

AVIS DE LA COMMISSION

30 juin 2004

VARIVAX, poudre et solvant pour suspension injectable
vaccin varicelleux vivant poudre en flacon et solvant en seringue préremplie sans aiguille B/1

Laboratoires AVENTIS PASTEUR MSD SNC

Virus de la varicelle* (virus vivant atténué souche Oka/Merck) $\geq 1\ 350$ UFP après reconstitution (unité formant plages)

* produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)

Date de l'AMM : 26 décembre 2003

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Virus de la varicelle* (virus vivant atténué souche Oka/Merck) $\geq 1\ 350$ UFP après reconstitution (unité formant plages)

* produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)

1.2. Originalité

VARIVAX, de même que VARILRIX, est le premier vaccin pour la prévention de la varicelle recommandé par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France à des populations délimitées chez l'adulte et à des enfants candidats à une greffe solide.

1.3. Indications

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

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

VARIVAX doit être utilisé selon les recommandations officielles applicables.

1.4. Posologie

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

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

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

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

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

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique

07 : Vaccins

B : Vaccins viraux

K : Vaccins contre la varicelle

01 : Varicelle, virus vivant atténué

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique et médicaments à même visée thérapeutique

Médicament de comparaison

Aucun vaccin pour la prévention de la varicelle n'est actuellement remboursable et/ou agréé à l'usage des collectivités au titre de l'AMM.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Immunogénicité

Entre 1982 et 1999 : 38 essais de phase II à phase IV ont été réalisés avec différentes formulations de vaccins (dont une formulation réfrigérée et la formulation thermostable de VARIVAX).

Une seule étude a été réalisée avec la formulation thermostable de VARIVAX dont le titre antigénique est $\geq 1\ 350$ UFP.

Sujets inclus dans les études :

- 15 616 enfants sains (dont 10 743 enfants ayant reçu le vaccin varicelle seul, et 4 873 le vaccin associé à d'autres vaccins pédiatriques),
- 1648 adolescents et adultes sains .

L'étude réalisée avec le vaccin VARIVAX thermostable actuel, a inclus 635 enfants, ayant reçu simultanément une dose de ROR VAX.

Critères de jugement :

- Moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT)
- Taux de séroconversion (SC) = Anticorps $\geq 0,6$ U gpELISA
- Titre d'anticorps ≥ 5 unités gp ELISA (gp ELISA : test pour détection des anticorps dirigés contre les glycoprotéines) 6 semaines après vaccination corrélé à la protection clinique (il n'est pas démontré qu'un titre d'anticorps $\geq 0,6$ unités gp ELISA soit corrélé à une protection à long terme).

Résultats :

- Réponse immunitaire chez les enfants âgés de 12 mois à 12 ans

Chez les 9610 sujets âgés de 12 mois à 12 ans qui ont reçu des doses allant de 1000 à 50 000 UFP, une séroconversion (qui correspond à un titre d'anticorps $\geq 0,6$ unité gp ELISA) a été observée chez 98 % et des titres d'anticorps ≥ 5 unités gp ELISA ont été observés chez environ 83 % de ces sujets.

Chez les sujets âgés de 12 à 23 mois, l'administration de VARIVAX (8000 UFP/dose ou 25000 UFP/dose) a induit, 6 semaines après la vaccination, des titres d'anticorps contre la varicelle ≥ 5 unités gp ELISA, chez 93 % des sujets vaccinés.

- Réponse immunitaire 6 semaines après vaccination. chez les sujets âgés de 13 ans et plus (par titre antigénique et lot de vaccin)

Taux de séroconversion (SC), Moyenne géométriques des titres d'Ac (MGT)
pourcentage de sujets avec des titres d'Ac ≥ 5 unités gpELISA,

Vaccin		Après 1 ^{ère} dose				Après 2 ^{ème} dose			
Titre antigénique UFP	Année du lot utilisé	N	SC (95%CI)	MGT (95% CI)	% >5 U gpELISA (95%CI)	N	SCR* (95%CI)	GMT (95% CI)	% > 5 U gpELISA (95%CI)
905	1987	166	74,1%	1,6	21,7%	140	98,6%	14,7	76,4%
950	1982-83	13	100%	3,7	30,8%	-			
1 000	1987	18	88,9%	5,1	44,4%	-			
1 140	1987	80	87,5%	3,8	42,5%	-			
1 145	1987	86	86,0%	3,9	47,7%	-			
1 155	1987	190	73,2%	1,7	29,5%	171	99,4%	14,9	79,5%
1 230	1987	183	78,7%	2,1	27,3%	168	100%	15,5	79,2%
1 460	1987	11	72,7%	4,5	63,6%	-			
1 625	1987	5	100%	3,1	40,0%				
2 925	1987	10	90,0%	2,6	30,0%				
3 010	1987 PROD	10	90,0%	3,6	50,0%				
3 265	1987 PROD	15	80,0%	2,2	33,3%				
3 315	1991 PROD	51	94,1%	5,4	45,1%	46	100%	34,4	89,1%
3 625	1991 PROD	45	93,3%	11,0	66,7%	36	97,2%	48,6	97,2%
9 000	1991 PROD	46	95,7%	5,3	54,3%	40	100%	54,0	97,5%
17 430	1982-83 RES	5	100%	10,7	80,0%	-			

* : ratio des séroconversions

Sur 934 sujets âgés de 13 ans et plus, les différents essais cliniques avec le vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) à des doses variant de 900 à 17 000 UFP, ont montré

- un taux de séroconversion (défini par un titre d'anticorps $\geq 0,6$ unité gp ELISA) observé après une dose de vaccin variant de 73% à 100 % selon les études
- une proportion des sujets avec des titres d'anticorps ≥ 5 unités gp ELISA qui a varié de 22% à 80 %.

