

# Quelle place pour le vaccin varicelle chez l'enfant et chez l'adulte ?

Emmanuel Grimprel

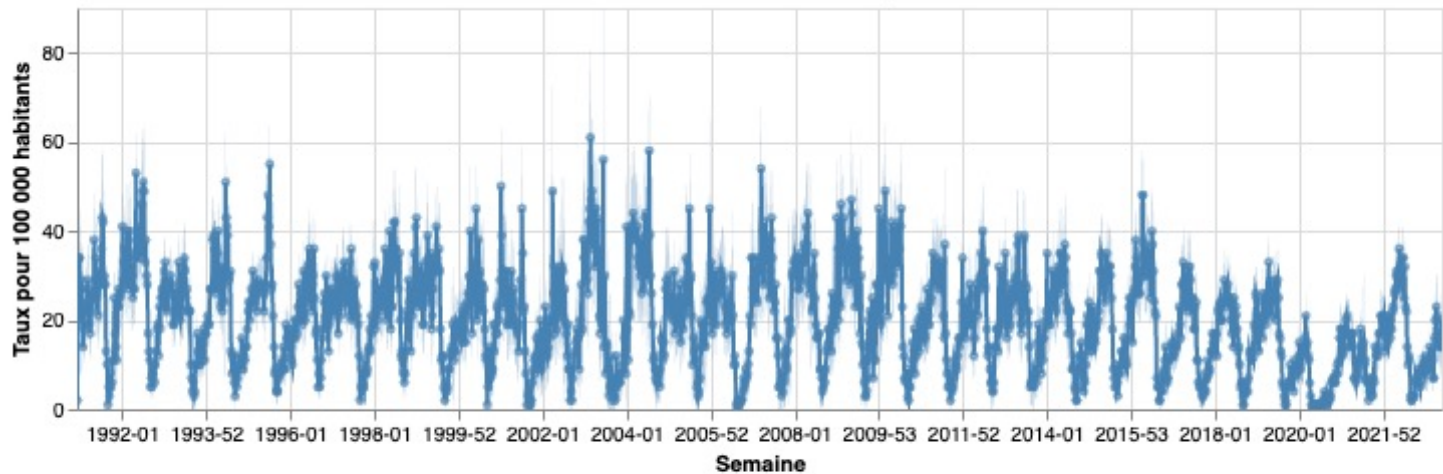


**Pr. Emmanuel Grimpel**  
**Sorbonne Université, France**  
**CHU Armand-Trousseau, APHP, Paris, France**

- Liens d'intérêt potentiels déclarés : aucun
- Déclaration Publique d'Intérêts (DPI) consultable sur :  
<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>
- Membre de la Commission Technique des Vaccinations (HAS)

# Données réseau sentinelles : France

Evolution du taux d'incidence de l'indicateur Varicelle en France métropolitaine



<https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=table&maladie=7>

# Q1. Selon vous, la varicelle en France:

- Est responsable de + de 3000 hospitalisations / an
- Est responsable de 5 à 10 décès / an
- Se complique plus souvent chez l'adulte
- Est plus souvent létale chez le nourrisson
- Est responsable de complications respiratoires principalement chez l'adulte

Question

# Epidémiologie de la varicelle in France

- **700 000 cas / an - incidence 1000 / 100,000 pers.**
  - 95% < 20 ans - moyenne 4 ans
  - 3-4% complications
- **3000 - 3500 hospitalisations / an**
  - 2000 hospitalisations pédiatriques
- **15 - 25 décès / an – moyenne 18**
  - 60 % des décès > 15 ans

Sévérité et mortalité :  
majoritairement chez  
le sujet sain

- D. Lévy-Bruhl, InVS
- Sentiweb
- Boelle et al 2002

# Hospitalisations et décès par varicelle en France

Modélisation d'incidence et de prévalence en fonction de l'âge

Tranche d'âge	Incidence / 100.000 individus	Taux d'hospitalisation / 100.000 individus	Taux d'hospitalisation/ 100.000 cas	Mortalité/ Million de cas
< 1 an	4.973	172	3467	57
1-4 ans	12.124	28	235	7
25-34 ans	344	4,9	1438	104
> 65 ans	10	0,8	8154	5345

Sources initiales :

données réseau sentinelle morbidité (1991-1998)

données INSERM SC8 mortalité (1990-1997)

données hospitalisation: RSS /PMSI (1997-1999)

# Complications de la varicelle (sujet sain)

## ■ Surinfections

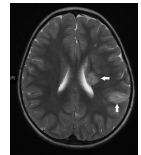
- Majoritaires chez l'enfant (50% des hospitalisations), < 5 ans
- Sévères (étude Française 2004, 5/6 décès = choc infectieux)

## ■ Neurologiques

- Cérébellite : 1/4000 enfant, bénignes
- Encéphalite : 1-4/10.000, adultes,
- AVC : 1/6500 à 1/15 000 cas /enfant + adulte, graves avec séquelles

## ■ Respiratoires

- Pneumonie : adulte x 25 / enfant
- Facteurs de risque : tabac, grossesse, inoculum
- Sévérité réduite avec aciclovir



Grimprel E et al. Clin Microbiol Infect. 2007 ;13 : 546-9  
Van der Maas NAT et al. Vaccine 2009 Mar 18;27(13):1970-3  
Science M et al. J Ped 2014 65(4) 779-785  
Driesen Y et al. Pediatr Infect Dis J 2015;34:1256–1259  
Mohsen AH et al. Eur Respir J 2003; 21- 886–891

# Varicelle chez l'immunodéprimé



## ■ Leucémie aiguë

- Atteinte viscérale disséminée : 30 %
- Taux de mortalité : 10-20 % (en absence de traitement antiviral)

