

Vaccination généralisée contre la varicelle en Suisse?

Die deutsche Fassung wird folgen

Résumé

Le vaccin contre la varicelle existe et est disponible en Suisse. Il a fait la preuve de son immunogénicité et de son efficacité protectrice. Sa réactogénicité est faible et ne fait pas obstacle à un emploi plus large qu'actuellement (où il est utilisé de façon sélective, notamment chez les enfants immunodéficients).

La vaccination généralisée du petit enfant (après le premier anniversaire) a été préconisée dans quelques pays, dont les USA, mais est grevée de quelques incertitudes (longévité de l'effet protecteur en l'absence de circulation du virus sauvage; l'exigence d'atteindre un taux de couverture vaccinale très élevé (> 90%) pour éliminer la circulation du virus sauvage; effet paradoxal initial sur l'incidence du zona avec génération d'une épidémie majeure et prolongée chez les sujets non vaccinés).

La varicelle de l'adulte en général, et de la femme enceinte en particulier, mérite d'être prévenue en raison d'une plus grande gravité dans cette tranche d'âge et des complications fœtales ou néonatales souvent graves et sans traitement adéquat. La prévention de la varicelle de l'adulte peut être obtenue par une vaccination généralisée des préadolescents (10–12 ans). Le choix de cette tranche d'âge repose sur le fait qu'une seule dose de vaccin est nécessaire avant le treizième anniversaire et que le nombre de sujets séronégatifs pour la varicelle est minimum et constant dès l'âge de 10 ans en Suisse.

Bien que cette vaccination du préadolescent soit par principe généralisée, il sera nécessaire d'identifier les sujets appartenant au 4% de population séronégative au-delà de l'âge de 10 ans, afin d'éviter l'énorme gaspillage de temps et de moyens que représenterait la vaccination systématique de tous les préadolescents en Suisse (80 000 sujets par année).

Trois méthodes sont envisagées pour identifier les candidats à la vaccination: «sérologie seule» (et vaccination des sujets séronégatifs), «anamnèse seule» (et vaccination des sujets sans anamnèse précise de varicelle), «anamnèse et sérologie chez les sujets sans anamnèse précise» (et vaccination des sujets séronégatifs). Ces trois approches diffèrent par leur simplicité d'application ou par leur précision dans l'identification des candidats.

Le choix de la méthode la mieux adaptée pour la Suisse n'est pas encore fait et les implications financières de chacune des variantes sont à l'étude.

Faut-il introduire en Suisse une vaccination généralisée contre la varicelle? Et, si oui, quelle tranche d'âge devrait en être la cible? Ces questions sont légitimes si l'on considère que le vaccin contre la varicelle existe depuis plus de 20 ans, est disponible en Suisse depuis 1985 et a fait la preuve de son efficacité.

Le vaccin et ses qualités

Le vaccin contre la varicelle a été mis au point dans les années 1970 par le biologiste japonais M. Takahashi. Le vaccin ac-

tuellement disponible en Suisse, de même que celui utilisé aux USA, est virtuellement identique au vaccin initialement développé par M. Takahashi. Tous trois sont constitués d'une souche de virus vivant atténué intitulée OKA (du nom du garçon chez qui le virus initial a été isolé). Particularité notable, ce vaccin a été initialement mis au point pour être utilisé de manière sélective chez des sujets immunodéficients, principalement des enfants en traitement de leucémie lymphoblastique aiguë, pour lesquels la varicelle est une maladie toujours grave et potentiellement létale.

La plupart des études visant à l'utilisation de ce vaccin de manière généralisée ont été effectuées aux USA et ont clairement démontré qu'il est immunogène, protecteur et très peu réactogène. Ce vaccin semble donc avoir toutes les qualités requises pour une vaccination généralisée, qui a d'ailleurs été introduite dès 1996 dans le plan américain de vaccination de routine (vaccination systématique des petits enfants et rattrapage chez les enfants plus âgés et les adolescents¹⁾).