Après deux doses de vaccin (601 sujets) contenant de 900 à 9 000 UFP, le taux de séroconversion a varié de 97 à 100 % selon les études et la proportion des sujets avec des titres d'anticorps ≥ 5 unités gp ELISA a varié de 76 à 98 %.

Il n'existe pas de données sur la réponse immunitaire de VARIVAX chez les personnes séro-négatives vis-à-vis de la varicelle âgées de plus de 65 ans.

- Début de la réponse immunitaire

Dans une étude chez des sujets âgés de 12 mois à 12 ans ayant reçu une dose de vaccin varicelleux (vivant) souche Oka/Merck) (872 à 8715 UFP), la cinétique de la réponse en anticorps a été évaluée par un test d'hémagglutination.

A 2 semaines, la séroconversion a été observée chez 91 % des sujets (32/35) ; et à 4 semaines chez 100 % des sujets (31/31).

- Durée de la réponse immunitaire

. Sujets âgés de 12 mois à 12 ans

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

- 99,1 % (3 092/3 120) des sujets à 1 an,
- 99,4 % (1 382/1 391) des sujets à 2 ans,
- 98,7 % (1 032/1 046) des sujets à 3 ans,
- 99,3 % (997/1 004) des sujets à 4 ans,
- 99,2 % (727/733) des sujets à 5 ans
- 100 % (432/432) à 6 ans

après la vaccination.

. Sujets âgés de 13 ans et plus

Dans les études cliniques ayant impliqué des sujets sains âgés de 13 ans et plus ayant reçu 2 doses de vaccin, des anticorps détectables contre la varicelle ($\geq 0,6$ unité gp ELISA) ont été présents chez :

- 97,9 % (568/580) à 1 an,
- 97,1 % (34/35) à 2 ans,
- 100% (144/144) à 3 ans,
- 97 % (98/101) à 4 ans,
- 97,5 % (78/80) à 5 ans
- 100 % (45/45) à 6 ans

après la vaccination.

Une augmentation du taux des anticorps a été observée chez les sujets vaccinés après exposition au virus sauvage de la varicelle, ce qui pourrait indiquer une persistance à long terme des anticorps après vaccination dans ces études.

La durée de la réponse immunitaire suite à l'administration du vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) en l'absence d'effet rappel naturel n'est pas connue.

La mémoire immunitaire a été démontrée par l'administration d'une dose de rappel du vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) 4 à 6 ans après la première vaccination chez 419 sujets âgés de 1 à 17 ans au moment de la primovaccination.

3.2 Efficacité protectrice

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

1. un essai en double aveugle contrôlé contre placebo sur une période de 2 ans (N=956 ; efficacité de 95 à 100 % ; formulation contenant 17 430 UFP).
2. l'évaluation de la protection contre la maladie après exposition au sein du foyer familial pendant une période d'observation de 7 à 9 ans (N=259 ; efficacité de 81 à 88 % ; formulation contenant 1 000-9 000 UFP), et
3. la comparaison sur 7 à 9 ans du nombre de varicelles chez les vaccinés par rapport aux données historiques datant de 1972 à 1978 (N=5404 ; efficacité de 83 à 94 % ; formulation contenant 1 000-9 000 UFP).

Sujets âgés de 12 mois à 12 ans

Dans un groupe de 9202 sujets âgés de 12 mois à 12 ans ayant reçu une dose de vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck), 1149 cas d'infection (survenant plus de 6 semaines après la vaccination) ont été observés sur une période de plus de 13 ans.

Sur les 1149 cas, 20 (1,7 %) ont été considérés comme sévères (nombre de lésions \geq 300, température buccale \geq 37,8°C). Ces données, comparées aux 36 % de cas d'infection sévère observés après infection par le virus sauvage chez les sujets contrôles non vaccinés (données historiques), correspondent à une baisse relative de 95 % des cas d'infection sévère.

Sujets âgés de 13 ans et plus

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

Le taux d'efficacité clinique a été de 80 à 100 %.

La compilation des études cliniques effectuées avec les formulations du vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) à des doses allant de 1 000 à 17 000 Unité Formant Plages (UFP) environ a montré que la plupart des sujets qui ont reçu le vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) et qui ont été exposés au virus sauvage de la varicelle avaient été totalement protégés ou avaient développé une forme bénigne de la maladie.