## ■ Infection VIH

- Risque moindre
- Risque augmenté de zona

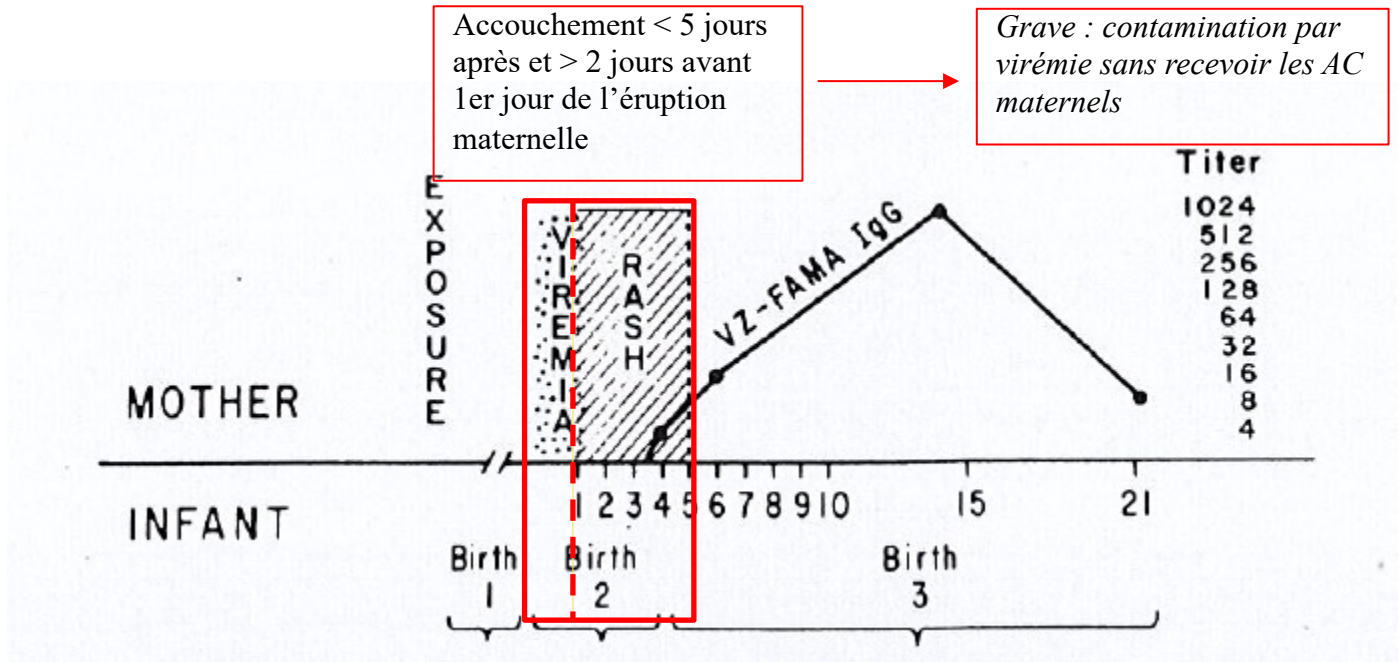
1. Feldman S et al, Pediatrics 1987, 80, 465-72
2. Derryck A et al, PIDJ 1998, 17, 931-33



# Varicelle chez la femme enceinte

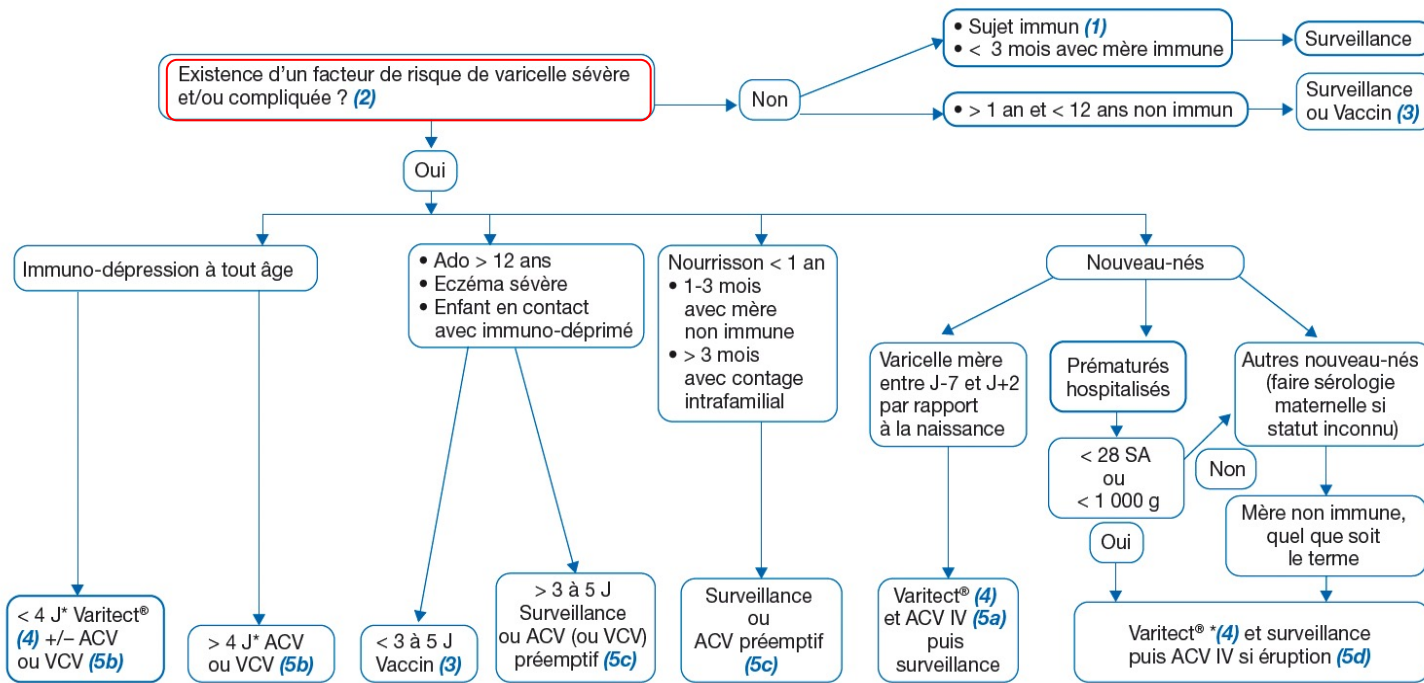
- **Risque majoré de complication pulmonaire (terme et tabac)**
- **Risque majoré du fait de l'âge (adulte)**
- **Risque de varicelle périnatale**
  - Post-natale (mère non immune)
  - Congénitale/néonatale (trans-placentaire) :
    - Syndrome de varicelle congénitale (< 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse)
    - Varicelle néonatale sévère (éruption mère = -2/+5 accouchement)

# Varicelle congénitale sévère : virémie maternelle sans passage trans-placentaire des anticorps



Gershon AA. Chickenpox and zoster. In Remington JS, Klein JO eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 4th edn. WB Saunders Co., Philadelphia, 1995; 566-91.