Immunogénicité

Le vaccin est très immunogène chez l'enfant entre 12 mois et 12 ans. Dans cette tranche d'âge, une dose unique induit entre 95.7% (12–13 ans) et 98.8% (12–36 mois) de séroconversion avec taux d'anticorps protecteur. Chez l'enfant de moins de 12 mois, le taux de séroconversion après une seule dose est élevé (97.5% entre 9 et 11 mois) mais le taux d'anticorps obtenu insuffisant. Chez le grand enfant et l'adulte, deux doses vaccinales sont nécessaires mais permettent de gé-

nérer 100% de séroconversion avec taux d'anticorps protecteur²⁾.

La longévité de l'effet immunogène est démontrée par plusieurs travaux, avec un suivi minimum de 5 ans et maximum de 20 ans^{3) 4) 5) 6) 7)}.

Protection

L'efficacité protectrice du vaccin contre la varicelle se vérifie à plusieurs niveaux. Le réseau HMO américain Northern California Kaiser Permanente, qui applique depuis 1996 la recommandation nationale de vaccination généralisée des jeunes enfants, a à son actif plus de 7000 sujets vaccinés entre l'âge de 12 et 24 mois. Dans cette cohorte, l'efficacité protectrice mesurée est de 83%⁸⁾. A relever qu'une diminution de l'incidence de la varicelle est également observée chez les enfants plus âgés du réseau (5-19 ans) et non vaccinés, suggérant ainsi un phénomène d'immunité de groupe⁹⁾. Une étude effectuée de mars 1997 à novembre 2000 sur des enfants âgés de 13 mois à 16 ans, indique un taux de protection de 85% (IC 95%: 78-90%), auquel s'ajoute un taux de 12% de varicelles manifestement atténuées⁹⁾. On en déduit que la vaccination protège à 97% (IC 95%: 93-99%) contre les formes sévères ou modérées de varicelle et à 85% contre la varicelle (toutes formes confondues). Ce taux de 85% est en réalité une moyenne cachant une certaine hétérogénéité dans cette tranche d'âge: 79% avant 5 ans, 89% entre 5 et 10 ans et 92% au-delà de 10 ans.

Une autre étude, centrée sur la population infantile fréquentant crèches et jardins d'enfants entre février 1996 et août 1997,

indique un taux de protection de 83% (IC 95%: 69-91%) contre la varicelle (toutes formes confondues)¹⁰⁾.

L'une des communautés pilotes en matière de vaccination généralisée contre la varicelle aux USA, le comté de West Philadelphia, rapporte une réduction de 79% de l'incidence de varicelle entre janvier 1995, précédant l'introduction de la vaccination généralisée chez le petit enfant, et décembre 2000¹¹⁾.

Les premières indications commencent à apparaître que la vaccination généralisée de l'enfant contre la varicelle a également un impact sur l'incidence du zona chez les enfants vaccinés. En effet, l'incidence du zona mesurée dans la cohorte vaccinée Northern California Kaiser Permanente susmentionnée est de 9/100'000/an, comparée à une incidence attendue de 34/100'000/an fondée sur les observations faites avant l'introduction de la vaccination généralisée⁹⁾. Tout en reconnaissant les limitations de cette comparaison avec un groupe historique, il est possible de calculer, pour une population vaccinée dans la petite enfance, un risque relatif de zona de 0.23 (IC 95%: 0.10-0.48%). Probablement liée à une diminution du nombre de lésions cutanées, cette réduction du risque de zona a aussi été observée chez les enfants vaccinés dans le cadre d'une leucémie.

Echecs vaccinaux

Comme indiqué plus haut^{9) 10)}, la varicelle est prévenue chez 83-85% des sujets vaccinés et atténuée chez 12% d'entre eux. Les situations de varicelle atténuée sont

couramment désignées «breakthrough diseases» pour les distinguer des échecs vaccinaux complets qui eux représentent 3-5% des cas.

Les facteurs suivants ont été identifiés comme risque d'échec vaccinal (incluant atténuation et échec complet): vaccination avant l'âge de 15 mois, déficience immunitaire chez le sujet vacciné, situations de contagage intrafamilial et charge virale vaccinale insuffisante¹²⁾.