3.2. Effets indésirables

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo conduite chez 956 sujets sains âgés de 12 mois à 14 ans, dont 914 étaient séronégatifs vis-à-vis de la varicelle, les seuls événements indésirables observés à un taux significativement supérieur chez les vaccinés par rapport aux sujets ayant reçu le placebo, ont été : douleur (26,7 % contre 18,1 %) et rougeur (5,7 % contre 2,4 %) au point d'injection, et éruption de type varicelle en dehors du point d'injection (2,2 % contre 0,2 %).

Dans les études cliniques (5129 sujets), les événements indésirables suivants, reliés chronologiquement à la vaccination, ont été rapportés :

Sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans (une dose)

Très fréquents ($\geq 1/10$) :
fièvre.

Fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) :
infection respiratoire haute
irritabilité
éruption, éruption de type rougeole/rubéole, éruption de type varicelle
érythème, douleur/sensibilité, tuméfaction.

Les effets indésirables graves suivants, chronologiquement associés à la vaccination, ont été rapportés chez les sujets âgés de 12 mois à 12 ans après l'administration du vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) : diarrhées, convulsions fébriles, arthrite post-infectieuse, vomissements, fièvre.

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

Le lien de causalité n'a pas été évalué chez les sujets âgés de 13 ans et plus, à l'exception des effets indésirables graves. Cependant, parmi les études cliniques (1648 sujets), les effets suivants ont été chronologiquement associés à la vaccination :

Très fréquents ($\geq 1/10$) :
fièvre (température prise par voie orale) $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$; érythème, douleur et gonflement au site d'injection.

Fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) :
éruption type varicelle, généralisée.
éruption et prurit au site d'injection : éruption de type varicelle

3.3. Conclusion

Dans le dossier clinique, VARIVAX est immunogène, efficace chez les enfants âgés de 12 mois et plus et chez les adultes.

Les réactions locales à type de douleur, rougeur et éruption cutanée au point d'injection ont été fréquentes. Quelques effets indésirables graves chez les enfants 12 mois -12 ans : diarrhées, convulsions fébriles et vomissements ont été rapportés.

Le dossier clinique ne comporte pas d'étude sur la persistance des anticorps et la protection vaccinale au delà de 7 ans et l'influence de la vaccination sur l'incidence du zona.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

(dans les populations recommandées par le CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE France)

La varicelle est une maladie virale très contagieuse généralement bénigne chez les enfants au-delà d'un an.

La fréquence et la sévérité des complications sont variables en fonction de l'âge.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité protectrice / effets indésirables de cette spécialité est important.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Dans le cadre de la stratégie vaccinale recommandée par le conseil supérieur d'hygiène publique de France, le nombre d'évènements graves (décès, hospitalisations notamment) susceptibles d'être évités est limité.

VARIVAX ne répond que partiellement à un besoin actuellement non couvert. En effet, ce vaccin n'est pas recommandé dans des populations à risque de varicelle grave, susceptibles de tirer un bénéfice particulier d'une protection contre la varicelle.

La vaccination de l'entourage de la population à risque des personnes immunodéprimées, présente un bénéfice particulier en conférant à ces dernières une protection indirecte.

En conséquence, la spécialité VARIVAX a un impact de santé publique attendu faible.

Le niveau de service médical rendu par ce vaccin est important dans les populations recommandées par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France -Section des Maladies Transmissibles (19 mars 2004).

4.2. Amélioration du service médical rendu

De même que VARILRIX, VARIVAX est le seul vaccin actuellement indiqué dans la prévention de la varicelle. Cette vaccination a été récemment recommandée par le Conseil supérieur d'hygiène Publique de France dans une population délimitée.

Ce vaccin devrait contribuer,

- à réduire la transmission de la varicelle aux sujets à risque (notamment personnes immunodéprimées, nouveau-nés, nourrissons de moins d'un an) par la vaccination :

. des adultes immunocompétents sans antécédents de varicelle dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient avec éruption

. de l'ensemble des professionnels de santé, des professionnels en contact avec la petite enfance, des personnes en contact étroit avec des personnes immunodéprimées sans antécédents de varicelle (sérologie négative)

- à immuniser les enfants candidats à une greffe d'organe solide

Cependant la Commission souligne que dans le contexte actuel :

- les immunodéprimés, les enfants de moins d'un an, les femmes enceintes (à l'exception des professionnels de santé et de la petite enfance) qui représentent une population à risque de varicelle grave (formes graves de varicelle disséminée, complications infectieuses, foetopathies gravidiques-varicelles périnatales), ne peuvent pas être ciblés directement par la vaccination

- la vaccination généralisée des enfants à partir de l'âge de 12 mois ne peut être envisagée, compte tenu notamment, du taux de couverture incertain que représenterait ce vaccin monovalent non combiné à d'autres valences recommandées chez l'enfant et de sa durée de protection non connue au-delà de 7 ans

- l'efficacité sur le zona est peu documentée

En conséquence, la Commission estime que VARIVAX, en l'absence d'alternative, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie de prise en charge vaccinale de la varicelle des populations recommandées par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la vaccination contre la varicelle

(Séance du 19 mars 2004)