# Pas à Pas 2020 : contage varicelleux chez l'enfant



\* de préférence avant 4 jours, mais possible jusqu'à 10 jours

ACV : aciclovir  
VCV : valaciclovir

<https://pap-pediatrie.fr/immuno-infectio-parasito/contage-varicelleux-chez-lenfant>

# Varicelle du jeune nourrisson (avant 1 an)

- Mortalité x 4 par rapport aux autres tranches d'âge
- 8/100.000<sup>1</sup> vs. 2/100.000<sup>2</sup>
- Sévérité accrue (50% d'éléments en plus) pour les cas secondaires après contagage intra-familial, quel que soit l'âge<sup>3</sup>

1. Preblud SR. et al Pediatr Infect Dis J 1985
2. Preblud SR. et al Pediatr Infect Dis J 1984
3. Ross AH. N Engl J Med 1962; 267: 369-76.

# Les vaccins varicelle

**Table 1. Licensed varicella vaccines**

Strain of vaccine	Manufacturer	Trade name	PFU/dose
Varicella			
Oka/Merck MRC-5	Merck & Co. Inc., (United States)	Varivax	≥1,350
Oka	GlaxoSmithKline (Belgium)	Varilrix	≥2,000
Oka/Biken	Sanofi Pasteur (France)	Okavax	≥1,000
MAV/06	Green Cross (South Korea)	SuduVax	≥1,400
MAV/06 MRC-5	Green Cross (South Korea)	BARTCELA	≥3,800
Oka	ChangChun Keygen Biological Products co., Ltd. (China)	Vari-L	≥2,000
Oka/SK MRC-5	SK Bioscience (South Korea)	SKYvaricella	≥2,400
Measles, mumps, rubella, varicella			
Oka	Merck & Co. Inc. (United States)	ProQuad	-
Oka	GSK (Belgium)	Priorix-Tetra	-

PFU, plaque-forming units.

Lee YH et al. Clin Exp Pediatr 2022 ; 65 : 555-62

<https://www.e-cep.org/upload/pdf/cep-2021-01564.pdf>

# Les vaccins varicelle

**Table 1. Licensed varicella vaccines**

Strain of vaccine	Manufacturer	Trade name	PFU/dose
Varicella			
Oka/Merck MRC-5	Merck & Co. Inc., (United States)	Varivax	≥1,350
Oka	GlaxoSmithKline (Belgium)	Varilrix	≥2,000
Oka/Biken	Sanofi Pasteur (France)	Okavax	≥1,000
MAV/06	Green Cross (South Korea)	SuduVax	≥1,400
MAV/06 MRC-5	Green Cross (South Korea)	BARTCELA	≥3,800
Oka	ChangChun Keygen Biological Products co., Ltd. (China)	Vari-L	≥2,000
Oka/SK MRC-5	SK Bioscience (South Korea)	SKYvaricella	≥2,400
Measles, mumps, rubella, varicella			
Oka	Merck & Co. Inc. (United States)	ProQuad	-
Oka	GSK (Belgium)	Priorix-Tetra	-

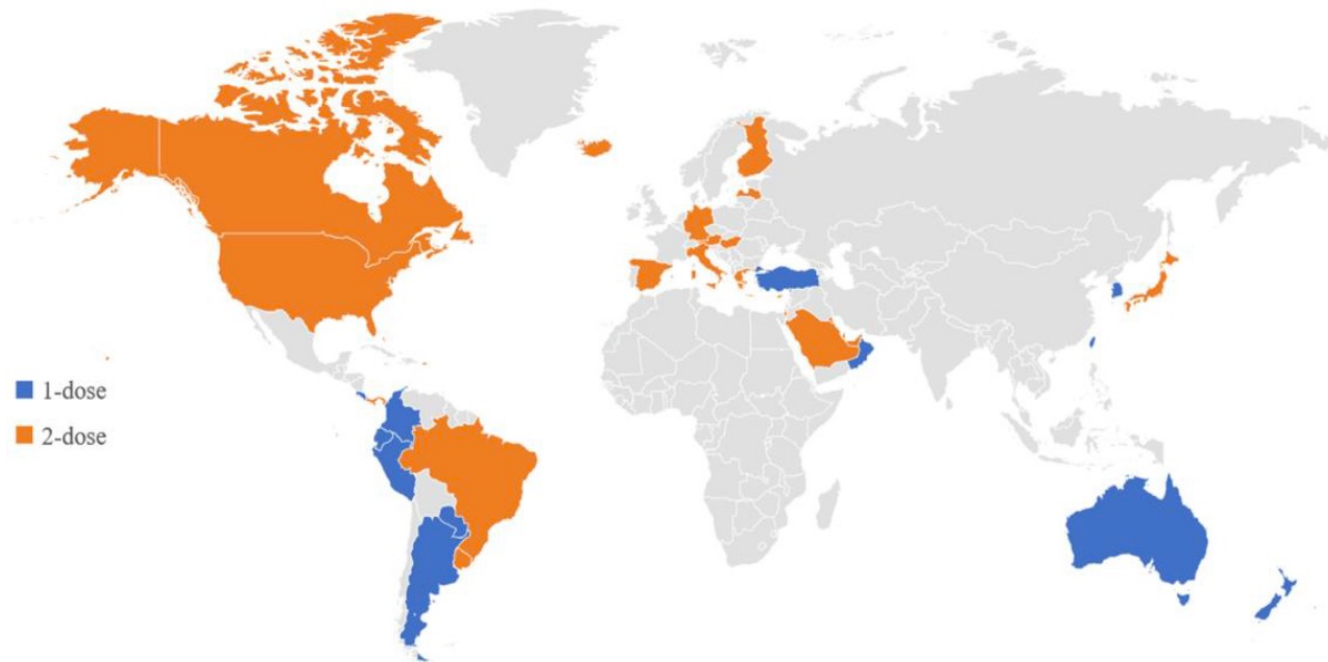
PFU, plaque-forming units.