Réactogénicité

Le vaccin contre la varicelle est en règle générale bien toléré. Un érythème et une douleur au site d'injection, consécutifs à l'injection et non au vaccin proprement dit, sont notés dans 15-20% des cas et un bref état fébrile chez environ 15% des sujets. Une éruption varicelliforme est observée chez 4% des sujets vaccinés. Elle consiste en une dizaine de vésicules apparaissant entre 7 et 21 jours après l'injection. Dans cette situation, si plus de 30 lésions vésiculeuses sont présentes, ou si les lésions surviennent dans les 7 jours suivant la vaccination, il s'agit le plus souvent d'une varicelle sauvage intercurrente. Parfois, l'éruption vésiculeuse postvaccinale est limitée à quelques (2-4) lésions vésiculeuses groupées autour du site d'injection¹³⁾.

Les stratégies de vaccination généralisée et leurs conséquences

A priori, deux stratégies de vaccination généralisée sont envisageables. Vacciner les petits enfants, à un âge où la plupart n'ont pas encore été exposés à la vari-

celle, ou vacciner les adolescents pour éviter que des sujets abordent l'âge adulte non immuns alors que la varicelle y est potentiellement plus grave. La vaccination du petit enfant vise l'élimination de la varicelle et, à terme, du zona, alors que la vaccination de l'adolescent cherche uniquement à prévenir la varicelle de l'adulte et ses complications.

Ces deux stratégies ont des conséquences biologiques prévisibles diamétralement opposées: pour la première, suppression de la circulation du virus sauvage (à condition que le taux de couverture vaccinale soit suffisamment élevé) mais aussi suppression de l'entretien de l'immunité que constitue actuellement l'exposition répétée au virus; pour la seconde, maintien de la circulation du virus et entretien de l'immunité de la population. Cet entretien de l'immunité est primordial en ce sens qu'il prévient les réactivations du virus varicella-zoster en latence dans les ganglions postérieurs suite à la varicelle primaire. Il a effectivement été démontré que les adultes ayant des contacts réguliers avec les enfants ont un moindre risque de développer un zona (risque relatif 0.75)¹⁴⁾, observation compatible avec celle du faible risque de zona mesuré chez les pédiatres japonais.

Les incertitudes en cas de vaccination généralisée du petit enfant

En dépit des qualités indéniables mentionnées ci-dessus, quelques incertitudes grèvent encore l'avenir de ce vaccin pour une immunisation généralisée de routine du petit enfant.

- a) Les études démontrant la longévité de l'effet immunogène^{3) 4) 5) 6) 7)} ont été faites dans des populations où la varicelle est encore très prévalente et où le virus sauvage circule en abondance, contribuant probablement massivement à l'entretien de l'immunité.
- b) Bien que les connaissances physiopathologiques du comportement du virus varicella-zoster chez l'homme et les observations préliminaires dans les groupes d'enfants vaccinés⁸⁾ permettent de prédire à terme une diminution du phénomène de zona, la modélisation des conséquences d'une vaccination généralisée du petit enfant indique que, après l'introduction de la vaccination généralisée à un taux de couverture vaccinale suffisant pour interrompre la circulation du virus, une épidémie de zona toucherait plus de 50% de la population âgée de 10 à 44 ans (non vaccinée!) et durerait près de 50 ans¹⁴⁾. Cette épidémie serait engendrée par la disparition des rappels immunitaires périodiques que constitue jusqu'à présent l'exposition répétée de la population au virus sauvage.
- c) Le taux critique de couverture vaccinale (= taux de couverture nécessaire pour supprimer la circulation du virus sauvage) est très élevé (97%)¹⁵⁾ et semble hors de portée de nombreux pays industrialisés, et particulièrement de la Suisse.

La varicelle en Suisse: état des lieux chez l'enfant

Incidence

Non soumise à déclaration obligatoire, la varicelle a fait l'objet d'une surveillance particulière par le système Sentinella durant l'année 1998, dont il ressort qu'environ 60'000 cas se produisent annuellement, l'essentiel (84%) chez les sujets de moins de 15 ans¹⁶⁾. Cette observation est vraisemblablement une sous-estimation que corrigent les études de séroprévalence. Dans un collectif de 1'788 jeunes gens âgés entre 13 et 15 ans et résidant en diverses régions de la Suisse, Heininger & al trouvent une séroprévalence de 96.5% (IC 95%: 95.7–97.4%)¹⁷⁾. Cette observation est confirmée par celle de Aebi et al qui indique une séroprévalence de 96.1% (IC 95%: 93.7–98.5%) chez des enfants entre 12 et 16 ans résidant dans le canton de Berne¹⁸⁾.