Considérant d'une part, d'après les données disponibles

- que la varicelle correspond à une primo-infection par le virus de la varicelle et du zona (VZV) et qu'elle résulte de l'exposition d'une personne non immune au virus VZV, lequel est essentiellement transmis par aérosols, le plus souvent sans contact direct avec le cas source,
- que l'incidence de la varicelle symptomatique estimée en France chaque année est d'environ 600 000 cas par an dont plus de 90% surviennent chez l'enfant entre 1 an et 14 ans^I,
- que les varicelles de l'enfant au delà de un an sont le plus souvent bénignes,
- que le nombre de complications sévères est évalué dans la littérature entre 0,6 et 26,7/10000 cas de varicelle selon l'âge et le type de complication^{II},
- que le nombre annuel des hospitalisations en France est de l'ordre de 3300 ; 92% des hospitalisations dues à la varicelle surviennent chez des patients n'ayant pas d'immunodépression connue ; 26% des hospitalisations s'observent chez les personnes de plus de 15 ans^{III},
- que le nombre annuel des décès dus à la varicelle en France est estimé à 20^{III} ; 70% des décès surviennent chez des patients n'ayant pas d'immunodépression connue ; 69% des décès dus à la varicelle surviennent chez les personnes de plus de 15 ans^{III},

- que la létalité varie avec l'âge : de l'ordre de 7 par million de cas entre 1 an et 14 ans^{III}, elle est par comparaison avec cette tranche d'âge, en moyenne multipliée par 8 chez l'enfant de moins de 1 an^{III}, comme chez les 15-24 ans, multipliée par 15 chez les 25-34 ans, par 34 chez les 35-44 ans et par 183 chez les 45-64 ans, du fait le plus souvent de pneumopathies varicelleuses^{III} au delà de l'âge de 15 ans,
- que chez la femme enceinte la varicelle expose au risque de complications fœtales (durant les cinq premiers mois de la grossesse) ou périnatales^{IV V}, l'estimation en France du nombre de varicelles pergravidés est de l'ordre de 500 cas par an^{VI VII}, induisant de 10 à 14 fœtopathies par an,
- que toute forme d'immunodépression expose à des formes graves avec varicelle disséminée,
- que chez le grand enfant et l'adulte la notion d'antécédent de varicelle est valide et est confirmée par plusieurs études séroépidémiologiques dans lesquelles sa valeur prédictive positive est de 97%-99%^{VIII},
- que dans les épidémies nosocomiales, le VZV est introduit dans l'hôpital par des personnes en phase d'incubation de varicelle^{IX} : les patients, les visiteurs, mais aussi le personnel hospitalier dans un certain nombre de cas,
- que 1 à 2% du personnel de santé en France n'est pas immunisé contre la varicelle et peut donc contracter des formes graves et être source d'infections nosocomiales^{IX},
- que les immunoglobulines hyperimmunes anti-VZV ne sont pas facilement accessibles (ATU) et qu'elles ne confèrent qu'une protection transitoire et partielle^X,

Considérant d'autre part

- que le vaccin contre la varicelle, vivant atténué contenant la souche OKA, est disponible, actuellement sous forme non combinée,
- que le taux de séroconversion post-vaccinal est supérieur à 90% chez l'enfant de 9 mois-1 an jusqu'à 13 ans après une injection^{XI XII XIII XIV XV XVI XVII XVIII} et chez l'adolescent à partir de 13 ans et l'adulte après 2 injections^{XI XIX},
- que l'efficacité en terme de prévention des varicelles chez l'enfant, dans les études contrôlées, est d'au moins 85 % avec un recul de 2 à 4 ans, prévenant les formes graves dans 95% des cas^{XI XII XIII},
- que ce niveau d'efficacité est confirmé dans les études sur le terrain pour les formes graves ou sévères^{XX XXI XXII XXIII XXIV XV XVI},
- que la persistance des anticorps a été estimée à au moins 7 ans^{XII}, mais que l'exposition au virus sauvage circulant peut être en partie responsable du maintien de l'immunité,
- que l'efficacité du vaccin sur le zona est peu documentée,
- que d'après les données de tolérance, un rash au site d'injection survient dans 1 à 4% des cas et un rash généralisé dans 1 à 6% des cas^{XI XVII},
- que le risque de transmission de la souche vaccinale après vaccination est possible mais rare^{XII XVIII},
- que l'administration concomitante des vaccins contre la varicelle est possible avec les vaccins combinés rougeole, oreillons, rubéole, avec le vaccin combiné diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire (données concernant le vaccin Varilrix), avec les vaccins combinés diphtérie, tétanos, coqueluche à germes entiers, *Haemophilus influenzae* b, hépatite B (données concernant le vaccin Varivax),
- que le vaccin, administré dans les 72 heures qui suivent un contact avec un patient source, est efficace pour prévenir les varicelles post-exposition chez les sujets non-immuns dans plus de 90 % des cas^{XXVII},
- que les données disponibles sur l'utilisation du vaccin dans toute forme d'immunodépression sont limitées,

- que des études indiquent que chez les enfants receveurs de greffes d'organe solide non immuns, notamment avant l'âge de 6 ans, le vaccin pratiqué dans les 6 mois précédant la greffe au moyen de 2 doses à un mois d'intervalle présente une efficacité satisfaisante (efficacité immunologique persistant après la greffe)^{xxviii xxix}, ce qui n'est pas le cas pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques^{xxx} à la suite desquelles il est contre-indiqué.