Lee YH et al. Clin Exp Pediatr 2022 ; 65 : 555-62

<https://www.e-cep.org/upload/pdf/cep-2021-01564.pdf>

# Politiques vaccinales varicelle dans le monde

- 44 pays en 2021
- Suisse en 2022



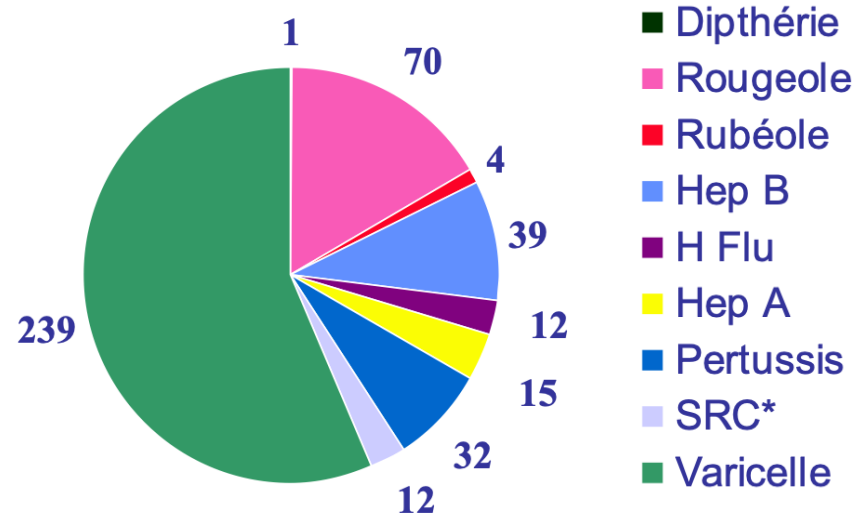
Lee YH et al. Clin Exp Pediatr 2022 ; 65 : 555-62

<https://www.e-cep.org/upload/pdf/cep-2021-01564.pdf>

# Varicelle aux États-Unis : 1990 - 1994

- Nombre d'habitants
  - $\cong$  325 millions
- Nombre cas de varicelle / an
  - = 4 millions
- Nombre d'hospitalisations / an
  - = 11 à 13 000
- Nombre de décès / an
  - = 100 – 150
- Varicelles congénitales / an
  - = 44

