2003, l'incidence du zona est passée de 2,77 à 5,27/10 000, soit une augmentation de 90 %, statistiquement significative dans les tranches d'âge 25-44 ans et chez les plus de 65 ans ; ces premières données vont dans le sens des craintes de voir augmenter l'incidence du zona en situation de couverture vaccinale élevée contre la varicelle, du fait que les adultes vivant au contact d'enfants et fréquemment soumis à des contacts avec le virus sauvage de la varicelle ont un risque diminué de présenter un zona⁶ ;

Considérant d'autre part les données disponibles sur :

➤ les vaccins

- les vaccins monovalents contre la varicelle sont des vaccins vivants atténués contenant la souche OKA : le schéma vaccinal comprend l'administration d'une dose chez le nourrisson à partir de l'âge de un an et chez l'enfant jusqu'à 12 ans et deux doses, espacées de 4 à 8 semaines (Varivax®) ou 6 à 10 semaines (Varilrix®), à partir de l'âge de 13 ans ;
- des vaccins quadrivalents, associant les valences rougeole-rubéole-oreillons-varicelle (souche Oka), ont (ProQuad®) ou sont (Priorix-Tetra®) sur le point d'obtenir une AMM, avec comme indication les enfants à partir de l'âge de 12 mois selon un schéma comprenant deux doses ;

➤ les études d'immunogénicité

- après une dose de ProQuad®, les taux de réponse au vaccin étaient de 97,7 % pour la rougeole, 96,3 % à 98,8 % pour les oreillons et 98,8 % pour la rubéole ; pour la valence varicelle, en considérant un titre d'anticorps post vaccinal ≥ 5 unités/ml gpELISA (titre d'anticorps pour lequel une corrélation élevée avec la protection à long terme a été démontrée), le taux de réponse au vaccin était de 90,9 % (de 80,8 % à 94,5 %) ;
- après une seconde dose de ProQuad® environ 3 mois après la première dose (deux essais cliniques, 1 035 sujets), la réponse au vaccin était de 99,4 % pour la rougeole, 99,9 % pour les oreillons, 98,3 % pour la rubéole et 99,4 % pour la varicelle (≥ 5 unités/ml gpELISA). La moyenne géométrique des titres (MGT) après la seconde dose de ProQuad® a été approximativement multipliée par 2 pour la rougeole, les oreillons et la rubéole, et approximativement par 4 pour la varicelle ;

➤ les études d'efficacité protectrice clinique

- aucune étude formelle visant à évaluer l'efficacité de ProQuad® n'a été réalisée ;
- cependant, l'efficacité du vaccin varicelle vivant (souche Oka) et du vaccin rougeole, oreillons, rubéole a été démontrée dans de nombreuses études ;
- une série d'essais contrôlés en double aveugle avec les vaccins monovalents a précédemment démontré un haut degré d'efficacité protectrice vis-à-vis des valences rougeole, oreillons et rubéole tels qu'ils sont contenus également dans ProQuad®. Dans ces études, la séroconversion induite par la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole était corrélée à la protection naturelle conférée par ces maladies. Les taux d'anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole induits

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

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

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

par ProQuad® étant similaires à ceux qui sont observés après vaccination par le vaccin rougeole, oreillons, rubéole, il y a lieu de penser que la protection clinique de ProQuad® devrait être assurée ;

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

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

- chez les femmes enceintes, la séroprévalence vis-à-vis de la varicelle, étudiée récemment dans le Rhône, est estimée à 98,8 %⁷ ;
- les données américaines rapportent 0,5 à 0,7 grossesse pour 1 000 compliquée par une infection à VZV⁸, ce qui représenterait en France, 400 à 550 cas de varicelle gravidique par an ;
- les données françaises issues du PMSI et du CépiDC ne montrent pas de surmortalité liée à la varicelle des femmes en âge de procréer par rapport aux hommes de la même tranche d'âge (15-44 ans) ; ces données sont en défaveur de la notion de risque de décès lié à la varicelle chez la femme enceinte⁹ ;
- le risque de fœtopathie varicelleuse est estimé à 0,42 % si la varicelle maternelle survient avant la 13^e semaine de gestation et varie de 1,2 à 2,6 % entre la 13^e et la 20^e semaine ; au-delà, le risque est celui d'un zona précoce dans la première année de vie¹⁰. D'après ces données, le nombre de varicelles congénitales en France pourrait être de 1,5 à 3,5 cas par an⁹ ;
- les varicelles graves néonatales surviennent dans 20 à 30 % des cas d'infection maternelle survenue moins de cinq jours avant et deux jours après l'accouchement, avec un risque de mortalité entre 0 et 30 % des cas¹¹ ;
- d'après les données du CépiDC, 3 décès par varicelle néonatale sont survenus entre 1979 et 2000, ce qui correspond à 0,14 décès par an, soit en moyenne environ un décès tous les sept ans ;

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

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

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

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

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

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

¹¹ Mirlesse V, Magny JF, Solé Y, Jacquemard F, Forestier F, Daffos F. Infections à VZV. Formes de la femme enceinte et du nouveau-né. Med Mal Infect 1998 ; 28 Spécial : 782- 90.

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

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

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

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

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

- d'après les données du réseau Sentinelles⁹, 8,3 % des cas de varicelle sont survenus chez les sujets âgés de 15 ans ou plus entre 1991 et 1998 et le taux de complications dans cette tranche d'âge est le double de celui observé chez les moins de 15 ans (respectivement 6 % et 3 %). Par ailleurs, sur les 3 500 hospitalisations liées ou associées à la varicelle et recueillies chaque année entre 1997 et 2002 par le PMSI, 25 % concernent des sujets de plus de 16 ans et sur les 428 décès liés à la varicelle et enregistrés par le CépiDC entre 1979 et 2000, 61 % concernent des sujets âgés de 15 ans et plus. Ces données confirment l'augmentation de la sévérité de la varicelle avec l'âge de survenue de la maladie ;
- dans cette population, la notion d'antécédent clinique de varicelle est valide ainsi que cela est confirmé par plusieurs études séro-épidémiologiques dans lesquelles sa valeur prédictive positive varie entre 90 et 99 % selon les auteurs^{13,14}, la valeur prédictive négative étant quant à elle faible (10,3 % chez l'adulte¹⁴, probablement meilleure chez l'adolescent) ;
- l'impact épidémiologique et le coût de la vaccination des adolescents et adultes sans antécédents de varicelle ou dont l'histoire est douteuse sont peu différents, selon que la vaccination est précédée ou non d'une confirmation sérologique du statut immunitaire vis-à-vis de la varicelle.

LE HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE :

- **ne recommande pas à ce jour, dans une perspective de santé publique, la vaccination généralisée contre la varicelle** des enfants à partir de l'âge de 12 mois.
 - C'est pourquoi il déconseille le remplacement du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons par le quadrivalent rougeole-rubéole-oreillons-varicelle ;
- **précise les recommandations de vaccination contre la varicelle, avec un schéma à deux doses :**
 - **en rappelant les recommandations spécifiques préalablement émises dans son avis du 19 mars 2004** (cf. extrait en annexe) ;
 - **en recommandant de plus la vaccination contre la varicelle :**
 - des adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas ;
 - des femmes en âge de procréer, notamment de celles qui ont un projet de grossesse, et n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas. La commission spécialisée Sécurité sanitaire du Haut conseil de la santé publique rappelle que toute vaccination contre la varicelle chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et que selon les données de l'AMM, une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin ;
 - des femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse, sous couvert d'une contraception efficace ;

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

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

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

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

Annexe

RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE

Section des maladies transmissibles

(extrait de l'avis du 19 mars 2004)

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France

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

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