Considérant également que les analyses effectuées par l'InVS, prenant en compte l'impact épidémiologique et le coût par décès évité de différentes options vaccinales ont montré que:

- Concernant les stratégies de vaccination de cohorte :
 - la vaccination systématique de tous les enfants au delà de 10 ans, sans interrogatoire préalable sur leurs antécédents de varicelle, évite un plus grand nombre de cas que la stratégie consistant à vacciner uniquement les enfants de plus de 10 ans sans histoire clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse mais présente un ratio coût/décès évités très élevé,
 - la vaccination des sujets sans histoire clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse effectuée à 11 ans a un impact épidémiologique et un ratio coût/efficacité meilleur que la vaccination effectuée à 18 ans selon la même stratégie,
 - le nombre de cas et de décès évités et dans une moindre mesure le ratio coût/décès évité pour une vaccination effectuée à 11 ans, chez les sujets sans histoire clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse, sont proches, que la vaccination soit ou non précédée d'une recherche sérologique d'anticorps anti-varicelleux,
 - l'impact épidémiologique reste peu important même pour les stratégies d'impact maximum, puisqu'au mieux, la vaccination d'une cohorte éviterait, quand la cohorte atteindrait l'âge de 80 ans, 52 000 cas, 487 hospitalisations, 73 complications sévères et 7 décès. Plus de 15 ans de vaccination des enfants de 11 ans seraient nécessaires avant d'éviter en moyenne un décès, 30 complications sévères et 30.000 cas dans l'année.
- Concernant l'intérêt de la sérologie avant vaccination, les stratégies de vaccination à partir de l'âge de 18 ans, avec ou sans sérologie préalable, des sujets sans histoire clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse, ont un impact épidémiologique très proches alors que le ratio coût/décès évité est en faveur d'une vaccination précédée d'une sérologie.
- Concernant l'âge où une vaccination post-exposition peut-être proposée, le taux d'hospitalisation dans le groupe d'âge des 10-14 ans est identique à celui du groupe d'âge des 15-19 ans (0,187/1000 sujets réceptifs) mais s'élève ensuite dans le groupe d'âge des 20-24 ans (0,332/1000 sujets réceptifs).

Considérant au sujet d'une vaccination généralisée des enfants à partir de l'âge de 12 mois,

- qu'un taux de couverture supérieur ou égal à 90% serait nécessaire pour éviter le déplacement épidémiologique des cas de varicelle vers l'adolescent et l'âge adulte,
- que dans le contexte actuel en France, le taux de couverture vaccinale risquerait d'être inférieur à 90%, notamment en l'absence de combinaison avec le vaccin dirigé contre rougeole-oreillons-rubéole, vaccin pour lequel ce taux de couverture n'est pas atteint à 24 mois,
- qu'une vaccination à partir de 12 mois avec une seule dose risque de ne pas conférer une immunité définitive,
- et qu'au total la vaccination généralisée des enfants à partir de l'âge de 12 mois risquerait à terme de favoriser une augmentation du nombre de cas chez les adolescents et les adultes et donc une augmentation du nombre de formes graves ; et la survenue de zones chez les sujets âgés.

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 (immuno-déprimés, gynéco-obstétrique, néo-natologie, 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 6 mois précédant une greffe d'organe solide chez les enfants candidats receveurs sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, avec 2 doses à un mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe
- souhaite que soient développées :
 - l'étude de la problématique des varicelles néonatales et congénitales, incluant des études épidémiologiques, ainsi que la question des infections maternofoetales évitables par la vaccination,
 - des études sur la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins contre la varicelle chez certains groupes de patients (notamment les enfants) immunodéprimés, leucémiques, cancéreux, etc...
 - des études prospectives portant sur la persistance des anticorps anti-VZV et sur la protection vaccinale sur une durée supérieure à 7 ans, notamment après une seule dose, avec les différents types de vaccins, <http://www.u444.jussieu.fr/sentiweb> (Niveau 4)
 - des techniques de biologie moléculaire par les laboratoires de virologie afin de pouvoir distinguer les souches de VZV sauvages et vaccinales,
 - une surveillance des zonas, étude préliminaire indispensable afin d'apprécier l'influence de la vaccination varicelle sur la fréquence et l'âge d'apparition des zonas (chez les vaccinés et les non vaccinés).

Références bibliographiques :

* Les références bibliographiques sont classées en niveau de preuve scientifique (Recommandations professionnelles ANAES 2000) :

Niveau 1 : Essais comparatifs randomisés de forte puissance, Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, Analyse de décision basée sur des études bien menées.

Niveau 2: Essais comparatifs randomisés de faible puissance, Études comparatives non randomisées bien menées, Études de cohorte.

Niveau 3 : Études cas-témoin.