- Nombre de décès < 20 ans
- Maladies à prévention vaccinale



\* Syndrome de rubéole congénitale

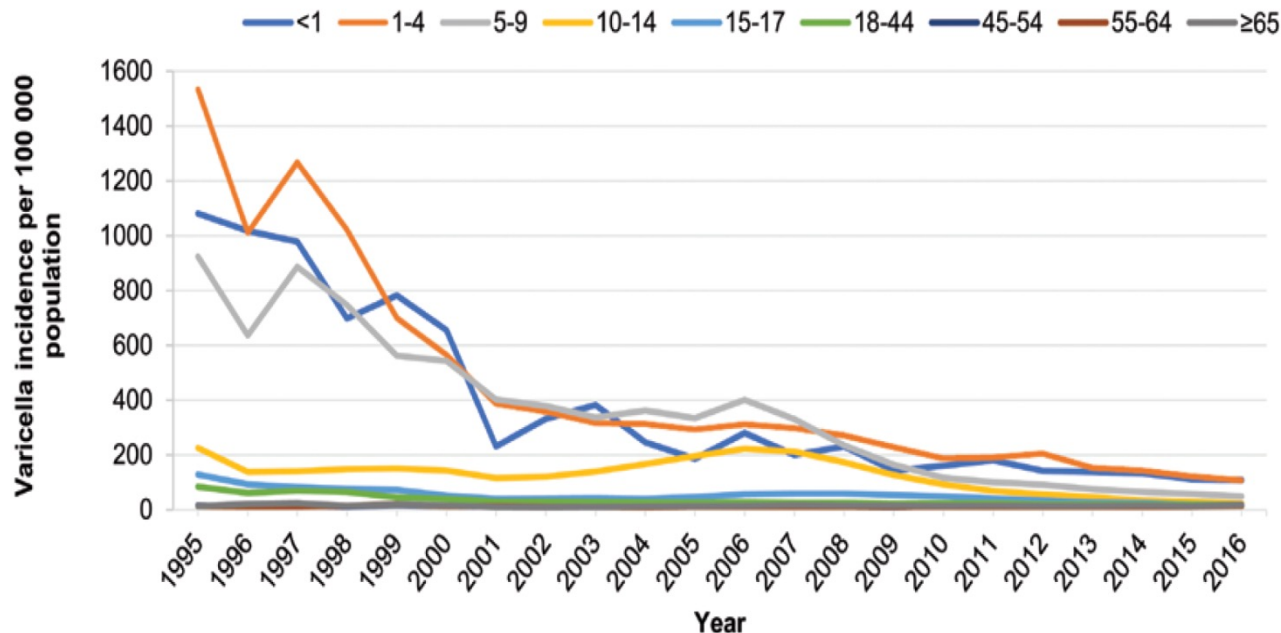


# Evolution de l'incidence de la Varicelle aux États-Unis : 1995-2016

Vaccination varicelle de l'enfant

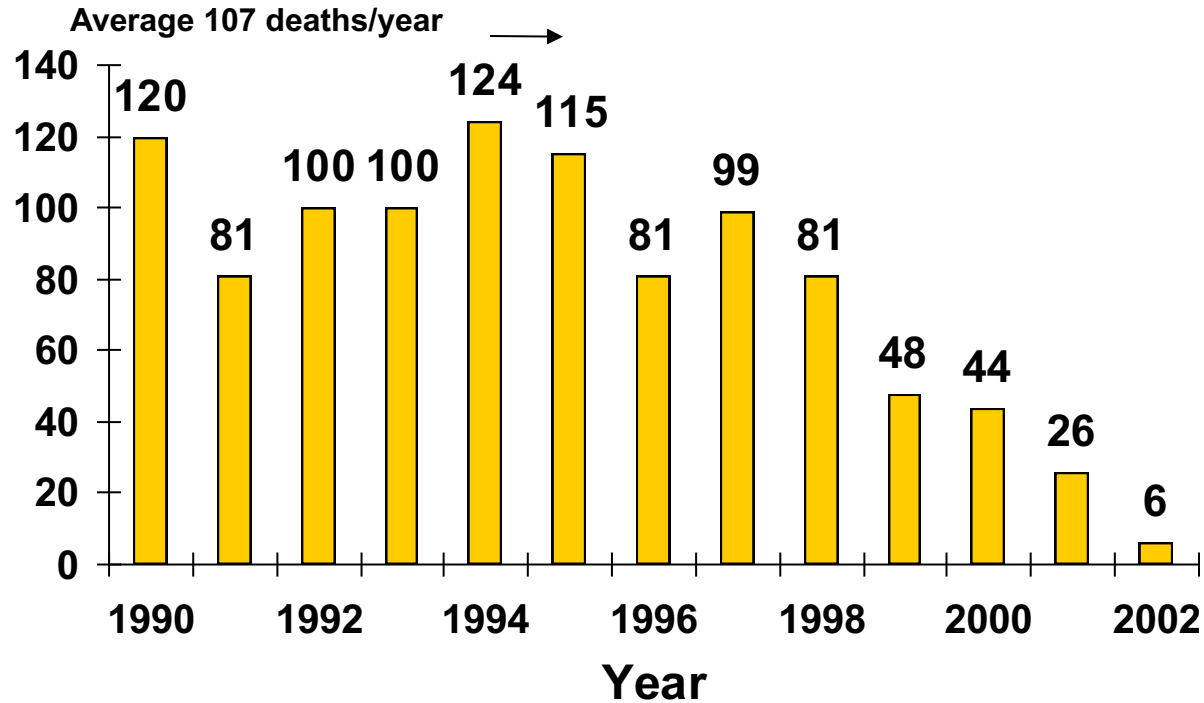
1996 : 1 dose

2007 : 2 doses



Age (an)	Californie % de ↓	Pennsylvanie % de ↓
< 1	-97	-92
1-4	-98	-97
5-9	-99	-99
10-14	-92	-99
15-19	-85	-92
> 20	-93	-81

# Mortalité par varicelle: États-Unis, 1990-2001



## Q2. La vaccination varicelle chez l'enfant

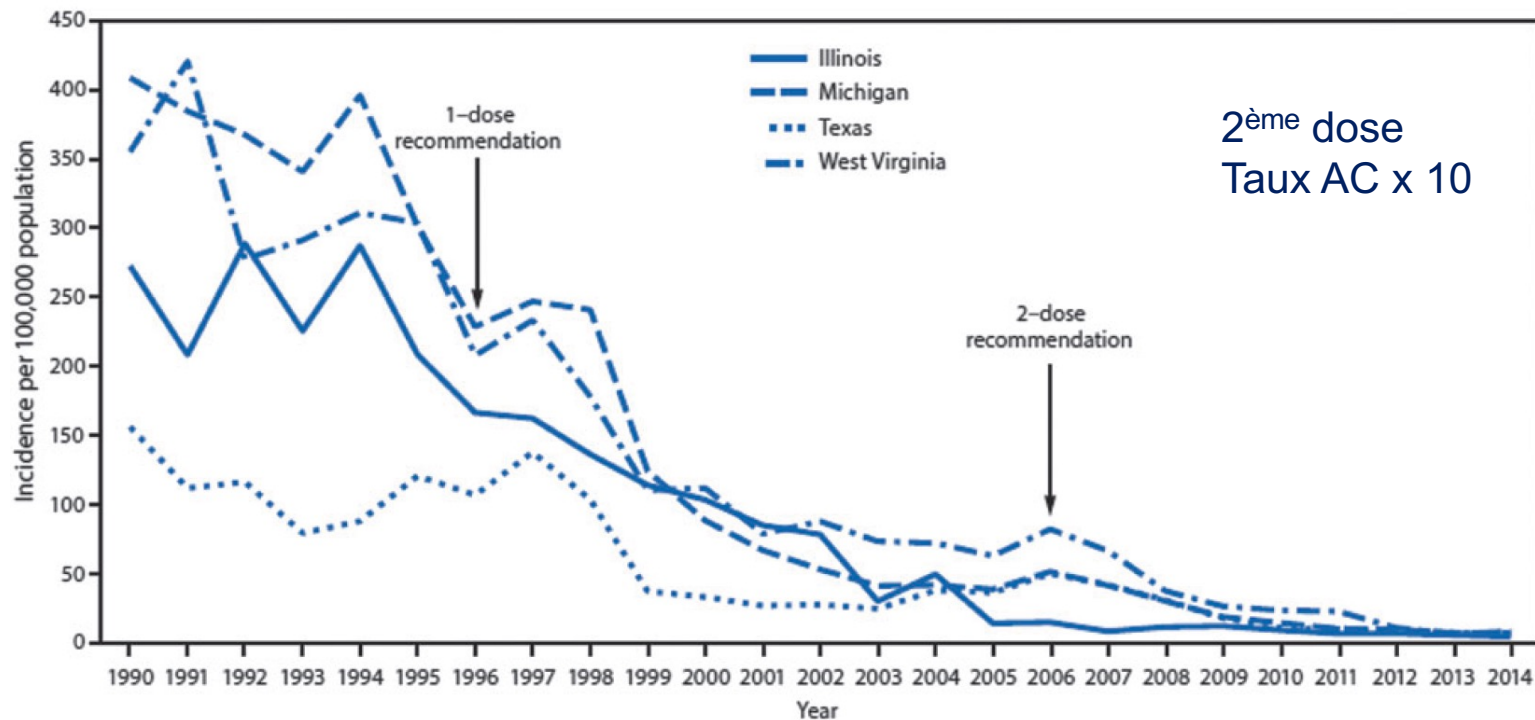
- Risque d'augmenter la fréquence du zona chez l'adulte
- Risque d'augmenter la fréquence du zona chez l'enfant
- Risque d'entraîner un vieillissement de la maladie
- Nécessite 2 doses

Question

# Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis

- **Efficacité après 1 dose**
  - Toutes les formes de varicelle : 81% [78-84%]
  - Formes modérées/sévères : 98% [97%–99%]
- **Efficacité après 2 doses**
  - Toutes les formes de varicelle 92% [88%–95%]
- **1 ou 2 doses**
  - 100% efficacité / formes graves

# Impact de la vaccination varicelle aux Etats-Unis



2<sup>ème</sup> dose  
Taux AC x 10

\* Varicella incidence declined 97.4% overall from 1993–1995 to 2013–2014 (range = 92.9%–97.9%) in the four states (Illinois, Michigan, Texas, and West Virginia) that have reported varicella cases to CDC every year since before implementation of the varicella vaccination program.