Gravité

La gravité de la varicelle ne peut être évaluée en Suisse qu'à travers le recensement des hospitalisations. Le nombre annuel d'hospitalisations pédiatriques en rapport avec la varicelle est estimé entre 70¹⁹⁾ et 77 (extrapolation à 12 mois des données recueillies par Swiss Pediatric Surveillance Unit entre avril et décembre 2000²⁰⁾). La majorité de ces hospitalisations (entre 50²¹⁾ et 58²⁰⁾) sont motivées par la varicelle. Le restant est constitué de varicelle se manifestant en cours d'hospitalisation pour une autre raison. Les hospitalisations motivées par la varicelle sont un peu plus nombreuses chez les enfants immunocompétents (34²⁰⁾) que chez les im-

munodéficients (entre 24²⁰⁾ et 27²¹⁾). Chez les enfants immunocompétents, les complications de varicelle motivant une hospitalisation sont le plus souvent (75%) une cérébellite transitoire et rarement une forme hémorragique ou une surinfection cutanée²²⁾. Les évolutions graves sont extrêmement rares.

La varicelle en Suisse: état des lieux chez l'adulte

L'incidence de la varicelle chez l'adulte est évaluée aux environs de 9'600 cas par année¹⁶⁾. Ce relativement petit nombre de cas génère toutefois autant d'hospitalisations (70¹⁹⁾) que le très grand nombre de varicelles chez l'enfant, permettant de calculer un risque relatif d'hospitalisation 25 fois plus élevé chez l'adulte que chez l'enfant. Si l'on extrapole à l'ensemble de la Suisse les motifs d'hospitalisation en relation avec la varicelle observés dans les services de médecine d'adulte (à l'exclusion du département de gynécologie-obstétrique) du CHUV²³⁾, on obtient les résultats suivants: 7.6 méningites par année, 1.6 encéphalites, 26.6 pneumopathies, 3.8 autres complications, 30.4 hospitalisations sans complications de varicelle. Dans la casuistique du CHUV, la majorité (89%) des hospitalisations d'adultes en relation avec la varicelle concerne des sujets âgés entre 16 et 49 ans²³⁾. Les observations du département de gynécologie-obstétrique du CHUV indiquent, pour le canton de Vaud, une incidence de 0.04% de varicelle en cours de grossesse²⁴⁾. Ce chiffre est en accord avec les observations internationales et permet de prédire pour la Suisse une incidence de 32 cas par

année. Les risques de varicelle en cours de grossesse sont de trois ordres: gravité accrue pour la mère (à titre d'adulte et aggravé par l'état de femme enceinte), syndrome de varicelle congénitale et varicelle périnatale.

Vaccination généralisée contre la varicelle en Suisse?

Cette question recouvre en fait trois interrogations distinctes méritant d'être abordées successivement:

1. Que voulons-nous prévenir en matière de varicelle?
2. Quelle stratégie devons-nous choisir pour atteindre nos buts?
3. Comment allons-nous appliquer pratiquement la stratégie choisie?

Que voulons nous prévenir en matière de varicelle?

Il ressort des observations épidémiologiques ci-dessus que la varicelle de l'adulte en général, et de la femme enceinte en particulier, mérite d'être prévenue en raison de la plus grande gravité dans cette tranche d'âge et des complications fœtales ou néonatales souvent graves et sans traitement adéquat. La prévention de la varicelle chez l'enfant immunodéficient est indispensable en raison de son potentiel d'évolution très maligne.

La prévention de la varicelle «ordinaire» de l'enfant sain n'est pas prioritaire selon les critères de gravité mais pourrait se justifier sur une base socio-économique, comme c'est le cas aux USA, en raison du très grand nombre de sujets concernés (enfants

malades et parents «immobilisés» pour assurer la surveillance de l'enfant). Les complications de la varicelle chez l'enfant sain sont suffisamment rares, et dans l'ensemble suffisamment bénignes chez nous, pour ne pas exiger de prévention à tout prix.