Niveau 4 : Études comparatives comportant des biais importants, Études rétrospectives, Séries de cas, Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

¹ Réseau Sentinelles. <http://www.u444.jussieu.fr/sentiweb> (Niveau 4)*

- ^{II} Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Population bases studies of Varicella complications. *Pediatrics* 1986;78 (suppl): 723-727
- ^{III} Boëlle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect* 2002 ;129 : 599-606 (Niveau 4)
- ^{IV} Enders G et coll. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994 ; 343 : 1547-1550
- ^V Harger JH et coll. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women *Obstet Gynecol* 2002 ; 100 (2) : 260-265
- ^{VI} Fillet AM, Lebon P. Virus de la varicelle et du zona. In « Les virus transmissibles de la mère à l'enfant ». F. Denis. Ed John Libbey Eurotext. Montrouge 1999, p 252-269.
- ^{VII} Mirlesse V, Lebon P. Varicelle et grossesse. In « Infections virales et toxoplasmose materno-fœtales ». L. Grangeot-Kéros, F. Audibert. ED. Elsevier Paris 2001, p 73-85
- ^{VIII} CDC. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45(RR-11):1-36 ,
- ^{IX} Touche S, Fessard C, Carquin J. et al. Rubéole et varicelle : statuts immunitaires et données des carnets de santé de 1 806 adultes en milieu de soin. *Concours Médical* 1999 ; 121(11) :823-30 (Niveau 4)
- ^X CDC. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45(RR-11):1-36
- ^{XI} Perry CM, Bryson HM. Oka/Merck Varicella Vaccine: A review of its immunogenicity and protective efficacy against varicella. *Clin Immunother* 1995; 4 (5): 396-416 (Revue)*
- ^{XII} Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ. Live attenuated varicella virus vaccine. *N Engl J Med* 1984;310(22):1409-15. (Niveau 1)
- ^{XIII} Kuter JB, Weibel RE, Guess HA. Oka/Merk varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* 1991; 9: 643-647 (Niveau 2)*
- ^{XIV} Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996;174(suppl 3):S330-4 (Niveau 1)*
- ^{XV} Ramkisson A, Coovadia HM, Jugnundan IE et al. Immunogenicity and safety of a live. attenuated varicella vaccine in healthy Indian aged 9-24 months. *S Af Med J* 1995; 85(12):1295-3 (Niveau 2)*
- ^{XVI} Tan AYS, Connett CJ, Connett GJ et al. Use of a reformulated Oka strain varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *Eur J Pediatr* 1996 ; 155:706-711 (Niveau 2)*
- ^{XVII} Meurice F, De Bouver JL, Vandevoorde D et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996;174(suppl 3):S324-9 (Revue)*
- ^{XVIII} LaRussa P, Steinberg S, Meurice F, Transmission of vaccine strain VZV from a healthy adult with vaccine-associated rash to susceptible household contacts. *J Infect Dis* 1997;176 :1072-5 (Niveau 4)*
- ^{XX} Kuter BJ, Ngai A., Patterson CM et al.. Safety, tolerability and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults. *Vaccine* 1995;13:967-972 (Niveau 2)*
- ^{XX} Galil K, Lee B, Strine T et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med*, 2002; 347(24):1909-15 (Niveau 4)*
- ^{XXI} Izurieta HS, Strebel PM, Black PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA* 1997 ;278 :1495-9 (Niveau 4)
- ^{XXII} Buchholz U, Moolenaar R, Peterson C, Mascola L.. Varicella outbreaks after vaccine licensure: should they make you chicken. *Pediatrics* 1999;104:561-3 (Niveau 4)*
- ^{XXIII} Clements DA, Moreira SP, Coplan PM et al. Postlicensure study of varicella vaccine in a day-care setting. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1047-50 (Niveau 4)*
- ^{XXIV} Vasquez M, LaRussa PS, Gershon AA et al. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med*, 2001; 344 :955-60 (Niveau 4)
- ^{XXV} Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P et al. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis* 2002;186:102-5 (Niveau 4)

- ^{xxvi} Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J et al. An outbreak of varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. *Clin Infect Dis* 2002;35:102-4 (Niveau 4)
- ^{xxvii} Watson B. et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics* 2000 ; 105 :84-8 (Niveau 4)
- ^{xxviii} Kano H et al. Efficacy and safety of immunization for pre- and post-liver transplant children. *Transplantation* 2002 ; 27, 74 4 543-50
- ^{xxix} Furth et al. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 1 : 33-8
- ^{xxx} Sullivan KM. Preventing opportunistic infections after HSCT : The CDC and prevention, Infectious Diseases Society of America, American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines. *Hematology* 2001 ; 392-421

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

4.4. Population cible

Les populations cibles, définies par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (séance du 19 mars 2004) doivent prendre en compte :

1-Tous les ans

Vaccination post-exposition des sujets adultes immunocompétents sans antécédent de varicelle suivant une exposition à un patient avec éruption :

Cette population est estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- selon l'enquête emplois INSEE-2002 il y aurait en France :
 - 3 043 744 ménages avec 1 enfant de moins de 12 ans,
 - 1 936 410 ménages avec 2 enfants de moins de 12 ans,
 - 501 130 ménages avec 3 enfants de moins de 12 ans,
 - 93 984 ménages avec au moins 4 enfants de moins de 12 ans.
- un ménage comprend en moyenne, outre les enfants, 2 adultes avec ou sans antécédent de varicelle (hypothèse).
- les adultes ayant des enfants âgés de moins de 12 ans appartiennent à la classe d'âge 35-40 ans (hypothèse).
- le pourcentage d'individu âgés de 35-40 ans sans antécédent de varicelle est estimé à 3,4% (IC : 1,5% à 5,3%) (T. Hanslik et al./Vaccine 21 (2003) 3614-3622).
- le taux d'incidence de la varicelle chez les enfants de moins de 12 ans est d'environ 4,9% (extrapolation à partir des données de T. Hanslik et al./Vaccine 21 (2003) 3614-3622).