# La question du zona

- Le virus VZV est « dormant » après guérison de la varicelle, « contrôlé » par notre système immunitaire grâce aux stimulations:
  - Endogènes (réactivation du VZV)
  - Exogènes (contacts avec d'autres personnes atteintes de varicelle)
- Si cette théorie est correcte, **en réduisant la circulation du virus**, la vaccination contre la varicelle pourrait **réduire les stimulations exogènes et donc augmenter le risque de zona**
- Ceci a incité de nombreuses autorités de santé en Europe et ailleurs à **se méfier** de l'introduction de la vaccination contre la varicelle

# Stratégie vaccinale en France

- **2004 CSHPF : ciblée sujets à risque non immuns**
  - Adultes réceptifs, PDS, et petite enfance, et post-exposition
  - Contact ID (tout âge)
  - Enfants candidats greffe organe
- **2007 HCSP**
  - Extension adolescents > 12 ans réceptifs
  - Précision : femmes en âge de procréer (test grossesse -) et suite 1<sup>ère</sup> grossesse



ELSEVIER

Vaccine 20 (2002) 2500–2507

---

---

Vaccine

---

---

[www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)

# Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox

M. Brisson<sup>a,b,\*</sup>, N.J. Gay<sup>a</sup>, W.J. Edmunds<sup>a,b</sup>, N.J. Andrews<sup>a</sup>

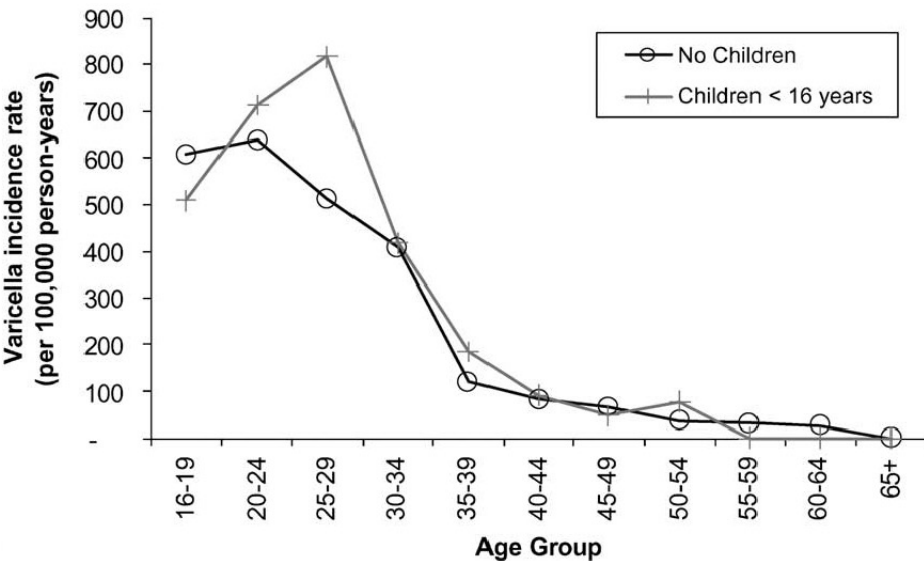
<sup>a</sup> *Immunisation Division, PHLS Communicable Disease Surveillance Centre, 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, UK*

<sup>b</sup> *Department of Economics, City University, London EC1V 3HD, UK*

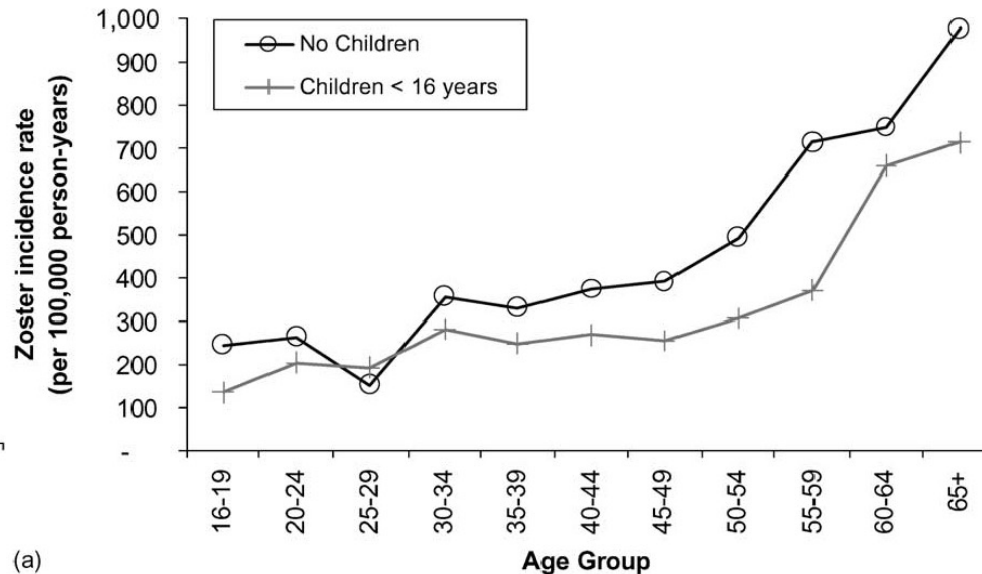
Received 22 October 2001; received in revised form 8 March 2002; accepted 11 March 2002



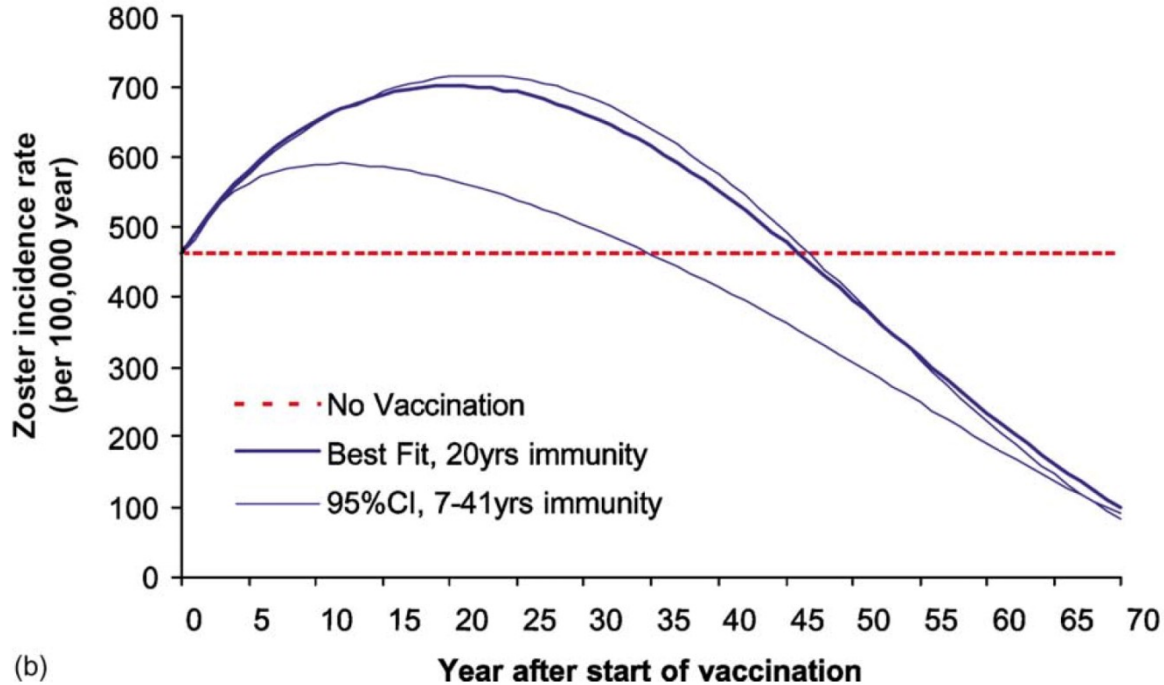
# Incidence de la Varicelle et du Zona chez l'adulte selon la présence d'enfants au domicile