Quelle stratégie devons-nous choisir pour atteindre nos buts?

La stratégie de vaccination généralisée du petit enfant permettrait de prévenir la varicelle et toutes ses complications à tous âges mais engloberait des objectifs qui ne paraissent pas prioritaires chez nous. De plus, les incertitudes liées aux conditions et aux conséquences de la vaccination généralisée du petit enfant (cf plus haut) semblent suffisamment fortes pour ne pas adopter d'emblée cette stratégie.

La stratégie de vaccination généralisée de l'adolescent suffirait à atteindre l'un des objectifs assignés, à savoir la prévention de la varicelle chez l'adulte et la prévention des conséquences fœtales ou néonatales de la varicelle en cours de grossesse. La prévention de la varicelle chez les enfants immunodéficients exige la poursuite de la vaccination sélective des sujets appartenant à cette catégorie.

En conclusion, la vaccination généralisée des adolescents et (la poursuite de) la vaccination sélective constituent la stratégie la mieux à même d'atteindre les objectifs fixés.

Comment allons-nous appliquer pratiquement la stratégie choisie?

Comme mentionné plus haut, la vaccination exige deux doses de vaccin chez les

sujets de 13 ans ou plus. Il est donc préférable de cibler les préadolescents (10–12 ans), qui ne requièrent qu'une seule dose. Ceci est parfaitement possible car les études de séroprévalence indiquent que le pourcentage de sujets séropositifs atteint son maximum (> 96%) à l'âge de 10 ans et reste constant durant plusieurs années au-delà de cet âge¹⁸⁾.

De plus, même s'il s'agit par principe d'une vaccination généralisée, il n'est évidemment pas question de vacciner systématiquement tous les préadolescents suisses sachant qu'au moins 96% d'entre eux auraient eu la varicelle avant d'être vaccinés^{17) 18)}. Le problème est donc d'identifier les préadolescents appartenant aux 4% de sujets n'ayant pas eu la varicelle avant l'âge de 10 ans!

Trois approches sont envisageables dans ce contexte, qui sont détaillées ci-après et résumées dans le *tableau 1*. Les chiffres indiqués font référence à une cohorte annuelle de 80'000 préadolescents (correspondant au nombre annuel de naissances en Suisse).

- a) **Contrôle sérologique systématique des préadolescents et vaccination des sujets séronégatifs (variante «sérologie seule»)**. Cette méthode a le mérite de ne proposer la vaccination qu'aux sujets qui en ont effectivement besoin (3'200) mais exigerait un très grand nombre de prises de sang et examens sérologiques (80'000) avec les dépenses, les problèmes logistiques et les occasions d'erreur que ceci comporte.
- b) **Anamnèse systématique (auprès des mères!) et vaccination des préadolescents sans anamnèse précise de varicelle (variante «anamnèse seule»)**. Sachant que, en Suisse, 14% des anamnèses chez les sujets entre 9 et 18 ans sont négatives ou incertaines pour la varicelle²⁵⁾, cette approche reviendrait à vacciner 11'200 sujets. La probabilité qu'une anamnèse positive soit fautive est de 2% et celle qu'une anamnèse négative ou incertaine soit fautive est de 74%²⁵⁾, de sorte que cette méthode aboutirait à 1'400 occasions manquées et 8'300 vaccinations superflues. Bien qu'elle combine

gaspillage et occasions manquées, cette approche a le grand mérite d'être simple et, pour cette raison, été retenue par l'Allemagne qui l'applique depuis quelques mois.

- c) **Anamnèse systématique (auprès des mères!), vérification sérologique chez les sujets avec anamnèse négative ou incertaine, puis vaccination des préadolescents trouvés effectivement séronégatifs (variante «anamnèse et sérologie»)**. La probabilité qu'une anamnèse négative ou incertaine corresponde à la réalité sérologique étant de 26%²⁵⁾, cette approche reviendrait à vacciner 2'900 préadolescents. Cette variante est plus précise que la précédente, car sans gaspillage, mais ignorerait aussi les anamnèses faussement positives et générerait également 1'400 vaccinations manquées annuellement. De plus, elle est assez complexe puisqu'elle fait intervenir plusieurs niveaux de décision. Par contre, puisque seules les vaccinations démontrées nécessaires seraient proposées, elle serait probablement bien perçue par les parents soucieux de limiter le nombre de vaccinations.