Selon ces données, le nombre d'adultes immunocompétents sans antécédent de varicelle susceptible de recevoir une vaccination en post-exposition serait de l'ordre de **30 000 sujets (IC :13 000 à 46 000 sujets)**.

La vaccination à l'entrée en première année des études médicales et paramédicales aux étudiants sans antécédent de varicelle :

Cette population est estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- 164 000 étudiants⁽¹⁾ en première année d'études médicales et paramédicales en 2001-2002 selon le rapport de la Commission Pédagogique Nationale de la Première Année des Etudes de Santé du 20 juillet 2003 (rapport Debouzie 2003). Cette estimation ne prend pas en compte les aide-soignants, les étudiants masseur-kinésithérapeutes, les puéricultrices et auxiliaires de puériculture.
- 12 528 diplômes d'aide-soignant, 1 559 diplômes de masseur-kinésithérapeute, 828 diplômes de puéricultrice, 2 227 diplômes d'auxiliaire de puériculture ont été délivrés en 2000 (DREES).
- ces étudiants appartiennent à la tranche d'âge 20-25 ans (hypothèse).
- le pourcentage d'individus âgés de 20-25 ans sans antécédent de varicelle est estimé à 8,4% (IC :6,6%-10,2%) (T. Hanslik et al./Vaccine 21 (2003) 3614-3622).

Selon ces données, le nombre total d'étudiants en première année d'étude médicales et paramédicales serait de l'ordre de 180 000 dont **15 000 sujets (IC :12 000-18 500 sujets)** susceptibles d'être vaccinés contre la varicelle.

Vaccination pour tout professionnel en contact étroit avec la petite enfance sans antécédent de varicelle :

Cette population est estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- 20 735 emplois de professeurs des écoles seront pourvus en 2004 (Ministère de la jeunesse, de l'éducation et de la recherche, B.O. n°7 du 12 février 2004).
- 20 000 agréments assistante maternelle ont été délivrés entre 1998 et 1999 (DREES, « Les assistantes maternelles ». Etudes et Résultats. 2001 N°127)
- le pourcentage d'individu âgés de 35-40 ans sans antécédent de varicelle est estimé à 3,4% (IC : 1,5% à 5,3%) (T. Hanslik et al./Vaccine 21 (2003) 3614-3622).
- les nouveaux professeurs des écoles appartiennent à la tranche d'âge 25-30 ans (hypothèse).
- les nouvelles assistantes maternelles appartiennent à la tranche d'âge 35-40 ans (hypothèse).
- le pourcentage d'individus âgés de 25-30 ans sans antécédent de varicelle est estimé à 6,9% (IC :5,0%-8,7%) (T. Hanslik et al./Vaccine 21 (2003) 3614-3622).
- le pourcentage d'individus âgés de 35-40 ans sans antécédent de varicelle est estimé à 3,4% (IC :1,5%-5,3%) (T. Hanslik et al./Vaccine 21 (2003) 3614-3622).

Selon ces données :

- le nombre de professeurs des écoles susceptibles d'être vaccinés contre la varicelle chaque année serait de l'ordre de 1400 sujets (IC : 1 000 à 1800 sujets) ;
- le nombre d'assistantes maternelles susceptibles d'être vaccinées contre la varicelle chaque année serait de l'ordre de 700 sujets (IC : 300 à 1000 sujets) ;

⁽¹⁾ médecins, pharmaciens, chirurgien-dentistes, sage-femmes, infirmiers, ergothérapeutes, psychomotriciens, orthophoniste, pédicure-podologues, manipulateurs en électroradiologie.

Au total, **2 100 (IC : 1 300 à 2 800)** professionnels en contact avec la petite enfance sont susceptibles d'être vaccinés chaque année.

Vaccination des personnes sans antécédent de varicelle en contact étroit avec des personnes immunodéprimées :

On ne dispose pas de données sur le nombre de cas incident d'immunodéprimés en France. Les seules données disponibles concernent les cas incidents de SIDA déclarés et de greffes d'organe solide soit au total 5 080 patients immunodéprimés :

- 1 600 nouveaux cas de SIDA déclarés en France en 2001 (INVS).
- 3 480 sujets receveurs d'une greffe d'organes en 2002 (Bilan 2002 de l'Etablissement Français des greffes).

Dans l'hypothèse où :

- l'entourage d'un individu immunodéprimé comprend de 2 à 5 personnes
- le pourcentage d'individu sans antécédent de varicelle est égal à celui observé chez les 35-40 ans soit 3,4% (IC : 1,5%-5,3%) (T. Hanslik et al./Vaccine 21 (2003) 3614-3622
- le nombre de personnes sans antécédent de varicelle en contact étroit avec des personnes immunodéprimées serait de l'ordre de **150 à 1 300**.