(a)



# Pic de Zona attendu 20 ans plus tard



# Conclusion de l'étude de modélisation

Eliminating varicella in a country of the size of the US (280 million), would prevent approximately 186 millions cases of varicella and 5000 deaths over 50 years.

However, our model predicts that, eliminating varicella transmission could generate an extra 21 million cases of zoster resulting in 5000 deaths.

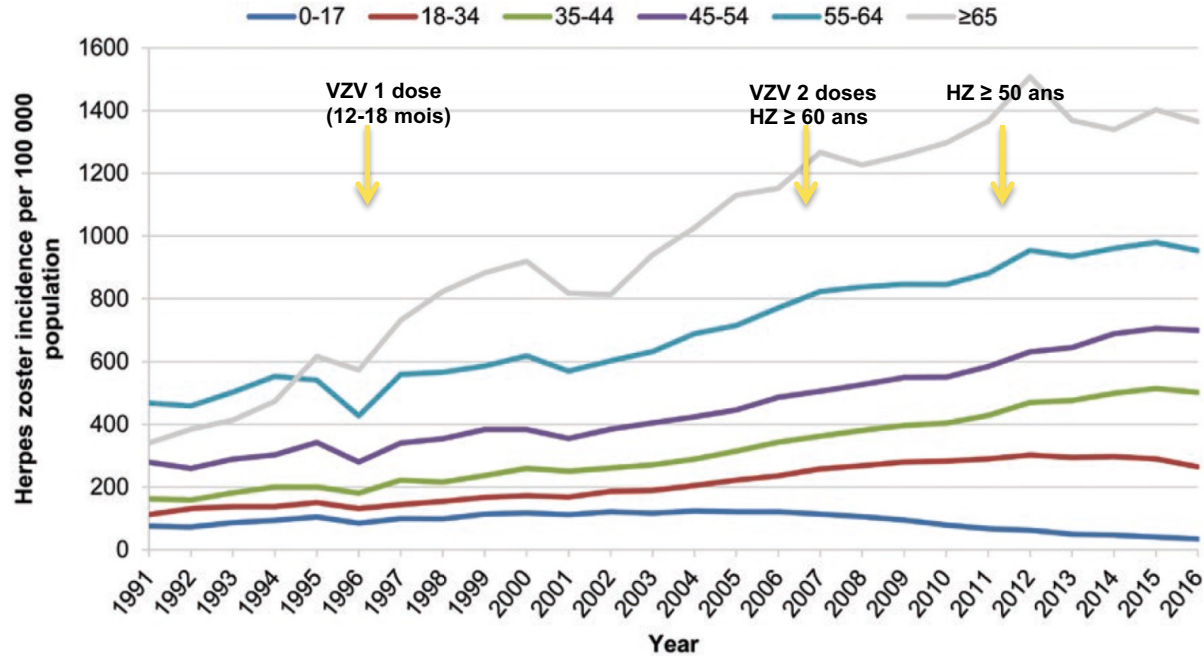
**« Mass varicella vaccination is expected to cause a major epidemic of HZ, affecting more than 50% of those aged 10-44 years at the introduction of vaccination ».**

# Evolution de l'incidence du zona aux états-unis : 1991-2016

Vaccination varicelle de l'enfant

1996 : 1 dose

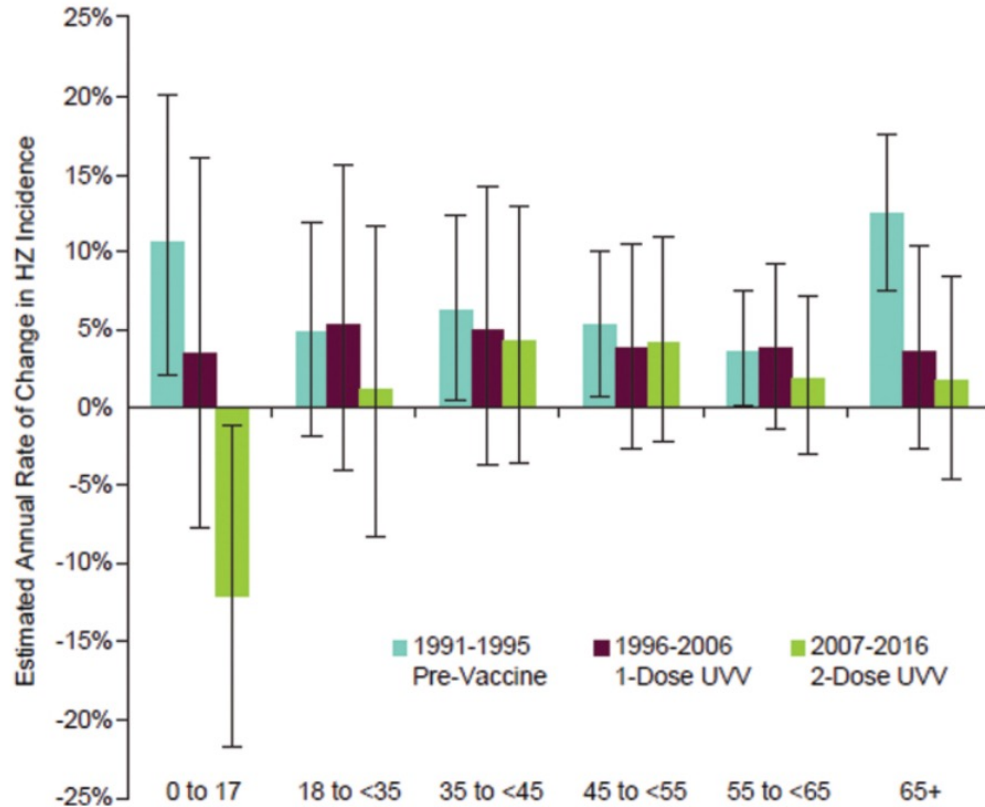
2007 : 2 doses



# Augmentation séculaire de l'incidence du Zona

- **A commencé au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle**
  - Bien avant le développement ou l'utilisation du vaccin contre la varicelle
- **Probablement multifactorielle**
  - Identification accrue de la maladie (confirmation)
  - Augmentation du nombre et de la proportion de personnes âgées et immunodéprimées dans de nombreux pays
  - Augmentation des niveaux de stress (réactivation du VZV)

# Impact of 20 Years of Varicella Vaccination on the Epidemiology of Herpes Zoster in the United States: An Interrupted Time Series Analysis



Wolfson L. Open Forum Infect Dis. 2018

## Q3. La vaccination combinée RORV comparée à la vaccination simultanée ROR + V :

- Donne plus de réactions fébriles
- Donne plus de convulsions fébriles
- Est plus douloureuse
- Est moins immunogène
- Est moins efficace sur la varicelle

Question

# Tolérance des vaccins MMRV

Symptoms		MMRV vs. MMR+V					MMRV vs. MMR				
		MMRV group	MMR+V group	Pooled RR (95%CI)	I <sup>2</sup> (%)	No. of studies	MMRV group	MMR group	Pooled RR (95%CI)	I <sup>2</sup> (%)	No. of studies
<b>Local solicited symptoms(days 0-3)</b>											
Pain	Any	9.36%(443/4731)	8.67%(163/1879)	1.06(0.89-1.26)	0	8	11.81%(398/3371)	9.54%(226/2369)	1.12(0.95-1.32)	0	6
	Grade 3	0.08%(4/4731)	0.05%(1/1879)	0.95(0.14-6.20)	0	8	0.12%(4/3371)	0.13%(3/2369)	0.94(0.21-4.13)	0	6
Redness	Any	21.58%(1021/4731)	19.16%(360/1879)	1.06(0.95-1.18)	23	8	18.45%(622/3371)	16.21%(384/2369)	1.08(0.96-1.22)	24	6
	Grade 3	0.27%(13/4731)	0.27%(5/1879)	1.04(0.43-2.55)	0	8	0.44%(15/3371)	0.34%(8/2369)	1.18(0.50-2.79)	0	6
Swelling	Any	7.21%(341/4731)	6.23%(117/1879)	1.12(0.91-1.38)	0	8	5.87%(198/3371)	4.60%(109/2369)	1.22(0.96-1.55)	0	6
	Grade 3	0.19%(9/4731)	0.21%(4/1879)	0.73(0.27-2.00)	0	8	0.12%(4/3371)	0%(0/2369)	5.89(0.72-48.16)	0	6
<b>Solicited general symptoms(days 0-42)</b>											
Fever (days 0-14)	≥38.0°C(rectal)	59.81%(1878/3140)	42.65%(633/1484)	1.37(1.21-1.54)	59	6	58.63%(1876/3200)	43.44%(917/2111)	1.33(1.26-1.41)	0	5
	>39.5°C(rectal)	10.45%(328/3140)	7.01%(104/1484)	1.44(1.16-1.78)	0	6	11.34%(363/3200)	7.15%(151/2111)	1.60(1.33-1.92)	19	5
Related		30.04%(313/1042)	25.19%(100/397)	1.07(0.89-1.29)	0	2	40.23%(461/1146)	27.99%(346/1236)	1.46(1.30-1.64)	0	2



# Risque de crise fébrile après MMRV vs. MMR+V

- Risque naturel (< 5 ans) <sup>1</sup> 2-4%
- Risque après rougeole 2%
- Risque après MMRV (dose 1)<sup>2</sup> 0,62-0,96%
- Risque + élevé si terrain (ATCD CF)<sup>3</sup>
- Risk-ratio selon le vaccin<sup>4</sup>

	J7-J10	J0-J42
• Proquad	2.01 [1.70 , 2.38]	1.30 [1.17 , 1.44]
• Priorix Tetra	1.69 [0.93 , 3.07]	1.95 [0.85 , 4.48]

1 Gavriellov-Yusim N, et al. Vaccine 2014; 32- 4954–9

2 Ma SJ, et al. Medicine 2015 ; 94(44):e1721

3 Gvozdenovic E, et al. Vaccine 2018; 36- 5803–6

4 Di Pietrantonj C, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021

# Autres questions de tolérance

- **Éruptions post-vaccinales**
  - 1% (à 5%), limitées et bénignes
- **Transmission à l'entourage du virus vaccinal**
  - Immunodéprimé vacciné : 15%
  - Rare par ailleurs
- **Femme enceinte (vaccination accidentelle)**
  - Aucun cas de varicelle congénitale rapporté
- **Allaitement**
  - Pas de risque

Floret Thérapie 2005 Mai-Juin; 60 (3)- 275-282

# Q4. La vaccination post-exposition est recommandée chez :

- Le nourrisson à risque de plus de 9 mois
- L'adolescent non immun
- L'adulte non immun
- La femme enceinte non immune
- La femme non immune en post-partum

Question

# Vaccination en post-exposition

- La vaccination est recommandée dans les 3 jours suivant un contact avec un cas de varicelle ou de zona pour toute personne immunocompétente de plus de 12 ans (à l'exclusion des femmes enceintes), sans antécédents de varicelle et de vaccination contre la varicelle. *Calendrier vaccinal 2023*
- Deux vaccins sont disponibles (Varilrix® : 2 doses espacées de 4 à 8 semaines et Varivax® : 2 doses espacées de 6 à 10 semaines).
- Ces vaccins vivants atténués peuvent être administrés à partir de l'âge de 1 an (AMM) ce qui rend possible la vaccination post-exposition dès cet âge en alternative avec une surveillance simple. *Pas à Pas en pédiatrie 2022*

<https://www.gouvernement.fr/actualite/calendrier-et-recommandations-vaccinales-2023>  
<https://pap-pediatrie.fr/immuno-infectio-parasito/contage-varicelleux-chez-lenfant>

# Questions ?