Tableau 1: nombre d'interventions selon la méthode utilisée pour identifier les candidats à la vaccination

	Nombre de vaccinations			Nombre de tests	
	Effectuées	Superflues	Manquées	Effectués	Superflus
Sérologie seule	3'200	–	–	80'000	76'800
Anamnèse seule	11'200	8'300	1'400	–	–
Anamnèse & sérologie	2'900	–	1'400	11'200	–

Le nombre des interventions associées à chacune de ces variantes est résumé dans le *tableau 1*. À l'évidence, ces trois approches diffèrent par leur simplicité d'application ou par leur précision dans l'identification des candidats. Il ressort que la première approche («sérologie seule») serait la plus précise des trois car elle

vaccine tous les préadolescents qui en ont vraiment besoin et seulement les préadolescents qui en ont vraiment besoin. En revanche, elle impliquerait la logistique la plus complexe.

Plus simple, la deuxième variante («anamnèse seule») atteindrait son objectif en vaccinant 98% de la population préadolescente non encore immune. En revanche, chaque année, un contingent de 1 400 jeunes gens aborderait l'âge adulte non immuns. La troisième approche («anamnèse et sérologie») est intermédiaire sur le plan de la complexité logistique et de la précision. Elle atteindrait son objectif d'immunisation de la population préadolescente aussi bien, mais pas mieux, que la deuxième variante.

En l'état actuel des travaux, la variante la plus adéquate pour la Suisse n'est pas encore déterminée. Il faudra notamment prendre en compte l'aspect financier, et les études sont en cours pour évaluer et comparer les frais engendrés par ces différentes approches. Il faudra également mesurer le degré d'acceptation des médecins praticiens, pédiatres et généralistes, envers ces diverses variantes. Il peut être intéressant de relever à ce propos que le médecin traitant, avec sa connaissance de l'anamnèse personnelle et familiale, est le mieux placé pour «corriger» les effets d'une anamnèse faussement positive et diminuer ainsi le nombre d'occasions manquées.

Références

- Centers for Disease Control. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996; 45: 1-36.

- Archives Glaxo SmithKline.
- Zerboni L & al. J Infect Dis 1998; 177: 1701-4.
- Johnson CE & al. Pediatr Res 1992; 31: 165A (Abst 977).
- Clements DA. Infect Clin North Am 1996; 10: 617-29.
- Ozaki T & al. Vaccine 2000; 18: 2375-80.
- Asano Y & al. Pediatrics 1994; 94: 524-6.
- Black S & al. ESPID 2002; abst.
- Vaquez M & al. N Eng J Med 2001; 344: 955-60.
- Clements DA & al. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 1047-50.
- Sweward JF & al. Eng J Med 2002; 287: 606-11.
- Lim YJ & al. Arch Dis Child 1998; 79: 478-80.
- Weibel R & al. N Eng J Med 1984; 310: 1409-15.
- Brisson M & al. Vaccine 2002; 20: 2500-7.
- Halloran ME. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 631-56.
- Zwahlen M & al. In Rapport Sentinella 1998. OFSP 1999.
- Heininger U & al. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 775-8.
- Aebi C & al. Vaccine 2001; 19: 3097-103.
- Statistiques VESKA/H+ 1993-1996.
- Heininger U & al. Bull OFSP 2001; N° 36: 656.
- Extrapolation à la Suisse de la casuistique du CHUV-HEL 1999-2000.
- Statistiques CHUV-HEL 1999-2000.
- Statistiques CHUV 1991-2001.
- Dr Y. Vial, communication personnelle.
- Baer G & al. ICAAC 2001; abst G-1549.

B. Vaudaux, Lausanne

Claire-Anne Siegrist, Genève

Adresses des auteurs:

Dr B. Vaudaux
Av. de la Gare 7
1003 Lausanne
e-mail: bernard.vaudaux@bluewin.ch

Prof. Dr Claire-Anne Siegrist
Centre de Vaccinologie
Centre Médical Universitaire
1, rue Michel Servet
1206 Genève
e-mail: claire-anne.siegrist@medicine.unige.ch