En raison du manque de données épidémiologiques concernant les immunodéprimés, cette population cible est vraisemblablement très sous-estimée.

Enfant candidat receveur à une greffe d'organe solide sans antécédent de varicelle :

Selon l'Etablissement Français des Greffes **150** enfants de moins de 16 ans ont bénéficié d'une greffe d'organe solide en France en 2002.

Au total, la population cible susceptible d'être vaccinée tous les ans serait de l'ordre de **48 500 sujets (IC : 26 500 à 69 000 sujets)**.

Cette population cible peut être surestimée dans la mesure où, en ce qui concerne la sous-population des étudiants sans antécédent de varicelle entrant en première année d'études médicales et paramédicales, tous ne sont pas destinés à exercer une profession de santé.

En conséquence, toute chose égale par ailleurs, si l'on ne retient que les étudiants inscrits en 2^{ème} année d'études médicales et paramédicales, c'est à dire environ 53 000 étudiants, la population cible susceptible d'être vaccinée tous les ans serait au total de l'ordre de **38 000 sujets (IC : 18 000 à 56 000 sujets)**.

2-En rattrapage essentiellement les premières années de commercialisation

Vaccination du personnel de santé sans antécédent de varicelle :

Cette population est estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- 900 000⁽²⁾ personnes travaillent dans le secteur de la santé en France (rapport Debouzie 2003). Cette estimation ne prend pas en compte les aide-soignants, les puéricultrices et les auxiliaires puériculture.
- 330 000 aide-soignants exerçaient en France en 2002 (www.sante.gouv.fr).
- 11 095 puéricultrices et 60 000 auxiliaires de puéricultures exerçaient en France en 2000 (rapport « les métiers de la petite enfance dans les structures d'accueil collectif » (www.social.gouv.fr)).
- 1 à 2% du personnel de santé en France n'est pas immunisé contre la varicelle d'après l'avis du CSHPF Section Maladies Transmissibles relatif à la vaccination contre la varicelle.

Selon ces données, le nombre total de personnes exerçant dans le secteur de la santé serait d'environ 1 300 000 dont **13 000 à 26 000** sujets seraient susceptibles d'être vaccinés contre la varicelle.

Professionnels en contact avec la petite enfance sans antécédent de varicelle : ⁽³⁾

Cette population est estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- 316 150 enseignants du premier cycle (maternelle et primaire) selon l'INSEE.
- 400 000 assistantes maternelles en 2001 selon la DREES (« Les assistantes maternelles ». Etudes et Résultats. 2001 N°127).
- 9 000 éducateurs de jeunes enfants en 2001 d'après le rapport « les métiers de la petite enfance dans les structures d'accueil collectif » (www.social.gouv.fr).
- les professionnels de la petite enfance appartiennent à la classe d'âge 35-40 ans (hypothèse).
- le pourcentage d'individus âgés de 35-40 ans sans antécédent de varicelle est estimé à 3,4% (1,5%-5,3%) (T. Hanslik et al./Vaccine 21 (2003) 3614-3622).

Selon ces données, le nombre total de personnes exerçant un métier en contact avec la petite enfance en France serait de l'ordre de 725 000 individus dont **24 650 (IC :10 875 à 38 425)** seraient susceptibles d'être vaccinées contre la varicelle.

Vaccination des personnes sans antécédent de varicelle en contact étroit avec des personnes immunodéprimées : (prévalence)

On ne dispose pas de données sur la prévalence des sujets immunodéprimés en France autres que les cas de SIDA déclarés:

- 24000 à 26000 personnes vivantes atteinte de SIDA en France en 2002 (www.sante.gouv.fr)
- l'entourage d'un individu immunodéprimé comprend de 2 à 5 personnes (hypothèse).

⁽²⁾ médecins, pharmaciens, chirurgien-dentistes, sage-femmes, infirmiers, masseur-kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes, orthoptistes, audioprothésiste, opticien-lunetiers, diététiciens, pédicure-podologues, manipulateur en électroradiologies et techniciens en analyse biomédicale.

⁽³⁾ les puéricultrices et auxiliaires puéricultures ont été comptabilisés dans les professionnels de santé

- le pourcentage d'individu âgés de 35-40 ans sans antécédent de varicelle est estimé à 3,4 (1,5-5,3) (T. Hanslik et al./Vaccine 21 (2003) 3614-3622).

Selon ces données, **720 à 2756** personnes sans antécédents de varicelle en contact étroit avec des personnes immunodéprimées sont susceptibles d'être vaccinés.

En raison du manque de données épidémiologiques concernant les immunodéprimés, cette population cible est vraisemblablement très sous-estimée.

Au total, la population cible susceptible d'être vaccinée pendant les premières années de commercialisation serait de l'ordre de **47 000 sujets (IC : 25 000 à 67 000 sujets)**.

4.5. Recommandation de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les populations recommandées par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France -Section des Maladies Transmissibles (19 mars 2004) et selon la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %